

Aus der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
der Universität Würzburg

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

**Arzneimittelinteraktionen zwischen Lithium und
Diuretika, ACE-Hemmern, AT1-Rezeptor-Antagonisten sowie
nicht-steroidalen Antirheumatika**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Susanne Treiber
aus Würzburg

Würzburg, Oktober 2019

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Psych. Stefan Unterecker

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Antje Gohla

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2020

Die Promovendin ist Ärztin

Inhalt

1. Einleitung.....	1
1.1. Hinführung	1
1.2. Behandlung mit Lithium in der Psychiatrie	4
1.3. Pharmaka mit Interaktionspotential – Diuretika, ACE-Inhibitoren, AT1-Rezeptor-Antagonisten und nicht-steroidale Antirheumatika	7
1.3.1. Aufbau und Funktion des Nephrons als Angriffspunkt der Diuretika	8
1.3.2. Das Angiotensin-Aldosteron-System als Angriffspunkt der ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten	8
1.3.3. Der Arachidonsäurestoffwechsel als Angriffspunkt der nicht-steroidalen Antirheumatika	9
1.3.4. Pharmakodynamische Daten, Indikationen und Kontraindikationen der untersuchten Pharmaka	10
1.3.4.1. Diuretika	10
1.3.4.2. ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten	11
1.3.4.3. Nicht-Opioid-Analgetika	12
1.3.5. Neben- und Wechselwirkungen im Kontext einer Lithiumtherapie	13
1.4. Hypothesen	15
2. Material und Methoden.....	16
2.1. Datenerfassung	16
2.2. Laborchemisches Analyseprozedere und Referenzbereiche	16
2.3. Einschlusskriterien	17
2.4. Charakterisierung der Stichproben	18
2.4.1. Patientenstichprobe des allgemeinen, deskriptiv-analytischen Teils	18
2.4.2. Patientenstichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l	20
2.5. Übersicht über die untersuchten Pharmaka	21
2.5.1. Patientenstichprobe des allgemeinen, deskriptiv-analytischen Teils	21
2.5.2. Patientenstichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l	25
2.6. Datenanalyse	28
3. Ergebnisse.....	31
3.1. Untersuchungen an der Patientenstichprobe des allgemeinen, deskriptiv- analytischen Teils	31
3.1.1. Charakterisierung der Patientenstichprobe	31

3.1.2. Untersuchungen auf mögliche Confounder	32
3.1.3. Effekt von Diuretika, ACE-Hemmern, AT1-Rezeptor-Antagonisten und nicht-steroidalen Antirheumatika ohne Differenzierung nach Art und Anzahl der Komedikation	32
3.1.4. Effekt einer Monotherapie mit einem Diuretikum, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonisten oder einem nicht-steroidalen Anti- rheumatikum auf den Lithiumspiegel	36
3.1.4.1. Effekt einer Monotherapie mit einem Diuretikum	36
3.1.4.2. Effekt einer Monotherapie mit einem ACE-Hemmer oder AT1- Rezeptor-Inhibitor	37
3.1.4.3. Effekt einer Monotherapie mit einem nicht-steroidalen Anti- rheumatikum	38
3.1.4.4. Vergleich der Effekte einer Monotherapie mit den untersuchten pharmakologischen Gruppen auf den Lithiumspiegel	40
3.1.5. Effekt einer Kombination mehrerer Pharmaka aus der Gruppe der Diuretika, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten, nicht- steroidalen Antirheumatika oder Allopurinol	40
3.1.5.1. Effekt einer Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktions- potential ohne Differenzierung nach Medikamentenzahl	41
3.1.5.2. Effekt einer Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktions- potential mit Differenzierung nach der Medikamentenzahl	44
3.2. Untersuchungen an einer Patientenstichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l	47
3.2.1. Charakterisierung der Patientenstichprobe	47
3.2.2. Vergleich der Patientenstichproben mit Lithiumspiegeln von $< 1,3$ und $\geq 1,3$ mmol/l	48
4. Diskussion.....	50
4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse	50
4.2. Diskussion der Methoden	52
4.2.1. Diskussion der Einschlusskriterien	52
4.2.2. Diskussion der untersuchten Variablen und möglicher Fehlerquellen	53
4.2.3. Diskussion der Testverfahren	54
4.2.4. Diskussion der Stichprobengrößen	55
4.2.5. Vorzüge und Limitationen des Studiendesigns	57
4.3. Diskussion der Ergebnisse	58

4.3.1. Effekt von Diuretika, ACE-Hemmern, AT1-Rezeptor-Antagonisten und nicht-steroidalen Antirheumatika ohne Differenzierung nach Art und Anzahl der Komedikation	58
4.3.2. Effekt einer Monotherapie mit einem Diuretikum	62
4.3.3. Effekt einer Monotherapie mit einem ACE-Hemmer oder AT1- Rezeptor-Inhibitor	64
4.3.4. Effekt einer Monotherapie mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum	68
4.3.5. Vergleich des Interaktionsrisikos der einzelnen pharmakologischen Gruppen	71
4.3.6. Effekt von Allopurinol	72
4.3.7. Effekt einer Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential ohne Differenzierung nach der Medikamentenzahl	73
4.3.8. Effekt einer Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential mit Differenzierung nach der Medikamentenzahl	75
4.3.9. Vergleich der Stichproben mit Lithiumserumspiegeln von < 1,3 und ≥ 1,3 mmol/l	78
4.4. Ausblick	87
5. Zusammenfassung.....	90
6. Anhang.....	93
6.1. Literaturverzeichnis	93
6.2. Abkürzungsverzeichnis	101
6.3. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	102
6.3.1. Abbildungsverzeichnis	102
6.3.2. Tabellenverzeichnis	102
6.4. Tabellenanhang	105
Danksagung	

1. Einleitung

1.1. Hinführung

Affektive Erkrankungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Diese werden in den Kapiteln F30 bis F34 der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD(-10), aufgeführt. Die Lebenszeitprävalenz der unipolaren Depression liegt bei 16–20 %. Für die Bipolar-I- und -II-Störung wird eine Lebenszeitprävalenz von 1 % angegeben. Unter Berücksichtigung der Bipolar-spektrumerkrankungen wird für die bipolare Störung gar eine Prävalenz von ca. 5 % angenommen.^{1,2} Insbesondere bei früher Manifestation und rezidivierendem Verlauf haben sowohl die depressive Störung als auch die bipolar-affektive Störungen einen erheblichen negativen Effekt auf die soziale Funktionsfähigkeit und Integration der Betroffenen.^{1,2,3,4,5}

Lithium ist nach wie vor der Goldstandard in der Behandlung der bipolar-affektiven Störung und kommt auch bei schweren depressiven Episoden mit der Indikation der Augmentation und der Rezidivprophylaxe zum Einsatz.^{6,7,8} Die therapeutische Breite von Lithium ist jedoch gering. Bei zu hohen Serumspiegeln kann es zu schweren Nebenwirkungen bis hin zu Intoxikationen mit potentiell letalem Verlauf kommen.^{9,10} Da Lithium nahezu ausschließlich renal eliminiert wird, sind eine ausreichende renale Clearance mit regelmäßigen Verlaufskontrollen des Lithiumspiegels und der Nierenfunktion – und gegebenenfalls Dosisanpassungen – Voraussetzungen für eine sichere Therapie. Besonderer Berücksichtigung bedarf dabei, dass eine Vielzahl von Medikamenten einen Einfluss auf die Lithium-Clearance nehmen können.^{6,11,12,13,14} Zu diesen zählen Diuretika^{15,16,17,18,19,20}, Antihypertensiva aus der Gruppe der Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Hemmer)^{21,22,23,24} und Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten (AT1-Rezeptor-Antagonisten)^{25,26,27,28,29,30} sowie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID).^{31,32,33,34}

Eine Lithiumtherapie hat üblicherweise einen langfristigen Behandlungsansatz. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt jedoch oftmals die Anzahl somatischer Komorbiditäten zu. Folglich erhalten diese Lithiumpatienten eine Vielzahl weiterer Pharmaka, unter denen sich nicht selten auch Vertreter oben genannter Arzneimittelklassen finden, da

diese zu den Standardtherapeutika einiger der wichtigsten „Volkskrankheiten“ unserer Zeit gehören.

Zu den wohl bedeutendsten Zivilisationskrankheiten sind die Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu rechnen. In Deutschland sind kardiovaskuläre Erkrankungen für etwa 40 % aller Sterbefälle im Erwachsenenalter verantwortlich und stehen somit an der Spitze der Todesursachenstatistik.^{35,36,37} Zu den wichtigsten Risikofaktoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen neben dem Rauchen, die Adipositas, die arterielle Hypertonie, Dyslipidämien und Störungen der Glukosetoleranz, wobei eine Kombination aus letzteren vier Risikofaktoren auch als metabolisches Syndrom bezeichnet wird.³⁸ Gerade Patienten mit affektiven Störungen weisen ein erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom sowie kardio- und zerebrovaskuläre Folgeerkrankungen auf, was u.a. auf ein oftmals wenig gesundheitsbewusstes Verhalten der Betroffenen zurückzuführen ist.^{2,3,39,40} Die genannten Risikofaktoren können jedoch durch einen gesunden Lebensstil sowie eine adäquate medikamentöse Therapie beeinflusst werden. Pharmaka aus der Gruppe der Diuretika, ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten zählen hier zu den am häufigsten rezeptierten Medikamenten. Im Arzneimittelreport der BARMER GEK von 2015 wurde Ramipril als das meistrezeptierte Pharmakon aufgeführt. Ebenfalls in der Top-20-Liste der am häufigsten verordneten Medikamente fanden sich der ACE-Hemmer Enalapril, die AT1-Rezeptor-Antagonisten Candesartan und Valsartan sowie die Diuretika Torasemid und HCT.⁴¹

Bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom sind oftmals auch erhöhte Harnsäurewerte nachweisbar.³⁹ Allopurinol kommt bei der Behandlung der Hyperurikämie zur Anwendung. Von einigen Autoren wird zudem ein adjuvanter Einsatz bei Patienten mit bipolarer Störung zusammen mit Lithium diskutiert, da ein Zusammenhang zwischen Manien und pathologischen Veränderungen des Purinstoffwechsels vermutet wird.^{42,43}

Auch die Komorbidität zwischen affektiven Störungen und Schmerzsyndromen ist hoch. Rücken-, Kopf- und Nackenschmerz nahmen in der Top-10-Liste der Erkrankungen, welche in Deutschland bei den Betroffenen zu den stärksten Beeinträchtigungen führen, im 10-Jahres-Intervall konstant die ersten drei Spitzenplätze ein und stellen eine der häufigsten Gründe für Arztbesuche und Krankenschreibungen dar. Somit sind auch Schmerzsyndrome „Volkskrankheiten“ mit hoher sozioökonomischer Relevanz.³⁷ Bei

Schmerzen greifen die Betroffenen häufig auch ohne vorausgegangene ärztliche Konsultation zu Analgetika, da eine Vielzahl derselben frei verkäuflich ist. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich auch das NSAID Ibuprofen in der Top-20-Liste der BARMER GEK von 2015 wiederfindet.⁴¹ Dabei ist sich der Patient des potentiellen Interaktionsrisikos mit Lithium nicht immer bewusst. Auch bei den Arztkontakten wird viel zu selten eine regelmäßige aktuelle Medikamentenanamnese bei Lithiumpatienten erhoben und auch vermeintlich „harmlose“ – da nicht rezeptpflichtige – Schmerzmittel aus der Gruppe der NSAID erfragt.

Obschon für zahlreiche Medikamente Interaktionen mit Lithium beschrieben wurden und auch der Interaktionsmechanismus – zumindest teilweise – bekannt ist, ist die wissenschaftliche Evidenz für das Interaktionspotenzial bestimmter Medikamentengruppen bzw. gar einzelner Präparate noch immer unzureichend.^{11,44} Die Ergebnisse einiger Studien bezüglich eines klinisch und statistisch relevanten Anstiegs des Lithiumspiegels unter ACE-Hemmern und Schleifendiuretika fielen teils widersprüchlich aus.^{11,12,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57} Auch die Risikobeurteilung von Thiaziddiuretika variiert erheblich, und reicht von der Einschätzung als die Diuretikagruppe mit dem höchsten Interaktionspotential bis hin zur probaten Therapieoption des nephrogenen Diabetes insipidus, der als Nebenwirkung einer Lithiumtherapie auftreten kann.^{11,12,17,45–48,58,59,60} Zwar finden sich Fallberichte, welche auf ein Interaktionspotential von AT1-Rezeptor-Antagonisten hinweisen – an konkreten Studien zur Objektivierung des Interaktionsrisikos mangelt es jedoch.^{47,61,62,63,64} Im Fall der nicht-steroidalen Antirheumatika werden deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Präparaten beschrieben, wobei der überwiegende Konsens besteht, dass Acetylsalicylsäure ein allenfalls geringes Interaktionspotential birgt. Gleichzeitig wird in der Fachliteratur jedoch auch auf erhebliche interindividuelle Unterschiede hingewiesen, so dass eine verallgemeinernde Aussage bezüglich des Risikoprofils der NSAID in Kombination mit Lithium schwierig erscheint.^{11,12,45,46,51,65,66,67,68,69,70} Xanthinpräparate können zu einer Senkung des Lithiumspiegels führen. Allopurinol bewirkt durch eine Hemmung der Xanthinoxidase einen Anstieg von Hypoxanthin. Auf das spezifische Interaktionspotential von Allopurinol wird in der Literatur jedoch kaum eingegangen.^{6,11,71}

1.2. Behandlung mit Lithium in der Psychiatrie

Entdeckt wurde Lithium 1817 durch den Schweden Johan August Arfwedson. Sein Name leitet sich vom griechischen λίθος *lithos* „Stein“ ab, wobei sich die latinisierte Form „Lithium“ durchgesetzt hat.¹⁴ Neben Natrium, Kalium, Rubidium, Caesium und Francium, zählt Lithium, Li^+ , nach Konvention der „International Union of Pure and Applied Chemistry“ (IUPAC), zu der Gruppe der Alkalimetalle. Als Spurenelement ist Lithium im Trinkwasser, aber auch in anderen Nahrungsmitteln wie Fleisch, Fisch, Eiern und Milchprodukten enthalten. Verschiedene Pflanzen nehmen lithiumhaltige Verbindungen aus dem Boden auf und können das Leichtmetall anreichern. Auch im menschlichen Organismus sind geringe Mengen an Lithium nachweisbar. Ob es sich um ein für den humanen Organismus essentielles Element handelt, ist nicht hinreichend geklärt.⁷²

Einige Lithiumsalze werden jedoch zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Nach ersten, zunächst tierexperimentellen Versuchen 1949, konnte der australische Psychiater John Cade (1912–1980) in weiteren Studien auch eine Wirksamkeit an Patienten mit bipolarer Erkrankung nachweisen und legte damit den Grundstein der heutigen Lithiumtherapie.^{9,13,14,73,74}

Die therapeutischen Indikationen von Lithium umfassen die Akutbehandlung manischer Syndrome, die Augmentationstherapie bei Vorliegen einer therapieresistenten schweren depressiven Episode, die Rezidivprophylaxe der bipolar-affektiven Erkrankung und der rezidivierenden depressiven Störung, die Akuttherapie und Prophylaxe bei schizoaffektiven Störungen sowie die Prophylaxe des Cluster-Kopfschmerzes.⁶

Lithiumtabletten werden in retardierter und unretardierter Form angeboten. Nach oraler Einnahme wird Lithium enteral fast vollständig resorbiert. Eine Bindung an Plasmaproteine ist nicht nachweisbar. Nach initialer Verteilung im Extrazellulärraum distribuieren die Lithiumionen später in der gesamten Körperflüssigkeit, wobei sie einen Teil des Zellnatriums substituieren. Mit ca. 24-stündiger Verzögerung erreicht die Lithiumkonzentration im Gehirn etwa die des Plasmas. Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95–98 % überwiegend renal und ohne eine Metabolisierung. In Konkurrenz mit Natriumionen werden von den glomerulär filtrierte Lithiumionen im proximalen Tubulus der Niere ca. 80 % rückresorbiert. Die Halbwertszeit für Lithium variiert in Abhängigkeit von der

Präparationsform und beträgt ca. 12–24 h, kann bei eingeschränkter renaler Clearance jedoch deutlich erhöht sein.^{6,9,11,14,72}

Nebenwirkungen treten oftmals zu Therapiebeginn und bei Dosissteigerungen auf und zeigen sich rückläufig oder sistieren gar im Behandlungsverlauf.⁹ Leichte neurologische Nebenwirkungen sind häufig und oftmals schon im therapeutischen Bereich zu beobachten. Als neurologische und psychiatrische unerwünschten Effekte sind ein feinschlägiger Tremor, muskuläre Schwäche, kognitive Beeinträchtigungen und Müdigkeit zu nennen. Auch EEG-Veränderungen sind beschrieben.^{6,9,14,72} Als gastrointestinale Nebenwirkungen können Störungen des Appetits, Übelkeit, Emesis, abdominelle Schmerzen und Diarrhoen auftreten.^{6,9,14,72} Die unerwünschten Effekte auf das kardiovaskuläre System reichen von Repolarisationsstörungen im EKG bis hin zu Arrhythmien.^{6,9,72} Auf renaler Ebene kann es durch eine Hemmung der ADH-Wirkung zu einem nephrogenen Diabetes insipidus (NDI) mit Polyurie und Polydipsie kommen, wobei in der Literatur eine Häufigkeit von etwa 40 % angegeben wird. Ein akutes Nierenversagen tritt überwiegend im Kontext von Lithiumintoxikationen auf. Bei einer Lithiumlangzeittherapie sind morphologische Veränderungen am Nephron und ein chronisches Nierenversagen möglich. In seltenen Fällen wurden Glomerulonephritiden im Zusammenhang mit einer Lithiumbehandlung beschrieben.^{6,14,75,76} Unter Lithiumtherapie kann es zu Hyponatriämien und Hypokaliämien kommen. Als Folge des Effekts auf den Wasser- und Elektrolythaushalt sind eine Gewichtszunahme sowie das Auftreten von Ödemen im Bereich von Knöcheln und Gesicht möglich.^{6,14} Als endokrinologische Nebenwirkung zeigen etwa 30 % der Lithiumpatienten eine TSH-Erhöhung. Eine manifeste Hypothyreose tritt seltener auf. Auch die Entwicklung einer Struma – mit oder ohne begleitende Hypothyreose – ist möglich. Bei einem Teil der Patienten unter Lithiumlangzeittherapie lässt sich ein Hyperparathyreoidismus nachweisen. Auch eine Beeinflussung des Kohlenhydratmetabolismus wurde beschrieben.^{6,9,72} Als dermatologische Komplikation ist u.a. das Auftreten psoriasiformer Exantheme bzw. die Exazerbation einer Psoriasis zu nennen.^{6,9} Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen einer Lithiumbehandlung sind Leukozytosen.^{6,9} Aufgrund eines potentiell teratogenen Effekts sollte eine Lithiumbehandlung insbesondere während des 1. Trimenons einer Schwangerschaft vermieden werden.⁹

Symptome einer Lithiumintoxikation treten meist ab Serumkonzentrationen von über 1,5 mmol/l auf. Bei sensiblen Individuen kann es jedoch bereits bei normotherapeutischen Spiegeln zu Symptomen einer Intoxikation kommen.^{8,77} Eine Lithiumintoxikation geht mit Bewusstseinsstörungen aller Schweregrade, zerebellären Symptomen, wie Tremor, Ataxie und Dysarthrie, extrapyramidal-motorischen und neuromuskulären Störungen, wie Rigor, Hyperreflexie, Muskelfaszikulationen und Myoklonien sowie EEG-Veränderungen bis hin zu epileptischen Anfällen einher. Neben Herzrhythmusstörungen kommt es im Rahmen eines Volumenmangels, als Folge einer Polyurie und eines Flüssigkeitsverlusts durch Emesis und Diarrhoe, häufig zu einer Hypotonie. Auch ein akutes Nierenversagen ist möglich.^{6,13,14,51,76}

Intoxikationen sollten stationär behandelt werden. Im Fall einer Vergiftung sollten Lithium und kritische Begleitmedikamente unverzüglich pausiert werden. Zur primären Detoxifikation ist eine Magenspülung möglich. Zur sekundären Detoxifikation stehen die Infusion isotoner NaCl-Lösung, ggf. die Gabe von Acetazolamid zur Clearancesteigerung sowie – als effizientestes Eliminationsverfahren – die Hämodialyse bzw. Hämofiltration zur Verfügung.^{6,11,14}

Ursächlich für eine Lithiumintoxikation können Überdosierungen sein, wobei diese akzidentiell oder in suizidaler Absicht erfolgen können.¹⁴ Darüber hinaus stellen Elektrolytstörungen mit einem Mangel an Natrium und Kalium oder eine Elektrolytverschiebung prädisponierende Faktoren dar. Ebenso kommt als Ursache für das Auftreten eines erhöhten Lithiumspiegels bzw. einer Intoxikation eine Verminderung der renalen Lithium-clearance jeglicher Genese in Frage. Letztere Konstellationen können selbstverständlich auch im Kontext von Arzneimittelinteraktionen auftreten.^{6,11,12,45,77,76}

Die relativ geringe therapeutische Breite machen regelmäßige Kontrollen des Serumlithiumspiegels erforderlich. Zu diesem Zweck empfiehlt sich eine Blutentnahme 12 h (\pm 30 min.) nach Einnahme der letzten Lithiumdosis.^{6,8} Ein Steady-State wird nach etwa 5–6 Tagen erreicht. Eine Spiegelbestimmung sollte im Steady-State – frühestens jedoch 48 h nach Einnahme einer unveränderten Dosierung – erfolgen.^{6,8,14,51} Zu therapeutischen Zwecken wird ein Lithiumserumspiegel von 0,5–1,2 mmol/l angestrebt.⁸ Zur Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe sind meist Serumspiegel von 0,5–0,8 mmol/l suffizient. Bei älteren Patienten sind eventuell auch Spiegel von 0,4–0,6 mmol/l zur Prophylaxe ausreichend. Insbesondere bei manischen Patienten sind oftmals Serum-

spiegel im höheren therapeutischen Bereich erforderlich.^{6,8,14}

Kontrollen des Lithiumserumspiegels und der Nierenfunktionsparameter sollten in den ersten sechs Behandlungsmonaten zunächst vierwöchig erfolgen. Unter stabiler Medikation und bei guter Verträglichkeit kann anschließend das Kontrollintervall auf drei Monate ausgedehnt werden. Eine Verlaufskontrolle der Schilddrüsenparameter und des EKGs sollte mindestens einmal jährlich durchgeführt werden. Eine Reevaluation der renalen Clearance über den Sammelurin ist ebenfalls in 12-monatigen Intervallen zu empfehlen. Gelegentliche EEG-Kontrollen werden angeraten.⁶

In der Therapie affektiver Störungen scheint vor allem eine Beeinflussung von Second-Messenger-Systemen – insbesondere des Inositolphosphatstoffwechsels – entscheidend zu sein. Lithium hemmt G-Proteine und hat direkten und indirekten Einfluss auf die Aktivität der Adenylatzyklase und von Ionenkanälen. Lithium wirkt modulierend auf eine Vielzahl von Neurotransmittersystemen ein. So wird die serotonerge Transmission auf verschiedenen Ebenen augmentiert. Es erhöht die Dopaminkonzentration und den Dopaminumsatz und reguliert zudem die Dichte von Dopaminrezeptoren. Lithium führt zudem zu einer Verstärkung der inhibitorischen GABAergen Neurotransmission. Auch ein Effekt auf das beta- und alphaadrenerge System ist nachgewiesen. Weitere Effekte werden durch eine Beeinflussung der Genexpression, des Arachidonsäurestoffwechsels und des NO-Signaltransduktionswegs erklärt.^{6,14}

1.3. Pharmaka mit Interaktionspotential – Diuretika, ACE-Inhibitoren, AT1-Rezeptor-Antagonisten und nicht-steroidale Antirheumatika

Im Folgenden soll zunächst eine Übersicht über den Aufbau und die Funktion des Nephrons – als Angriffspunkt diverser Diuretika – gegeben werden. Zudem wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System dargestellt, durch dessen Inhibition ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten sowie Spironolacton und Eplerenon ihre Wirkung entfalten. Auch auf den Arachidonsäurestoffwechsel, mit welchem Pharmaka aus der Gruppe der NSAID interferieren, soll kurz eingegangen werden. Anschließend wird eine Übersicht der wichtigsten Substanzen und pharmakologischen Daten gegeben.

1.3.1. Aufbau und Funktion des Nephrons als Angriffspunkt der Diuretika

Jede Niere besteht aus etwa 1 Million Nephronen, welche sich in das Glomerulum, den proximalen Tubulus, die Henle-Schleifen und den distalen Tubulus gliedern lassen und schließlich in das Sammelrohr münden. Nur ca. 1 % des filtrierten Primärharnvolumens wird tatsächlich als Urin ausgeschieden. Um die Homöostase aufrechtzuerhalten, erfolgen auf dem Weg hierzu selektive Resorptionsvorgänge. Spezialisierte Transportproteine ermöglichen den luminalen Einstrom von Natrium. Die treibende Kraft ist dabei ein chemisches und/oder elektrisches Gefälle. Eine Natrium-Kalium-ATPase und Kaliumkanäle in der basolateralen Zellmembran haben alle Epithelzellen der einzelnen Nephronabschnitte gemein. Im Gegensatz dazu variieren die Mechanismen für den luminalen Natriumeinstrom in den verschiedenen Nephronabschnitten. Der proximale Tubulus dient zudem der Sekretion von Substanzen. U.a. werden hier Pharmaka – wie Diuretika – aktiv sezerniert. Im ascendierenden Teil der Henle-Schleife erfolgt die luminal Natriumaufnahme über einen Natrium-Kalium-2 Chlorid-Symporter, welcher reversibel durch Schleifendiuretika vom Furosemidtyp gehemmt wird. Im frühdistalen Tubulus wird der luminal Natriumeinstrom durch einen Natrium-Chlorid-Symporter vermittelt, welcher wiederum Angriffspunkt der Thiaziddiuretika ist. Amilorid-hemmbar, natriumselektive Kanäle ermöglichen den luminalen Natriumeinstrom in die Hauptzellen des spät-distalen Tubulus und des Sammelrohrs.^{11,15–20,44}

1.3.2. Das Angiotensin-Aldosteron-System als Angriffspunkt der ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten

Hauptsyntheseort der Endopeptidase Renin sind die Zellen des juxtaglomerulären Apparates. Eine Sympathikusaktivierung, ein verminderter Perfusionsdruck im Vas afferens sowie eine, über die Macula Densa erfasste, verminderte NaCl-Konzentration stimulieren die Reninausschüttung. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass auch Prostaglandine an der Regulation der Reninfreisetzung beteiligt sind. Die Protease Renin selbst ist nicht vasoaktiv, bewirkt jedoch eine Spaltung des in der Leber synthetisierten Peptidhormons Angiotensinogen in Angiotensin I. Durch Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) der Endothelzellen und des Plasmas wird hieraus Angiotensin II abgespalten, welches als potenter Vasokonstriktor auf periphere und renale Arteriolen wirkt. Das Angiotensin-Converting-Enzym wird durch die Pharmaka aus der Gruppe der ACE-Hemmer inhi-

biert.^{21–24,44,78,79,80} Die Wirkung von Angiotensin II wird über spezifische Rezeptoren vermittelt, von denen der AT1- und AT2-Rezeptor die wichtigsten Subtypen sind. Effekte wie eine Flüssigkeitsretention, Vasokonstriktion sowie eine Hypertrophie und Hyperplasie des kardiovaskulären Systems, werden dabei überwiegend durch den AT1-Rezeptor vermittelt, welcher wiederum der Hauptangriffspunkt der AT1-Rezeptor-Antagonisten ist.^{25–30,44,78–80} Durch weitere enzymatische Spaltung entsteht Angiotensin III, dessen vasokonstriktiver Effekt weniger potent ist. Sowohl Angiotensin II als auch Angiotensin III stimulieren die Aldosteronfreisetzung aus der Nebennierenrinde. Aldosteron ist ein Steroidhormon, welches in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde synthetisiert wird und seinen Effekt über Mineralocorticoidrezeptoren entfaltet. Über Aldosteronrezeptoren in der Niere wird eine Natriumretention bewirkt. Aldosteroneffekte lassen sich durch Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, wie Spironolacton, inhibieren.^{19,79,80} Eine Hemmung des aldosteronabhängigen Natriumkanals im distalen Tubulus bewirken auch die kaliumsparenden Diuretika Amilorid und Triamteren.^{18,20,44,79}

1.3.3. Der Arachidonsäurestoffwechsel als Angriffspunkt der nicht-steroidalen Antirheumatika

Prostaglandine und weitere Derivate des Arachidonsäurestoffwechsels zeigen ein breites pharmakologisches Wirkspektrum und kommen nahezu ubiquitär im menschlichen Organismus vor. Aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren werden durch das Enzym Cyclooxygenase Prostaglandine (PG) und Thromboxane (TX) synthetisiert. Es existieren mehrere Isoenzyme der Cyclooxygenase. Durch eine Inhibition der Cyclooxygenase entfalten Pharmaka aus der Gruppe der NSAID ihren Effekt. Prostaglandine und Thromboxane bewirken u.a. eine Vasodilatation bzw. -konstriktion und beeinflussen die Thrombozytenaggregation. Sie verursachen eine Hyperalgesie, wirken pyrogen und sind entscheidende Modulatoren bei inflammatorischen und immunologischen Prozessen. Prostaglandine stimulieren die renale Reninsekretion und steigern zudem die Nierenperfusion und Diurese. Prostaglandine hemmen den ADH-Effekt und die Rückresorption von Wasser im Sammelrohr wird vermindert. Die einzelnen Vertreter der nicht-steroidalen Antirheumatika hemmen die Isoenzyme der Cyclooxygenase in unterschiedlichem Ausmaß.^{31–33,77,81}

1.3.4. Pharmakodynamische Daten, Indikationen und Kontraindikationen der untersuchten Pharmaka

Nachfolgend soll kurz auf die wichtigsten pharmakodynamischen Daten, Indikationen und Kontraindikationen der untersuchten Pharmaka eingegangen werden.

1.3.4.1. Diuretika

Schleifendiuretika können sowohl peroral als auch parenteral appliziert werden. Die Bioverfügbarkeit ist hoch. Durch die Gabe eines Schleifendiuretikums wie Furosemid oder Torasemid, kann eine Diurese von 30 % des Glomerulumfiltrats erreicht werden. Während Furosemid kaum metabolisiert wird, wird Torasemid zu 75 % in metabolisierter Form ausgeschieden. Die Elimination beider Saluretika erfolgt überwiegend renal. Die Plasmahalbwertszeit von Furosemid wird mit 1 h, die von Torasemid mit 3–4 h angegeben.^{15,16}

Die Indikationen reichen von einer Behandlung von Ödemen kardialer, renaler und hepatischer Genese, einer Behandlung der kardialen und renalen Insuffizienz, der forcierten Diurese bei Intoxikationen bis hin zur Therapie von Elektrolytstörungen.^{15,16} Kontraindiziert sind Schleifendiuretika bei einem Nierenversagen mit Anurie sowie bei einer schweren Hypokaliämie, Hyponatriämie und Hypovolämie.^{15,16}

Thiaziddiuretika stehen zur oralen Einnahme zur Verfügung. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 80 %. Durch die Behandlung mit einem Thiaziddiuretikum, wie Hydrochlorothiazid (HCT), lässt sich eine maximale Diurese von 15 % des Glomerulumfiltrats erreichen. Hydrochlorothiazid wird zu 95 % ohne Metabolisierung auf renalem Wege eliminiert. Die Halbwertszeit liegt bei 6–8 h.¹⁷

Die Indikationen sind vor allem die Behandlung der arteriellen Hypertonie sowie die Therapie chronischer kardialer, renaler und auch hepatogener Ödeme. Des Weiteren können Thiaziddiuretika bei der Behandlung eines Diabetes insipidus zum Einsatz kommen.^{17,47}

Bei GFR unter 30 ml/min/1,73 qm sind Thiaziddiuretika kontraindiziert.¹⁷

Zu den kaliumsparenden Diuretika zählen Amilorid und Triamteren, sowie ferner auch die Aldosteronantagonisten. Häufig erfolgt eine Kombination mit einem Thiaziddiuretikum. Kaliumsparende Diuretika stehen zur oralen Applikation zu Verfügung. Durch sie

kann eine Diurese von 2–4 % des Glomerulumfiltrats erreicht werden. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 50–80 %. Die Plasmahalbwertszeit von Amilorid und Triamteren beträgt 6–9 h bzw. 3 h. Beide werden überwiegend renal eliminiert. Für Spironolacton und dessen Metabolite wird eine Halbwertszeit von bis zu 20 h angegeben. Die Elimination erfolgt renal und biliär.^{18–20}

Amilorid und Triamteren dienen der Behandlung der arteriellen Hypertonie. Darüber hinaus kommen sie in der Therapie chronischer kardialer, renaler und auch hepatogener Ödeme zum Einsatz. Spironolacton ist zur Therapie der Herzinsuffizienz zugelassen. Weitere Behandlungsindikationen sind therapierefraktäre, kardiale, renale und hepatogene Ödeme sowie die Behandlung eines Hyperaldosteronismus.^{18–20}

Ab einer GFR von unter 30 ml/min/1,73 qm sind kaliumsparende Diuretika kontraindiziert.^{18–20}

1.3.4.2. ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten

ACE-Hemmer zählen zu den am häufigsten rezeptierten Antihypertensiva und es gibt eine Vielzahl von Vertretern dieser Medikamentengruppe. Die meisten ACE-Hemmer werden oral eingenommen. Für Enalapril steht zudem eine parenterale Applikationsform zur Verfügung. Die orale Bioverfügbarkeit der einzelnen Substanzen variiert erheblich und reicht von 11 % (Trandolapril) bis 75 % (Cilazapril, Perindopril). ACE-Hemmer können in zwei Gruppen unterteilt werden: Zum einen in Substanzen, welche bereits wirksam die Aktivität des ACE inhibieren – hierzu zählen Captopril und Lisinopril – und zum anderen in Substanzen, welche als Prodrugs erst durch Hydrolyse in der Leber aktiviert werden – letzterer Gruppe sind Enalapril, Ramipril und die übrigen ACE-Inhibitoren zuzuordnen.^{21–24,78,82,83,84} Wie die meisten ACE-Hemmer, so werden auch Captopril, Enalapril und Lisinopril überwiegend renal eliminiert. Ramipril wird dagegen zu 30 % hepatisch inaktiviert.^{21–24,82,83} Die einzelnen Substanzen unterscheiden sich deutlich in ihren Plasmahalbwertszeiten, welche von 1 h (Cilazapril) bis 30 h (Spiralpril) reichen kann. Für Captopril und Enalapril kann eine Halbwertszeit von ca. 2 bzw. 11 h, für Lisinopril und Ramipril von 10–13 h bzw. 10–16 h angegeben werden. Bei einer GFR von unter 30 ml/min/1,73 qm wird eine Dosisreduktion empfohlen. Insbesondere für die ACE-Hemmer Captopril, Enalapril und Lisinopril wurden bei einer eingeschränkten renalen Clearance deutlich verlängerte Halbwertszeiten und Akkumulationen beschrieben.^{21–24,82}

Zu den Therapieindikationen zählt die arterielle Hypertonie. ACE-Hemmer haben zudem einen nephroprotektiven Effekt und wirken sich positiv auf die Angiotensin II-vermittelte Gefäß- und Myokardhypertrophie bei der KHK und den Remodelingvorgängen nach Myokardinfarkt aus.^{21–24,82,83}

Unter einer Therapie mit ACE-Inhibitoren kann es zu einem relevanten Abfall der GFR bis hin zum akuten Nierenversagen kommen. Risikopatienten hierfür sind solche, mit bilateraler Nierenarterienstenose, Nierenarterienstenose bei einer Einzelniere oder schweren, generalisierten arteriosklerotischen Gefäßalterationen und grenzwertiger renaler Funktion. Eine mögliche Ursache für ein Auftreten dieser Komplikation sind hypotensive Werte mit Unterschreiten der renalen Autoregulationsgrenze durch die systemische Blutdrucksenkung.^{21–24, 51,52,55,82,83,85}

Zwischenzeitlich gibt es auch von den AT1-Rezeptor-Antagonisten eine Vielzahl von Vertretern. Zu den wohl gebräuchlichsten AT1-Rezeptor-Antagonisten zählen Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan und Valsartan. Auch bei den Sartanen kann zwischen Prodrugs (Candesartan, Losartan) und Substanzen ohne aktiven Metaboliten unterschieden werden (Irbesartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan). Die Bioverfügbarkeit der aufgeführten Substanzen variiert von 23 % (Valsartan) bis 80 % (Irbesartan). Die Halbwertszeit der aktiven Substanzen reicht von 9 h (Losartan, Valsartan) bis ca. 24 h (Telmisartan). Während Candesartan zu 60 % renal eliminiert wird, überwiegt bei den übrigen Sartanen die hepatische Exkretion.^{25–30}

Indikationen zur Behandlung mit AT1-Rezeptor-Antagonisten stellen die arterielle Hypertonie sowie die Herzinsuffizienz dar. Auch für AT1-Rezeptorantagonisten wird ein nephroprotektiver Effekt postuliert.^{25–30}

Wie auch unter ACE-Inhibitor-Therapie kann es bei Nichtbeachten oben genannter Risikofaktoren zu einer weiteren Einschränkung der renalen Clearance bis hin zum akuten Nierenversagen kommen.^{25–30}

1.3.4.3. Nicht-Opioid-Analgetika

Nicht-steroidale Antirheumatika, NSAR oder NSAID (non steroidal anti-inflammatory drugs), zählen zur Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika. Die wohl gebräuchlichsten Vertreter sind die Salicylsäurederivate (Acetylsalicylsäure), Essigsäurederivate (Diclofenac) und Propionsäurederivate (Ibuprofen).

Acetylsalicylsäure wird nach oraler Aufnahme nahezu vollständig resorbiert. Nach überwiegend hepatischer Metabolisierung werden Salicylsäure und deren Metabolite renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit ist dosisabhängig.³¹

Acetylsalicylsäure kommt zur Thrombozytenaggregationshemmung zum Einsatz. Weitere Indikationen stellen die Fiebersenkung, die Therapie von Schmerzen sowie akuten und chronischen Entzündungen dar.³¹

Diclofenac steht zur oralen, rektalen, parenteralen und transdermalen Applikation zur Verfügung. Nach oraler Einnahme wird Diclofenac rasch und überwiegend im Dünndarm resorbiert. Aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Effekts variiert die Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme zwischen 35–70 % und 80 %. Nach hepatischer Metabolisierung werden 30 % über die Faeces und 70 % renal eliminiert.³²

Diclofenac kommt als Analgetikum bei rheumatischen und nicht-rheumatischen Schmerzen zum Einsatz.³²

Ibuprofen steht zur oralen und rektalen Applikation zur Verfügung. Nach oraler Einnahme wird dieses nahezu vollständig resorbiert. Ibuprofen wird hepatisch in inaktive Metabolite verstoffwechselt, welche anschließend überwiegend renal eliminiert werden.³³

Ibuprofen findet als Analgetikum und Antipyretikum Anwendung und wirkt in höherer Dosierung zudem antiphlogistisch und antirheumatisch.³³

Die Nicht-Opioid-Analgetika vom Typ der Anilin- (Paracetamol) und Pyrazolonderivate (Metamizol) zählen zur Gruppe der nicht-sauren Analgetika. Metamizol ist ebenfalls zu der Gruppe der Pharmaka mit Interaktionspotential zu rechnen. Es steht zur oralen und parenteralen Applikation zur Verfügung. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 90 %. Die teilweise ebenfalls pharmakologisch aktiven Metabolite werden renal eliminiert.³⁴

1.3.5. Neben- und Wechselwirkungen im Kontext einer Lithiumtherapie

Alle aufgeführten Pharmaka können die Lithiumausscheidung auf direktem oder indirektem Wege beeinflussen. In der Fachinformation der Schleifen-, Thiazid- und kaliumsparenden Diuretika, der ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten, der nicht-steroidalen Antirheumatika und von Metamizol wird auf einen möglichen Anstieg des

Lithiumspiegels hingewiesen. Eine Kombination mehrerer dieser Medikamente sowie prädisponierende somatische Komorbiditäten können diesen Effekt noch verstärken.^{6,11,12,14,15-34,45,47,51-53,55,61,65,66,68,77,86}

Die Therapie mit einem Schleifen- oder Thiaziddiuretikum kann zu einem relevanten Wasser- und Elektrolytverlust führen, was wiederum Einfluss auf die Lithiumserumkonzentration hat.^{15-17,68,77} Auch die Einnahme von kaliumsparenden Diuretika, ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten kann Elektrolytstörungen zur Folge haben.^{18-30,77}

Durch gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Emesis und Diarrhoen, können NSAID, Metamizol, Allopurinol, kaliumsparende Diuretika – und seltener auch Schleifendiuretika – einen sekundären Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlust bewirken.^{15,16,18-20,31-34,71}

Unter einer Therapie mit ACE-Hemmern, aber auch AT1-Rezeptor-Antagonisten und NSAID, kann es zu einem Abfall der GFR bis hin zum akuten Nierenversagen kommen – für Pharmaka aus der Gruppe der NSAID kann dieser Effekt durch eine Kombination mit einem Schleifen-, Thiazid- oder auch kaliumsparenden Diuretikum verstärkt werden.^{12,15-33,65,77,85} NSAID haben einen zusätzlichen nephrotoxischen Effekt, welcher durch eine Kombination mit einem Schleifendiuretikum zunimmt.^{15,16,31-33} Eine mögliche Nebenwirkung von Acetylsalicylsäure und Thiaziddiuretika ist ein Harnsäureanstieg.^{17,31-33} Hyperurikämien können wiederum zu Nierenschäden führen. Ist dann eine urikosurische Therapie mit Allopurinol indiziert, so kann dieses den Salicylateffekt weiter verstärken.⁷¹

NSAID und Metamizol können eine Abschwächung des diuretischen/antihypertensiven Effekts zur Folge haben, was ggf. eine Dosissteigerung des Diuretikums oder Antihypertensivums erforderlich macht.³¹⁻³⁴

Zu den Nebenwirkungen von Metamizol zählen Verwirrheitszustände, welche das Risiko für akzidentielle Fehleinnahmen der Medikamente inklusive Lithium erhöhen. Insbesondere bei Einnahme einer hohen Dosierung wurden Beeinträchtigungen der renalen Clearance bis hin zum Nierenversagen beschrieben.³⁴

1.4. Hypothesen

Bei der vorliegenden Arbeit wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Lithiumpatienten, deren Komedikation ein Diuretikum, einen ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten und/oder ein NSAID beinhaltet, weisen einen höheren dosisbezogenen Lithiumspiegel auf als Patienten ohne Einnahme eines solchen Pharmakons.
2. Lithiumpatienten mit einer Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential weisen einen höheren dosisbezogenen Lithiumspiegel auf als Patienten mit nur einem solchen Pharmakon.
3. Das Geschlecht, Alter, die Natrium- und Kaliumkonzentration sowie die GFR (MDRD) nehmen ebenfalls Einfluss auf den dosisbezogenen Lithiumspiegel und sind als Confounder bei der Interpretation der im Folgenden dargestellten Ergebnisse zu berücksichtigen.

2. Material und Methoden

2.1. Datenerfassung

Die für die retrospektive Auswertung herangezogenen Daten stammten allesamt von Patienten, welche über den Zeitraum von 01/2008 bis 12/2015 im Zentrum für psychische Gesundheit am Universitätsklinikum Würzburg stationär oder teilstationär behandelt wurden.

Insgesamt wurden in 4649 Fällen, neben den Serumlithiumspiegeln, die Serumelektrolyte Natrium und Kalium, der Harnstoff- sowie der Creatininwert bestimmt. Zur Beurteilung der renalen Funktion wurde die GFR mittels MDRD-Formel berechnet.⁸⁷ Miterfasst wurden zudem das Alter zum Abnahmezeitpunkt sowie das Geschlecht.

Anhand der Fallnummern konnten den oben genannten Werten ein Patient zugeordnet werden. Im Archiv der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie wurden anschließend die Akten der jeweiligen Patienten ausfindig gemacht und geprüft, ob die unter Punkt 2.3. dargestellten Einschlusskriterien erfüllt waren.

Teilweise handelte es sich um einmalige Lithiumspiegelbestimmungen, teilweise um mehrfache Messungen bei einem Patienten während eines Aufenthaltes. Teils stammten die Daten auch von mehreren stationären Aufenthalten eines Individuums während des genannten Zeitraums.

2.2. Laborchemisches Analyseprozedere und Referenzbereiche

Die Bestimmung der laborchemischen Parameter erfolgte aus venösem Blut. Zur Entnahme des Analysematerials dienten Serum-Gel-Monovetten der Firma Sarstedt mit einem Volumen von 4,7 ml.

Zur weiteren Bearbeitung wurde das Material in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg weitergeleitet. Die folgenden Arbeitsschritte beinhalteten eine 10-minütige Zentrifugation bei 4000 g in der Standzentrifuge des Modells Rotixa RS50 der Firma Hettrich sowie das maschinelle Abpipettieren des abgetrennten Serums. Anschließend wurden die oben genannten Serumparameter über den Analysator Cobas Integra 800 der Firma Roche bestimmt.

Zu therapeutischen Zwecken werden Lithiumserumkonzentrationen von 0,6–1,2 mmol/l (+/- 0,1 mmol/l) angestrebt. Lithiumspiegel von $\geq 1,3$ mmol/l wurden als supratherapeu-

tisch, Spiegel von $\geq 1,5$ mmol/l als toxisch angesehen.^{6,8,11,14,88}

Für die Serumelektrolyte Natrium und Kalium galten Serumkonzentrationen von 135–145 mmol/l bzw. 3,5–5,0 mmol/l als Referenzbereich.⁸⁸

Zusammen mit der GFR (MDRD) diente der Serumcreatininwert der Beurteilung der renalen Funktion. Der Referenzbereich des Serumcreatinins lag bei $\leq 1,17$ mg/dl.⁸⁸ Bei der GFR wurde, angelehnt an die Einteilung der UK Renal Consensus Conference, zwischen Patienten mit einer GFR von ≥ 90 ml/min/1,73 qm und einer normalen Nierenfunktion, einer GFR von 60–89 ml/min/1,73 qm und einer milden renalen Insuffizienz, einer GFR von 59–30 ml/min/1,73 qm und einer moderaten renalen Insuffizienz, einer GFR von 29–15 ml/min/1,73 qm und einer schweren renalen Insuffizienz sowie zwischen Patienten mit einer GFR von < 15 ml/min/1,73 qm und somit dem Endstadium einer Nierenfunktionsstörung unterschieden. Da für Patienten mit einer GFR von < 60 ml/min/1,73 qm ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nachgewiesen werden konnte, wurden diese Risikopatienten in der eigenen Auswertung besonders berücksichtigt.⁸⁹

2.3. Einschlusskriterien

In den allgemeinen Auswertungsteil flossen ausnahmslos die Daten von stationär behandelten Patienten ein. Messungen im Rahmen eines Aufnahmelabors wurden nicht miteinbezogen.

Ein weiteres Einschlusskriterium war, dass bei den Patienten die Serumlithiumspiegel unter Steady-State-Bedingungen bestimmt wurden. Hierzu wurde die Einnahme einer unveränderten Lithiumtagesdosis für eine Dauer von ≥ 48 h gefordert.⁸

Zusätzlich wurde vorausgesetzt, dass es sich um einen Lithiumtalspiegel handelte, d.h. dass die Blutentnahme 12 h nach Einnahme der letzten Lithiumdosis erfolgte. Anders als es bei Einbezug von ambulanten Patienten der Fall gewesen wäre, ließ sich dieses zeitliche Kriterium unter stationären Bedingungen gut erfüllen. Da neben dem Blutentnahmedatum auch der Zeitpunkt des Eintreffens des Analysematerials im Labor miterfasst wurde, konnten relevant abweichende Entnahmezeitpunkte detektiert und die Daten aus der Auswertung ausgeschlossen werden.

89,9 % (n = 450) der Messwerte stammten von Patienten mit Einnahme einer identischen morgendlichen und abendlichen Lithiumdosis. Ausnahmslos ausgeschlossen wurden Patienten mit Lithiumeinzeldosen.

Um das Risiko eines Datenbias zu minimieren, floss pro Individuum nur ein Messwert in die Auswertung ein.

Die oben genannten Einschlusskriterien fanden für das Subsample mit supratherapeutischen Lithiumspiegeln in modifizierter Form Anwendung:

Supratherapeutische Lithiumspiegel wurden als Werte von $\geq 1,3$ mmol/l definiert. Bei den Individuen, bei welchen erhöhte Serumspiegel dokumentiert worden waren, galt es primär zu prüfen, ob es sich tatsächlich um supratherapeutische oder toxische Lithiumserumkonzentrationen handelte. Fehlerfassungen – beispielsweise aufgrund der Bestimmung eines Nicht-Talspiegels nach vorausgegangener Lithiumeinnahme – flossen nicht in die weitere Auswertung ein.

Eingeschlossen wurden Patienten, welche mit supratherapeutischen oder toxischen Lithiumserumkonzentrationen aufgenommen wurden. Darüber hinaus gingen Fälle in die Analyse ein, bei welchen im stationären oder teilstationären Setting ein Anstieg der Lithiumspiegel auf $\geq 1,3$ mmol/l dokumentiert wurde.

2.4. Charakterisierung der Stichproben

Bei der Gesamtstichprobe wurde zwischen Lithiumpatienten unterschieden, welche die Voraussetzung für den allgemeinen Analyseteil dieser Arbeit erfüllten sowie jenen Lithiumpatienten, welche die Kriterien für einen Einschluss in die Untersuchung an einer Stichprobe mit supratherapeutischen Lithiumspiegeln erfüllten.

2.4.1. Patientenstichprobe des allgemeinen, deskriptiv-analytischen Teils

Von insgesamt 647 Lithiumpatienten erfüllten die Daten von 501 Individuen die unter Punkt 2.3. aufgeführten Anforderungen und konnten in den allgemeinen Analyseteil dieser Arbeit aufgenommen werden.

60,1 % (n = 301) dieser 501 Patienten litten an einer bipolar-affektiven Erkrankung (ICD-10: F31). Bei 29,7 % (n = 149) der Patienten war eine depressive Störung (ICD-10: F32 oder F33) zu diagnostizieren. 10,2 % (n = 51) der Patienten wurden aufgrund einer schizo-affektiven Störung (ICD-10: F25) mit Lithium behandelt.

Während 66,5 % (n = 333) der Lithiumpatienten kein Pharmakon mit Interaktionspotential erhielten, beinhaltete die Komedikation bei 33,5 % (n = 168) der Patienten mindestens ein Medikament mit Interaktionsrisiko.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über das untersuchte Patientensample:

Tabelle 1: Übersicht über die Patientenstichprobe:

Gesamtzahl der Patienten mit Lithiumtherapie: n = 501	
Anzahl männlicher Patienten: n = 224 Anzahl weiblicher Patienten: n = 277	
Patienten ohne Komedikation mit Interaktionspotential: n = 333	Patienten mit Komedikation mit Interaktionspotential: n = 168
Anzahl männlicher Patienten: n = 142 Anzahl weiblicher Patienten: n = 191	Anzahl männlicher Patienten: n = 82 Anzahl weiblicher Patienten: n = 86

Der Anteil an Patienten mit einem Alter von < 65 bzw. ≥ 65 Jahren und/oder einer GFR (MDRD) von ≥ 60 bzw. < 60 ml/min/1,73 qm kann der Abbildung 1 entnommen werden:

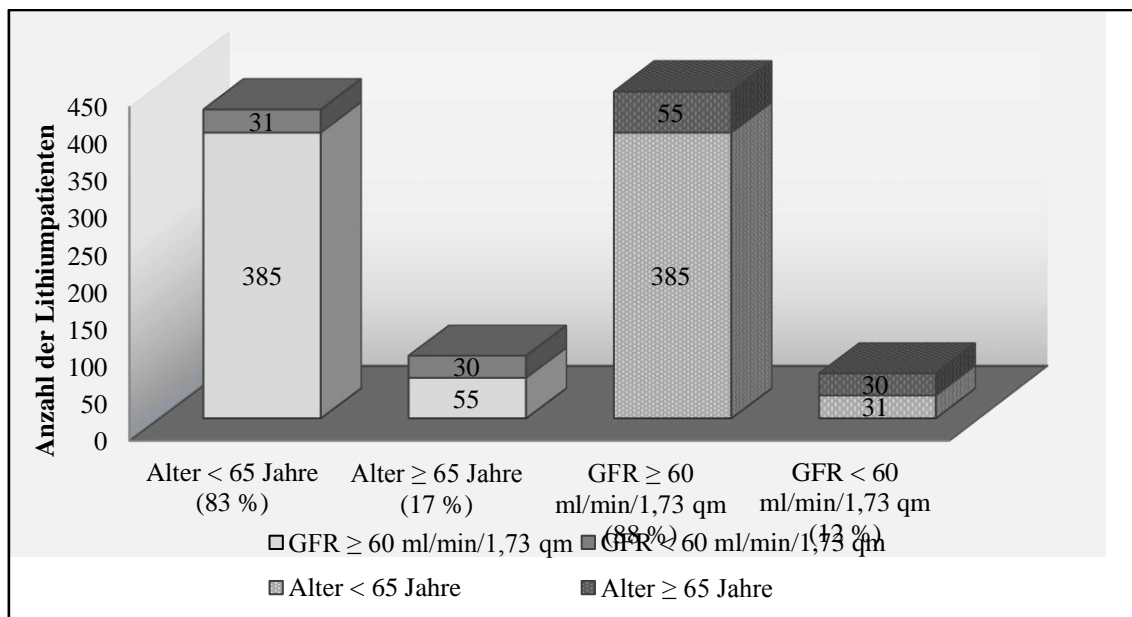


Abbildung 1: Übersicht die Altersverteilung und Nierenfunktion der Patientenstichprobe. Die Zahlenwerte geben die absolute Patientenzahl wieder während sich die Prozentangaben auf die Gesamtstichprobe beziehen.

Als ein Risikokollektiv für erhöhte dosisbezogene Lithiumspiegel und supratherapeutische Lithiumkonzentrationen wurden die Subsamples von Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren und/oder einer GFR (MDRD) von < 60 ml/min/1,73 qm definiert.^{8,11,45,68,77,89}

Tabelle 2 gibt die Anzahl der Patienten mit oben genannten Risikofaktoren wieder:

Tabelle 2: Risikopatienten für erhöhte Lithiumspiegel und Interaktionen:

Risikopatienten	
Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahren: n = 85	Patienten mit einer GFR < 60 ml/min/1,73 qm: n = 61
Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahren + einer GFR (MDRD) < 60 ml/min/1,73 qm: n = 30	

17,0 % (n = 85) der 501 Lithiumpatienten waren älter als 65 Jahre. 12,2 % (n = 61) der Patienten hatte eine GFR von < 60 ml/min/1,73 qm und somit eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung. Eine Kombination beider Risikofaktoren wiesen 6,0 % (n = 30) Patienten der Gesamtstichprobe auf.

2.4.2. Patientenstichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l

Bei insgesamt 27 der mit Lithium behandelten Patienten wurde mindestens einmal ein supratherapeutischer ($\geq 1,3$ – $< 1,5$ mmol/l) oder toxischer Serumspiegel ($\geq 1,5$ mmol/l) gemessen.

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über das untersuchte Sample:

Tabelle 3: Übersicht über die Patientenstichprobe:

Lithiumserumkonzentration von $\geq 1,3$ mmol/l	Geschlecht [m/f; %]
Gesamtzahl der Patienten mit einer Lithiumserumkonzentration von $\geq 1,3$ mmol/l: n = 27	12 : 15 44,4 % : 55,6 %
Gesamtzahl der Fälle mit einer Lithiumserumkonzentration von $\geq 1,3$ mmol/l: n = 32	15 : 17 46,9 % : 53,1 %

Unter Berücksichtigung mehrfach erhöhter Lithiumspiegel konnten 18 Fälle von supratherapeutischen Serumkonzentrationen von $\geq 1,3$ – $< 1,5$ mmol/l sowie 14 Fälle von toxischen Spiegeln von $\geq 1,5$ mmol/l dokumentiert werden.

66,7 % (n = 18) der Patienten mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l litten an einer bipolar-affektiven Störung (ICD-10: F31). Bei 18,5 % (n = 5) der Patienten war eine depressive Erkrankung (ICD-10: F32 oder F33) zu diagnostizieren. In 14,8 % (n = 4) der Fälle lag eine schizoaffektive Störung (ICD-10: F25) vor.

Bei den Lithiumintoxikationen konnte zwischen Intoxikationen I., II. und III. Grades differenziert werden, wobei deren Häufigkeiten Tabelle 4 zu entnehmen sind.

In 92,9 % der Fälle (n = 13) handelte es sich um akzidentielle Vergiftungen. Lediglich ein männlicher Patient unternahm einen Suizidversuch mit Ingestion von 20 bis 30 Tabletten Quilonum retard® (9000–12500 mg Lithiumcarbonat).

Tabelle 4: Einteilung der Lithiumintoxikationsgrade in Anlehnung an Finley et al.:¹¹

Intoxikation I. Grades	Intoxikation II. Grades	Intoxikation III. Grades
Lithiumspiegel von ≥ 1,5 bis < 2,0 mmol/l (n = 9; 64,3 %)	Lithiumspiegel von ≥ 2,0 bis < 2,5 mmol/l (n = 3; 21,4 %)	Lithiumspiegel von ≥ 2,5 mmol/l (n = 2; 14,3 %)

2.5. Übersicht über die untersuchten Pharmaka

2.5.1. Patientenstichprobe des allgemeinen, deskriptiv-analytischen Teils

Die Kreissektoren des nachfolgenden Tortendiagramms (Abbildung 2) visualisieren den Anteil an Lithiumpatienten mit und ohne Einnahme einer Komedikation mit Interaktionspotential:

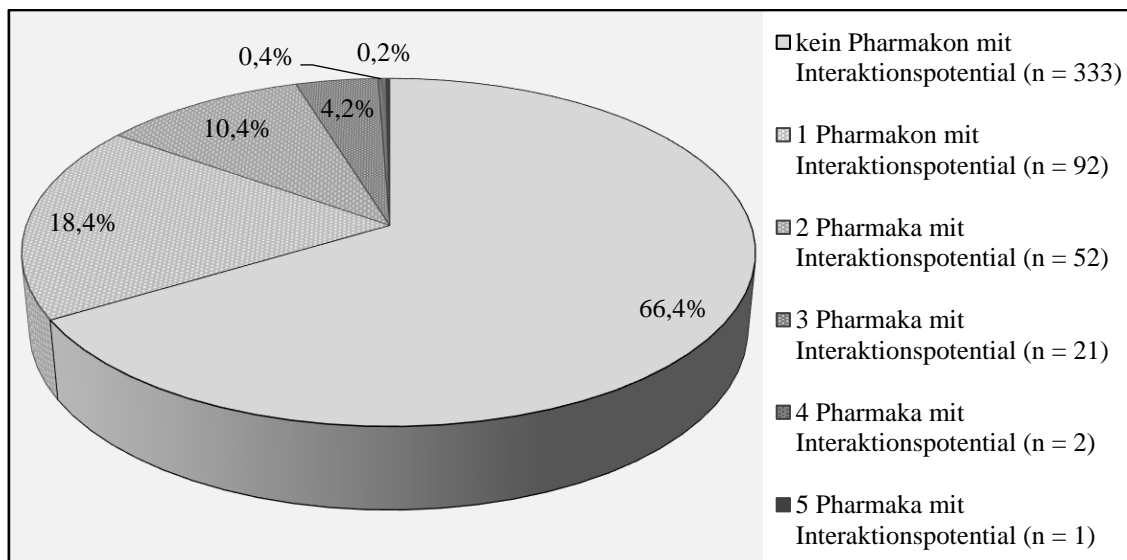


Abbildung 2: Übersicht über den Anteil der Lithiumpatienten mit und ohne Komedikation mit Interaktionspotential.

Bei 33,5 % (n = 168) der Patienten beinhaltete die Komedikation mindestens ein Pharmakon mit Interaktionspotential.

In Tabelle 5 wurde die Anwendungshäufigkeit der untersuchten Medikamente/Medikamentenkombinationen aufgeführt:

Tabelle 5: Übersicht über die Anwendungshäufigkeit und Kombination der untersuchten Pharmaka:

Therapie mit einem Pharmakon mit Interaktionspotential (n = 92)
Diuretikum n = 7
ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten n = 57
Nicht-Opioid-Analgetikum (NSAID) n = 26
Allopurinol n = 2
Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential (n = 76)
Diuretikum und ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten n = 40
ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten n = 1
Diuretikum und Nicht-Opioid-Analgetikum n = 7
ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten und Nicht-Opioid-Analgetikum n = 18
Diuretikum und ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten und Nicht-Opioid-Analgetikum n = 10

Wie Tabelle 6 zu entnehmen ist, so erhielten 5,0 % (n = 25) der 501 Lithiumpatienten ein Schleifendiuretikum. 16,0 % (n = 4) dieser Patienten nahmen kein weiteres Pharmakon mit Interaktionspotential ein. Bei 84,0 % (n = 21) der Patienten mit einem Schleifendiuretikum beinhaltete die Liste der Komedikation ein weiteres Diuretikum, einen ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten, ein NSAID oder auch eine Kombination derselben.

Tabelle 6: Anwendungshäufigkeit und Dosierung der untersuchten Schleifendiuretika:

Schleifendiuretikum		Anwendungshäufigkeit	Dosierung mg
Torasemid (n _{gesamt} = 23)	keine Komedikation	4	10 [5–10]
	weitere Komedikation	19	10 [2,5–20]
Furosemid	keine Komedikation	0	-
	weitere Komedikation	2	50 [40–60]

Dosismedian [Min.–Max.].

Der Anteil der Lithiumpatienten, welche mit Hydrochlorothiazid behandelt wurden lag bei 8,0 % (n = 40; Tabelle 7). Bei 7,5 % (n = 3) dieser Patienten erfolgte eine HCT-

Monotherapie während 92,5 % (n = 37) weitere Pharmaka mit Interaktionspotential erhielten.

Tabelle 7: Anwendungshäufigkeit und Dosierung von Hydrochlorothiazid:

Thiaziddiuretikum		Anwendungshäufigkeit	Dosierung mg
Hydrochlorothiazid (n _{gesamt} = 40)	keine Komedikation	3	12,5 [12,5–12,5]
	weitere Komedikation	37	25 [12,5–50]

Dosismedian [Min.–Max.].

1,4 % (n = 7) der Lithiumpatienten nahmen ein kaliumsparendes Diuretikum ein. Amilorid (n = 2), Spironolacton (n = 3) und Triamteren (n = 2) kamen ausschließlich in Kombination mit weiteren Pharmaka mit Interaktionspotential zur Anwendung. Zur Dosierung der einzelnen kaliumsparenden Diuretika sei auf Tabelle 8 verwiesen.

Tabelle 8: Anwendungshäufigkeit und Dosierung der kaliumsparenden Diuretika Amilorid, Spironolacton und Triamteren:

Kaliumsparendes Diuretikum		Anwendungshäufigkeit	Dosierung mg
Amilorid	keine Komedikation	0	-
	weitere Komedikation	2	5 [5–5]
Spironolacton	keine Komedikation	0	-
	weitere Komedikation	3	50 [25–50]
Triamteren	keine Komedikation	0	-
	weitere Komedikation	2	37,5 [25–50]

Dosismedian [Min.–Max.].

19,8 % (n = 99) der 501 Lithiumpatienten erhielten einen ACE-Hemmer. In 46,5 % (n = 46) der Fälle erfolgte eine ACE-Hemmer-Monotherapie, in 53,5 % (n = 53) der Fälle dagegen eine Kombination mit weiteren Pharmaka mit Interaktionspotential. Tabelle 9 gibt die Anwendungshäufigkeit und Dosierung der einzelnen ACE-Hemmer wieder:

Tabelle 9: Anwendungshäufigkeit und Dosierung der untersuchten ACE-Hemmer:

ACE-Hemmer		Anwendungshäufigkeit	Dosierung mg
Captopril	keine Komedikation	0	-
	weitere Komedikation	1	50 [50–50]
Enalapril (n _{gesamt} = 16)	keine Komedikation	9	10 [5–20]
	weitere Komedikation	7	20 [10–30]
Lisinopril	keine Komedikation	0	-
	weitere Komedikation	1	20 [20–20]
Ramipril (n _{gesamt} = 81)	keine Komedikation	37	5 [1,25–10]
	weitere Komedikation	44	10 [2,5–20]

Dosismedian [Min.–Max.].

Der Anteil der Lithiumpatienten, welche mit einem AT1-Rezeptor-Antagonisten behandelt betrug 5,4 % (n = 27). 40,7 % (n = 11) dieser Patienten nahmen kein zusätzliches Medikament mit Effekt auf den Lithiumspiegel ein. 59,3 % (n = 16) der Patienten erhielten weitere Pharmaka mit Interaktionspotential. Eine Übersicht der untersuchten AT1-Rezeptor-Antagonisten gibt Tabelle 10:

Tabelle 10: Anwendungshäufigkeit und Dosierung der untersuchten AT1-Rezeptor-Antagonisten:

AT1-Rezeptor-Antagonist		Anwendungshäufigkeit	Dosierung mg
Candesartan	keine Komedikation	0	-
	weitere Komedikation	1	4 [4–4]
Irbesartan (n _{gesamt} = 12)	keine Komedikation	6	150 [75–300]
	weitere Komedikation	6	75 [75–150]
Losartan	keine Komedikation	0	-
	weitere Komedikation	1	50 [50–50]
Olmesartan	keine Komedikation	0	-
	weitere Komedikation	1	20 [20–20]
Valsartan (n _{gesamt} = 12)	keine Komedikation	5	80 [40–80]
	weitere Komedikation	7	80 [80–160]

Dosismedian [Min.–Max.].

Wie aus Tabelle 11 hervorgeht, erhielten 11,8 % (n = 59) der Patienten ein NSAID. 44,1 % (n = 26) dieser Lithiumpatienten nahmen keine zusätzlichen Medikamente mit Interaktionspotential ein. Bei 55,9 % (n = 33) der Patienten beinhaltete die Liste der Komedikation dagegen ein Diuretikum, einen ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten, ein NSAID oder eine Kombination derselben.

Tabelle 11: Anwendungshäufigkeit und Dosierung der untersuchten:

NSAID		Anwendungshäufigkeit	Dosierung mg
Acetylsalicylsäure (n _{gesamt} = 46)	keine Komedikation	17	100 [100–100]
	weitere Komedikation	29	100 [100–100]
Diclofenac (n _{gesamt} = 6)	keine Komedikation	4	75 [75–150]
	weitere Komedikation	2	75 [75–75]
Ibuprofen (n _{gesamt} = 7)	keine Komedikation	5	800 [600–1200]
	weitere Komedikation	2	800 [400–1200]

Dosismedian [Min.–Max.].

Das Pyrazolonderivat Metamizol kam ausschließlich in Kombination mit weiteren Pharmaka mit Interaktionspotential zur Anwendung. Insgesamt erhielten 0,6 % (n = 3) der Patienten Metamizol (Dosismedian: 3000 mg; Dosis-Min.: 2000 mg; Dosis-Max.: 3000 mg).

Aufgrund seines möglichen Interaktionspotentials – vor allem im Falle einer Komedikation mit einem oder gar mehreren der oben genannten Medikamente – wurde Allopurinol ebenfalls in der Auswertung berücksichtigt.

2,2 % (n = 11) der 501 Lithiumpatienten wurden mit Allopurinol behandelt. 18,2 % (n = 2) dieser Patienten erhielten kein weiteres Pharmakon mit Interaktionspotential und nahmen Allopurinol in einer Dosierung von 300 mg/die ein.

Wegen der geringen Fallzahl und einem möglicherweise eher lithiumspiegelsenkenden Effekt, wurden beide Patienten zwar als solche mit einer Komedikation mit Interaktionspotential erfasst, gingen jedoch nicht in die Berechnungen ein. Die Auswertungen an einer Stichprobe mit Einnahme nur eines Pharmakons mit dem Risiko einer Interaktion erfolgten daher mit einer Samplegröße von 90 Patienten.

Bei 81,8 % (n = 9) der Lithiumpatienten mit Allopurinoltherapie fanden sich unter der Komedikation weitere Medikamente mit Interaktionspotential. Bei dieser Stichprobe lag der Median der Allopurinoldosis bei 150 mg/die (Dosis-Min.: 50; Dosis-Max.: 300).

2.5.2. Patientenstichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l

Im nachfolgenden Tortendiagramm (Abbildung 3) wurde der Anteil an Lithiumpatienten mit und ohne Einnahme einer Komedikation mit Interaktionspotential dargestellt.

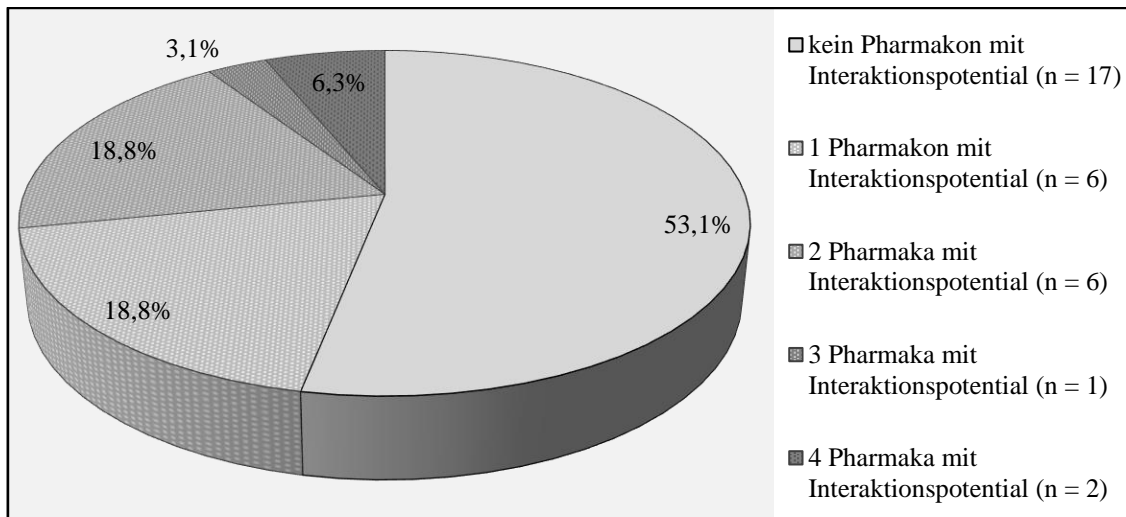


Abbildung 3: Übersicht über den Anteil der Lithiumpatienten mit und ohne Komedikation mit Interaktionspotential.

Bei 46,9 % (n = 15) der 32 Fälle von Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l erhielten die Patienten mindestens ein Pharmakon mit Interaktionspotential. Eine Übersicht über die Anwendungshäufigkeit der untersuchten Medikamente/Medikamentenkombinationen gibt Tabelle 12:

Tabelle 12: Übersicht über die Anwendungshäufigkeit und Kombination der untersuchten Pharmaka:

Therapie mit einem Pharmakon mit Interaktionspotential (n = 6)
ACE-Hemmer n = 2
Nicht-Opioid-Analgetikum (Diclofenac) n = 4
Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential (n = 9)
Diuretikum und ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten n = 3
Diuretikum und Nicht-Opioid-Analgetikum (Acetylsalicylsäure) n = 1
ACE-Hemmer und Nicht-Opioid-Analgetikum (Acetylsalicylsäure) n = 2
Diuretika und ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten und Allopurinol n = 2
Diuretikum und Nicht-Opioid-Analgetikum (Acetylsalicylsäure) und Allopurinol n = 1

Bei 33,3 % (n = 6) der 18 Fälle von supratherapeutischen Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ – $< 1,5$ mmol/l nahmen die Patienten mindestens ein Medikament (n = 3) und maximal zwei Medikamente (n = 3) mit Interaktionspotential ein.

Bei 64,3 % (n = 9) der 14 Fälle mit toxischen Lithiumspiegeln von $\geq 1,5$ mmol/l erhielten die Patienten mindestens ein Pharmakon (n = 3) und maximal vier Pharmaka (n₂₋₄ Pharmaka = 6) mit Interaktionspotential.

Die Schleifendiuretika Torasemid und Furosemid, das Thiaziddiuretikum Hydrochlorothiazid sowie das kaliumsparende Diuretikum Spironolacton kamen ausnahmslos in einer Kombination mit weiteren Medikamenten mit Interaktionspotential zum Einsatz. Ihre Anwendungshäufigkeit und Dosierung kann Tabelle 13 entnommen werden. Keiner der Patienten mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l erhielt die kaliumsparenden Diuretika Amilorid und Triamteren.

Tabelle 13: Anwendungshäufigkeit und Dosierung der Schleifendiuretika, der Thiazid- und kaliumsparenden Diuretika:

		Anwendungshäufigkeit	Dosierung mg
Schleifendiuretikum	Torasemid	2	30 [20–40]
	Furosemid	1	60 [60–60]
Thiaziddiuretikum	Hydrochlorothiazid	4	12,5 [12,5–25]
Kaliumsparendes Diuretikum	Spironolacton	2	75 [50–100]

Dosismedian [Min.–Max.].

Bei 21,9 % (n = 7) der 32 Fälle von Lithiumspiegeln $\geq 1,3$ mmol/l nahmen die Patienten einen ACE-Hemmer ein. Mit 6,3 % (n = 2) war der Anteil der Patienten, welche mit einem AT1-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden, deutlich geringer.

Tabelle 14: Anwendungshäufigkeit und Dosierung der untersuchten ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten:

		Anwendungshäufigkeit	Dosierung mg
ACE-Hemmer	Captopril	1	50,00 [50,00–50,00]
	Enalapril	1	10,00 [10,00–10,00]
	Lisinopril	1	20,00 [20,00–20,00]
	Ramipril	4	5,00 [5,00–10,00]
AT1-Rezeptor-Antagonist	Irbesartan	2	112,50 [75,00–150,00]

Dosismedian [Min.–Max.].

Die ACE-Hemmer Captopril, Enalapril und Lisinopril sowie der AT1-Rezeptor-Antagonist Irbesartan fanden ausschließlich in Kombination mit weiteren Pharmaka mit Interaktionspotential Anwendung. In vier Fällen erhielten die Patienten Ramipril, welches sowohl ohne weitere Komedikation (n = 2) als auch in Kombination mit weiteren Pharmaka mit Interaktionspotential verabreicht wurde (n = 2).

Keiner der Patienten mit einem Lithiumspiegel von $\geq 1,3$ mmol/l erhielt Candesartan,

Losartan, Olmesartan oder Valsartan. Zur Dosierung der ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten sei auf Tabelle 14 verwiesen.

Wie Tabelle 15 zeigt, so wurde bei 28,1 % (n = 9) der 32 Fälle von Lithiumspiegeln $\geq 1,3$ mmol/l ein Pharmakon aus der Gruppe der NSAID eingenommen.

Acetylsalicylsäure sowie Ibuprofen kamen ausschließlich in Kombination mit weiteren Pharmaka mit Interaktionspotential zum Einsatz. In vier Fällen nahmen die Patienten Diclofenac ein, welches ausschließlich ohne Komedikation mit weiteren Pharmaka mit Interaktionspotential zur Anwendung kam.

Keiner der Patienten mit einem Lithiumspiegel von $\geq 1,3$ mmol/l erhielt Metamizol.

Tabelle 15: Anwendungshäufigkeit und Dosierung der untersuchten NSAID:

		Anwendungshäufigkeit	Dosierung mg
NSAID	Acetylsalicylsäure	4	100 [100–100]
	Diclofenac	4	75 [75–150]
	Ibuprofen	1	400 [400–400]

Dosismedian [Min.–Max.].

Allopurinol (n = 3) wurde ausnahmslos in Kombination mit weiteren Pharmaka mit Interaktionspotential eingenommen.

2.6. Datenanalyse

Die Aufarbeitung und Analyse der Rohdaten erfolgte mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel in der Version von 2016 sowie der Statistik- und Analysesoftware SPSS Statistics in der 24. und 25. Auflage der Firma IBM (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

In Ergänzung zu den laborchemischen Parametern, dem Patientenalter und dem Geschlecht, wurde aus dem Wert des absoluten Lithiumserumspiegels (aLi) [mmol/dl] und der eingenommenen Lithiumtagesdosis (LiTD) [mg/die] anhand folgender Formel der dosisbezogene Lithiumspiegel (dbLi) berechnet:

$$dbLi = \frac{\text{Lithiumserumkonzentration [mmol/l]}}{\text{Lithiumtagesdosis [mg/die]}}$$

Die deskriptiven Daten wurden mittels Median, Maximum und Minimum dargestellt. Da die Daten auch nach einer Logarithmierung keiner Normalverteilung folgten, kamen

in den weiteren Auswertungsschritten des Ergebnisteils nicht-parametrische Testverfahren zum Einsatz:

Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem absoluten Lithiumspiegel, der Lithiumtagesdosis, dem dosisbezogenen Lithiumspiegel, dem Alter, der GFR (MDRD), dem Creatininwert, der Natrium- und Kaliumkonzentration und der Anzahl der Pharmaka mit Interaktionspotential wurde mit dem Spearman-Korrelationstest beantwortet. Ziel dieses Vorgehens war es auch, potentiell konfundierende Variablen zu identifizieren, um diese bei der anschließenden Ergebnisinterpretation berücksichtigen zu können.

Der Mann-Whitney-U-Test diente dem Vergleich zweier Patientensamples als unabhängige Stichproben. Untersucht wurde, ob sich die Samples in der Geschlechterverteilung, dem Alter, dem absoluten Lithiumspiegel, der Lithiumtagesdosis, dem dosisbezogenen Lithiumspiegel, der Natrium- und Kaliumkonzentration, dem Creatininwert und der GFR (MDRD) signifikant unterscheiden.

Für alle Tests wurden die Signifikanzniveaus wie folgt festgelegt:

$p \geq 0,05 = \text{nicht signifikant}$

$p < 0,05 = \text{signifikant}$

Ab einer Patientenzahl von $n = 50$ wurde bei den Stichproben zwischen Subsamples mit einem Alter von < 65 Jahren + $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 qm}$ und einem Alter von ≥ 65 Jahren + $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 qm}$ unterschieden und diese einer gematchten Kontrollstichprobe gegenübergestellt. Ziel dieses Vorgehens war es den Einfluss der Confounder Alter und GFR (MDRD) zu reduzieren.

Einem Kontrollsample von Lithiumpatienten ohne Komedikation wurde zunächst eine Stichprobe von Lithiumpatienten mit Einnahme mindestens eines Pharmakons mit Interaktionspotential gegenübergestellt.

Bei der Stichprobe mit Begleitmedikation wurde in den nachfolgenden Analysen zwischen Patienten, welche nur eines der untersuchten Medikamente erhielten, und Lithiumpatienten, bei welchen eine Kombinationstherapie erfolgte, differenziert.

Erneut wurden die Stichproben mit einer Diuretika-, einer ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten- oder einer NSAID-Monotherapie sowie ein Kontrollsample von Lithiumpatienten ohne Komedikation auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Bei den Pa-

tienten, welche mit einem NSAID behandelt wurden, wurde ergänzend zwischen Individuen mit Einnahme von Acetylsalicylsäure und Diclofenac/Ibuprofen unterscheiden. Es erfolgte zudem ein Vergleich zwischen den Subsamples mit einer Diuretika-, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten- oder NSAID-Monotherapie.

Auch die Stichprobe der Lithiumpatienten mit einer Kombination von mindestens zwei Pharmaka mit Interaktionspotential wurde einem Kontrollsample ohne Komedikation gegenübergestellt. Anschließend wurde ein Vergleich zwischen den Subsamples mit Einnahme von einem Pharmakon, von zwei Pharmaka oder mindestens drei Pharmaka unternommen.

Darüber hinaus wurden die Patientenstichproben mit suprathérapeutischen Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l und (sub)therapeutischen Lithiumkonzentrationen von $< 1,3$ mmol/l auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

Aufgrund konfundierender Variablen mit Effekt auf den dosisbezogenen Lithiumspiegel erfolgte neben den genannten nicht-parametrischen Testverfahren eine lineare Regressionsanalyse. Hierzu wurde der dosisbezogene Lithiumspiegel anhand nachfolgender Formel transformiert:

$$y = \ln(\ln(x)+10)$$

Geprüft werden sollte, ob sich für die Prädiktoren Geschlecht, Alter, GFR (MDRD), Therapie mit einem Schleifen- oder Thiaziddiuretikum, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten, Acetylsalicylsäure, Diclofenac/Ibuprofen oder Allopurinol ein signifikanter Beitrag zur Varianz des dosisbezogenen Lithiumspiegels nachweisen lässt. Untersucht wurde auch, ob die Anzahl der Komedikation einen signifikanten Einfluss nimmt. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der Regressionsanalysen findet sich im Anhang (Tabellen 23 a und b).

3. Ergebnisse

3.1. Untersuchungen an der Patientenstichprobe des allgemeinen, deskriptiv-analytischen Teils

Zunächst sollen die Ergebnisse an der Stichprobe der 501 Lithiumpatienten dargestellt werden, deren Daten in den allgemeinen Auswertungsteil einfließen. Auf die Untersuchungsergebnisse an der Stichprobe mit suprathérapeutischen Lithiumkonzentrationen wird unter Punkt 3.2. ausführlich eingegangen.

3.1.1. Charakterisierung der Patientenstichprobe

Über den Zeitraum von 01/2008 bis 12/2015 wurde bei insgesamt 647 stationär- oder teilstationär-psychiatrisch behandelten Patienten mindestens eine Messung des Lithiumspiegels durchgeführt. 501 dieser Patienten erfüllt die unter Punkt 2.3. aufgeführten Einschlusskriterien.

Tabelle 16 gibt die wichtigsten Daten der Patientenstichprobe wieder:

Tabelle 16: Charakterisierung der Gesamtstichprobe:

Patienten mit Lithiumtherapie (n = 501)	
Geschlecht [m/f; n]	224 : 277
[m/f; %]	44,7 % : 55,3 %
Alter [Jahre]	48,4 (18,3–89,2)
aLi [mmol/l]	0,67 (0,13–4,10)
Lithiumdosis [mg/die]	900 (200–1800)
dbLi [μ mol/l/mg/d]	0,778 (0,333–3,037)
Na ⁺ [mmol/l]	140 (133–148)
K ⁺ [mmol/l]	4,3 (3,3–5,4)
Creatinin [mg/dl]	0,90 (0,40–4,00)
GFR [ml/min/1,73 qm]	82 (16–177)

Median (Minimum–Maximum).

Unter den insgesamt 501 Lithiumpatienten fanden sich sowohl junge Erwachsene als auch Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren. 44,7 % (n = 224) der Individuen waren männlich und 55,3 % (n = 277) waren weiblich. 33,5 % (n = 168) erhielten mindestens ein Pharmakon mit Interaktionspotential. Innerhalb des Samples zeigten sich deutliche interindividuelle Unterschiede in den Lithiumserumkonzentrationen. So wurden Werte

im (sub)therapeutischen ($n = 497$) bis toxischen Bereich ($n = 4$) gemessen. Bei einem Teil der Patienten wurden Elektrolytstörungen dokumentiert. Dabei waren sowohl Hypo- ($n = 3$) und Hypernatriämien ($n = 3$) als auch Hypo- ($n = 2$) und Hyperkaliämien ($n = 10$) festzustellen. Creatininwerterhöhungen fielen etwas häufiger auf ($n = 62$). Das Sample setzte sich aus Patienten mit einer normalen renalen Clearance ($n = 181$) sowie aus Individuen mit einer milden ($n = 259$), moderaten ($n = 59$) oder auch schweren Niereninsuffizienz ($n = 2$) zusammen.

3.1.2. Untersuchungen auf mögliche Confounder

Bei der Interpretation der nachfolgenden Analysen ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse der Korrelationsanalysen für eine Vielzahl von konfundierenden Faktoren sprechen, welche unabhängig von der eingenommenen Lithiumdosis einen Effekt auf den Serumspiegel haben können und dabei in interindividuell unterschiedlichem Maße Einfluss nehmen. Sowohl bei dem Patientensample ohne Komedikation als auch bei dem Sample mit Einnahme von Pharmaka mit Interaktionspotential korrelierten der absolute Lithiumspiegel ($p < 0,001$), das Patientenalter ($p < 0,001$) und der Creatininwert ($p_{\text{ohne Komedikation}} = 0,011$; $p_{\text{mit Komedikation}} < 0,001$) signifikant positiv mit dem dosisbezogenen Lithiumspiegel. Zwischen der Lithiumdosis ($p < 0,001$) und der GFR (MDRD) ($p < 0,001$) bestand dagegen eine signifikant-negative Korrelation.

Nur bei dem Patientensample ohne Begleitmedikation war eine signifikant positive Korrelation zwischen der Serumkaliumkonzentration und dem dosisbezogenen Lithiumspiegel nachweisbar ($p = 0,008$).

Bei dem Sample mit Einnahme mindestens eines Pharmakons mit Interaktionspotential korrelierte die Anzahl dieser Medikamente signifikant-positiv mit dem dosisbezogenen Lithiumspiegel ($p < 0,001$).

Im Anhang findet sich eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse der durchgeführten Korrelationsanalysen (Tabellen 24 a und b).

3.1.3. Effekt von Diuretika, ACE-Hemmern, AT1-Rezeptor-Antagonisten und nicht-steroidalen Antirheumatika ohne Differenzierung nach Art und Anzahl der Komedikation

Bei 66,5 % ($n = 333$) der 501 Patienten erfolgte entweder eine Lithiummonotherapie oder die Liste der Komedikation beinhaltete kein weiteres Pharmakon mit Interaktions-

potential. 33,5 % (n = 168) der Lithiumpatienten dagegen erhielten zusätzlich ein Diuretikum, einen ACE-Inhibitor, einen AT1-Rezeptor-Antagonisten, ein Nicht-Opioid-Analgetikum, Allopurinol oder eine Kombination der aufgeführten Medikamente.

Bei der nachfolgenden Untersuchung wurde zunächst nicht zwischen den einzelnen pharmakologischen Gruppen und der Anzahl dieser Medikamente differenziert.

Tabelle 17 fasst die Untersuchungsergebnisse zusammen:

Tabelle 17: Vergleich des Samples ohne Pharmakon mit Interaktionspotential mit einer Stichprobe mit Einnahme mindestens eines Pharmakons mit Interaktionspotential:

Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential	≥ 1 Pharmaka mit Interaktionspotential	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	333	168		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	142 : 191 42,6 % : 57,4 %	82 : 86 48,8 % : 51,2 %	-1,309	0,190
Alter [Jahre]	43,1 (18,3–89,2)	58,4 (26,3–84,0)	-10,963	< 0,001
aLi [mmol/l]	0,65 (0,15–1,26)	0,70 (0,13–4,10)	-3,299	0,001
Lithiumdosis [mg/die]	900 (400–1800)	800 (200–1800)	-5,756	< 0,001
dbLi [µmol/l/mg/d]	0,722 (0,333–2,600)	0,915 (0,411–3,037)	-7,874	< 0,001
Na ⁺ [mmol/l]	140 (133–148)	139 (133–146)	-1,980	0,048
K ⁺ [mmol/l]	4,3 (3,5–5,2)	4,4 (3,3–5,4)	-0,428	0,669
Creatinin [mg/dl]	0,90 (0,50–1,65)	0,94 (0,40–4,00)	-3,174	0,002
GFR [ml/min/1,73 qm]	86 (38–154)	77 (16–177)	-5,531	< 0,001

Median (Minimum–Maximum); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Die Stichprobe mit einer Einnahme von Medikamenten mit Interaktionspotential (n = 168) war signifikant älter (p < 0,001) als das Kontrollsample ohne Begleitmedikation (n = 333).

Trotz einer signifikant niedrigeren Lithiumdosis (p < 0,001) war bei dem Kollektiv mit Komedikation ein signifikant höherer absoluter (p = 0,001) und dosisbezogener Lithiumspiegel (p < 0,001) nachweisbar. Während bei den 333 Patienten ohne Begleitmedikation ausnahmslos Lithiumserumkonzentrationen im sub- bis hochtherapeutischen Bereich (< 1,3 mmol/l) gemessen wurden, wurden bei den Individuen mit Einnahme von Pharmaka mit Interaktionspotential auch toxische Lithiumspiegel dokumentiert (n = 4).

In beiden Samples fielen Elektrolytstörungen auf (Na^+ : $n_{\text{ohne Komedikation}} = 2$; $n_{\text{mit Komedikation}} = 4$; K^+ : $n_{\text{ohne Komedikation}} = 6$; $n_{\text{mit Komedikation}} = 6$) und Creatininwerterhöhungen ($n_{\text{ohne Komedikation}} = 25$; $n_{\text{mit Komedikation}} = 37$). Bei dem Kontrollkollektiv ohne Begleitmedikation waren signifikant höhere Natriumserumkonzentrationen nachweisbar ($p = 0,048$).

Neben Patienten mit einer normalen renalen Clearance ($n_{\text{ohne Komedikation}} = 141$; $n_{\text{mit Komedikation}} = 40$) fanden sich in beiden Samples auch Individuen mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion. Bei den 333 Patienten ohne Komedikation ließ sich eine milde ($n = 166$) bis maximal moderate Nierenfunktionsstörung ($n = 26$) nachweisen. Zu der Stichprobe mit Einnahme eines Pharmakons mit Interaktionspotential zählten Individuen mit einer milden ($n = 93$), moderaten ($n = 33$) und schweren renalen Insuffizienz ($n = 2$). Zusätzlich zu einer signifikant niedrigeren GFR (MDRD) ($p < 0,001$) konnten bei diesem Patientenkollektiv auch signifikant höhere Serumcreatininwerte gemessen werden ($p = 0,002$).

Bei den Stichproben ließ sich zwischen *Patienten mit einem Alter von unter 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 qm}$ sowie Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren und eine GFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 qm}$* differenzieren, wobei für letzteres Subsample von einem größeren Risiko für erhöhte dosisbezogene Lithiumserumkonzentrationen ausgegangen wurde.

Abbildung 4 a und b geben einen Überblick über die Ergebnisse der Untersuchungen an diesen Stichproben:

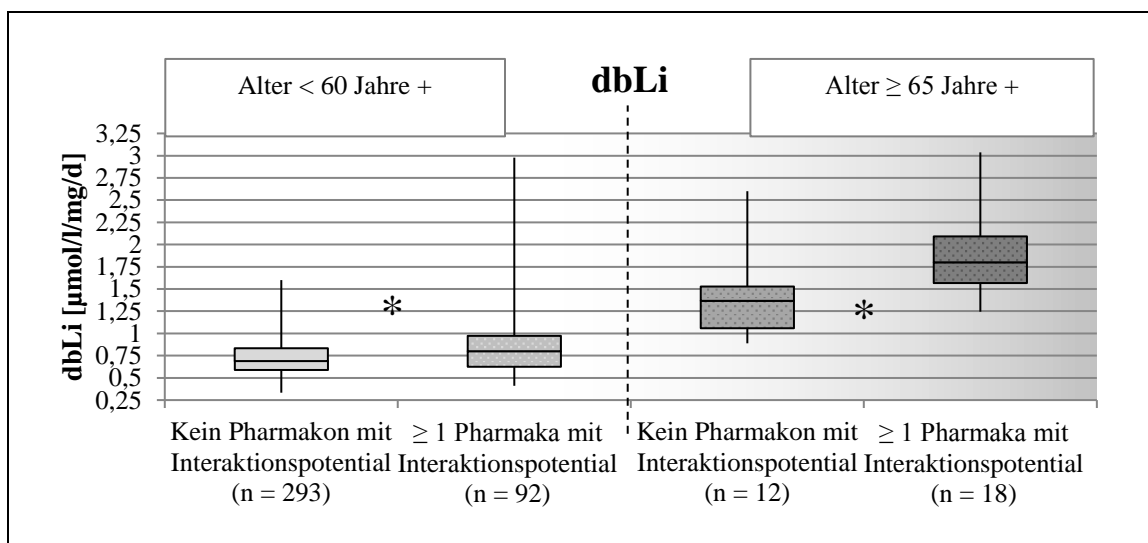


Abbildung 4 a: Übersicht über die dosisbezogenen Lithiumspiegel der Subsamples. Darstellung von Median und Quartilen mittels Boxplot-Diagramm; * p -Wert $< 0,05$.

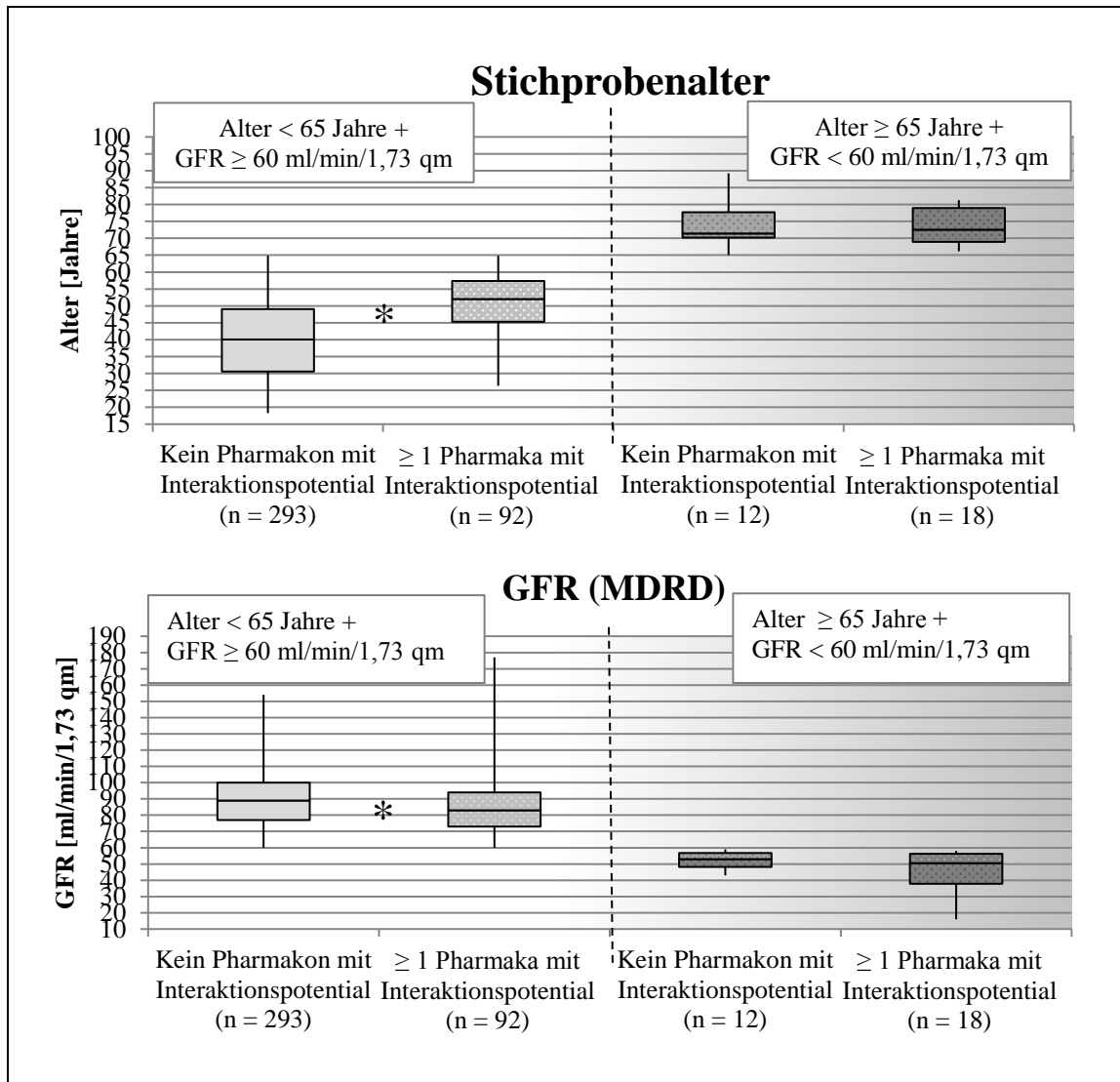


Abbildung 4 b: Übersicht über das Patientenalter und die GFR (MDRD) der Subsamples. Darstellung von Median und Quartilen mittels Boxplot-Diagramm; *p-Wert < 0,05.

Durch eine Selektion der *Lithiumpatienten mit einem Alter von < 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von ≥ 60 ml/min/1,73 qm* verringerte sich die Anzahl der Patienten ohne Einnahme eines Pharmakons mit Interaktionspotential von 333 auf 293 Individuen, während das Sample mit einer Komedikation von 168 auf 92 Patienten reduziert wurde. Weiterhin war die Stichprobe, deren Komedikation ein Diuretikum, einen ACE-Hemmer, einen AT1-Antagonisten oder ein Nicht-Opioid-Analgetikum beinhaltete (n = 92) signifikant älter (p < 0,001) als das Kontrollkollektiv (n = 293). Trotz einer signifikant geringeren Lithiumdosis (p = 0,001) konnte zudem ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel nachgewiesen werden (p < 0,001). Bei beiden Subsamples wurden ausnahmslos Lithiumserumkonzentrationen im (sub)therapeutischen Bereich gemessen (< 1,3 mmol/l). Die Stichprobe mit einer Komedikation mit Interaktionspo-

tential zeichnete sich durch eine signifikant niedrigere Serumnatriumkonzentration aus ($p = 0,040$). Zudem zeigte sich eine signifikant geringere GFR (MDRD) ($p = 0,021$). Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse findet sich im Anhang (Tabelle 25 a).

Durch eine Selektion der *Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von < 60 ml/min/1,73 qm*, als ein Risikokollektiv für erhöhte Lithiumkonzentrationen, wurde das Sample ohne Einnahme eines Pharmakons mit Interaktionspotential von 333 auf 12 Individuen minimiert, während die Anzahl der Patienten mit einer Komedikation von 168 auf 18 reduziert wurde. Erneut konnte bei dem Sample mit Komedikation ($n = 18$) ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel gemessen werden ($p = 0,002$). Auch findet sich unter den Patienten dieser Stichprobe das Individuum mit der höchsten dokumentierten Lithiumserumkonzentration (4,10 mmol/l). Eine ausführliche Widergabe der vorgestellten Ergebnisse findet sich im Anhang (Tabelle 25 b).

3.1.4. Effekt einer Monotherapie mit einem Diuretikum, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonisten oder einem nicht-steroidalen Antirheumatikum auf den Lithiumspiegel

Bei der vorausgegangenen Analyse blieben die Anzahl und die Art der Komedikation unberücksichtigt. Nun ist es klinisch jedoch von Interesse, ob bereits bei der Einnahme eines Pharmakons mit Interaktionspotential ein relevanter Effekt auf die Lithiumserumkonzentration zu erwarten ist oder ob erst eine Kombination mehrerer Medikamente zu einem signifikanten Anstieg des Lithiumspiegels führt. Um diese Frage beantworten zu können, soll nun der Effekt einer Monotherapie mit einem Diuretikum, einem ACE-Inhibitor, einem AT1-Rezeptor-Antagonisten oder einem Nicht-Opioid-Analgetikum untersucht werden.

3.1.4.1. Effekt einer Monotherapie mit einem Diuretikum

Nur 1,4 % ($n = 7$) der 501 Lithiumpatienten erhielten das Schleifendiuretikum Torasemid ($n = 4$) oder das Thiaziddiuretikum Hydrochlorothiazid ($n = 3$), ohne dass weitere Medikamente mit Interaktionspotential eingenommen wurden. Aufgrund dieser geringen Fallzahl können die Daten allenfalls als eine explorative Datenanalyse gewertet werden. Statistisch signifikante Unterschiede konnten für keine Untersuchungsvariable nachgewiesen werden.

Zur tabellarischen Übersicht sei auf den Anhang verwiesen (Tabelle 26).

3.1.4.2. Effekt einer Monotherapie mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptor-Inhibitor

11,4 % (n = 57) der 501 Lithiumpatienten erhielten einen ACE-Hemmer (n = 46) oder einen AT1-Rezeptor-Antagonisten (n = 11), ohne dass deren Komedikation weitere Pharmaka mit Interaktionspotential beinhaltet. Ein Vergleich der Subsamples mit Einnahme eines ACE-Hemmers und AT1-Rezeptor-Antagonisten erbrachte keine signifikanten Unterschiede in sämtlichen Untersuchungsvariablen, so dass diese zu einer Stichprobe subsumiert wurden.

Eine Übersicht über die beiden Subsamples findet sich im Anhang (Tabelle 27 a). Tabelle 18 wiederum fasst die Ergebnisse des Vergleichs der Stichprobe ohne Komedikation mit der Stichprobe mit Einnahme eines ACE-Hemmers oder AT1-Rezeptor-Antagonisten zusammen:

Tabelle 18: Effekt einer Monotherapie mit ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten an einer Stichprobe von Lithiumpatienten:

Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential	+ Monotherapie mit ACE-Hemmer/AT1- Rezeptor-Antagonist	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	333	57		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	142 : 191 42,6 % : 57,4 %	28 : 29 49,1 % : 50,9 %	-0,911	0,363
Alter [Jahre]	43,1 (18,3–89,2)	55,9 (29,4–81,0)	-6,285	< 0,001
aLi [mmol/l]	0,65 (0,15–1,26)	0,69 (0,16–1,10)	-0,682	0,495
Lithiumdosis [mg/die]	900 (400–1800)	900 (225–1800)	-2,878	0,004
dbLi [μ mol/l/mg/d]	0,722 (0,333–2,600)	0,822 (0,417–2,422)	-2,856	0,004
Na ⁺ [mmol/l]	140 (133–148)	139 (133–145)	-2,104	0,035
K ⁺ [mmol/l]	4,3 (3,5–5,2)	4,4 (3,8–5,4)	-2,526	0,012
Creatinin [mg/dl]	0,90 (0,50–1,65)	0,90 (0,60–1,88)	-1,127	0,260
GFR [ml/min/1,73 qm]	86 (38–154)	79 (27–156)	-2,278	0,023

Median (Minimum–Maximum) Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Das Sample der Lithiumpatienten mit Einnahme eines ACE-Hemmers oder AT1-Rezeptor-Antagonisten (n = 57) setzte sich sowohl aus Individuen mit einem Alter von

< 65 Jahren (n = 41) als auch aus Patienten mit einem Alter von \geq 65 Jahren (n = 16) zusammen. Dabei war die Stichprobe signifikant älter ($p < 0,001$) als das Kontrollsample ohne Begleitmedikation (n = 333).

Trotz einer signifikant geringeren Lithiumdosis ($p = 0,004$) wurde bei der Stichprobe mit Komedikation ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel gemessen ($p = 0,004$). Sämtliche Lithiumserumkonzentrationen lagen im (sub)therapeutischen Bereich ($< 1,3$ mmol/l).

Bei dem Sample mit Einnahme eines ACE-Hemmers oder AT1-Rezeptor-Antagonisten konnten Elektrolytstörungen (Na^+ : n = 1; K^+ : n = 3) und Creatininwerterhöhungen (n = 10) dokumentiert werden. Im Vergleich zum Kontrollsample waren signifikant höhere Serumkaliumkonzentrationen ($p = 0,012$) sowie signifikant niedrigere Serumnatriumkonzentrationen nachweisbar ($p = 0,035$).

Die Stichprobe mit Komedikation zeigte eine signifikant stärkere Einschränkung der renalen Clearance ($p = 0,023$). Neben Individuen mit einer normalen Nierenfunktion (n = 17) fanden sich solche mit einer milden (n = 33), moderaten (n = 61) oder schweren renalen Insuffizienz (n = 1).

Im Sinne einer explorativen Datenanalyse, wurde auch dem Risikokollektiv der Patienten mit einem *Alter von über 65 Jahren und einer GFR von < 60 ml/min/1,73 qm* und Einnahme eines ACE-Hemmers/AT1-Rezeptor-Antagonisten besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Auf die Ergebnisse der Untersuchung wird im Diskussionsteil eingegangen. Eine tabellarische Übersicht kann im Anhang gefunden werden (Tabelle 27 b).

3.1.4.3. Effekt einer Monotherapie mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum

Von den 501 Lithiumpatienten gaben 5,2 % (n = 26) an, ein NSAID – nicht jedoch weitere Pharmaka mit Interaktionspotential – eingenommen zu haben. Zu diesen Lithiumpatienten zählten Individuen mit einem Alter von < 65 Jahren (n = 17) und ≥ 65 Jahren (n = 9). Dabei war das Sample mit NSAID-Therapie signifikant älter ($p < 0,001$) als das Kontrollsample ohne Komedikation (n = 333).

Trotz einer signifikant geringeren Lithiumdosis ($p = 0,001$) konnte bei der Stichprobe mit Einnahme von Acetylsalicylsäure, Diclofenac oder Ibuprofen ein signifikant höherer absoluter ($p = 0,016$) und dosisbezogener ($p < 0,001$) Lithiumspiegel gemessen werden. Die Lithiumserumkonzentrationen beider Stichproben lagen ausnahmslos im (sub)therapeutischen Bereich ($< 1,3$ mmol/l).

Auch bei dem Sample mit einer NSAID-Therapie wurden Elektrolytstörungen (Na^+ : $n = 17$; K^+ : $n = 0$) und Creatininwerterhöhungen ($n = 3$) dokumentiert.

Neben Individuen mit einer normalen Nierenfunktion ($n = 7$), fanden sich unter Patienten mit Einnahme eines NSAIDs auch solche mit einer milden ($n = 14$) bis moderaten renalen Insuffizienz ($n = 5$). Die GFR (MDRD)-Werte beider Stichproben differierten jedoch nicht in statistisch signifikantem Maße.

Tabelle 19 fasst die Ergebnisse des Vergleichs beider Stichproben zusammen:

Tabelle 19: Effekt einer Monotherapie mit einem NSAID an einer Stichprobe von Lithiumpatienten:

Lithiumpatienten ($n = 501$)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential	+ Monotherapie mit NSAID	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	333	26		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	142 : 191 42,6 % : 57,4 %	9 : 17 34,6 % : 65,4 %	-0,797	0,425
Alter [Jahre]	43,1 (18,3–89,2)	59,1 (26,3–81,3)	-4,444	< 0,001
aLi [mmol/l]	0,65 (0,15–1,26)	0,70 (0,39–1,03)	-2,412	0,016
Lithiumdosis [mg/die]	900 (400–1800)	738 (400–1350)	-3,289	0,001
dbLi [$\mu\text{mol/l/mg/d}$]	0,722 (0,333–2,600)	1,007 (0,578–1,800)	-4,369	< 0,001
Na^+ [mmol/l]	140 (133–148)	141 (138–146)	-1,799	0,072
K^+ [mmol/l]	4,3 (3,5–5,20)	4,3 (3,7–5,0)	-0,113	0,910
Creatinin [mg/dl]	0,90 (0,50–1,65)	0,90 (0,60–1,40)	-0,163	0,870
GFR [ml/min/1,73 qm]	86 (38–154)	78(51–128)	-1,948	0,051

Median (Minimum–Maximum) Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Bei den 26 Lithiumpatienten mit einem NSAID wurde zusätzlich zwischen einem *Subsample mit Acetylsalicylsäure* ($n = 17$) oder aber *Diclofenac/Ibuprofen* ($n = 11$) unterschieden.

Das *Subsample mit Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure* setzte sich aus Individuen mit einem Alter von < 65 Jahren ($n = 11$) und ≥ 65 Jahren ($n = 6$) zusammen und war signifikant älter als die Kontrollstichprobe ohne Komedikation mit Interaktionspotential ($p < 0,001$; Altersmedian: 69,4 Jahre; Alters-Min.: 41,2 Jahre; Alters-Max.: 81,3 Jahre). Trotz einer signifikant geringeren Lithiumdosis ($p = 0,011$) wurde bei dem Sample mit Einnahme von Acetylsalicylsäure ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel gemessen ($p = 0,002$). Bei dieser Stichprobe waren zudem signifikant niedrigere

GFR (MDRD)-Werte nachweisbar ($p = 0,017$).

Die Patienten des *Subsamples*, welches Diclofenac oder Ibuprofen erhielt, waren ausnahmslos in einem Alter von < 65 Jahren. Obwohl diese eine signifikant niedrigere Lithiumdosis ($p = 0,025$) einnahmen als die Patienten der Kontrollstichprobe ohne Komedikation mit Interaktionspotential, wurden signifikant höhere absolute ($p = 0,017$) und dosisbezogene Lithiumspiegel ($p = 0,001$) gemessen. Beide Stichproben unterschieden sich weder im Alter noch der GFR (MDRD) in statistisch signifikantem Maße. Eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse findet sich im Anhang (Tabellen 28 a und b).

3.1.4.4. Vergleich der Effekte einer Monotherapie mit den untersuchten pharmakologischen Gruppen auf den Lithiumspiegel

Im Kruskal-Wallis-Test ergaben sich keine sicheren Hinweise darauf, dass eine der untersuchten pharmakologischen Gruppen (Schleifendiuretika/Thiaziddiuretika, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Inhibitor oder NSAID) im Falle einer monotherapeutischen Anwendung ein statistisch signifikant höheres Interaktionsrisiko birgt als die anderen ($p_{dbLi} = 0,120$). Die Patienten der Stichprobe mit Einnahme eines ACE-Hemmers/AT1-Rezeptor-Antagonisten hatten jedoch signifikant niedrigere Serumnatriumkonzentrationen als die der Stichprobe, welche ein NSAID erhielten ($p = 0,010^1$). Für keine weitere Untersuchungsvariable zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede. Zur tabellarischen Übersicht sei auf den Anhang verwiesen (Tabelle 29).

3.1.5. Effekt einer Kombination mehrerer Pharmaka aus der Gruppe der Diuretika, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten, nicht-steroidalen Antirheumatika oder Allopurinol.

Da bei einer Therapie somatischer Komorbiditäten eine Kombination von Medikamenten mit Interaktionspotential im klinischen Alltag häufig ist, soll nun der Frage nachgegangen werden, wie sich eine Einnahme mehrerer solcher Pharmaka auf den dosisbezogenen Lithiumspiegel eines Patienten auswirkt.

¹ p-Wert mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet

3.1.5.1. Effekt einer Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential ohne Differenzierung nach Medikamentenzahl

Tabelle 20 fasst die Untersuchungsergebnisse an einer Stichprobe ohne Komedikation und einer Stichprobe mit Einnahme mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential zusammen. Zusätzliche Information findet sich im anschließenden Text:

Tabelle 20: Effekt einer Kombination von mindestens zwei Pharmaka mit Interaktionspotential an einer Stichprobe von Lithiumpatienten:

Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential	+ ≥ 2 Pharmaka mit Interaktionspotential	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	333	76		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	142 : 191 42,6 % : 57,4 %	41 : 35 53,9 % : 46,1 %	-1,786	0,074
Alter [Jahre]	43,1 (18,3–89,2)	63,0 (43,5–84,0)	-9,602	< 0,001
aLi [mmol/l]	0,65 (0,15–1,26)	0,73 (0,13–4,10)	-3,634	< 0,001
Lithiumdosis [mg/die]	900 (400–1800)	800 (200–1350)	-5,170	< 0,001
dbLi [μ mol/l/mg/d]	0,722 (0,333–2,600)	1,141 (0,411–3,037)	-7,984	< 0,001
Na ⁺ [mmol/l]	140 (133–148; 138)	139 (133–146)	-2,251	0,024
K ⁺ [mmol/l]	4,3 (3,5–5,2)	4,2 (3,3–5,3)	-1,564	0,118
Creatinin [mg/dl]	0,90 (0,50–1,65)	1,00 (0,70–4,00)	-4,345	< 0,001
GFR [ml/min/1,73 qm]	86 (38–154)	72 (16–119)	-5,995	< 0,001

Median (Minimum–Maximum) Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Das Sample mit Einnahme von mindestens zwei Pharmaka mit Interaktionspotential (n = 76) setzte sich ausnahmslos aus Individuen mittleren bis höheren Lebensalters zusammen und war signifikant älter (p < 0,001) als das Kontrollkollektiv ohne eine solche Begleitmedikation (n = 333).

Trotz einer signifikant geringeren Lithiumdosis (p < 0,001) war bei der Stichprobe mit Komedikation ein signifikant höherer absoluter (p < 0,001) und dosisbezogener Lithiumspiegel (p < 0,001) nachweisbar. Gemessen wurden sowohl (sub)therapeutische (n = 72) als auch toxische Lithiumserumkonzentrationen (n = 4). Unter den 76 Patienten fand sich auch das Individuum mit dem höchsten dokumentierten Lithiumspiegel (4,10 mmol/l).

Bei der Stichprobe mit einer Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential

fanden sich Elektrolytstörungen (Na^+ : $n = 2$; K^+ : $n = 3$) und Creatininwerterhöhungen ($n = 24$). Die Serumnatriumkonzentrationen waren signifikant niedriger ($p = 0,024$) als beim Kontrollsample.

Die Stichprobe mit Einnahme mehrerer Medikamente aus der Gruppe der Diuretika, ACE-Inhibitoren, AT1-Rezeptor-Antagonisten und der Nicht-Opioid-Analgetika wies eine signifikant stärker beeinträchtigte renale Clearance auf als das Kontrollsample ohne Begleitmedikation ($p < 0,001$). Neben Individuen mit einer normalen Nierenfunktion ($n = 11$), gehörten dem Patientenkollektiv auch solche mit einer milden ($n = 41$), moderaten ($n = 23$) oder schweren renalen Insuffizienz an ($n = 1$). Den 76 Lithiumpatienten, welche mehrere Pharmaka mit Interaktionspotential erhalten hatten, war auch das Individuum mit der schwersten Nierenfunktionsstörung zuzurechnen ($\text{GFR (MDRD)} = 16 \text{ ml/min/1,73 qm}$).

Bei den Stichproben konnte zwischen Patienten mit einem Alter von unter 65 Jahren und einer GFR von $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 qm}$ sowie zwischen Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 qm}$ unterschieden werden.

Abbildung 5 a und b geben einen Überblick über die Ergebnisse der Untersuchungen an Vergleichsstichproben:

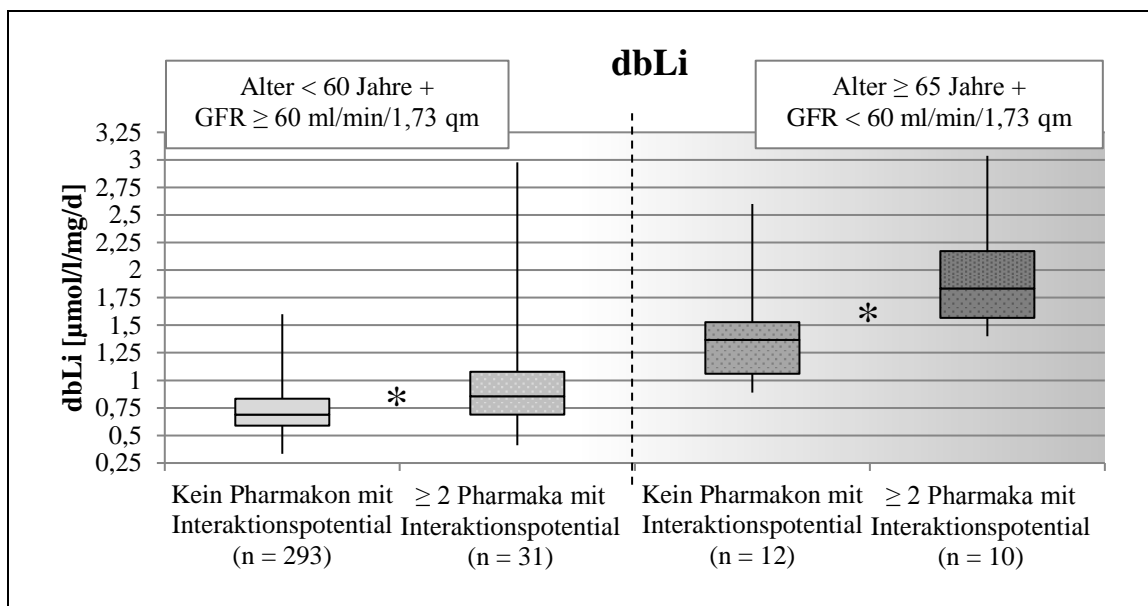


Abbildung 5 a: Übersicht über die dosisbezogenen Lithiumspiegel der Subsamples. Darstellung von Median und Quartilen mittels Boxplot-Diagramm; * p -Wert $< 0,05$.

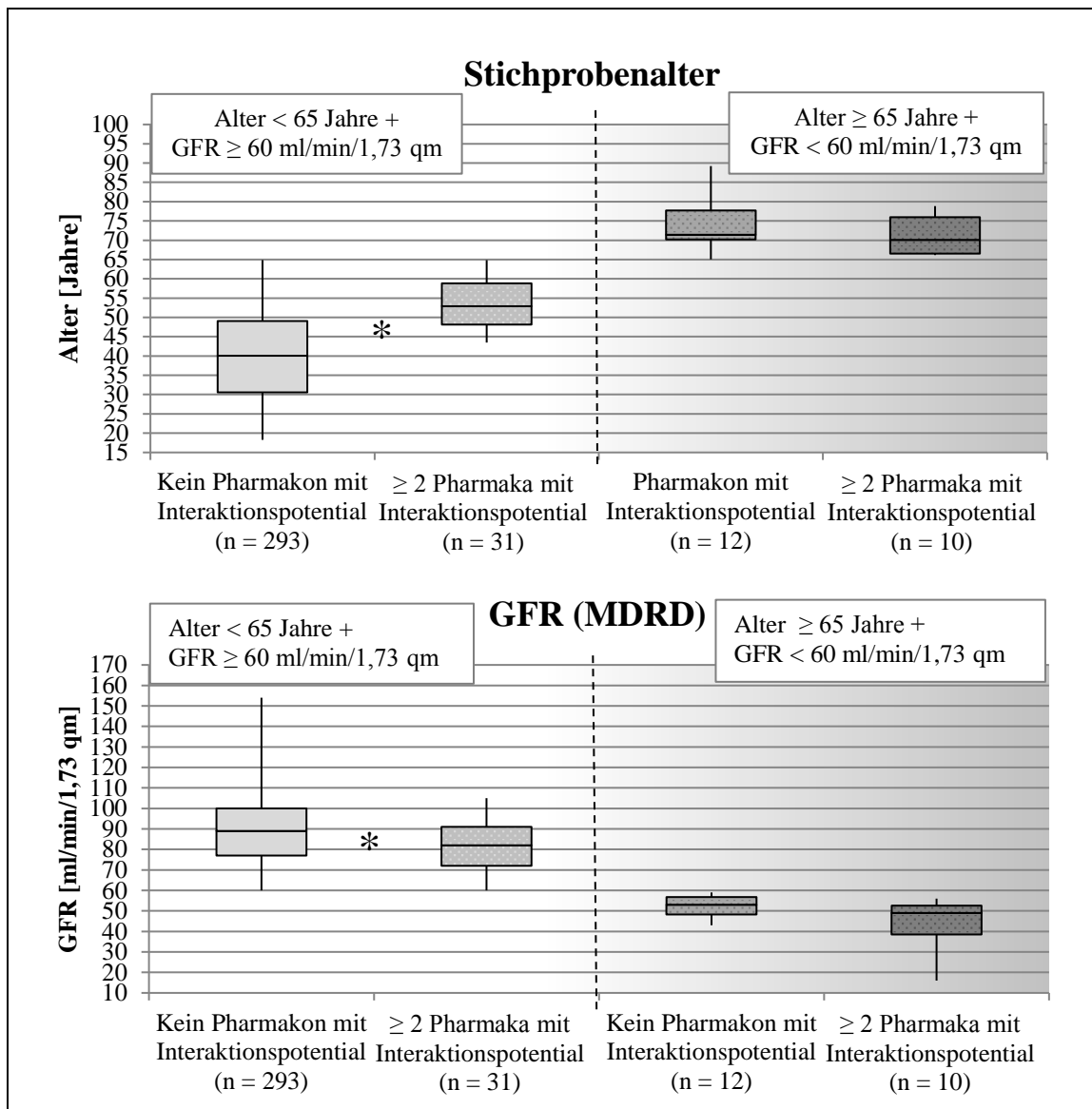


Abbildung 5 b: Übersicht über das Patientenalter und die GFR (MDRD) der Subsamples. Darstellung von Median und Quartilen mittels Boxplot-Diagramm; *p-Wert < 0,05.

Durch eine Selektion der *Patienten mit einem Alter von < 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von ≥ 60 ml/min/1,73 qm* wurde das Kontrollsample ohne Komedikation von 333 auf 293 Individuen reduziert, während die Anzahl der Lithiumpatienten mit einer Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential von 76 auf 31 verringert wurde.

Weiterhin setzte sich das Sample mit Einnahme mehrerer Medikamente mit Interaktionspotential (n = 31) aus signifikant älteren Individuen zusammen (p < 0,001). Trotz einer signifikant geringeren Lithiumdosis (p = 0,007) war bei dieser Stichprobe zudem ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel nachweisbar (p < 0,001). Die

gemessenen Serumlithiumkonzentrationen lagen ausnahmslos im (sub)therapeutischen Bereich ($< 1,3 \text{ mmol/l}$). Im Vergleich zum Kontrollkollektiv ohne Komedikation zeigte sich ein signifikant niedrigerer Serumnatriumspiegel ($p = 0,042$). Das Sample mit einer Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential zeichnete sich zudem durch eine stärkere Einschränkung der renalen Clearance aus ($p = 0,006$). Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse findet sich im Anhang (Tabelle 30 a).

Durch eine Auswahl der *Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von $< 60 \text{ ml/min/1,73 qm}$* , als ein Risikokollektiv für erhöhte Lithiumkonzentrationen, wurde das Kontrollsample ohne Komedikation von 333 auf 12 Individuen minimiert, während die Anzahl der Patienten mit Einnahme mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential von 76 auf 10 reduziert wurde.

Bei dem Sample, dessen Patienten mehrere Medikamente mit Interaktionspotential erhielten, zeigten sich ein statistisch signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel ($p = 0,003$) sowie signifikant höhere Serumcreatininwerte ($p = 0,043$). Während bei dem Kontrollsample ($n = 333$) ausnahmslos (sub)therapeutische Lithiumspiegel gemessen wurden, war bei der Stichprobe mit Einnahme mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential auch ein toxischer Lithiumwert nachweisbar ($n = 1$). Für die übrigen Untersuchungsvariablen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse findet sich im Anhang (Tabelle 30 b).

3.1.5.2. Effekt einer Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential mit Differenzierung nach der Medikamentenzahl

Bei der Stichprobe der Lithiumpatienten mit Einnahme mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential ließ sich zwischen Patienten differenzieren, welche zwei ($n = 52$) oder aber mindestens drei Medikamenten ($n = 24$) erhalten hatten. Nachfolgend wurde untersucht, ob die Anzahl der Komedikation einen signifikanten Einfluss auf den dosisbezogenen Lithiumspiegel oder andere Variablen hat.

Abbildung 6 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse dieser Untersuchung:

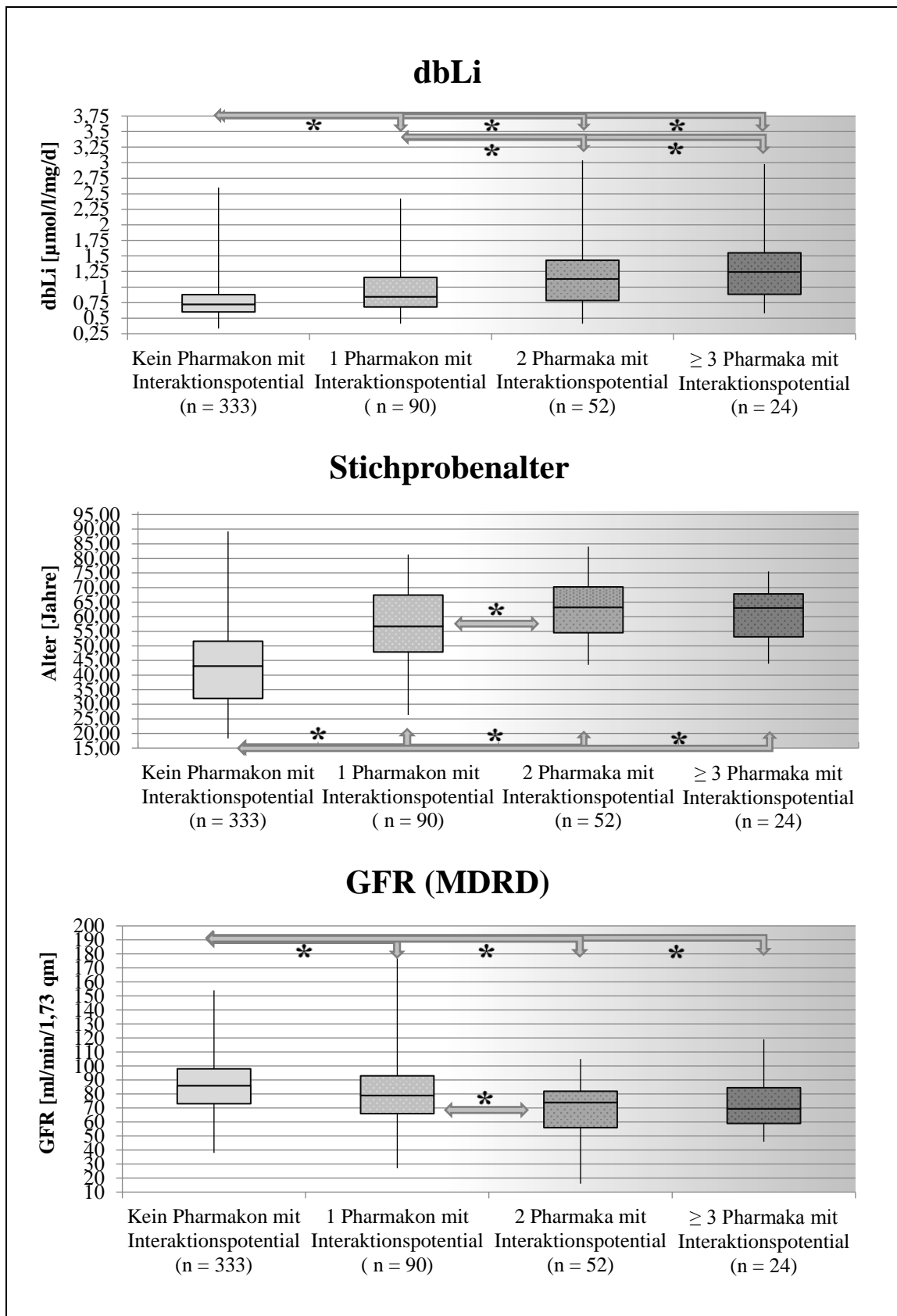


Abbildung 6: Übersicht über die dosisbezogenen Lithiumspiegel, das Patientenalter sowie die GFR (MDRD) der Stichproben.

Darstellung von Median und Quartilen mittels Boxplot-Diagramm; *p-Wert < 0,05.

Im Mann-Whitney-U-Test war bei der *Stichprobe mit Einnahme eines Pharmakons mit Interaktionspotential* ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel nachweisbar als beim *Kontrollsample ohne Komedikation* ($p < 0,001$). Signifikant höhere dosisbezogenen Lithiumspiegel waren auch für die *Stichproben messbar, deren Patienten zwei oder mindestens drei der untersuchten Medikamente erhalten hatten* (jeweils $p < 0,001$). Die Samples mit einer Begleitmedikation waren jedoch auch signifikant älter (jeweils $p < 0,001$) und hatten eine stärkere Einschränkung der GFR (MDRD) (p_1 Pharmakon mit Interaktionspotential = 0,006; p_2 oder ≥ 3 Pharmaka mit Interaktionspotential $< 0,001$). Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse findet sich im Anhang (Tabelle 31 a).

Bei den *Patienten, welche zwei Pharmaka mit Interaktionspotential eingenommen hatten*, zeigte sich ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel als bei den *Lithiumpatienten, welche mit nur einem Medikament aus der Gruppe der Diuretika, ACE-Inhibitoren/AT1-Rezeptor-Antagonisten oder NSAID behandelt wurden* ($p = 0,008$). Die Stichprobe, die zwei der untersuchten Medikamente erhielt, war jedoch auch signifikant älter ($p = 0,021$) und hatte signifikant geringere GFR (MDRD)-Werte ($p = 0,014$). Zur Übersicht der Ergebnisse wird auf den Anhang verwiesen.

Auch bei der *Stichprobe mit Einnahme von mindestens drei Pharmaka mit Interaktionspotential* fand sich ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel als bei der *Stichprobe mit Einnahme nur eines der untersuchten Medikamente* ($p = 0,002$). Bezüglich des Alters und der GFR waren dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vorhanden.

Tabelle 31 b des Anhangs gibt die vorgestellten Ergebnisse wider.

Die dosisbezogenen Lithiumspiegel, das Alter und die GFR-Werte der *Patientensamples, deren Komedikation zwei oder mindestens drei Pharmaka mit Interaktionspotential beinhaltete*, differierten nicht in statistisch signifikantem Maße.

Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse ist im Anhang zu finden (Tabelle 31 c).

3.2. Untersuchungen an einer Patientenstichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l

3.2.1. Charakterisierung der Patientenstichprobe

Über den Zeitraum von 01/2008 bis 12/2015 wurden bei 27 Patienten mindestens einmal ein Serumlithiumspiegel von $\geq 1,3$ mmol/l nachgewiesen.

Insgesamt konnten 32 Fälle von Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l dokumentiert werden. Bei 56,3 % dieser Fälle (n = 18) wurden suprathérapeutische Serumkonzentrationen von $\geq 1,3$ – $< 1,5$ mmol/l gemessen während es sich in 43,6 % der Fälle (n = 14) um toxische Lithiumspiegel von $\geq 1,5$ mmol/l handelte.

Tabelle 21 können die wichtigsten Daten der Patientenstichprobe entnommen werden:

Tabelle 21: Charakterisierung der Gesamtstichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l:

Fälle von Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l (n = 32)	
Geschlecht [m/f; n]	15 : 17
[m/f; %]	46,9 % : 53,1 %
Alter [Jahre]	58,9 (31,4–78,8)
aLi [mmol/l]	1,47 (1,30–4,10)
Lithiumdosis [mg/die] ²	900 (450–1600)
dbLi [μ mol/l/mg/d] ²	1,633 (0,978–4,911)
Na ⁺ [mmol/l]	139 (130–148)
K ⁺ [mmol/l]	4,1 (3,0–4,9)
Creatinin [mg/dl]	1,00 (0,80–4,00)
GFR [ml/min/1,73 qm]	65 (16–110)

Median (Minimum–Maximum).

In 75 % (n = 24) der Fälle von Lithiumserumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l waren die Patienten < 65 Jahre alt, in 25 % (n = 8) der Fälle lag das Patientenalter bei ≥ 65 Jahren. Bei der Stichprobe mit Lithiumkonzentrationen von $\geq 1,3$ mmol/l fielen Elektrolytstörungen (Na⁺: n = 5; K⁺: n = 2) und Creatininwerterhöhungen (n = 15) auf. Bei dem Subsample mit toxischen Lithiumspiegeln von $\geq 1,5$ mmol/l waren signifikant niedrigere Serumnatriumwerte nachweisbar als bei den Patienten mit Lithiumserumkonzentrationen von $\geq 1,3$ – $< 1,5$ mmol/l (p = 0,033).

Neben Patienten mit einer normalen renalen Clearance (n = 2), wies die überwiegende

² LiTD und dbLi des Patienten mit Ingestion von 9000 bis 12500 Lithiumcarbonat mit suizidaler Intention flossen nicht in die Berechnungen ein.

Zahl der Patienten (94 %; n = 30) zum Zeitpunkt der Messung eine beeinträchtigte Nierenfunktion auf. Dabei handelte es sich sowohl um milde (n = 20) als auch moderate (n = 8) oder schwere Nierenfunktionsstörung (n = 2).

Eine Tabelle mit Übersicht über die Subsamples mit Serumlithiumspiegeln von $\geq 1,3$ – $< 1,5$ mmol/l und $\geq 1,5$ mmol/l wurden dem Anhang beigefügt (Tabelle 32).

3.2.2. Vergleich der Patientenstichproben mit Lithiumspiegeln von $< 1,3$ und $\geq 1,3$ mmol/l

Tabelle 22 fasst die Ergebnisse des Vergleichs der Stichproben mit Lithiumspiegeln von $< 1,3$ und $\geq 1,3$ mmol/l zusammen, wobei im nachfolgenden Fließtext ausführlicher auf signifikante Unterschiede eingegangen wird:

Tabelle 22: Vergleich der Stichprobe mit Lithiumspiegeln von $< 1,3$ mmol/l mit der Stichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l:

Variablen	Lithiumspiegel von $< 1,3$ mmol/l	Lithiumspiegel von $\geq 1,3$ mmol/l	Z	p-Wert
Fallzahl [n]	497	32		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	221 : 276 44,5 % : 55,5 %	15 : 17 46,9 % : 53,1 %	-0,110	0,912
Alter [Jahre]	48,1 (18,3–89,2)	58,9 (31,4–78,8)	-3,546	$< 0,001$
aLi [mmol/l]	0,67 (0,13–1,29)	1,47 (1,30–4,10)	-9,628	$< 0,001$
Lithiumdosis [mg/die]	900 (200–1800)	900 (450–1600)	-3,021	0,003
dbLi [μ mol/l/mg/d]	0,778 (0,033–2,978)	1,633 (0,978–4,911)	-7,931	$< 0,001$
Na ⁺ [mmol/l]	140 (133–148)	139 (130–148)	-2,964	0,003
K ⁺ [mmol/l]	4,3 (3,3–5,4)	4,1 (3,0–4,9)	-2,509	0,012
Creatinin [mg/dl]	0,90 (0,40–1,88)	1,00 (0,80–4,00)	-3,715	$< 0,001$
GFR [ml/min/1,73 qm]	82 (27–177)	65 (16–110)	-4,613	$< 0,001$
Anzahl der Komedi- kation	0 (0–5)	0 (0–4)	-2,370	0,018

Median (Minimum–Maximum) Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Bei 497 Patienten wurden über den Zeitraum von 01/2008 bis 12/2015 ausschließlich (sub)therapeutische Lithiumspiegel von $< 1,3$ mmol/l gemessen. 83,1 % (n = 413) dieser Patienten waren < 65 Jahre alt während 16,9 % (n = 84) ein Alter von ≥ 65 Jahren hatten. Die Stichprobe mit (sub)therapeutischen Lithiumkonzentrationen war signifikant jünger als das Sample der Lithiumpatienten mit Spiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l ($p < 0,001$).

Die beiden Stichproben unterschieden sich jedoch nicht signifikant im Anteil der Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren ($p = 2,81$; $Z = -1,077$).

Das Patientensample mit suprathérapeutischen Lithiumspiegeln erhielt signifikant höhere Lithiumdosen ($p = 0,003$). Signifikant höher lagen bei diesem Sample zudem die Werte der dosisbezogenen Lithiumspiegel ($p < 0,001$).

Auch bei der Stichprobe mit (sub)therapeutischen Lithiumspiegeln waren Elektrolytstörungen ($n = 17$; $\text{Na}^+ = 5$; $\text{K}^+ = 12$) und Creatininwerterhöhungen ($n = 58$) nachweisbar. Es konnten signifikant höhere Serumnatrium- ($p = 0,003$) und Kaliumkonzentration ($p = 0,012$) gemessen werden als bei dem Sample mit Lithiumkonzentrationen von $\geq 1,3$ mmol/l. Die Creatininwerte waren dagegen signifikant niedriger ($p < 0,001$).

Unter den Patienten mit (sub)therapeutischen Lithiumspiegeln fanden sich Individuen mit einer normalen Nierenfunktion ($n = 181$) sowie Patienten einer milden ($n = 259$), moderaten ($n = 56$) oder auch schweren renalen Insuffizienz ($n = 1$). Bei dem Sample mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l waren signifikant niedrigere GFR (MDRD)-Werte nachweisbar ($p < 0,001$). Bei letzterer Stichprobe war auch der Anteil an Individuen mit einer GFR von < 60 ml/min/1,73 qm signifikant höher als bei dem Sample mit (sub)therapeutischen Lithiumkonzentrationen ($p < 0,001$; $Z = -3,748$).

33 % ($n = 164$) der Patienten mit Lithiumspiegeln von $< 1,3$ mmol/l nahmen mindestens ein Pharmakon mit Interaktionspotential ein. Im Vergleich hierzu, war der Anteil an Patienten, welche mit einem oder mehreren der untersuchten Medikamente behandelt wurden, bei der Stichprobe mit suprathérapeutischen Lithiumspiegeln mit 46,9 % ($n = 15$) signifikant höher ($p = 0,041$; $Z = -2,044$). Bei der Stichprobe mit Lithiumserumkonzentrationen von $\geq 1,3$ mmol/l erhielten zudem signifikant mehr Patienten eine Kombination von Medikamenten mit Interaktionsrisiko ($p = 0,018$; $Z = -2,370$).

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In einer retrospektiven Studie wurde untersucht, inwiefern die Einnahme eines Diuretikums (Schleifendiuretikum, Thiaziddiuretikum, kaliumsparendes Diuretikum), eines ACE-Inhibitors oder AT1-Rezeptor-Antagonisten, eines NSAID (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen) oder von Allopurinol bei Patienten mit Lithiumtherapie Einfluss auf deren Lithiumserumkonzentration nimmt. Hierzu wurden die Daten von 501 Lithiumpatienten ausgewertet, welche über den Zeitraum von 01/2008 bis 12/2015 stationär im Zentrum für Psychische Gesundheit der Universitätsklinik Würzburg behandelt worden waren. Zusätzlich erfolgte eine Analyse von 32 Fällen von supratherapeutischen Lithiumserumkonzentrationen.

Von den insgesamt 501 Lithiumpatienten erhielten 33,5 % (n = 168) mindestens ein Pharmakon mit Interaktionspotential (Altersmedian: 58,4 Jahre; GFR-Median: 77 ml/min/1,73 qm; m:w: 48,8 % : 51,2 %). Bei dieser Stichprobe waren signifikant höhere dosisbezogene Lithiumspiegel nachweisbar ($p < 0,001$; dbLi-Median: 0,915 $\mu\text{mol/l/mg/d}$) als bei der Stichprobe der Patienten ohne Komedikation (n = 333; dbLi-Median: 0,722 $\mu\text{mol/l/mg/d}$; Altersmedian: 43,1 Jahre; GFR-Median: 86 ml/min/1,73 qm; m:w: 42,6 % : 57,4 %). Die Stichprobe mit Einnahme eines Pharmakons mit Interaktionspotential war jedoch auch signifikant älter und hatte signifikant niedrigere GFR (MDRD)-Werte (jeweils $p < 0,001$), wobei die Ergebnisse der Korrelationsanalysen dafürsprechen, dass das Alter und die GFR als mit dem Lithiumspiegel konfundierende Variablen zu betrachten sind. Wurde bei den beiden Gesamtstichproben zwischen Patienten mit einem Alter von unter 65 Jahren und einer $\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 qm}$ bzw. einem Alter von über 65 Jahren und einer $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 qm}$ unterschieden, so zeigten sich bei den beiden Subsamples mit Komedikation weiterhin signifikant höhere dosisbezogene Lithiumkonzentrationen ($p < 0,001$ bzw. 0,002).

18,4 % (n = 92) der 501 Lithiumpatienten erhielten nur ein Pharmakon mit Interaktionspotential. Während sich die dosisbezogenen Lithiumspiegel der Patienten mit Einnahme eines Schleifen- oder Thiaziddiuretikums (n = 7) nicht signifikant von denen des Kontrollsamples ohne Komedikation unterschieden, waren bei der Stichprobe mit Einnahme eines ACE-Hemmers oder AT1-Rezeptor-Antagonisten signifikant höhere do-

sisbezogene Spiegel nachweisbar. Dabei war die letztere Stichprobe mit Komedikation jedoch auch signifikant älter ($p < 0,001$) und wies eine stärker beeinträchtigte renale Clearance auf ($p = 0,023$).

Auch bei dem Sample mit einer NSAID-Therapie ($n = 26$) wurden signifikant höhere dosisbezogenen Lithiumserumkonzentrationen gemessen als bei der Kontrollstichprobe ($p < 0,001$), wobei auch dieses Sample signifikant älter war ($p = 0,001$). Wurde zwischen Patienten mit Einnahme von Acetylsalicylsäure ($n = 17$) und Diclofenac/Ibuprofen ($n = 9$) differenziert, so zeigten sich bei beiden Subsamples weiterhin signifikant höhere dosisbezogene Lithiumspiegel ($p = 0,002$ bzw. $0,001$).

Ein Vergleich der drei Stichproben mit Komedikation, erbrachte einen signifikant höheren Natriumspiegel bei dem Sample mit Einnahme eines ACE-Hemmers/AT1-Rezeptor-Antagonisten während der Natriumwert bei dem Sample mit Einnahme eines NSAIDs signifikant niedriger war. Für die übrigen Untersuchungsvariablen waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

15,2 % ($n = 76$) der 501 Lithiumpatienten erhielt eine Kombination aus zwei bis maximal fünf Pharmaka mit Interaktionspotential. Auch bei dieser Stichprobe wurden signifikant höhere dosisbezogene Spiegel gemessen als bei der Kontrollstichprobe ohne Komedikation ($< 0,001$). Gleichzeitig war die Stichprobe, welche mehrere Medikamente mit Interaktionspotential erhielt, auch signifikant älter und wies signifikant niedrigere GFR (MDRD)-Werte auf (jeweils $p < 0,001$). Signifikant höhere Lithiumserumkonzentrationen waren auch bei den Subsamples mit einem Alter unter 65 Jahren und einer $GFR \geq 60$ ml/min/1,73 qm bzw. einem Alter über 65 Jahren und einer $GFR < 60$ ml/min/1,73 qm und Einnahme mehrerer Pharmaka mit Interaktionsrisiko messbar ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,003$).

Patienten, welche zwei oder aber eine Kombination aus drei und mehr Medikamenten erhielten, hatten einen höheren dosisbezogenen Lithiumspiegel als Patienten mit nur einem Pharmakon. Nicht in statistisch signifikantem Maße unterschieden sich jedoch die Lithiumspiegel der Stichproben, derer Patienten zwei oder aber mindestens drei der untersuchten Medikamente einnahmen.

Bei den 32 Fällen von Lithiumkonzentrationen von $\geq 1,3$ mmol/l lag der Anteil der Patienten, welche mindestens ein Pharmakon mit Interaktionspotential erhielten bei 46,9

% (n = 15; Altersmedian: 58,9 Jahre; dbLi-Median: 1,633 $\mu\text{mol/l/mg/d}$; aLi: 1,3–4,1 mmol/l; GFR-Median: 65 ml/min/1,73 qm; m:w: 46,9 % : 53,1 %). Die Stichprobe mit supratherapeutischen Lithiumspiegeln war signifikant älter und hatte zum Zeitpunkt der Messung signifikant geringere GFR (MDRD)-Werte als die Kontrollstichprobe mit (sub)therapeutischen Spiegeln (jeweils $p < 0,001$). Von der Stichprobe mit Lithiumkonzentrationen von $\geq 1,3$ mmol/l erhielten darüber hinaus signifikant mehr Patienten mindestens ein Pharmakon mit Interaktionspotential ($p = 0,041$). Auch der Anteil an Patienten mit einer kombinierten Einnahme mehrerer der untersuchten Medikamente war signifikant höher als bei der Kontrollstichprobe ($p = 0,018$).

4.2. Diskussion der Methoden

4.2.1. Diskussion der Einschlusskriterien

Während des Zeitraums von 01/2008 bis 12/2015 wurden bei 647 stationär und teilstationär behandelten Lithiumpatienten eine oder mehrfache Kontrollen des Lithiumspiegels durchgeführt. Von diesen Patienten erfüllten 501 die Einschlusskriterien für den allgemeinen Auswertungsteil. Darüber hinaus konnten 32 Fälle von Lithiumserumkonzentrationen von $\geq 1,3$ mmol/l dokumentiert werden.

Aufgrund des Risikos falscher dosisbezogener Lithiumkonzentrationen durch Fehleinnahmen, unzuverlässige Einnahmen oder gar Nichteinnahmen im prästationären Setting, wurden Messungen im Rahmen eines Aufnahmelabors nicht in die Auswertung miteinbezogen. Da auch in teilstationärem Setting Fehleinnahmen oder eine eingeschränkte Medikamentenadhärenz nicht sicher auszuschließen waren, wurden tagesklinisch behandelte Patienten ebenfalls aus dem allgemeinen Auswertungsteil ausgeschlossen. Durch die Beschränkung auf das stationäre Setting ließ sich zudem weitgehend sicherstellen, dass die Medikation zuverlässig eingenommen wurde und ausgegebene Pharmaka mit Interaktionspotential erfasst wurden. Dennoch muss bedacht werden, dass auch stationär behandelte Patienten in einzelnen Fällen eine Selbstmedikation mit interaktionsrelevanten Pharmaka, wie beispielsweise NSAIDs, praktizieren, ohne dass das Pflegepersonal hierüber in Kenntnis zu setzen. Eine sichere vollständige Erfassung sämtlicher Pharmaka mit Interaktionsrisiko aufgrund des naturalistischen, retrospektiven Studiendesigns somit nicht möglich.

Als ein weiteres Einschlusskriterium wurde gefordert, dass die Messung eines Talspie-

gels unter Steady-State-Bedingungen erfolgte. Patienten mit Einnahme einer abendlichen Lithiumeinzeldosis wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Bei diesen Patienten wäre bei der Bestimmung der Serumkonzentration 12 h nach der letzten Lithiumdosis mit einer etwa 20 % über dem zu erwartenden Talspiegel liegenden Lithiumkonzentration zu rechnen.⁹⁰

In den Auswertungsteil zu Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l wurden die Daten von Patienten aufgenommen, welche mit suprathérapeutischen oder toxischen Lithiumserumkonzentrationen aufgenommen wurden. Darüber hinaus gingen in die Analyse Fälle ein, bei welchen im stationären oder teilstationären Setting ein Lithiumspiegel von $\geq 1,3$ mmol/l dokumentiert wurde. Fehlerfassungen konnten durch Aktenrecherche ausgeschlossen werden.

4.2.2. Diskussion der untersuchten Variablen und möglicher Fehlerquellen

Da von weiteren Faktoren ausgegangen werden muss, welche unabhängig von der Lithiumdosis Einfluss auf dessen Serumspiegel nehmen können, wurden bei den Stichproben zusätzlich das Geschlecht, das Alter, die Natrium- und Kaliumserumkonzentration, der Creatininwert sowie die GFR (MDRD) der Patienten – als mögliche Confounder – miterfasst.^{6,8,45,50,51,65,86}

Aus der Lithiumtagesdosis und dem absoluten Lithiumspiegel wurde der dosisbezogene Spiegel berechnet und als entscheidender Bezugsparameter zur Beurteilung eines möglichen Medikamenteneffektes definiert.

In zahlreichen Studien wurde der Serumcreatininwert bzw. die Creatinin-clearance zur Abschätzung der Nierenfunktion herangezogen.^{50,55,61,76} In der eigenen Arbeit wurde der Creatininwert ebenfalls miterfasst. Da dieser jedoch neben der renalen Clearance von weiteren Faktoren, wie dem Geschlecht, der Muskelmasse, der kardialen Funktion und dem Flüssigkeitsvolumen abhängt, wurde der Wert der GFR (MDRD) als reliablerer Parameter zur Beurteilung der renalen Clearance herangezogen.^{61,76}

Bei den Patienten mit erhöhten Lithiumserumkonzentrationen musste bedacht werden, dass anhand der GFR-Werte zum Zeitpunkt der Messung nicht sicher auf eine vorbestehende Niereninsuffizienz als (Mit)ursache für einen Lithiumspiegelanstieg geschlossen werden konnte, da es im Rahmen von Intoxikationen ebenfalls zu einem GFR-Abfall bis hin zum akuten Nierenversagen kommen kann.^{6,14,5,76}

Erhöhte Kaliumkonzentrationen können auf Elektrolytstörungen zurückzuführen sein, jedoch auch als Pseudohyperkaliämien bei abnahmefehlerbedingten Hämolysen beobachtet werden.⁹¹

4.2.3. Diskussion der Testverfahren

Da die Daten keiner Normalverteilung folgten, und auch durch eine Logarithmierung keine Transformation in einen normalverteilten Datensatz zu erreichen war, dienten der Analyse primär nicht-parametrische Auswertungsverfahren wie der Mann-Whitney-U-Test oder der Kruskal-Wallis-Test.

In der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem dosisbezogenen Lithiumspiegel, dem Patientenalter, der Serumkaliumkonzentration sowie der GFR (MDRD), was einen konfundierenden Effekt nahelegt. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass diese Faktoren auch unabhängig von der Lithiumdosis und der Einnahme einer Komedikation in interindividuell unterschiedlichem Maße Einfluss auf den Lithiumspiegel nehmen können. Nicht unterschätzt werden sollte ferner der Effekt nicht-signifikanter Confounder in ihrer Summe – auch kann hierbei nicht sicher von rein additiven Effekten ausgegangen werden. Darüber hinaus muss die Existenz zusätzlicher, bei der Auswertung nicht erfasster Faktoren, wie etwa die Trinkmenge und das individuelle pharmakologische Distributionsvolumen, bedacht werden.

Das Vorhandensein von möglichen Confoundern limitiert die Aussagekraft des Mann-Whitney-U- oder Kruskal-Wallis-Tests. Insbesondere wenn sich die untersuchten Stichproben in einem oder mehreren der korrelierenden Variablen unterschieden, war – selbst bei statistisch signifikanten Unterschieden der Lithiumspiegel – kein sicherer Rückschluss auf einen tatsächlich signifikanten Medikamenteneffekt möglich. Da die Ergebnisinterpretation hierdurch erheblich beeinträchtigt wurde, wurde der Versuch unternommen, den Einfluss der beiden wichtigsten konfundierenden Variablen – das Alter und die GFR (MDRD) – zu minimieren. Hierzu wurden bei den Stichproben ab einer Patientenzahl von 50 weitere Subsamples definiert. Dabei wurde zwischen *Patienten mit einem Alter von < 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von ≥ 60 ml/min/1,73 qm* sowie *Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von < 60 ml/min/1,73 qm* unterschieden. Letzteres Subsample wurde als ein Risikokollektiv für erhöhte Lithiumspiegel und Nebenwirkungen einer Lithiumtherapie angesehen. Diese

Unterteilung erschien auch insofern relevant, da sich die Effekte der untersuchten Medikamentenklassen bei jungen Lithiumpatienten und/oder Patienten mit nur geringen somatischen Komorbiditäten möglicherweise deutlich von denen von Patienten mit einer Risikokonstellation unterscheiden können.^{8,11,12, 45,51,55 ,61,76,77,85,92}

In Ergänzung an die nicht-parametrischen Auswertungsverfahren, mit den oben genannten Limitationen, erfolgte eine Regressionsanalyse. Voraussetzung für deren Anwendung ist jedoch – neben dem Ausschluss einer Multikollinearität, einer Autokorrelation und einer Heteroskedastizität – eine Normalverteilung der Daten, welche formal nicht gegeben war. Durch eine Logarithmierung der Werte konnte jedoch eine annähernde Normalverteilung erreicht werden. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sollen an späterer Stelle diskutiert werden.

Für die Auswertung der Daten waren zahlreiche Subtests erforderlich. Vor diesem Hintergrund muss auch das Risiko eines α -Fehlers diskutiert werden, d.h. die Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Um das Risiko eines solchen Fehlers zu minimieren, erscheint daher eine Bonferroni-Korrektur sinnvoll. Demnach sollte das Signifikanzniveau für den Mann-Whitney-U- und Kruskal-Wallis-Test auf einen p-Wert von 0,002 abgesenkt werden.³ Für sämtliche im Ergebnisteil dargestellte p-Werte des dosisbezogenen Lithiumspiegels von $< 0,001$ wurde dieses Kriterium erfüllt, so dass von tatsächlich signifikanten Unterschieden ausgegangen werden kann.

4.2.4. Diskussion der Stichprobengrößen

Obwohl bei dieser Dissertation nicht auf eine Datenmenge zurückgegriffen werden konnte, wie dies üblicherweise bei multizentrischen Studien oder Metanalysen der Fall ist, so war die Patientenzahl einzelner Stichproben durchaus mit anderen Studien vergleichbar oder diesen sogar überlegen.

In dieser Arbeit konnte der Effekt von Pharmaka mit Interaktionspotential an 168 Lithiumpatienten analysiert werden. Als Kontrollstichprobe dienten 333 Lithiumpatienten ohne Komedikation. K. Loboz und Kollegen⁶¹ konnten für ihre Cross-Sectional-Studie zum Effekt einer Kombination von Diuretika, ACE-Hemmern/AT1-Rezeptor-Antagonisten und NSAID auf die Nierenfunktion 166 Patienten mit Einnahme mindestens ei-

³ bei den Berechnungen wurde von insgesamt 25 Signifikanztests mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ ausgegangen.

nes dieser Pharmaka rekrutieren. Die Kontrollgruppe umfasste 135 Patienten. Nur einer dieser Patienten erhielt einen AT1-Rezeptor-Antagonisten – in die eigene Studie konnten dagegen 27 Patienten mit einem AT1-Rezeptor-Antagonisten eingeschlossen werden.

Weitere Studien zum Interaktionsrisiko von Diuretika, ACE-Inhibitoren und NSAID wurden zum Teil mit einer deutlich geringeren Fallzahl ($n \leq 20$) durchgeführt.^{48–50,70} Dennoch war auch in der eigenen Studie die Patientenzahl einiger Stichproben sehr gering. Aufgrund einer Samplegröße von $n = 7$ erschienen die Daten der Lithiumpatienten, welche ein Diuretikum erhielten, ohne dass zusätzliche Medikamente mit Interaktionspotential eingenommen wurden, allenfalls für eine explorative Analyse geeignet. Diese Problematik ergab sich auch für die Stichproben mit Einnahme eines ACE-Hemmers/AT1-Antagonisten oder NSAID, wenn zwischen *Individuen mit einem Alter von ≥ 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von < 60 ml/min/1,73 qm* (jeweils $n = 4$) und solchen mit geringerem Risiko und einem *Alter von < 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von ≥ 60 ml/min/1,73 qm* differenziert wurde ($n = 38$ bzw. 16).

Wie im Einleitungsteil dargestellt wurde, so unterschieden sich die einzelnen ACE-Inhibitoren teils erheblich in ihren pharmakologischen Daten.^{21–24,78,82–84} Auch Fallberichte weisen darauf hin, dass für einzelne Vertreter ein relativ höheres Risiko anzunehmen ist.^{51,53–55} Informationen zum spezifischen Interaktionsrisiko wären daher von großem klinischen Interesse. Eine präparatespezifische Analyse musste jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße unterbleiben.

Auch bei der Pharmakagruppe der NSAID ist davon ausgegangen, dass sich die einzelnen Präparate deutlich in ihrem Interaktionspotential unterscheiden.^{11,12,45,46,51,65–70} Aufgrund einer zu geringen Fallzahl erschien es jedoch ebenfalls nicht sinnvoll, den Effekt von Diclofenac ($n = 4$) und Ibuprofen ($n = 5$) als Monotherapie bei Lithiumpatienten gesondert zu betrachten. Gleichzeitig muss vor diesem Hintergrund jedoch angemerkt werden, dass die Untersuchung an einer Gesamtstichprobe von Patienten mit Einnahme eines NSAID ($n = 26$) somit nur eine allgemeine und orientierende Einschätzung erlaubt.

Auch der Effekt einer Monotherapie mit Allopurinol konnte aufgrund einer zu geringen Patientenzahl nicht untersucht werden ($n = 2$).

Bei den Lithiumpatienten mit Einnahme eines Pharmakons mit Interaktionspotential wurden neben der Wirkstoffklasse auch das Präparat und dessen Dosierung erfasst. Wurden mehrere Medikamente eingenommen, so wurde zudem deren Anzahl und die Pharmakakombination dokumentiert. So ergab sich eine Vielzahl von Präparaten, Präparatekombinationen und Dosierungen.

Für die untersuchten Medikamente muss von dosisabhängigen Effekten ausgegangen werden.⁴⁸ Trotz der hohen klinischen Relevanz waren aufgrund zu geringer Fallzahlen jedoch keine dosisspezifischen Untersuchungen möglich.

Bei einer Kombination von Präparaten mit unterschiedlichem Wirkansatz sollte zudem bedacht werden, dass hierbei mehr als rein additive Effekte auftreten könnten. Als besonders kritisch wurde die Kombination aus einem Diuretikum, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten und einem NSAID („triple whammy“) identifiziert⁶¹ – eine solche Dreifachkombination erhielten 10 der Patienten mit Einnahme mehrerer Medikamente mit Interaktionspotential. Bedauerlicherweise erlaubten die geringen Stichprobengrößen auch in diesem Fall keine differenzierteren Betrachtungen einzelner pharmakologischer Kombinationen. Hierzu erscheinen multizentrische oder auch prospektive randomisierte Kontrollstudien ein geeigneteres Studiendesign.

4.2.5. Vorzüge und Limitationen des Studiendesigns

Eine Stärke dieser retrospektiven, naturalistischen Studie ist es, dass es sich um ein repräsentatives Patientenkollektiv handelte. So wurden auch ältere Patienten mit multiplen somatischen Komorbiditäten eingeschlossen, bei welchen die Lithiumtherapie mit einem langfristigen Behandlungsansatz erfolgte. Die Daten wurden daher nicht ausschließlich an jungen und gesunden Probanden – bei zudem oftmals nur kurzer Expositionsdauer – erhoben, wie dies üblicherweise bei prospektiven, kontrollierten Studienansätzen der Fall ist, und was deren Aussagekraft für den klinischen Alltag deutlich schmälert. Gleichzeitig handelte es sich jedoch auch um ein heterogenes Patientenkollektiv und die Größe einiger Substichproben von klinischem Interesse war teils gering. Darüber hinaus bildet das stationäre Setting den ambulanten Versorgungsalltag in weiten Teilen nicht ab. So ist die Pharmakaadhärenz ambulante behandelte Patienten oftmals deutlich geringer.

Durch die Festsetzung strenger Einschlusskriterien wurde der Versuch unternommen, möglichst repräsentative und valide Daten zu akquirieren. Da nur stationär behandelte

Patienten in den allgemeinen Auswertungsteil eingeschlossen wurden, konnte eine regelmäßige und zuverlässige Medikamenteneinnahme weitgehend sichergestellt werden. Auf eine Vielzahl von Faktoren konnte jedoch kein Einfluss genommen werden. Auch konnten einige Informationen über relevante Parameter retrospektiv nicht mehr sicher erhoben werden. Hierzu zählen beispielsweise Informationen über die Trinkmenge oder den Schweregrad somatischer Komorbiditäten. Insbesondere bei einer geringen Fallzahl und dem Vorhandensein weiterer konfundierender Faktoren mit Einfluss auf den Lithiumspiegel der Patienten, lässt sich retrospektiv nur schwer auf relevante kausale Zusammenhänge schließen. Prospektive Studienansätze ließen hier exakter definierte Bedingungen zu. Experimentelle prospektive Untersuchungen an einem Risikokollektiv verbieten sich jedoch aufgrund ethischer Grundsätze.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

4.3.1. Effekt von Diuretika, ACE-Hemmern, AT1-Rezeptor-Antagonisten und nicht-steroidalen Antirheumatika ohne Differenzierung nach Art und Anzahl der Komedikation

33,5 % der 501 Lithiumpatienten erhielten mindestens ein Pharmakon mit Interaktionspotential. Obschon diese Patienten eine signifikant niedrigere Lithiumdosis einnahmen als das Kontrollsample ohne Komedikation, wurde bei ihnen ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel gemessen ($p = 3,4323E-15$). Signifikant unterschieden sich beide Stichproben zudem im Patientenalter ($p = 5,7694E-28$), dem absoluten Lithiumspiegel, der Serumnatrium- und -Creatininkonzentration sowie der GFR (MDRD) ($p = 3,1793E-8$). Bezüglich des Geschlechts war für die beiden Stichproben kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Auch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur blieben die Unterschiede bezüglich des dosisbezogenen Lithiumspiegels, des Patientenalters und der GFR (MDRD) statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sprechen dafür, dass altersintrinsische Faktoren sowie die Nierenfunktion den größten Einfluss auf den Lithiumspiegel haben. So trugen die Prädiktoren Alter und GFR (MDRD) zu 28,9 % bzw. zu 8,8 % der Varianz des dosisbezogenen Lithiumspiegels bei. Mit 2,9 % hatte das Patientengeschlecht – noch vor weiteren möglichen Effektoren – ebenfalls einen signifikanten Einfluss.

Das Patientenalter kann als ein Surrogatparameter für eine Summe von Faktoren be-

trachtet werden, welche in direktem und indirektem Maße Einfluss auf den Lithiumspiegel nehmen. Weinstein und Anderson⁹³ gehen davon aus, dass es im Rahmen physiologischer Alterungsprozesse ab der 4. Lebensdekade zu einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate um circa 10 % pro Dekade kommt. Insbesondere Patienten in einem Alter von ≥ 70 Jahren stellen daher ein Risikokollektiv für erhöhte Lithiumspiegel und Nebenwirkungen dar.^{76,77} Mit dem Alter steigt oftmals auch die Anzahl somatischer Komorbiditäten, so dass pathophysiologische Prozesse hinzukommen, welche eine Abnahme der renalen Perfusion oder eine Schädigung der Niere zur Folge haben. Als typische Beispiele sind hier die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus mit Nephropathie und systemischen (mikro- und makrovaskulären) arteriosklerotischen Veränderungen zu nennen. Auch eine koronare Herzkrankheit oder eine kardiale Insuffizienz anderer Genese gehen mit einer Abnahme der GFR – und somit der Lithiumclearance – einher. Darüber hinaus kann eine Hyperurikämie zu Nierenschäden führen. Einzelfälle einer terminalen Niereninsuffizienz als Folge einer Langzeitlithiumtherapie wurden ebenfalls diskutiert.^{75,94,95,96} Es ist somit nicht verwunderlich, dass in der Korrelationsanalyse eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Patientenalter und der GFR gezeigt werden konnte.

Signifikant positiv korrelierten dagegen das Alter und die Anzahl der Medikamente mit Interaktionspotential, welche von den Lithiumpatienten eingenommen wurden. Dies wiederum erscheint darin begründet zu liegen, dass die untersuchten Diuretika und ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten gängige Pharmakotherapeutika für einige der genannten Erkrankungen sind und ältere Personen häufiger von diesen Erkrankungen betroffen sind. Patienten höheren Alters leiden oftmals auch an Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie und nehmen daher ein NSAID ein – nicht zuletzt da diese freiverkäuflich und somit leicht verfügbar sind.^{3,45,61,76,77}

Die Anzahl der Komedikation und die GFR-Werte wiederum korrelierten signifikant negativ. Eine Ursache hierfür ist das oftmals höhere Alter sowie somatische Komorbiditäten bei den Patienten mit Komedikation. Medikamente, welche mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System interferieren – wie etwa ACE-Inhibitoren und AT1-Rezeptor-Antagonisten – haben darüber hinaus einen Effekt auf die renale Perfusion. Durch eine Hemmung der Prostaglandinsynthese können NSAID ebenfalls einen GFR-Abfall bewirken. Diuretika können zu einem Flüssigkeitsverlust führen und sich hier-

durch indirekt auf die renale Clearance auswirken.^{12,15–17,21–33,75,86,92} Die niedrigeren GFR-Werte bei den Patienten, welche ein Pharmakon mit Interaktionspotential erhielten, könnte somit auch in einem ätiologischen (Teil)zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme stehen.

Bei der Stichprobe mit einer Komedikation mit Interaktionspotential ließ sich eine signifikant niedrigere Serumnatriumkonzentration nachweisen. Aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften dienen Lithium- und Natriumionen identische Transportmechanismen. Hierbei sind auf direktem oder indirektem Wege auch Kaliumionen beteiligt. Dies hat zur Folge, dass auch die Serumnatrium- und Kaliumkonzentrationen – bzw. deren Konzentration im Tubulus des Nephrons – Einfluss auf die Lithiumserumkonzentration nehmen. Eine (relative) Dehydratation und ein Mangel an Natrium können wiederum zu einer vermehrten renalen Rückresorption von Lithiumionen führen.^{6,11,86} Im Rahmen einer Lithiumtherapie kann es zudem zu einer Polyurie und Polydipsie kommen, wobei Grünfeld und Kollegen⁷⁵ die Inzidenz eines renalen Diabetes insipidus bei Lithiumpatienten mit bis zu 40 % beziffert. Auch in diesem Fall ist das Auftreten begleitender Elektrolytstörungen möglich. Jedoch können auch Schleifen- und Thiaziddiuretika sowie ACE-Inhibitoren/AT1-Rezeptor-Antagonisten einen Flüssigkeits- und Elektrolytverlust bewirken.^{11,15–17,21–33,44,82,83} Die Ursachen für die niedrigeren Serumnatriumkonzentrationen können somit vielfältig und multikausal sein und bei den Patienten einzelner Subsamples differieren. Neben den höheren Serumlithiumkonzentrationen können auch pharmakologische Effekte der Komedikation für die niedrigeren Natriumserumwerte mitursächlich sein.

Da sowohl das Alter als auch die GFR als relevante konfundierende Faktoren betrachtet werden müssen, war trotz eines signifikant höheren dosisbezogenen Lithiumspiegels bei der Stichprobe mit Komedikation, kein sicherer Rückschluss auf einen tatsächlich signifikanten Medikamenteneffekt möglich.

Um den konfundierenden Effekt des Alters und der Nierenfunktion zu reduzieren, wurde daher bei den Stichproben zwischen *Subsamples mit einem Alter von < 65 Jahren und einer GFR von ≥ 60 ml/min/1,73 qm* bzw. *einem Alter von ≥ 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von < 60 ml/min/1,73 qm* unterschieden, was jedoch auch eine Reduktion der Samplegröße zur Folge hatte und sich somit negativ auf die Testpower auswirkte.

Auch bei der Analyse an einem *Subsample mit einem Alter von < 65 Jahren und einer GFR von ≥ 60 ml/min/1,73 qm* zeigte sich bei den Patienten mit Einnahme eines Pharmakons mit Interaktionspotential ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel ($p < 0,001$). Die Stichproben unterschieden sich jedoch weiterhin signifikant im Patientenalter ($p < 0,001$) und der renalen Clearance ($p = 0,021$), wobei die Patienten mit Komedikation signifikant älter waren und eine stärker eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Bei dem Sample mit Begleitmedikation wurde zudem eine signifikant niedrigere Serumnatriumkonzentration gemessen, was möglicherweise in Zusammenhang mit der Einnahme eines oder mehrerer der untersuchten Medikamente stand. Diese Vermutung liegt auch insofern nahe, da die Patienten dieses Samples signifikant niedrigere Lithiumdosen erhielten und es unwahrscheinlich erscheint, dass sich beide Stichproben relevant in ihren Trink- und Ernährungsgewohnheiten (Natriumzufuhr) unterscheiden haben. Bezüglich der Geschlechterverteilung war kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

Aufgrund der unklaren Einflussnahme der konfundierenden Faktoren war auch bei dieser Subsampleanalyse kein sicherer Rückschluss auf einen signifikanten Medikamenteneffekt möglich.

Bei dem Subsample der *Lithiumpatienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von < 60 ml/min/1,73 qm* und Einnahme einer Komedikation mit Interaktionspotential wurde ebenfalls ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel gemessen als beim Kontrollsample ohne Begleitmedikation. Da sich die beiden Stichproben nicht signifikant im Patientenalter und den Werten der GFR unterschieden, konnte von einem geringeren Einfluss dieser Confounder ausgegangen werden. Bezüglich der Geschlechterverteilung – als weiteren wichtigen Confounder – zeigten sich bei diesen Subsamples keine statistisch signifikanten Unterschiede. Mit $p = 0,0016$ lag der p-Wert des dosisbezogenen Lithiumspiegels unterhalb des Bonferroni-korrigierten Wertes, was für einen tatsächlich relevanten Pharmakoneffekt spricht. Jedoch ging die Beschränkung auf ein Risikokollektiv auch mit einer deutlichen Abnahme der Stichprobengröße einher ($n = 18$ bzw. $n = 12$), was sich wiederum negativ auf die Testpower auswirkte.

Da gerade ältere Patienten häufiger eine Niereninsuffizienz aufweisen, gleichzeitig jedoch vermehrt eines der untersuchten Pharmaka mit Interaktionspotential erhalten, er-

scheint im Falle einer Kombination mit Lithium besondere Vorsicht geboten. Nicht selten erhalten diese Patienten auch mehrere Medikamente mit Interaktionspotential, was die Wahrscheinlichkeit von Interaktionen zusätzlich erhöht.^{45,61,68,77} Zu bedenken ist ferner, dass gerade ältere Patienten oftmals zusätzliche Risikofaktoren aufweisen, welche zu erhöhten Lithiumspiegeln oder gar -Intoxikationen prädisponieren. Hierzu zählen beispielsweise kognitive Defizite, welche zu akzidentiellen Fehleinnahmen der Medikation führen können.^{8,45, 61, 68,77} Auch neigen geriatrische Patienten häufiger zu einer unzureichenden oralen Flüssigkeitszufuhr, da sie oftmals ein reduziertes Durstgefühl haben. Im Rahmen von Inkontinenzen kommt es zudem vor, dass die Betroffenen ihre Trinkmenge bewusst auf ein Mindestmaß reduzieren. Auch Veränderungen im Distributionsvolumen und weitere pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede im Vergleich zu jüngeren Individuen sind zu bedenken.

4.3.2. Effekt einer Monotherapie mit einem Diuretikum

Nur sieben Lithiumpatienten erhielten ein Diuretikum, ohne dass weitere Pharmaka mit Interaktionspotential eingenommen wurden. Die Größe der Stichprobe war somit sehr gering und erschien nur für eine explorative Datenanalyse geeignet.

Die dosisbezogenen Lithiumspiegel des Samples mit Einnahme eines Diuretikums differierten nicht in signifikantem Maße von denen des Kontrollsamples ohne Begleitmedikation. Abgesehen vom Patientenalter konnten für die beiden Stichproben keine weiteren signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Unter den Diuretika scheinen die *Thiaziddiuretika* das höchste Interaktionsrisiko zu bergen und diese sind, nach Einschätzung einiger Autoren, zu der Gruppe von Pharmaka mit hohem Interaktionspotential zu zählen.^{11,12} Für ein klinisch relevantes Interaktionsrisiko sprechen sowohl Fallberichte von Lithiumintoxikationen nach Neuetablierung einer Thiazidtherapie, einzelne klinische Studien – wobei diese oftmals nur mit einer geringen Fallzahl ($n < 15$) und an gesunden Probanden durchgeführt wurden – sowie Metanalysen.^{11,12,48,58–60,68} Obwohl Thiaziddiuretika nicht den höchsten diuretischen Effekt aufweisen, wird der vergleichsweise hohe Einfluss auf den Lithiumspiegel durch ihren distalen Angriffsort am Nephron erklärt.^{11,12}

Die meisten Autoren sprechen den *Schleifendiuretika* ein geringeres Interaktionsrisiko zu als den Diuretika vom Thiazidtyp.^{11,12,48} Jedoch wurden auch unter einer Schlei-

fendiuretikatherapie Fallberichte von Lithiumintoxikationen publiziert.⁹⁷ Finley und Kollegen¹¹ stellen jedoch in Frage, dass diese hauptursächlich auf die Diuretikaehinnahme zurückzuführen sind und weisen auf weitere konfundierende Faktoren – wie eine kochsalzarme Diät und Exsikkose der Patienten – hin. Einheitlich ist die Datenlage zum Effekt von Schleifendiuretika nicht. In Studien wurden interindividuelle Unterschiede mit einem Anstieg oder auch einem Abfall des Lithiumspiegels bei zusätzlicher Einnahme eines Schleifendiuretikums beschrieben.^{12,46} Juurlink und Kollegen⁴⁵ berichteten als Ergebnis ihrer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie an einer Stichprobe von Lithiumpatienten mit einem Alter von ≥ 66 Jahren ($n = 10615$) von einem erhöhten Intoxikationsrisiko nach dem Ansetzen eines Schleifendiuretikums – nicht jedoch eines Thiaziddiuretikums.

Diese teils widersprüchlichen Ergebnisse machen deutlich, dass es zur Einschätzung des Interaktionspotentials von Diuretika einer Differenzierung zwischen den einzelnen pharmakologischen Gruppen bedarf, was jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße für die Gruppe der Schleifen- und Thiaziddiuretika in der vorliegenden Untersuchung nicht möglich war. Auch müssen dosisabhängige Effekte bedacht werden. Da nicht zwischen einer etablierten Diuretikatherapie und einem Neuansetzen unterschieden wurde, wird in der eigenen Untersuchung das Risiko einer Neuetablierung möglicherweise nur unzureichend oder nicht widergespiegelt.

Die Ergebnisse der Studie von Juurlink und Kollegen⁴⁵ lassen zudem daran denken, dass interindividuelle Effekte für die einzelnen Diuretikaklassen bei älteren und jüngeren Patienten bestehen, was eine Therapieempfehlung für den klinischen Gebrauch zusätzlich erschweren würde.

Obschon sich die dosisbezogenen Lithiumspiegel des Samples mit Einnahme eines Diuretikums und ohne Komedikation nicht signifikant unterschieden, lässt sich aufgrund der genannten Limitationen nicht ausschließen, dass eine der beiden Pharmakagruppen ein klinisch relevantes Interaktionspotential birgt.

In der Regressionsanalyse konnte für den Prädiktor einer *Thiaziddiuretikatherapie* ein signifikanter Beitrag zur Varianz des dosisbezogenen Lithiumspiegels nachgewiesen werden ($p = 0,020$). Kein signifikanter p-Wert ergab sich dagegen für die Gruppe der *Schleifendiuretika*. Dieses Ergebnis kann ein Hinweis auf ein relativ höheres – und möglicherweise auch signifikantes – Interaktionsrisiko der Diuretika vom Thiazidtyp

sein. Jedoch wurden bei der Regressionsanalyse auch (und überwiegend) Patienten eingeschlossen, welche ein Thiaziddiuretikum in Kombination mit weiteren Pharmaka mit Interaktionspotential erhielten. In diesem Fall sind mögliche Wechselwirkungen und synergistische Effekte der Medikamente mit Interaktionsrisiko zu bedenken. Abhängig davon, ob bei Lithiumpatienten eine Thiazidmonotherapie oder aber die Kombination eines Thiaziddiuretikums mit weiteren Pharmaka erfolgt, mag sich ein deutlich anderes Risiko für den Patienten ergeben.

Auch ist zu diskutieren, ob Individuen mit Einnahme eines Thiaziddiuretikums pharmakonunabhängig ein erhöhtes Risiko für erhöhte Lithiumspiegel haben. Eine Ursache hierfür könnte therapieresistente arterielle Hypertonie – mit entsprechenden vaskulären Folgeschäden – und/oder eine kardiale Insuffizienz sein. Die Einnahme eines Thiaziddiuretikums wäre somit eher ein Surrogatparameter für somatische Komorbiditäten mit Einfluss auf die Lithiumclearance.

Zum Effekt von *kaliumsparenden Diuretika* gibt es nur wenige Studien, welche überwiegend keinen oder allenfalls einen geringen Anstieg des Lithiumspiegels gezeigt haben.¹² Aufgrund der geringen Fallzahl konnte in der eigenen Studie keine spezifische Risikoeinschätzung für die Gruppe der kaliumsparenden Diuretika vorgenommen werden.

4.3.3. Effekt einer Monotherapie mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptor-Inhibitor
9,2 % (n = 46) der 501 Lithiumpatienten erhielten einen *ACE-Hemmer* und 2,2 % (n = 11) der Patienten wurden mit einem *AT1-Rezeptor-Antagonisten* behandelt, ohne dass weitere Pharmaka mit Interaktionspotential eingenommen wurden. Aufgrund der gemeinsamen pharmakologischen Endstrecke, wurden die Lithiumpatienten mit Einnahme eines ACE-Hemmers oder AT1-Rezeptor-Antagonisten zu einem Sample subsumiert. Hierdurch konnte die Stichprobengröße auf eine Zahl von 57 Lithiumpatienten erhöht und somit auch die Testpower verbessert werden. Zuvor war ausgeschlossen worden, dass sich die beiden Stichproben in einer der untersuchten Variablen signifikant unterscheiden.

Bei den Patienten mit Einnahme eines ACE-Hemmers oder AT1-Rezeptor-Antagonisten wurde ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel gemessen als beim Kontrollsample ohne Komedikation. Jedoch lag der p-Wert mit 0,004 oberhalb

des Bonferroni-korrigierten Wertes. Wurde zwischen den Patienten mit Einnahme eines ACE-Hemmers und AT1-Rezeptor-Antagonisten differenziert, so ließen sich für den dosisbezogenen Lithiumspiegel Werte von $p_{\text{ACE-Hemmer}} = 0,021$ bzw. $p_{\text{AT1-Rezeptor-Antagonist}} = 0,049$ berechnen. Die Patienten der Stichprobe, welche einen ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten erhielt, waren signifikant älter und wiesen eine signifikant stärkere Einschränkung der renalen Clearance auf als die Patienten der Stichprobe ohne Komedikation, so dass bei der Ergebnisinterpretation der konfundierende Effekt des Alters und GFR ebenfalls berücksichtigt werden muss.

Eine beeinträchtigte Nierenfunktion, beispielsweise im Rahmen somatischer Grunderkrankungen, prädisponiert als pharmakonunabhängiger Faktor zu höheren Lithiumserumkonzentrationen. Eine Assoziation zwischen der geringeren GFR und der Einnahme eines ACE-Hemmers/AT1-Rezeptor-Antagonisten mag jedoch – zumindest bei einem Teil der Patienten – auch darin begründet liegen, dass beide Antihypertensivklassen einen Abfall der renalen Clearance bewirken können.^{21–30,79,85} Durch eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nehmen ACE-Inhibitoren und AT1-Rezeptor-Antagonisten Einfluss auf den Natrium- und Kaliumserumspiegel. Die signifikant niedrigeren Natriumkonzentrationen – bei gleichzeitig signifikant höheren Kaliumspiegeln – lassen ebenfalls an einen pharmakologischen Effekt denken.^{79,85}

Aufgrund der konfundierenden Faktoren ließ sich bei den untersuchten Stichproben nicht sicher beurteilt, ob die höheren Lithiumspiegel bei dem Sample mit Einnahme eines ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten tatsächlich in signifikantem Maße auf die Komedikation zurückzuführen sind. Ein signifikanter Beitrag zur Varianz des dosisbezogenen Lithiumspiegels konnte in der Regressionsanalyse für die Gruppe der ACE-Inhibitoren/AT1-Rezeptor-Antagonisten nicht nachgewiesen werden.

Die Datenlage zum Interaktionsrisiko von *ACE-Inhibitoren* ist inhomogen. So gibt es zahlreiche Berichte von Lithiumintoxikationen, welche in kausalem (Teil-)Zusammenhang mit der Einnahme eines ACE-Hemmers gesehen wurden. Solche Fallberichte existieren für die gängigsten ACE-Inhibitoren wie Captopril, Enalapril, Lisinopril und auch Ramipril.^{11,51,53–55,98} In einer Pilotstudie untersuchte DasGupta⁴⁹ den Effekt von Enalapril und konnte keine statistisch signifikanten Änderungen des Lithiumspiegels über die Gesamtstichprobe feststellen. Jedoch wurde bei einem Individuum ein Anstieg der Lithiumkonzentration um 31 % dokumentiert. Besagte Studie wies je-

doch zahlreiche Limitationen auf. So ist die geringe Fallzahl ($n = 9$), das nicht repräsentative Patientenkollektiv (junge gesunde Probanden), das kurze Expositionsintervall (10 Tage) sowie die Gabe einer relativ geringen Lithiumdosis zu kritisieren. In einer retrospektiven, longitudinalen Fall-Kontroll-Studie an 20 Lithiumpatienten mit arterieller Hypertonie untersuchten Finley und Kollegen⁵⁰ den Effekt der ACE-Inhibitoren Lisinopril ($n = 13$), Enalapril ($n = 6$) sowie Captopril ($n = 1$) und fanden einen Anstieg der Lithiumserumkonzentration um 36 % sowie einen signifikanten Abfall der Lithiumclearance um 26 %. Juurlink und Kollegen⁴⁵ beschrieben zudem ein erhöhtes Intoxikationsrisiko für ältere Patienten nach dem Ansetzen eines ACE-Inhibitors. Es ist davon auszugehen, dass sämtliche ACE-Inhibitoren ein gewisses Interaktionspotential bergen.⁵⁵ Möglicherweise zeichnen sich einige Präparate jedoch durch ein relativ höheres Risiko aus. So überwiegt die Anzahl der Fallberichte von Lithiumintoxikationen unter einer Komedikation mit Lisinopril und Enalapril.^{51,53–55,98} Meyer und Kollegen⁹⁸ publizierten darüber hinaus einen Intoxikationsfall nach einer Umstellung von Fosinopril auf Lisinopril. Ein Grund hierfür mag sein, dass sich Lisinopril und Enalapril durch eine vergleichsweise lange Halbwertszeit auszeichnen. Lisinopril ist zudem nicht der Gruppe der Prodrugs zuzurechnen und wird überwiegend renal eliminiert.^{82,83} Bedauerlicherweise konnte bei der eigenen Studie keine differenziertere Untersuchung zum Risikoprofil der einzelnen ACE-Hemmer vorgenommen werden, obschon das Wissen über das relative Interaktionsrisiko einzelner Präparate von hoher klinischer Relevanz wäre.

Zum Interaktionsrisiko von *AT1-Rezeptor-Antagonisten* liegen deutlich weniger Studien vor. Es gibt jedoch auch hier Fallberichte von Lithiumintoxikationen unter Losartan und Vasartan.^{62,63} Bei all diesen Intoxikationsfällen muss auch immer an eine Koinzidenz weiterer Risikofaktoren für eine Lithiumintoxikation gedacht werden. Nicht selten erfolgte zudem eine Kombination mit weiteren Pharmaka mit Interaktionspotential.

Die eigene Studie ist eine der wenigen, in welchen auch der Effekt von *AT1-Rezeptor-Antagonisten* untersucht wurde.⁶¹ Jedoch war die Anzahl der Patienten, welche dieses Antihypertensivum erhielten mit $n = 11$ eher gering und erlaubte daher nur eine explorative Datenanalyse. Die Lithiumpatienten, welche einen *AT1-Rezeptor-Antagonisten* erhielten, ohne dass weitere Pharmaka mit Interaktionspotential eingenommen wurden, waren signifikant älter als die Kontrollstichprobe ohne Komedikation ($p = 0,001$). Der

p-Wert des dosisbezogenen Lithiumspiegels lag mit $p = 0,049$ über dem der Stichprobe mit Einnahme eines ACE-Hemmers ($p = 0,021$), was auf ein etwas niedrigeres Interaktionspotential der AT1-Rezeptor-Antagonisten im Vergleich zu ACE-Inhibitoren hinweist. Für eine reliable Einschätzung wäre jedoch eine Untersuchung an einer größeren Stichprobe erforderlich.

Bei der Interpretation der Untersuchungsergebnisse zum Effekt von ACE-Inhibitoren/AT1-Rezeptor-Antagonisten ist zu berücksichtigen, dass diese überwiegend den Effekt von Ramipril in mittlerer Dosierung widerspiegeln (Dosismedian: 5 mg/die), da dieser ACE-Inhibitor von 65 % der 57 Patienten eingenommen wurde. Wurden auch die Patienten mit Einnahme eines ACE-Inhibitors/AT1-Rezeptor-Blockers und weiterer Komedikation eingeschlossen, so lag der Anteil der Lithiumpatienten, welche Ramipril erhielten mit 64 % ($n = 44$) vergleichbar hoch. Wesentlich geringer wurde das Gesamtergebnis durch den Einfluss von Captopril, Enalapril oder Lisinopril und die AT1-Rezeptor-Antagonisten Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, und Valsartan geprägt. Insbesondere zum Interaktionspotential von Enalapril und Lisinopril – unter welcher immer wieder schwere Intoxikationen berichtet wurden – sind daher keine sicheren Rückschlüsse möglich.⁵³

Die meisten Untersuchungen zeigen, dass vor allem in den ersten Wochen nach dem Ansetzen eines ACE-Hemmers mit einem erhöhten Risiko für einen Lithiumspiegelanstieg gerechnet werden muss – dies gilt auch für eine Umstellung innerhalb der Gruppe der ACE-Inhibitoren.^{11,45,53,56} Als ursächlich wird angenommen, dass ACE-Hemmer initial eine Hypovolämie sowie einen Natriumverlust bewirken und dass diese Effekte bei einer Langzeittherapie aufgrund von Gegenregulationsmechanismen oftmals nicht mehr beobachtbar sind.⁵⁵ Bei den Lithiumpatienten dieser Studie wurde aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht zwischen einer etablierten und kürzlich begonnenen Therapie mit einem ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten differenziert, so dass das Interaktionspotential für den Fall einer Neu-etablierung – insbesondere bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren – möglicherweise unterschätzt wird.⁴⁵

Sowohl ACE-Hemmer als auch AT1-Rezeptor-Blocker können einen (kritischen) Abfall der GFR und somit auch der Lithiumclearance zur Folge haben.^{79,85} Ein Risikokollektiv hierfür stellen vor allem Patienten mit vorbestehender renaler Insuffizienz dar –

insbesondere dann, wenn die glomeruläre Filtration durch ein aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aufrechterhalten wird. Auch eine kardiale Insuffizienz kann zu einer eingeschränkten Clearance führen.^{55,79,85,92} Zudem konnten Juurlink und Kollegen⁴⁵ ein erhöhtes Intoxikationsrisiko für ältere Patienten nach dem Ansetzen eines ACE-Inhibitors berichten. Vor diesem Hintergrund erschien es von Interesse, den Effekt einer Kombination von Lithium mit einem ACE-Inhibitor/AT1-Rezeptor-Antagonisten an einem Risikokollektiv von Patienten mit einem *Alter von ≥ 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von < 60 ml/min/1,73 qm* zu untersuchen.

Drei der Patientinnen mit Einnahme eines Pharmakons mit Interaktionspotential erhielten einen ACE-Hemmer. Eine Patientin wurde mit einem AT1-Rezeptor-Antagonisten behandelt. Für keine der untersuchten Variablen waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Risikostichprobe mit Komedikation und der Kontrollstichprobe nachweisbar. Jedoch waren die Stichprobengrößen mit $n = 12$ bzw. $n = 4$ sehr gering. Auch setzte sich das Sample mit Komedikation ausschließlich aus weiblichen Individuen zusammen. Zudem wies nur eine der Patientinnen mit Einnahme eines ACE-Inhibitors eine GFR (MDRD) < 30 ml/min/1,73 qm – und somit deutlich eingeschränkte Nierenfunktion – auf. Sichere Rückschlüsse für den klinischen Alltag sind anhand der untersuchten Stichproben daher nicht möglich.

4.3.4. Effekt einer Monotherapie mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum

5,2 % ($n = 26$) der 501 Lithiumpatienten wurden mit einem NSAID behandelt, ohne dass weitere Pharmaka mit Interaktionspotential eingenommen wurden. Bei diesem Patientensample wurde ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel gemessen ($p = 0,000012$). Die Stichprobe war zudem signifikant älter als die Kontrollstichprobe ohne Komedikation ($p = 0,000009$). Beide p-Werte blieben auch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur statistisch signifikant. Für weitere potentielle Confounder waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

NSAID zählen zu den gebräuchlichsten Medikamenten. Häufig werden sie von älteren Patienten zusammen mit einer weiteren Komedikation eingenommen.⁹⁹

Studien zum Effekt von *Ibuprofen* bei Lithiumpatienten weisen auf deutliche interindividuelle Unterschiede hin. So wurde von unveränderten Lithiumserumkonzentrationen bis hin zu einem Spiegelanstieg um bis zu 66 % beschrieben.^{11,12,66} Auch Intoxikationen

in Zusammenhang mit Ibuprofen wurden berichtet.⁶⁷

Für *Diclofenac* liegen konsistentere Studienergebnisse vor, welche auf ein klinisch relevantes Interaktionsrisiko hindeuten.^{11,12,65}

Mit 65,4 % (n = 17) überwog bei der untersuchten Stichprobe der Anteil der Lithiumpatienten, welche mit Acetylsalicylsäure behandelt wurden, so dass die Ergebnisse überwiegend den Effekt dieses NSAIDs wiedergeben. *Acetylsalicylsäure* wird jedoch ein vergleichsweise geringes Interaktionspotential zugesprochen.^{11,12,65,66,69,70,99} Stein und Kollegen⁶⁵ sehen eine mögliche Ursache in der geringeren Halbwertszeit und dem geringeren Prostaglandin-inhibierenden Effekt der Acetylsalicylsäure, während von Lithiumintoxikationen – auch bei Patienten ohne vorbestehende Nierenfunktionsstörung – vor allem bei der Gabe potenter Prostaglandinsynthese-Inhibitoren (wie Piroicam, Indometazin und Phenylbutazon) berichtet wurde. Jedoch gibt es auch für Acetylsalicylsäure Fallberichte, in denen ein Zusammenhang zwischen einem Lithiumspiegelanstieg und der NSAID-Einnahme diskutiert wird.¹⁰⁰

Durch eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kommt es zu einer unmittelbaren Beeinflussung der renalen Perfusion – und somit auch der Lithiumclearance. Darüber hinaus ist auf den nephrotoxischen Effekt bei Einnahme hoher NSAID-Dosen und/oder einer Langzeittherapie hinzuweisen, welcher das Risiko für Lithiumintoxikationen zusätzlich begünstigen kann. Auch für Acetylsalicylsäure gibt es Studien, die dafürsprechen, dass deren Gebrauch zu einem chronischen Nierenversagen beitragen kann. Vor diesem Hintergrund erschien es daher sinnvoll, auch jene Lithiumpatienten in die Auswertung miteinzuschließen, welche Acetylsalicylsäure erhielten.¹⁰¹

Bedauerlicherweise reichte in der eigenen Studie die Fallzahl nicht aus, um den Effekt von *Diclofenac* (n = 4) und *Ibuprofen* (n = 5) gesondert zu untersuchen. Unberücksichtigt bleiben musste auch die Einnahmedosis und -dauer, obgleich von dosisabhängigen Effekten auszugehen ist.

Da der überwiegende Konsens besteht, dass Acetylsalicylsäure ein eher geringes Interaktionsrisiko birgt, wurde jedoch zwischen Lithiumpatienten mit *Acetylsalicylsäure* oder *Diclofenac/Ibuprofen* differenziert.^{11,12,65,66,69,70,99}

Bei dem Patientensample mit Einnahme von *Diclofenac* oder *Ibuprofen* war ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel nachweisbar als bei der Kontrollstichprobe

ohne Komedikation. Der p-Wert lag bei 0,001, und somit unterhalb des Bonferroni-korrigierten Wertes. Auch unterschieden sich die Stichproben weder im Patientenalter noch der GFR (MDRD) als wichtige konfundierende Faktoren. Bei keinem der Lithiumpatienten, welcher Diclofenac oder Ibuprofen erhielt, lagen die GFR-Werte < 60 ml/min/1,73. Negativ wirkte sich jedoch die geringe Samplegröße von $n = 9$ auf die Testpower des Mann-Whitney-U-Tests aus.

Auch in der Regressionsanalyse trug die Einnahme von Diclofenac/Ibuprofen signifikant zur Varianz des dosisbezogenen Lithiumspiegels bei ($p = 0,001$), was ebenfalls als ein Hinweis auf ein signifikantes Interaktionspotential der beiden NSAIDs gewertet werden kann.

Trotz der genannten Limitation, lassen die Ergebnisse an ein relevantes Interaktionspotential von Diclofenac und/oder Ibuprofen denken. Lithiumpatienten sollte daher die Einnahme alternativer Schmerzmedikamente mit geringerem Interaktionspotential empfohlen werden. Ein Anstieg des Lithiumspiegels wird üblicherweise in den ersten Behandlungstagen beobachtet. Ein Lithiumspiegelanstieg kann jedoch auch erst nach Monaten auftreten – auch dieses Risikos müssen sich der behandelnde Arzt sowie der Patienten bewusst sein.^{12,68}

Im Vergleich zur Kontrollstichprobe ohne Komedikation, war bei den Patienten, welche *Acetylsalicylsäure* erhielten, ebenfalls ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel messbar. Jedoch lag der p-Wert mit $p = 0,0021$ oberhalb des Bonferroni-korrigierten Wertes und die Stichprobengröße war mit $n = 17$ gering. Zudem unterschieden sich beide Samples signifikant in den Confoundern Patientenalter ($< 0,001$) und Nierenfunktion ($p = 0,017$), wobei die Stichprobe mit Einnahme von *Acetylsalicylsäure* älter war und niedrigere GFR (MDRD)-Werte aufwies. Hinzu kam, dass *Acetylsalicylsäure* ausnahmslos in einer relativ niedrigen, thrombozytenaggregationshemmenden Dosierung von 100 mg/die zum Einsatz kam.

Dennoch zeigte sich auch in der Regressionsanalyse ein signifikanter Beitrag für den Prädiktor einer Einnahme von *Acetylsalicylsäure*.

Unter Berücksichtigung der Studienergebnisse anderer Autoren, sowie aufgrund der dargestellten Limitationen, muss davon ausgegangen werden, dass *Acetylsalicylsäure* – trotz des signifikanten p-Wertes – nur geringen Einfluss auf den Lithiumspiegel ausübt. Vielmehr ist anzunehmen, dass eine *Acetylsalicylsäure*therapie einen Surrogatparameter

für eine Vielzahl von Faktoren darstellt, welche die dargestellten Ergebnisse erklären. Als ein solcher Faktor kämen beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen in Frage, welche sich indirekt ebenfalls negativ auf die Lithiumclearance auswirken können.

4.3.5. Vergleich des Interaktionsrisikos der einzelnen pharmakologischen Gruppen

Ein Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit war es zu prüfen, ob das Interaktionspotential von Diuretika, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten oder NSAID als annähernd äquivalent einzustufen ist oder ob für einzelne pharmakologischen Gruppen ein signifikant höherer Effekt nachgewiesen werden kann. Dabei waren für die Stichproben mit Einnahme nur eines Pharmakons mit Interaktionspotential weder für die dosisbezogenen Lithiumspiegel, noch für das Alter oder die GFR-Werte signifikante Unterschiede nachweisbar.

Die Samplegrößen waren jedoch in einigen Fällen sehr gering und erlaubten keine differenziertere Betrachtung einzelner Präparate. Die dosisbezogenen Lithiumspiegel der sieben Patienten mit Einnahme eines Diuretikums differierten nicht signifikant von denen der Kontrollstichprobe. Schleifendiuretika und Thiaziddiuretika unterschieden sich jedoch in ihrem pharmakologischen Wirkprofil und sollten daher gesondert untersucht werden. Auch unterstützen die Ergebnisse der Regressionsanalyse die Einschätzung zahlreicher Autoren, dass Thiaziddiuretika möglicherweise durchaus ein relevantes Interaktionspotential in sich bergen.^{11,12,48,58-60,68} Für die Schleifendiuretika dagegen blieb der p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus. Auch bei den ACE-Hemmern müssen möglicherweise klinisch relevante Unterschiede in deren Interaktionspotential bedacht werden. Auf die substanzspezifischen Unterschiede bezüglich des Interaktionsrisikos der einzelnen NSAID wurde bereits hingewiesen.

Es muss daher erwogen werden, dass im Fall präparatespezifischer Analysen deutlichere Unterschiede zu Tage getreten wären. Neben substanzspezifischen Unterschieden des Interaktionspotentials ist zudem zu bedanken, dass pharmakologische Effekte bei Risikopatienten mit einem höheren Lebensalter und somatischen Komorbiditäten erheblich von denen jüngerer Lithiumpatienten mit allenfalls geringen körperlichen Begleiterkrankungen abweichen könnten. Auch dosisabhängige Effekte sind zu bedenken.

4.3.6. Effekt von Allopurinol

Das Urikostatikum Allopurinol kommt zur Behandlung von Hyperurikämien zum Einsatz. Es hemmt den Abbau von Hypoxanthin und Xanthin durch das Enzym Xanthinoxidase und bewirkt so eine verminderte Harnsäuresynthese. Xanthine können zu einer vermehrten Ausscheidung von Lithiumionen führen.^{6,11,71} Folglich wäre auch bei der Einnahme von Allopurinol mit einem Abfall der Lithiumserumkonzentration zu rechnen. Unter einer Behandlung mit Allopurinol kann es jedoch auch zu Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und auch Diarrhoen kommen, wobei bei bis zu 10 % der Patienten die Nebenwirkungen therapielimitierend sind.^{71,102} Ein Flüssigkeits- und Elektrolytverlust wiederum kann indirekt zu einem Anstieg des Lithiumspiegels führen. Insbesondere bei einer eingeschränkten Nieren- und/oder Leberfunktion ist das Risiko für ein Auftreten von Nebenwirkungen deutlich erhöht.⁷¹

Bedauerlicherweise erlaubt die geringe Fallzahl ($n = 2$) nicht, den Effekt einer Allopurinolmonotherapie an einem Sample von Lithiumpatienten gesondert zu untersuchen. Erwähnt werden soll dennoch, dass bei den beiden Patienten – trotz eines höheren Alters und geringeren GFR-Werten – ein niedrigerer dosisbezogener Lithiumspiegel gemessen wurde als bei der Kontrollstichprobe ohne Komedikation. Zu einer differenzierteren Einschätzung des Interaktionspotentials bedarf es einer deutlich größeren Patientenzahl.

Allopurinol kam überwiegend ($n = 9$) in Kombination mit weiteren Pharmaka mit Interaktionspotential zur Anwendung. Wechselwirkungen mit Acetylsalicylsäure und anderen Medikamenten sind beschrieben, wobei Salicylate den Effekt von Allopurinol abschwächen können.⁷¹ Dies wiederum kann zur Folge haben, dass eine Hyperurikämie nur unzureichend behandelt wird und sich eine Uratnephropathie trotz urikostatischer Therapie entwickelt oder voranschreitet. Wurde nicht zwischen Lithiumpatienten mit einer Allopurinolmonotherapie und Patienten einer Kombination von weiteren Pharmaka mit Interaktionspotential unterschieden, so wurde bei der Stichprobe mit Einnahme von Allopurinol ($n = 11$) – trotz einer signifikant geringeren Lithiumdosis ($p = 0,002$) – ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel gemessen als bei der Kontrollstichprobe ohne Komedikation ($p = 0,001$). Während sich die GFR-Werte beider Stichproben nicht signifikant unterschieden, waren die Patienten mit Allopurinoltherapie signifikant älter ($p < 0,001$) und hatten geringere Serumnatriumkonzentrationen ($p =$

0,014). Als ein weiterer konfundierender Faktor, war bei der Stichprobe mit Einnahme des Urikostatikums der Anteil an männlichen Individuen mit 72,2 % signifikant höher als beim Kontrollsample ($p = 0,048$).

Für den Prädiktor einer Allopurinoltherapie konnte in der Regressionsanalyse ebenfalls ein signifikanter Beitrag zur Varianz des dosisbezogenen Lithiumspiegels nachgewiesen werden ($p = 0,003$).

Als mögliche Erklärung für dieses Ergebnis kommt in Frage, dass der höhere dosisbezogene Lithiumspiegel seine Ursache nicht unmittelbar im Allopurinoleffekt hat. So könnte der Prädiktor einer Allopurinoltherapie einen Surrogatparameter für weitere, den Lithiumspiegel modulierende Faktoren – wie etwa eine Uratnephropathie oder eine kardiale Insuffizienz – darstellen. 82,8 % der Allopurinolpatienten nahmen darüber hinaus weitere Pharmaka mit Interaktionspotential ein, so dass auch hier zusätzliche Wechselwirkungen in Erwägung zu ziehen sind, welche für eine Polypharmazie noch unzureichend dokumentiert sind.

4.3.7. Effekt einer Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential ohne Differenzierung nach der Medikamentenzahl

Eine Kombination mehrerer Medikamente mit Interaktionspotential stellt im klinischen Alltag keine Seltenheit dar. Einschätzungen zum Risiko einer Kombinationstherapie sind daher von hoher Relevanz. Insbesondere bei einer Kombination von Pharmaka mit unterschiedlichem Wirkansatz stellt sich die Frage, ob mit mehr als rein additiven Effekten zu rechnen ist. Weiterhin existieren jedoch kaum verlässliche Studien, welche sich mit der Vielzahl an möglichen Interaktionen zwischen Lithium und den verschiedenen Diuretika, ACE-Hemmern und AT1-Rezeptor-Antagonisten sowie den unterschiedlichen Nicht-Opioid-Analgetika befassen haben und das Wissen um einzelne Pharmaka stammt überwiegend aus klinischen Studien mit geringer Fallzahl oder aus Fallberichten.^{11,12,48–55,58–60,77}

Von 15,2 % ($n = 76$) der 501 Lithiumpatienten wurden mehrere Pharmaka mit Interaktionspotential eingenommen. Trotz einer signifikant niedrigeren Lithiumdosis wurde bei diesen Patienten ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel gemessen als beim Kontrollsample ohne Komedikation. Beide Stichproben unterschieden sich zudem signifikant im Patientenalter, dem absoluten Lithiumspiegel, der Serumnatrium- und

Serumcreatininkonzentration sowie der GFR (MDRD) ($p = 2,0314E-9$). Dabei waren die Patienten mit Einnahme einer Komedikation signifikant älter, hatten höhere absolute Lithiumspiegel und Creatininwerte sowie niedrigere Serumnatriumkonzentrationen und eine stärker eingeschränkte Nierenfunktion. Auch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur blieben die Unterschiede bezüglich des dosisbezogenen Lithiumspiegels ($p = 1,4117E-15$), des Patientenalters ($p = 7,8224E-22$) und der GFR (MDRD) ($p = 2,0314E-9$) statistisch signifikant. Der mögliche Einfluss der konfundierenden Faktoren auf den dosisbezogenen Lithiumspiegel erlaubte an dieser Stelle keinen sicheren Rückschluss auf einen signifikanten Medikamenteneffekt.

Bei der Gesamtstichprobe wurde daher zwischen Lithiumpatienten mit einem Alter von < 65 Jahren und einer GFR von ≥ 60 ml/min/1,73 qm bzw. einem Alter von ≥ 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von < 60 ml/min/1,73 qm unterschieden. Hierdurch konnte zwar der konfundierende Einfluss des Alters und der renalen Clearance vermindert werden, jedoch hatte dies auch eine Reduktion der Samplegröße und folglich auch der Testpower zur Folge.

Auch bei den Subsamples mit einem *Alter von < 65 Jahren und einer GFR von ≥ 60 ml/min/1,73 qm* war bei der Stichprobe mit Einnahme mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential ($n = 31$) ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel messbar ($p < 0,001$). Die Stichprobe mit Komedikation war jedoch weiterhin signifikant älter ($p < 0,001$) und zeigte eine stärker beeinträchtigte Nierenfunktion ($p = 0,006$) als die Kontrollstichprobe ($n = 293$). Auch die Serumnatriumkonzentration war bei der Stichprobe mit Einnahme mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential signifikant niedriger, wobei der ätiologische Zusammenhang zwischen dem Natrium- und Lithiumspiegel und der Komedikation bereits diskutiert wurde. Die geringeren GFR-Werte könnten primär im ätiologischen Zusammenhang mit dem höheren Lebensalter der Patienten mit Komedikation sowie den Komorbiditäten stehen, welche zum Ansetzen dieser Medikamente geführt hatten. Jedoch muss auch an einen pharmakologischen Effekt gedacht werden. Aufgrund der Confounder konnte auch bei dieser Subsampleanalyse nicht sicher darauf geschlossen werden, dass der Einfluss der Komedikation auf den dosisbezogenen Lithiumspiegel tatsächlich von statistischer Signifikanz war.

Insbesondere ältere Patienten stellen ein Risikokollektiv für erhöhte Lithiumspiegel und Nebenwirkungen dar.^{76,77} Es erschien somit von Interesse, dieser Risikopopulation besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Bei den *Lithiumpatienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren und einer GFR (MDRD) von < 60 ml/min/1,73 qm* waren ebenfalls signifikant höhere dosisbezogenen Lithiumspiegel nachweisbar als beim Kontrollsample ohne Komedikation. Jedoch lag der p-Wert mit $p = 0,003$ oberhalb des Bonferroni-korrigierten Wertes. Zudem waren die Stichprobengrößen mit 10 bzw. 12 Patienten vergleichsweise gering und die Untersuchungsergebnisse müssen daher mit Vorbehalt betrachtet werden. Die beiden untersuchten Samples unterschieden sich jedoch in keiner der konfundierenden Variablen, so dass trotz der genannten Einschränkungen an einen relevanten Medikamenteneffekt zu denken ist.

Die Indikation für eine Komedikation mit Interaktionspotential sollte daher gerade bei älteren Lithiumpatienten kritisch gestellt werden – insbesondere dann, wenn weitere Risikofaktoren, wie etwa eine eingeschränkte Nierenfunktion, vorliegen. Die Frage, ob bei diesen Patienten einer niedriger dosierten Kombinationstherapie oder aber einer hochdosierten Monotherapie mit einem der untersuchten Medikamente Vorzug zu geben ist, kann nicht pauschal beantwortet werden. Die Wahl der Komedikation zur adäquaten Therapie der Komorbiditäten sollte individuell, unter besonderer Berücksichtigung der vorhandenen Risikokonstellation und den möglichen pharmakologischen Kombinationen erfolgen. Auch sollte innerhalb der Medikamentengruppen den Pharmaka mit vergleichsweise niedrigerem Interaktionspotential Vorzug gegeben werden.

4.3.8. Effekt einer Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential mit Differenzierung nach der Medikamentenzahl

Gerade die Kombination eines Diuretikums mit einem ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten und/oder einem NSAID scheint ein deutliches und relevantes Risiko für ein medikamenteninduziertes Absinken der GFR darzustellen. Von einigen Autoren wird eine Dreifachkombination dieser Pharmaka auch als „triple whammy“ bezeichnet⁶¹ Loboz und Shenfield⁶¹ nahmen dies zum Anlass einer Cross-Sectional-Studie, in welcher der Effekt einer Monotherapie ($n = 87$), einer Zweifachkombination ($n = 60$) und einer Dreifachkombination ($n = 19$) mit den genannten Medikamenten untersucht wurde. Dabei war festzustellen, dass eine Kombination von zwei oder mehr Pharmaka signifikant mit einer eingeschränkten Nierenfunktion assoziiert war – nicht jedoch mit der

Diagnose korrelierte, welche zum Ansetzen des Pharmakons geführt hatte. Zum Teil konnten diese Ergebnisse auch für die Lithiumpatienten der eigenen Studie reproduziert werden. 10 der Patienten erhielten eine Dreifachkombination aus einem Schleifen-/Thiaziddiuretikum, einem ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten und einem NSAID. Wie auch in der Studie von Loboz und Shenfield⁶¹ korrelierte die Anzahl der Komedikation signifikant negativ mit den Werten GFR (MDRD) sobald zwei oder mehr Pharmaka mit Interaktionspotential eingenommen wurden, was darauf hinweist, dass sich die Kombination eines Diuretikums mit einem ACE-Hemmers/AT1-Rezeptor-Antagonisten und/oder NSAID negativ auf die Nierenfunktion auswirkt. Bereits ab der Einnahme eines Pharmakons mit Interaktionspotential konnte zudem eine signifikant positive Korrelation zwischen der Anzahl der Komedikation und dem Patientenalter gezeigt werden (jeweils $p < 0,001$). Ältere Patienten erhielten somit nicht nur signifikant häufiger ein Pharmakon mit Interaktionspotential, sondern auch eine Kombination derselben. Von der Medikamentenzahl wiederum lässt sich indirekt auf die Zahl der somatischen Komorbiditäten schließen, wobei davon auszugehen ist, dass der Anteil von Patienten mit körperlichen Begleiterkrankungen bei älteren Lithiumpatienten höher ist und diese häufiger unter mehreren Erkrankungen leiden bzw. schwerer erkrankt sind. Zu bedenken ist dabei, dass diese Begleiterkrankungen unabhängig von einer Komedikation zu erhöhten Lithiumspiegeln prädisponieren können und/oder die Vulnerabilität für pharmakologische Interaktionen erhöhen können. Passend zu diesen Annahmen korrelierten auch das Patientenalter sowie die GFR-Werte signifikant negativ ($p = 0,001$).

Wurde zwischen Patienten mit Einnahme von einem ($n = 90$), zwei ($n = 52$) oder mindestens drei Medikamenten mit Interaktionspotential ($n = 24$) differenziert, so war bei allen Stichproben ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel nachweisbar als bei der Kontrollstichprobe ohne Komedikation. Dabei lagen die p-Werte sämtlicher Stichproben unterhalb des Bonferroni-korrigierten Wertes (jeweils $p < 0,001$). Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die Patienten der Samples mit einer Komedikation signifikant älter waren und eine stärker beeinträchtigte Nierenfunktion aufwiesen als die der Stichprobe ohne Begleitmedikation. Für den dosisbezogenen Lithiumspiegel konnte in der Korrelationsanalyse eine positive Assoziation mit dem Patientenalter sowie der Anzahl der eingenommenen Pharmaka mit Interaktionspotential beobachtet werden (p_1

Pharmakon = 0,005; übrige $p < 0,001$). Der dosisbezogene Lithiumspiegel sowie die GFR-Werte korrelierten wie zu erwarten signifikant negativ ($p < 0,001$). Neben tatsächlich vorhandenen geschlechtsspezifischen Unterschieden dürfte ein höherer dosisbezogener Lithiumspiegel beim weiblichen Geschlecht auch darin begründet liegen, dass die weiblichen Patienten der Stichprobe niedrigere GFR-Werte aufwiesen.

Sowohl bei dem Sample mit einer Kombination von zwei Pharmaka mit Interaktionspotential als auch dem Sample, dessen Patienten mindestens drei der untersuchten Medikamente erhielten, zeigte sich ein signifikant höherer dosisbezogener Lithiumspiegel als bei der Stichprobe mit einer Monotherapie. Es ist jedoch anzumerken, dass das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau bei dem Sample mit Einnahme von zwei Pharmaka mit einem p -Wert von $p = 0,008$ überschritten wurde. Die Stichprobe war zudem signifikant älter und hatte eine geringere GFR (MDRD) als die Stichprobe der Patienten, welche mit nur einem der untersuchten Medikamente behandelt wurden. Der p -Wert des Samples mit Einnahme von mindestens drei Pharmaka mit Interaktionspotential lag dagegen unterhalb des Bonferroni-korrigierten Wertes ($p = 0,0019$). Auch waren für diese Samples und die Stichprobe, deren Patienten nur eines der untersuchten Medikamente erhielten, keine signifikanten Unterschiede bezüglich der konfundierenden Faktoren nachweisbar. Dies unterstützt die Annahme, dass im Fall einer Kombination mehrerer Pharmaka mit einem erhöhten Interaktionsrisiko zu rechnen ist. Ein Vergleich der beiden Subsamples mit einer Zweifachkombination und einer Kombination von mindestens drei Medikamenten mit Interaktionsrisiko erbrachte weder statistisch signifikante Unterschiede im dosisbezogenen Lithiumspiegel noch im Patientenalter oder den Werten der GFR. Obwohl die multiplen Korrelationen zwischen den untersuchten konfundierenden Variablen eine exakte Aussage über die Zusammenhänge und deren Signifikanz deutlich erschwert, lässt sich doch indirekt ableiten, dass auch eine Zweifachkombination von Pharmaka mit Interaktionspotential einen möglicherweise relevanten Einfluss auf die Lithiumclearance hat und daher vermieden werden sollte. Auch die Ergebnisse der Regressionsanalyse sprechen für diese Hypothese. So nahm der Einfluss des Prädiktors der Komedikation mit steigender Medikamentenzahl zu und lag bei einer Kombination von mindestens drei Medikamenten bei 1,8 %. Auch bei der Einnahme von zwei oder nur einem Medikament wurden noch signifikante Werte erreicht, wobei der Beitrag zu Varianz des dosisbezogenen Lithiumspiegels mit 1,1 %

und 0,6 % deutlich geringer war.

Bedauerlicherweise waren bei der aktuellen Untersuchung keine differenziertere Einschätzungen zu bestimmten pharmakologischen Kombinationen möglich. Auch blieb die Dosis der einzelnen Pharmaka unberücksichtigt, obschon dosisabhängige Effekte anzunehmen sind.

Mit insgesamt 40,6 % scheinen altersintrinsiche und geschlechtsspezifische Faktoren sowie die Nierenfunktion einen weit größeren Einfluss zu haben und der Effekt einer Komedikation erscheint vergleichsweise gering. Dennoch sollten der Einfluss der Begleitmedikation insbesondere dann nicht unterschätzt werden, wenn zusätzliche Risikofaktoren vorhanden sind, welche die Vulnerabilität für Nebenwirkungen erhöhen. Durch die unreflektierte Einnahme eines Pharmakons mit Interaktionspotential kann die Dekompensation eines zuvor teilstabilisierten Zustands riskiert werden, was nicht nur einen Lithiumspiegelanstieg, sondern auch eine Intoxikation zu Folge haben kann. Neben inter- und intraindividuellen Faktoren, auf welche nicht oder kaum Einfluss genommen werden kann, stellt die Komedikation einen extern kontrollierbaren Faktor dar, durch deren bedachte und adäquate Wahl sich wohl eine Vielzahl von Komplikationen potentiell vermeiden ließen. Dabei sollte Medikamenten mit niedrigerem Interaktionspotential Vorzug gegeben werden.

4.3.9. Vergleich der Stichproben mit Lithiumserumspiegeln von $< 1,3$ und $\geq 1,3$ mmol/l

Um weitere Einsicht in das Interaktionspotential einzelner Medikamente und pharmakologischer Kombinationen zu erhalten, wurde ein Sample von Patienten mit suprathérapeutischen Lithiumserumkonzentrationen von $\geq 1,3$ mmol/l untersucht. Da bei einem Teil der Patienten mehrfach suprathérapeutische Spiegel dokumentiert wurden, ging in die Analyse nicht die absolute Patientenzahl ($n = 27$) sondern die Fallzahl ein ($n = 32$). Die Stichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l war signifikant älter als die Kontrollstichprobe mit (sub)thérapeutischen Lithiumkonzentrationen ($p = 0,000392$), wobei der Wert auch unter Berücksichtigung des Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveaus statistisch signifikant blieb. Mit einem Altersmedian von 58,9 Jahren bestand das Sample mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l überwiegend aus Individuen mittleren bis höheren Alters. Bei dem Sample mit toxischen Serumkonzentrationen lag der Altersmedian sogar bei 61,0 Jahren. Es besteht der Konsens, dass gerade ältere Lithiumpatienten ein erhöhtes Intoxikationsrisiko aufweisen.^{8,11,45,68,77} Gründe hierfür sind, neben der Ein-

schränkung der renalen Clearance und der Homöostasemechanismen, weitere prädisponierende somatische Komorbiditäten, eine Polypharmazie sowie kognitive Defizite mit dem Risiko akzidenteller Fehleinnahmen. Mariana D. Arnaoudova⁷⁷ weist zudem darauf hin, dass bei älteren Patienten bereits bei normotherapeutischen Serumlithiumkonzentrationen von $< 0,8$ mmol/l Intoxikationssymptome auftreten können. Neben dem Patientenalter, internistischen und neurologischen Komorbiditäten erscheint zudem die gleichzeitige Behandlung mit Antidepressiva, (atypischen) Antipsychotika und Stimmungsstabilisatoren einen Risikofaktor für Intoxikationssymptome bei normotherapeutischen Lithiumserumspiegeln darzustellen.¹⁰³ Forester et al.¹⁰⁴ konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Serumlithiumkonzentration bei älteren Individuen mit bipolarer Erkrankung nicht mit der Lithiumkonzentration im zentralen Nervensystem korreliert. Dies wiederum spricht dafür, dass gerade bei älteren Patienten individuell-niedrigere Serumlithiumspiegel anzustreben sind.

Renale Funktionsstörungen erhöhen das Risiko einer Lithiumintoxikation erheblich. Bei der Stichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l waren signifikant niedrigere GFR (MDRD)-Werte nachweisbar als bei dem Sample mit therapeutischen Lithiumkonzentrationen. Mit einem p-Wert von 0,000004 blieben diese Unterschiede auch unter Berücksichtigung des Bonferroni-korrigierten Wertes statistisch signifikant. Zu beachten ist jedoch, dass anhand der GFR (MDRD)-Werte zum Zeitpunkt einer Intoxikation nicht auf eine vorbestehende renale Insuffizienz geschlossen werden kann, da es auch im Rahmen von Lithiumvergiftung zu einem GFR-Abfall bis hin zum akuten Nierenversagen kommen kann.^{13,76}

Mit 64,3 % (n = 9) konnte die überwiegende Zahl der Lithiumintoxikationen als leicht klassifiziert werden ($\geq 1,5$ – $< 2,0$ mmol/l = Intoxikationen I. Grades). In 21,4 % (n = 3) bzw. 14,3 % (n = 2) der Fälle handelte es sich dagegen um mittelschwere ($\geq 1,5$ – $< 2,0$ mmol/l = Intoxikationen II. Grades) oder schwere Lithiumvergiftungen ($\geq 2,0$ mmol/l = Intoxikationen III. Grades).¹¹ Bei Lithiumintoxikationen lässt sich darüber hinaus zwischen akuten oder chronischen Vergiftungen differenzieren. Von ersteren spricht man, wenn in suizidaler Intention oder aber akzidentell eine Überdosis eingenommen wurde – dies war nur bei einer der Intoxikationen der Fall. Chronische Vergiftungen entstehen, wenn nach einer Dosissteigerung eine individuell zu hohe Lithiumdosis eingenommen wird und/oder die Lithiumclearance beeinträchtigt ist. Weitere prädisponierende Fakto-

ren stellen Medikamenteninteraktionen, Elektrolytstörungen und sämtliche somatische Erkrankungen dar, welche mit einer Reduktion des Zirkulationsvolumens einhergehen.⁶⁸ Wijeratne et al.⁸ weisen zudem auf Schilddrüsenfunktionsstörungen als einen weiteren, unabhängigen Risikofaktor für Intoxikationen hin. Unter den Patienten, bei welchen ausschließlich supratherapeutische Spiegel von $\geq 1,3$ – $< 1,5$ mmol/l gemessen wurden, lag der Anteil an Individuen mit einer Hypothyreose bei 33,3 % ($n = 5$; $n_{\text{gesamt}} = 15$) und somit ähnlich hoch wie bei dem Sample mit (sub)therapeutischen Lithiumspiegeln (36,2%). Bei den Patienten, bei welchen ausschließlich toxische Spiegel von $\geq 1,5$ mmol/l dokumentiert wurden, wurden jedoch 75,0 % ($n = 9$; $n_{\text{gesamt}} = 12$) der Patienten mit Levothyroxin behandelt.

Im Vergleich zum Sample mit (sub)therapeutischen Lithiumspiegeln zeichnete sich die Stichprobe mit Lithiumkonzentrationen von $\geq 1,3$ mmol/l durch signifikant niedrigere Serumnatrium- und ($p = 0,003$) -kaliumspiegel ($p = 0,012$) sowie höhere Creatininwerte aus ($p < 0,001$). Bei dem Sample mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,5$ mmol/l war eine signifikant niedrigere Serumnatriumkonzentration nachweisbar als bei der Stichprobe mit Lithiumkonzentrationen von $\geq 1,3$ – $< 1,5$ mmol/l ($p = 0,033$), wobei ein kausaler Zusammenhang mit den erhöhten Lithiumspiegeln anzunehmen ist. Bei einem Teil der Patienten könnten jedoch auch vorbestehende Elektrolytstörungen als prädisponierende Faktoren zur Genese der Intoxikation (mit)beigetragen haben.

Von den Patienten mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l erhielten signifikant mehr mindestens ein Pharmakon mit Interaktionspotential (46,9 %; $p = 0,041$). Signifikant höher war auch der Anteil der Individuen, welche eine Kombination der untersuchten Medikamente einnahmen ($p = 0,018$). Obgleich die p-Werte oberhalb des Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveaus lagen, spricht dieses Ergebnis dennoch dafür, dass die Einnahme – insbesondere einer Kombination – von Pharmaka mit Interaktionspotential ein erhöhtes Risiko für einen Lithiumspiegelanstieg bis hin zu Intoxikationen birgt.

Nachfolgend soll etwas ausführlicher auf die einzelnen Fälle eingegangen und der Zusammenhang zwischen der Spiegelerhöhung und der Komedikation diskutiert werden: Unter einer *antihypertensiven Monotherapie mit Ramipril* konnten sowohl supratherapeutische als auch toxische Lithiumspiegel gemessen werden ($n = 2$; aLi: 1,32 mmol/l, dbLi: 1,1733 mmol/l/mg/die; aLi: 1,77 mmol/l, dbLi: 1,9667 $\mu\text{mol/l/mg/die}$). Beide Fälle standen in zeitlichem Zusammenhang mit der Neuetablierung einer Kombination

aus Lithium und dem ACE-Hemmer und wurden innerhalb der ersten acht Behandlungswochen dokumentiert. Bei beiden Patienten war eine milde bzw. eine moderate renale Insuffizienz vorbekannt. Als weiteren prädisponierenden Faktor muss – zumindest beim Intoxikationsfall – von einer unzureichenden oralen Flüssigkeitszufuhr ausgegangen werden. Neben einem verminderten Salzappetit können ACE-Inhibitoren auch das Durstgefühl beeinträchtigen. Auch kann Lithium ACE-Hemmer-unabhängig zu einer Volumendepletion führen.⁵⁵ Die beiden Vorkommnisse sprechen dafür, dass vor allem in den ersten Wochen einer kombinierten Therapie mit Lithium und einem ACE-Inhibitor mit einem Anstieg des Lithiumspiegels gerechnet werden sollte. Dieses Risiko scheint sowohl für ein Neuansetzen eines ACE-Hemmers bei vorbestehender Lithiumtherapie als auch in umgekehrter Folge zu bestehen – letzteres war bei beiden Casus der Fall. Insbesondere bei einer Einschränkung der GFR (MDRD) von < 60 ml/min/1,73 qm erscheint Vorsicht geboten.

Auch unter einer *Monotherapie mit Diclofenac* wurden suprathérapeutische und toxische Lithiumspiegel gemessen (n = 4; aLi: 1,33 mmol/l, dbLi: 2,9556 μ mol/l/mg/die; aLi: 1,48 mmol/l, dbLi: 1,6444 mmol/l/mg/die; aLi: 1,65 mmol/l, dbLi: 2,4444 μ mol/l/mg/die; aLi: 1,92 mmol/l, dbLi: 4,2667 mmol/l/mg/die). Dabei traten Intoxikationen auch bei Patienten ohne vorbestehende Niereninsuffizienz auf. Bei keinem der Lithiumpatienten fielen suprathérapeutische Lithiumspiegel im Kontext einer additiven Monotherapie mit Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen auf. In Zusammenschau mit den bereits vorgestellten Auswertungsergebnissen sowie den Studien anderer Autoren,^{11,12,65} kann dies als ein weiterer Hinweis auf ein relevantes Interaktionspotential von Diclofenac gesehen werden. Auch bei einer uneingeschränkten renalen Clearance sollte die Indikation einer Kombination von Lithium und Diclofenac kritisch geprüft werden.

Ein Fall eines suprathérapeutischen Lithiumspiegels wurde innerhalb von vier Wochen nach der Umstellung einer antihypertensiven Monotherapie mit Ramipril auf eine *Kombination von Enalapril und HCT* dokumentiert (aLi: 1,41 mmol/l, dbLi: 1,4100 μ mol/l/mg/die). Als ältere Patientin (73 Jahre) mit einer vorbekannten milden renalen Insuffizienz, gehört die Betroffene einem Risikokollektiv für pharmakologische Interaktionen an. Wie bereits erwähnt, weist Enalapril eine längere Halbwertszeit als Ramipril auf und gerade in den ersten Wochen nach der Neuetablierung eines ACE-Hemmers, einer Dosisescalation bzw. auch einer Umstellung auf einen anderen ACE-

Inhibitor sollte mit einem möglichen Anstieg des Lithiumspiegels gerechnet werden.^{11,45,53,55,56} Darüber hinaus erfolgte eine Kombination mit HCT, für das, aufgrund der eigenen Untersuchungsergebnisse sowie der Studien anderer Autoren, von einem relevanten Interaktionspotential ausgegangen werden muss.^{11,12,48,58-60}

Eine *Kombination aus Irbesartan und HCT* lag bei zwei Fällen mit Spiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l vor (aLi: 1,48, dbLi: 3,2889 $\mu\text{mol/l/mg/die}$; aLi: 2,21 mmol/l, dbLi: 4,9111 $\mu\text{mol/l/mg/die}$). Beiden Fällen war eine Umstellung der antihypertensiven Medikation innerhalb eines Zeitraums von weniger als acht Wochen vorausgegangen. Zudem war bei beiden Patientinnen eine moderate Nierenfunktionsstörung vorbekannt. Mit HCT und Irbesartan erhielten die Patientinnen zwei Pharmaka mit Interaktionspotential. Dass HCT von einigen Autoren als das Diuretikum mit dem höchsten Interaktionsrisiko eingeschätzt wird, wurde bereits erläutert.^{11,12} Zum relativen Risiko von Sartanen liegen nur wenige Studien vor. Ob eine Umstellung von Losartan auf Irbesartan bei einer der Patientinnen hinreichend für den Lithiumspiegelanstieg war, bleibt unklar, zumal zahlreiche weitere Risikofaktoren vorhanden waren. Neben dem hohen Alter der Patientin (78 Jahre) musste ein fieberhafter Harnwegsinfekt mit einem nephrotoxischen Antibiotikum behandelt werden, unter welchem darüber hinaus gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoen auftreten können.

Bei der zweiten, ebenfalls geriatrischen Patientin (66 Jahre) war Enalapril auf Irbesartan umgestellt worden. Darüber hinaus war ein Austausch des Schleifendiuretikums Furosemid durch HCT erfolgt, welches möglicherweise ein höheres Interaktionspotential in sich birgt.^{11,12} Obwohl AT1-Rezeptorantagonisten im Vergleich zu Thiaziddiuretika ein geringeres Interaktionsrisiko aufzuweisen scheinen, lässt sich hieraus keine sichere Einschätzung für den Fall einer Kombinationstherapie ableiten.^{9,11} Neben den Fallberichten von Tzung-Jeng⁶² und Blanche⁶³ über Lithiumintoxikationen unter den AT1-Rezeptor-Antagonisten Losartan und Valsartan konnte hier von zwei Fällen von supratherapeutischen Lithiumspiegeln unter einer Komedikation mit Irbesartan berichtet werden. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass bei beiden Patientinnen mit HCT ein weiteres Pharmakon mit wahrscheinlich höherem Interaktionspotential eingenommen wurde und weitere Risikofaktoren für einen Lithiumspiegelanstieg vorhanden waren.

Bei einem der Patienten mit supratherapeutischen Lithiumkonzentrationen wurde das Schleifendiuretikum *Furosemid mit 100 mg Acetylsalicylsäure* kombiniert (aLi: 1,47

mmol/l; dbLi: 1,3067 $\mu\text{mol/l/mg/die}$). Eine renale Insuffizienz war nicht vorbekannt. Zwar beinhaltete die Komedikation mit einem Schleifendiuretikum und einem nicht-steroidalen Antirheumatikum gleich zwei Pharmaka mit Interaktionspotential, jedoch wurden diese über sechs Monate in unveränderter Dosierung beibehalten. Insgesamt scheinen Schleifendiuretika ein geringeres Intoxikationsrisiko zu haben als beispielsweise Thiaziddiuretika.^{11,12,48} Auch Acetylsalicylsäure wird ein allenfalls geringes Interaktionspotential zugesprochen.^{11,12,69,70,99} Im Fall des Patienten stellt sich die Frage, ob nicht primär eine unzureichende orale Flüssigkeitszufuhr im Rahmen der exazerbierten affektiven Erkrankung sowie bei einem vorbekannten dementiellen Syndrom – mit im Verlauf deliranter Symptomatik – entscheidend zum Lithiumspiegelanstieg beigetragen haben. Schließlich kam es auch zu einem akuten Nierenversagen. Im vorliegenden Fall ist zu diskutieren, inwiefern ein möglicherweise zuvor nicht relevanter oder kompensierter Effekt der Komedikation durch eine verminderte Lithiumclearance und Exsikkose zunehmend an Relevanz gewinnt.

Bei zwei Fällen von toxischen Lithiumspiegeln beinhaltete die Komedikation die ACE-Hemmer *Ramipril* bzw. *Lisinopril* und 100 mg *Acetylsalicylsäure* (aLi: 1,83 mmol/l, dbLi: 2,0333 $\mu\text{mol/l/mg/die}$; aLi: 4,10 mmol/l, dbLi: 3,0370 $\mu\text{mol/l/mg/die}$).

Bei einem der Patienten war seit über 12 Monaten keine Modifikation der Komedikation erfolgt. Ob kürzlich eine Dosissteigerung von Lithium vorgenommen wurde, ging aus den Aufzeichnungen nicht hervor. Eine renale Insuffizienz war nicht vorbekannt. Es ergaben sich auch keine Hinweise auf einen enteralen Flüssigkeitsverlust oder Emesis, genauso wenig wie auf eine unzureichende orale Flüssigkeitszufuhr. Wie zuverlässig Spiegelkontrollen im ambulanten Setting erfolgt waren, wurde nicht dokumentiert. Anamnestisch sind bei diesem Fall über Monate bestehende, chronisch-supratherapeutische Lithiumspiegel nicht auszuschließen, da der Patient wiederholt Ärzte aufgrund von Schwindel und „Zitteranfälle“ konsultiert hatte.

Bei dem zweiten Patienten kam zu einer schweren Lithiumintoxikation begleitet von einer Elektrolytstörung und massiver Beeinträchtigung der renalen Clearance (GFR = 16 ml/min /1,73 qm) im Sinne eines akuten Nierenversagens. Eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion vom Grad II war vordiagnostiziert. Eine renovaskuläre Erkrankung oder eine kardiale Insuffizienz mit relevanter Beeinträchtigung der Ejektionsfraktion – als Risikofaktoren für ein ACE-Hemmer-vermitteltes Nierenversagen – war

dagegen nicht vorbekannt.^{55,92} Es überwiegt die Zahl der Fallberichte von Lithiumintoxikationen unter einer Komedikation mit Lisinopril und Enalapril.^{51,53–55} Lisinopril ist, wie bereits erwähnt, nicht der Gruppe der Prodrugs zuzuordnen und weist im Vergleich zu anderen ACE-Hemmern eine lange Halbwertszeit auf.⁵⁵ Mit einem Lithiumspiegel von 4,10 mmol/l wurde bei dem 67-Jährigen die höchste Serumkonzentration aller untersuchter Patienten dokumentiert. Bedauerlicherweise geht den Aufzeichnungen jedoch nicht hervor, wann die Komedikation angesetzt wurde und ob in den letzten Wochen eine Dosismodifikation von Lithium vorgenommen wurde. Auch dieser Intoxikationsfall legt nahe, dass sich Lisinopril unter den ACE-Inhibitoren durch ein möglicherweise relativ höheres Interaktionspotential auszeichnet. Jedoch erscheint auch die Lithiumdosis von 1350 mg Lithiumcarbonat/die, unter Berücksichtigung der vorbekannten renalen Funktionseinschränkung, eher hoch angesetzt. Da keine Lithiumserumspiegel unter identischer Dosierung vordokumentiert wurden, kann eine Überdosierung als primäre Ursache der Intoxikation ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Ob die berichteten Diarrhoen, ein vermehrtes Schwitzen und eine Inappetenz Symptome der Intoxikation waren oder aber – beispielsweise im Rahmen eines fieberhaften Infekts – Ursachen für den Lithiumspiegelanstieg darstellen, muss ebenfalls diskutiert werden.

Unter den Intoxikationsfällen fanden sich ferner eine *Dreifachkombination aus HCT, 100mg Acetylsalicylsäure und Allopurinol* (aLi: 1,85 mmol/l; dbLi: 2,0556 µmol/l/mg/die). 17 Monate vor der Vergiftung war Lithium aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion und eines supratherapeutischen Serumspiegels von 1,46 mmol/l abgesetzt worden. Zeitgleich wurde eine antihypertensive Behandlung mit 25 mg Hydro-chlorothiazid/die eingeleitet. Neun Monate hierauf wurde Lithium erneut angesetzt. Obschon HCT ein möglicherweise signifikantes Interaktionsrisiko in sich birgt, wurden in den nachfolgenden sieben Monaten keine supratherapeutischen Lithiumspiegel nachgewiesen. Eine Exazerbation der psychiatrischen Grunderkrankung ging im Fall des Patienten regelhaft mit ausgeprägten kognitiven Störungen einher. Darüber hinaus bestand ein Alkoholabusus. Akzidentielle Fehleinnahmen der Medikation sind somit nicht sicher auszuschließen. Eine unzureichende Flüssigkeitszufuhr als (Mit-)Ursache der Intoxikation muss ebenfalls bedacht werden.

Auch unter einer *Vierfachkombination aus den ACE-Hemmern Captopril bzw. Ramipril, dem Schleifendiuretikum Torasemid, dem kaliumsparenden Diuretikum Spironolacton*

und *Allopurinol* wurden toxische Spiegel dokumentiert (aLi: 2,23 mmol/l; dbLi: 2,4778 $\mu\text{mol/l/mg/die}$; aLi: 1,63 mmol/l; dbLi: 1,8111 $\mu\text{mol/l/mg/die}$) – in beiden Fällen handelte es sich um denselben Patienten.

Bereits vier Tage vor der Messung des toxischen Lithiumspiegels war im stationär-neurologischen Setting ein suprathérapeutischer Lithiumspiegel von 1,48 mmol/l gemessen worden, ohne dass jedoch eine Dosisreduktion erfolgt war. Bei dem Patienten waren eine Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern, eine dilatative Kardiomyopathie und ein Z.n. ICD-Implantation als kardiale Vorerkrankungen zu nennen. Eine Einschränkung der kardialen Ejektionsfraktion als Risikofaktor einer ACE-Hemmer-induzierten renalen Dekompensation und Lithiumintoxikation kann daher nicht ausgeschlossen werden. Captopril gehört zudem nicht der Gruppe der Prodrugs an und zeichnet sich somit durch ein möglicherweise relativ höheres Interaktionspotential im Vergleich zu den ACE-Inhibitoren Enalapril und Ramipril aus.⁵⁵ Bei Patienten mit einer kardialen Insuffizienz kann zudem das Risiko eines ACE-Hemmer-vermittelten GFR-Abfalls durch die Kombination mit einem Schleifendiuretikum erhöht werden, obgleich Torasemid im vorliegenden Fall in einer moderaten Dosis von 20 mg/die eingenommen wurde.⁵⁵ Mit 100 mg/die entsprach die Spironolactondosis dagegen der empfohlenen Maximaldosis. Das Interaktionsrisiko von Spironolacton erscheint im Allgemeinen nur gering.¹¹ Der Zusatzeffekt des kaliumsparenden Diuretikums unter der oben genannten Risikokonstellation und pharmakologischen Kombination lässt sich jedoch nur schwer beurteilen. Juurlink et al.⁴⁵ beschrieben für geriatrische Patienten ein erhöhtes Intoxikationsrisiko in den ersten vier Wochen nach dem Ansetzen eines Schleifendiuretikums oder ACE-Hemmers. Da der damals 68-Jährige dieser Risikogruppe zuzuordnen ist, erscheint insbesondere die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Schleifendiuretikum von Relevanz. Berücksichtigt werden muss jedoch auch, dass bereits zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem stationär-neurologischen Setting ein suprathérapeutischer Lithiumspiegel dokumentiert und somit mit 900 mg/die eine relativ zu hohe Lithiumdosis eingenommen wurde. Es ist davon auszugehen, dass eine Vielzahl von Intoxikationen durch engmaschigere Kontrollen des Lithiumspiegels – und konsequente Dosisadaptationen – vermeidbar wären, was auch durch den vorliegenden Fall noch einmal verdeutlicht wird.^{11,12}

Im Vorfeld der zweiten Intoxikation war im ambulanten Setting eine Verdopplung der

Lithiumdosis auf 900 mg/die erfolgt. Die Komedikation bestand weiterhin aus einem ACE-Hemmer, einem Schleifendiuretikum und einem kaliumsparenden Diuretikum. Zwischenzeitlich war eine Umstellung von Captopril auf das Prodrug Ramipril erfolgt. Torasemid war zudem auf 40 mg gesteigert worden. Die Indikation zur Steigerung der Diuretikadosis bei Ödemen, spricht für eine weitere Zunahme der kardialen Insuffizienz, welche neben der Torasemidsteigerung einen zusätzlichen Risikofaktor für die erneute Intoxikation darstellte. Ob die Steigerung der Lithiumdosis nach ärztlicher Rücksprache und spiegelkontrolliert erfolgte oder ein Einnahmefehler mit Fortführung des alten Medikamentenplans vorlag (kognitive Defizite nach einem zerebralen Insult), geht aus den Akten nicht hervor. Letztendlich ist die Ursache der zweiten Intoxikation vor allem in einer Steigerung der Lithium- und möglicherweise auch Diuretikadosis zu sehen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass auch die dargestellten Fälle von Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l für ein erhöhtes Interaktionspotential insbesondere von HCT, Diclofenac und möglicherweise auch ACE-Inhibitoren in den ersten Behandlungswochen sprechen. Wie oben dargestellt, wiesen die Patienten, bei welchen supratherapeutische Lithiumspiegel von $\geq 1,3$ mmol/l gemessen wurden, oftmals mehrere prädisponierende Risikofaktoren für erhöhte Lithiumkonzentrationen auf – interessanterweise erhielten jedoch gerade die Patienten dieser Stichprobe signifikant höhere Lithiumdosen als jene mit normotherapeutischen Konzentrationen ($p = 0,003$).

Grundsätzlich sollte bedacht werden, dass jene Lithiumpatienten, welche eines oder mehrere der untersuchten Medikamente erhalten, oftmals pharmakonunabhängig ein erhöhtes Risiko für relativ höhere Lithiumspiegel haben und/oder vulnerabler für Medikamentennebenwirkungen aufweisen. Gerade bei älteren und/oder somatisch kranken Patienten sollten daher regelmäßige Kontrollen des Lithiumspiegels und der Nierenfunktionsparameter erfolgen, wobei die Frequenz dieser Untersuchungen individualisiert werden sollten.

Diese Messwerte werden jedoch viel zu selten routinemäßig in einem Lithiumpass dokumentiert. Ein nicht unwesentlicher Teil der Lithiumpatienten besitzt gar keinen solchen Pass. Um die Therapiesicherheit von Lithium zu erhöhen, sollten Patienten verpflichtend mit einem Lithiumpass ausgestattet werden. Auch in ärztlichen Vertretungssituationen und/oder bei erforderlichen Dosisanpassungen erleichtert dies

eine adäquate und sichere Therapie.

Nicht vergessen werden sollte zudem, in regelmäßigen Abständen die Medikamentenanamnese zu aktualisieren und dabei auch eine Einnahme nicht verschreibungspflichtiger Präparate aus der Klasse der NSAID zu erfragen. Dabei sollten die Medikamente von den behandelnden Ärzten regelmäßig auf mögliche Interaktionen hin geprüft werden. Insbesondere im Falle einer Polypharmazie kann dies jedoch eine große Herausforderung darstellen. Hier erleichtern digitale Interaktionstools eine Recherche erheblich – insofern auf diese zurückgegriffen wird. Grundsätzlich sollten Patienten mit einem (elektronischen) Medikationsplan ausgestattet werden, welcher stets mitzuführen ist. Auch die Apotheker, welche die rezeptierten Pharmaka oder auch frei verkäuflichen Präparate ausgibt, sollten über die Gesamtmedikation informiert sein und den Patienten auf mögliche Interaktionen hinweisen.

Nicht bei allen Lithiumpatienten ist eine adäquate Aufklärung über mögliche Wechselwirkungen erfolgt oder aber diese wurden wieder vergessen. Bei den Arzt-Patienten-Kontakten erscheint es daher sinnvoll in psychoedukativen Gesprächen an mögliche Risiken und Wechselwirkungen einer Lithiumtherapie zu erinnern. In diesem Kontext wäre es auch wünschenswert Patienten mit Psychoedukationsmaterial auszustatten bzw. Empfehlungen für geeignete Literatur auszusprechen.

4.4. Ausblick

Die Einnahme einer Komedikation mit Interaktionspotential bei Lithiumtherapie ist häufig und lag bei den untersuchten Stichproben bei 33,5 bzw. 46,9 %. Dabei nimmt die Wahrscheinlichkeit mindestens ein Pharmakon mit Interaktionsrisiko zu erhalten mit steigendem Lebensalter und der Anzahl an somatischen Komorbiditäten zu. Die dargestellten Ergebnisse haben somit hohe Relevanz und stellen den Versuch dar, ein bisher unzureichend beforschtes Thema aufzuarbeiten.

Die eigenen Untersuchungen weisen auf vielfältige Interaktionen zwischen Lithium und anderen Medikamenten hin. So erscheinen aus der Gruppe der NSAID Diclofenac und Ibuprofen mit einem erhöhten Risiko für Interaktionen assoziiert – selbiges ist auch für das Thiaziddiuretikum HCT anzunehmen. Bei Acetylsalicylsäure ist dagegen davon auszugehen, dass eher sampleintrinsische Faktoren – und weniger deren pharmakologischer Effekt – zu erhöhten dosisbezogenen Lithiumspiegeln prädisponieren. Wahr-

scheinlich stellt auch eine Allopurinoltherapie eher einen Surrogatparameter für weitere Faktoren dar, welche den erhöhten Lithiumserumkonzentrationen kausal zu Grunde liegen, wobei bisher nicht identifizierte Wechselwirkungen – insbesondere im Fall einer Polypharmazie – nicht auszuschließen und auch nur wenig dokumentiert sind.

Da die vorliegende Untersuchung jedoch zahlreiche Limitationen aufweist, muss eine Vielzahl von Fragen vorerst unbeantwortet bleiben. Zusätzlich ergaben sich neue relevante Fragestellungen und somit Anlass für weitere spezifische Untersuchungen.

So wäre es von klinischem Interesse, das relative Risiko einzelner ACE-Inhibitoren – insbesondere der ACE-Hemmer, welche in der eigenen Studie nur unzureichend repräsentiert waren – differenzierter zu betrachten. Auch stellt sich die Frage nach Prädiktoren für die vorbeschriebenen, teils erheblichen interindividuellen Unterschiede auf das Interaktionsrisiko bei der Therapie mit den unterschiedlichen NSAID und auch Schleifendiuretika.

Randomisierte klinische Studien haben oftmals strenge Ein- und Ausschlusskriterien und umfassen einen geringen Beobachtungszeitraum. Somatische Komorbiditäten stellen nicht selten ein Ausschlusskriterium in randomisierten kontrollierten Studien dar, so dass ein naturalistisches Vorgehen wie im vorliegenden Fall durchaus hilfreich zur Klärung der Hypothesen sein kann.

Mehr Wissen muss auch über das Interaktionspotential der untersuchten Medikamente bei Patienten unter einer Behandlung mit Lithium und mit einer somatischen Risikokonstellation erlangt werden, da sich für diese Patienten möglicherweise völlig andere Therapieempfehlungen ergeben.

Viele Pharmaka können zudem erst bei einer Langzeittherapie zu relevanten Nebenwirkungen führen. Bei anderen Medikamenten erscheinen gerade die ersten Wochen nach einer Therapie-Neuetablierung ein kritisches Intervall zu sein – auch hier besteht Bedarf nach differenzierteren Untersuchungen.

Interaktionen bei einer Kombination mehrerer Pharmaka sind hochkomplex und schwierig zu erfassen. Dennoch stellt eine Kombination mehrerer Medikamente mit Interaktionspotential keine Seltenheit dar und auch hier erschiene mehr Wissen für den klinischen Alltag wertvoll. Vor diesem Hintergrund stellt sich auch die Frage, ob eine Hochdosistherapie mit einem Pharmakon mit Interaktionspotential oder aber eine Kombinationstherapie mit entsprechend niedrigeren Dosierungen Vorzug zu geben ist.

Um mehr Einsicht in das Interaktionspotential verschiedener Medikamentenkombinationen zu erhalten, erscheinen daher weitere – idealerweise randomisierte, kontrollierte, multizentrische – Studien mit ausreichender Fallzahl und an einem repräsentativen Studienkollektiv erforderlich, insofern diese ethisch vertretbar sind. Ein weiterer wertvoller Beitrag zur Einsicht in das Interaktionsrisiko könnte auch dadurch geleistet werden, dass bei Lithiumpatienten im Rahmen der Routinekontrollen, neben den routinemäßig erhobenen laborchemischen Parametern, wie dem Serumlithium-, Natrium-, Kalium- und Creatininspiegel sowie der GFR (MDRD), das Geschlecht, die Größe und das Gewicht sowie im Falle einer Komedikation deren Dosierung digital erfasst werden und so in großem Umfang für weitere Analysen zu Verfügung stehen.

Obwohl Intoxikationen eine ernste und potentiell letale Komplikation der Lithiumtherapie darstellen, soll an dieser Stelle dennoch festgehalten werden, dass Lithium nach wie vor einer der effektivsten Stimmungsstabilisatoren mit zudem belegtem antisuizidalen Effekt darstellt.⁷ Markku Lähteenvuo und Kollegen¹⁰⁵ konnten in ihrer Kohortenstudie an 18.018 Patienten mit bipolarer Erkrankung zeigen, dass die mit Lithium therapierten Patienten signifikant seltener aus psychiatrischer Indikation stationär behandelt werden mussten. Von den drei gebräuchlichsten Stimmungsstabilisierern (Lithium, Quetiapin, Valproat) konnte für Lithium zudem die niedrigste Inzidenz an Klinikaufenthalten aufgrund somatischer Erkrankungen/Komplikationen nachgewiesen werden. Im Vergleich zu anderen Medikamenten zur Rückfallprophylaxe zeichnet sich Lithium somit nicht nur durch einen guten therapeutischen Effekt, sondern auch durch eine relativ gute Verträglichkeit aus. Risiken einer Lithiumtherapie lassen sich durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen und psychoedukative Wissensvermittlung deutlich reduzieren.

5. Zusammenfassung

Lithium ist nach wie vor der Goldstandard in der Behandlung der bipolar-affektiven Erkrankung und hat darüber hinaus eine Indikation in der Therapie der unipolaren Depression und der schizoaffektiven Störung. Für Lithiumserumkonzentrationen besteht jedoch eine enge therapeutische Breite und Intoxikationen mit potentiell letalem Verlauf sind möglich. Es gibt eine Vielzahl an Risikofaktoren, welche zu einem Lithiumspiegelanstieg führen können – hierzu zählt auch eine Behandlung mit zahlreichen Pharmaka, wie etwa Diuretika, ACE-Inhibitoren, AT1-Rezeptor-Antagonisten oder Nicht-Opioid-Analgetika, welche mit dem Stimmungsstabilisator Lithium interagieren können.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu prüfen, ob für die aufgeführten Medikamente, welche den renalen Blutfluss bzw. die renale Lithiumclearance direkt oder indirekt affizieren, ein signifikanter Effekt auf den dosisbezogenen Lithiumspiegel nachweisbar ist und ob sich einzelne Pharmakagruppen durch ein relevant höheres Interaktionsrisiko auszeichnen. Darüber hinaus sollte der Frage nachgegangen werden, ob im Falle der Kombination mehrerer Pharmaka mit Interaktionspotential ein additiver Effekt zu erwarten ist und sich hieraus ein zusätzliches Risiko für den klinischen Alltag ergibt.

In einer retrospektiven Untersuchung wurde anhand der Daten von 501 Lithiumpatienten, welche über den Zeitraum von 01/2008 bis 12/2015 stationär im Zentrum für Psychische Gesundheit der Universitätsklinik Würzburg behandelt worden waren, untersucht, inwiefern eine Komedikation aus einem Schleifen- (Furosemid/Torasemid), Thiazid- (HCT) oder kaliumsparenden Diuretikum (Amilorid, Spironolacton, Triamteren), einem ACE-Inhibitor (Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril) oder AT1-Rezeptor-Antagonisten (Candesartan, Losartan, Irbesartan, Olmesartan, Valsartan), einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen) oder Allopurinol Einfluss auf den dosisbezogenen Lithiumspiegel nimmt. 92 dieser Patienten nahmen nur eines der aufgeführten Medikamente ein, während 76 eine Kombination von bis zu 5 Medikamenten erhielten. Als Kontrollgruppe diente eine Stichprobe von 333 Lithiumpatienten ohne entsprechende Komedikation.

Zusätzlich erfolgte eine Analyse von 32 Fällen mit supratherapeutischen oder toxischen Lithiumserumkonzentrationen (aLi : 1,3–4,1).

Der Auswertung dienten primär nicht parametrische Testverfahren wie die Korrelationsanalyse nach Spearman, der Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test.

Ergänzend wurde für bestimmte Fragestellungen eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie deuten auf ein signifikantes Interaktionspotential von Diclofenac und Ibuprofen hin ($p = 0,001$). Auch für das Thiaziddiuretikum HCT ist von einem relevanten Interaktionspotential auszugehen ($p = 0,020$). Mit insgesamt 40,6 % der Varianzaufklärung des dosisbezogenen Lithiumspiegels konnte jedoch für altersintrinsic Faktoren, die renale Clearance sowie das Geschlecht der größte Einfluss nachgewiesen werden, während die Komedikation in ihrer Summe nur 4,3 % zur Varianz des dosisbezogenen Lithiumspiegels beitrug. Bei den Stichproben mit Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure/die und Allopurinol sollte eher an sampleintrinsische Risikofaktoren, und nicht an einen primär pharmakonvermittelten Effekt, als Ursache für einen ebenfalls signifikant höheren dosisbezogenen Lithiumspiegel gedacht werden. Bei Patienten, welche mehrere Medikamente mit Interaktionspotential erhielten, konnten signifikant höhere dosisbezogene Lithiumspiegel nachgewiesen werden ($p = 0,001$), wobei sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Lithiumserumkonzentration und der Anzahl der eingenommenen Pharmaka zeigte. Als ursächlich hierfür sind neben medikamentösen Interaktionsmechanismen auch pharmakonunabhängige Risikokonstellationen, welche zu erhöhten Lithiumspiegeln prädisponieren bzw. die Vulnerabilität für medikamentöse Wechselwirkungen erhöhen, zu bedenken.

Ein höheres Lebensalter, eine eingeschränkte Nierenfunktion sowie eine Polypharmazie erhöhen das Risiko supratherapeutische und toxische Lithiumspiegel zu erreichen. Patienten mit Lithiumserumkonzentrationen von $\geq 1,3$ mmol/l erhielten signifikant häufiger ein Pharmakon mit Interaktionspotential ($p = 0,041$). Im Vergleich zur Stichprobe mit normotherapeutischen Lithiumkonzentrationen war auch der Anteil der Patienten, welche eine Kombination der untersuchten Medikamente einnahmen signifikant höher ($p = 0,018$). Häufig ließen sich bei den Fällen von Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l weitere prädisponierende Risikofaktoren identifizieren, welche zur Genese der supratherapeutischen Serumkonzentrationen beigetragen hatten.

Konfundierende Faktoren erschweren die Ergebnisinterpretation in der vorliegenden Untersuchung. Die Effekte einzelner Pharmakagruppen scheinen – in Abhängigkeit vom Vorhandensein weiterer Risikofaktoren – interindividuell teils erheblich zu variieren. Auch sind präparatespezifische und dosisabhängige Unterschiede im Interaktionspoten-

tial anzunehmen. Im Fall einer Kombination mehrerer Medikamente mit Interaktionsrisiko müssen komplexe Interaktionen und mehr als rein additive Effekt bedacht werden. Um weitere Einsicht in das Interaktionspotential der untersuchten Pharmaka zu bekommen, und hieraus sichere Empfehlungen für den klinischen Alltag ableiten zu können, sind zusätzliche, möglichst kontrollierte Studien an einem repräsentativen Kollektiv erforderlich.

6. Anhang

6.1. Literaturverzeichnis

- ¹ Härter, M., Klesse, Ch. et al. Klinische Leitlinie unipolare Depression – Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie aus der aktuellen S3- und Nationalen Versorgungs-Leitlinie „Unipolare Depression“. Deutsches Ärzteblatt. 2010; 40: 700–708.
- ² Grande, I., Berk, M. et al. Bipolar Disorder. *Lancet*. 2016; 387 (10027): 1561–1572.
- ³ Vieta, E., Berk, M. et al. Bipolar disorders. *Nature Reviews – Disease Primers*. 2018; 4: 1–15.
- ⁴ Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386 (9995): 743–800.
- ⁵ Carlborg, A., Ferntoft, L. et al. Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: a retrospective observational registry study. *Bipolar Disorders*. 2014: 1–10.
- ⁶ Fachinformation Quilonum® retard.
- ⁷ Müller-Oerlinghausen, B. Möglichkeiten medikamentöser Suizidprävention unter besonderer Berücksichtigung der Lithiumsalze. *Psychiatrische Praxis*. 2007; 34, Supplement 3: 5292-5295.
- ⁸ Wijeratne, Ch., Draper, B. Reformulation of current recommendations for target serum lithiumconcentration according to clinical indication, age and physical comorbidity. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2011; 45: 1026–1032.
- ⁹ Lydiard, R. B. et al. Hazards and Adverse Effects of Lithium. Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts. *Annual Reviews Inc.* 1982; 33: 327–344.
- ¹⁰ Waring, WS. Management of lithium toxicity. *Toxicological Reviews*. 2006; 25 (4): 221–230.
- ¹¹ Finley, P. R., Warner M. D. & Peabody C. A. Clinical Relevance of Drug Interactions with Lithium. *Clinical Pharmacokinetics*. 1995; 29 (3): 172–191.
- ¹² Nunes, R. P. Lithium interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics – A review. *Archives of Clinical Psychiatry*. 2018; 45(2): 38–40.

- ¹³ Davis, J.M. & Fann, W.E. Lithium. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 1971; 11 (1): 285–302.
- ¹⁴ Oruch, R., Elderbi, M.A., et al. Lithium: A review of pharmacology, clinical use, and toxicity. European Journal of Pharmacology. 2014; 740: 464–473.
- ¹⁵ Fachinformation Furosemid-ratiopharm[®].
- ¹⁶ Fachinformation Torasemid-ratiopharm[®].
- ¹⁷ Fachinformation HCT AL[®]
- ¹⁸ Fachinformation Amilorid comp.-ratiopharm[®].
- ¹⁹ Fachinformation Spironolacton-ratiopharm[®].
- ²⁰ Fachinformation Triamteren comp.-ratiopharm[®].
- ²¹ Fachinformation ACE-Hemmer-ratiopharm[®].
- ²² Fachinformation Enalapril-ratiopharm[®].
- ²³ Fachinformation Lisinopril-ratiopharm[®].
- ²⁴ Fachinformation Ramipril-ratiopharm[®].
- ²⁵ Fachinformation Candesartan-ratiopharm[®].
- ²⁶ Fachinformation Irbesartan-ratiopharm[®].
- ²⁷ Fachinformation Losartan-ratiopharm[®].
- ²⁸ Fachinformation Olmesartan-ratiopharm[®].
- ²⁹ Fachinformation Telmisartan Glenmark[®].
- ³⁰ Fachinformation Valsartan-ratiopharm[®].
- ³¹ Fachinformation ASS-ratiopharm[®].
- ³² Fachinformation Diclofenac-ratiopharm[®].
- ³³ Fachinformation IBU-ratiopharm[®].
- ³⁴ Fachinformation Novalgin[®] Sanofi.
- ³⁵ www.rki.de/Gesundheitsmonitoring/AlleThemenschwerpunkte/ChronischeErkrankungen/Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

- ³⁶ Dornquast, Ch., Kroll, E., et al. Regionale Unterschiede in der Prävalenz kariovaskulärer Erkrankungen – Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) 2009–2012. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016; 13 (42): 704–711.
- ³⁷ www.healthdata.org/gdb/results/countryprofiles/germany.
- ³⁸ Robert-Koch-Institut (Hrsg.) Koronare Herzkrankheit. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. RKI, Berlin www.rki.de/geda (Stand: 25.10.2014).
- ³⁹ Jingxu, Ch., Hongmei, Ch. et al. Association between hyperuricemia and metabolic syndrome in patients suffering from bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2018; 18:390.
- ⁴⁰ Pacher, P., Nivorozhakin, a. et al. Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol. *Pharmacological Reviews*. 2008; 58 (1): 87–114.
- ⁴¹ BARMER GEK ARZNEIMITTELREPORT 2015. Glaeske, G., Schicktanz, Ch. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Band 32.
- ⁴² Machado-Vieira, R., Soares, J.C, et al. A double-blind, Randomized, Placebo-Controlled 4-Week Study on the Efficacy and Safety of the Purinergic Agents Allopurinol and Dipyridamole Adjunctive to Lithium in Acute Bipolar Mania. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008; 69 (8): 1237–1245.
- ⁴³ Akhondzadeh, S., Milajerdi, M.R. et al. Allopurinol as adjunctive treatment for acute mania in hospitalized bipolar patients. *Research Article – Therapy*. 2005; 2 (5):739–744.
- ⁴⁴ Breyer, J., M.D. & Jacobson H. R., M.D. Molecular Mechanisms of Diuretic Agents. *Annual Review of Medicine*. 1990; 41: 265–275.
- ⁴⁵ Juurlink, D.N., Mamdani, M. M., Kopp, A. et al.; Drug-induced Lithium Toxicity in Elderly: A Population Based Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004; 52: 794–798.
- ⁴⁶ Ibbeken C., Becker J.U., Baumgärtel M.W. Nephrologische Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Lithium. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2012; 137: 143–148.
- ⁴⁷ Ortlieb, J, Baier, M. et al. Arzneimittel in der psychiatrischen Praxis – Welches Diuretikum bei Lithiumtherapie? *NeuroTransmitter*. 2013; 2:45–48.
- ⁴⁸ Cabtree, B.L., Mack, J.E., Johnson, C. D. et al. Comparison of the Effects of Hydrochlorothiazide and Furosemide on Lithium Disposition. *American Journal of Psychiatry*, 1991; 148 (8): 1060-1063.

- ⁴⁹ DasGupta, K. Jefferson, J.W. et al. The effect of enalapril on serum lithium levels in healthy men. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1992; 53: 398–400.
- ⁵⁰ Finley, P.R., O’Brian, J.G. et al. Lithium and angiotensin converting enzyme inhibitor drug interaction. *Journal Clinical Psychopharmacology*. 1996; 16 (1): 68–71.
- ⁵¹ Handler, J, M.D. Lithium and Antihypertensive Medication: A Potentially Dangerous Interaction. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2009; 11 (12): 738–742.
- ⁵² Douste-Blazy, P., Rostin, M., Livarek, B. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and lithium treatment. *Lancet*. 1986; 1: 1448.
- ⁵³ Hommers, L., Haen, E., Fischer, M. et al. The combination of lithium and ACE inhibitors – possible, critical, dangerous? *Clinical Drug Investigation*. 2019; 39 (5): 485–489.
- ⁵⁴ Baldwin, C.M., Safferman, A.Z. A case of lisinopril-induced lithium toxicity. *DICP*. 1990; 24: 946–947.
- ⁵⁵ Lehmann, K., Ritz, E. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors May Cause Renal Dysfunction in Patients on Long-Term Lithium Treatment. *American Journal of Kidney Diseases*. 1995; 25 (1): 82–87.
- ⁵⁶ Teitelbaum, M. A significant increase in lithium levels after concomitant ACE inhibitor administration. *Psychosomatics*. 1993; 34: 50–453.
- ⁵⁷ Meyer, J.M, Dollarhide, A. et al. Lithium toxicity after switch from fosinopril to lisinopril. *International Clinical Psychopharmacology*. 2005; 20 (2): 115–118.
- ⁵⁸ Solomon, J.G. Lithium toxicity precipitated by diuretic. *Psychosomatics*. 1980; 281–371.
- ⁵⁹ Poust, R.I., Mallinger, A.G., et al. Effect of chlorothiazide on the pharmacokinetics of lithium in plasma and erythrocytes. *Psychopharmacology Communications*. 1976; 2: 281–371.
- ⁶⁰ Jefferson, J.W., Kalin, N.H. Serum lithium levels and long-term diuretic use. *Journal of the American Association*. 1979; 241: 1134–1136.
- ⁶¹ Lobo, K.K., Shenfield, G.M. Drug combinations and impaired renal function – the “triple whammy”. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004; 59 (29): 239–243.
- ⁶² Tzung-Jeng, H. Letter to the Editor – Lithium intoxication after valsartan treatment. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2007; 61: 204.

- ⁶³ Blanche, P., Raynaud, E., et al. Lithium intoxication in an elderly patient after combined treatment with losartan. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1997; 52: 501.
- ⁶⁴ Lazarczyk, M.J, Giannakopoulos, P. Temporal association as a prerequisite factor of valsartan-induced lithium toxicity. *Bipolar Disorders*. 2014; 16: 662–666.
- ⁶⁵ Stein, G., Robertson, M. et al. Toxic interactions between lithium and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Psychological Medicine*. 1988; 18: 535–543.
- ⁶⁶ Rhagheb, M. The Clinical Significance of Lithium-nonsteroidal anti-inflammatory drug interactions. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1990; 10 (5): 350–354.
- ⁶⁷ Hassan, S., Khalid, F. et al. Lithium Toxicity in the Setting on Nonsteroidal Anti-inflammatory Medications. *Case Reports in Nephrology*. 2013; Article ID 8397696.
- ⁶⁸ Chakraborty, K., Dan, A. Lithium Toxicity Due to Concomitant Thiazide Diuretic and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy. *The German Journal of Psychiatry*. 2012; 15 (2): 66–68.
- ⁶⁹ Frolich, J.C, Leftwich, R. et al. Indometacin increases plasma lithium. *British Medical Journal*. 1979; 1: 1115–1116.
- ⁷⁰ Reimann, I.W., Diener, U. Indometacin but not aspirin increases plasma lithium ion levels. *Archives of General Psychiatry*. 1983; 40: 283–286.
- ⁷¹ Fachinformation Allopurinol STADA® 300 mg.
- ⁷² Schou, M. Pharmacology and Toxicology of Lithium. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1976; 16: 231–243.
- ⁷³ Cade, J.F.J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Medical Journal of Australia*. 1949; 2 (10): 349–352.
- ⁷⁴ Kishore, B.K. & Ecelbarger, C.M. Lithium: a versatile tool for understanding renal physiology. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. 2013; 304: 1139–1149.
- ⁷⁵ Grünfeld, J.-P. & Rossier, B. Lithium nephrotoxicity revised. *Nature Reviews Nephrology*. 2009; 5: 270–276.
- ⁷⁶ Rej, S. Herrmann, N. & Shulman, K. The Effects of Lithium on Renal Function in Older Adults – A Systematic review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2012; 25 (51): 50–60.

- ⁷⁷ Arnaoudova, M.D. Lithium Toxicity In Elderly – A Case Report And Discussion. *Journal of IAMB*. 2014; 20 (4): 519–522.
- ⁷⁸ Antonaccio, M.J. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1982; 22:57–87.
- ⁷⁹ Bader, M. Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone Systems: Targets for Pharmacological Therapy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2010; 50: 439–465.
- ⁸⁰ Warren, Th., McEneaney, V. et al. Aldosterone-induced signalling and cation transport in the distal nephron. www.elsevier.com/locate/steroids. 2008; *Steroids* 73: 979–984.
- ⁸¹ Frölich, C. Selektive Cyclooxygenasehemmer: Eine neue Generation von Antirheumatika. *Deutsches Ärzteblatt*. 1996; 93(47): A-3100–3101.
- ⁸² Fischler, M.P., Follath, F. Vergleichende Evaluation der ACE-Hemmer: Welche Unterschiede sind relevant? *Schweizer Medizinische Wochenschrift*. 1999; 129: 1053–1060.
- ⁸³ Reid, J.L. From kinetics to dynamics: are there differences between ACE inhibitors? *European Heart Journal*. 1997; 18 (Supplement E): 14–18.
- ⁸⁴ Brown, N.J, Vaughn, D.E. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation*. 1998; 97:1411–1420.
- ⁸⁵ Gross, M.-L., Adamczak, M. et al. Renal failure and ACE inhibition: how much is too much? *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005; 94: 81–86.
- ⁸⁶ Wilting, I., Moving, K.L.L., Moolenaar, M. et al. Drug-drug interactions as a determinant of elevated lithium serum levels in daily clinical practice. *Bipolar Disorders*. 2005;7: 274–280.
- ⁸⁷ $GFR (ml/min/1,73 m^2) = 170 \times (Kreatinin \text{ i.S.}) - 0,999 \times (Harnstoff \text{ i.S.}/2,144) - 0,170 \times (Albumin \text{ i.S.}/10) + 0,318 \times (Alter) - 0,176 \times (0,761 \text{ bei Frauen}) \times (1,21 \text{ bei Pat. mit schwarzer Hautfarbe})$.
- ⁸⁸ Referenzwerte des klinikinternen Labors.
- ⁸⁹ Sharma, P., McCullough, K., et al. Does stage-3 chronic kidney disease matter? A systematic literature review. *British Journal of General Practice*. 2010; 60 (575):266–276.
- ⁹⁰ Hiemke, C., Bergmann, N. et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51 (1-02):9–62.

- ⁹¹ Fliser, D. Symptomatische Hyperkaliämie: Was notfallmäßig zu tun ist. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003; 100 (24): A1657–1659.
- ⁹² Hricik, D.E., Dunn M.J. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Renal Failure: Causes, Consequences and Diagnostic Uses. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1990; 1: 845–858.
- ⁹³ Weinstein, J.R., Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Advances in Chronic Kidney Diseases*. 2010; 17(4): 302–307.
- ⁹⁴ Bendz, H. Kidney function in lithium treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983; 68: 303–324.
- ⁹⁵ Bendz, H., Aurell, M., et al. Kidney damage in long-term lithium patients: A cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1994; 9: 1250–1254.
- ⁹⁶ Lopes de Oliveira, L., Bezerra da Silva Júnior G., et al. Lithium nephrotoxicity. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010; 56 (5): 600–606.
- ⁹⁷ Huang, L.G. Lithium intoxication and coadministration of a loop diuretic. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1990; 10: 228.
- ⁹⁸ Meyer, J.M, Dollarhide, A. et al. Lithium toxicity after switch from fosinopril to Lisinopril. *International Clinical Psychopharmacology*. 2005; 20 (2): 115–118.
- ⁹⁹ Tonkin, A.L., Wing, L. Interactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Bailliere´s Clinical Rheumatology*. 1988; 2 (2): 455–457.
- ¹⁰⁰ Bendz, H. & Feinberg, M. Aspirin increases serum lithium ion levels. *Archives of General Psychiatry*. 1984; 41: 310–311.
- ¹⁰¹ Fored, M., Ejerblad, E. Acetaminophen, Aspirin, and Chronic Renal Failure. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345: 1801–1808.
- ¹⁰² Grätzel von Grätz, Ph. Allopurinol bleibt der Goldstandard in der Behandlung von wiederholten Gichtattacken – Alternativen in Sicht. [www.Aerztezeitung.de/Medizin/Krankheiten/Skelett und Weichteilkrankheiten/Rheuma](http://www.Aerztezeitung.de/Medizin/Krankheiten/Skelett%20und%20Weichteilkrankheiten/Rheuma); 14.09.2007.
- ¹⁰³ Habermeyer, B., Hess, M. et al. Schwere Lithiumintoxikationen bei normalen Serumspiegeln. *Psychiatrische Praxis*. 2008; 35: 198–200.

¹⁰⁴ Forester, B.P., Finn, C.T. et al. N-acetyl aspartate and myo-inositol levels in older adults with bipolar disorder treated with lithium: a lithium-7 and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Bipolar Disord.* 2008; 10(6): 691–700.

¹⁰⁵ Lähteenvuo, M., Tanskanen, A. et al. Real-world Effectiveness of Pharmacologic Treatments for the Prevention of Rehospitalization in an Finnish Nationwide Cohort of Patients With Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry.* 2018; 75(4): 347–355.

6.2. Abkürzungsverzeichnis

aLi	absolute Lithiumserumkonzentration
dbLi	dosisbezogene Lithiumserumkonzentration
HCT	Hydrochlorothiazid
LiTD	Lithiumtagesdosis
lndbLi	Logarithmus des dosisbezogenen Lithiumspiegels
m	männliches Geschlecht
n	Anzahl
NSAID	nicht-steroidales Antirheumatikum
p	p-Wert, Signifikanzwert
R	R-Wert
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T	T-Wert
VIF	Varianz-Inflations-Faktor
w	weibliches Geschlecht

Abkürzungen von Maßeinheiten oder allgemein bekannte Abkürzungen im deutschen Sprachgebrauch werden als bekannt vorausgesetzt und sind hier nicht aufgeführt.

6.3. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

6.3.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Übersicht die Altersverteilung und Nierenfunktion der Patientenstichprobe.....	19
Abbildung 2:	Übersicht über den Anteil der Lithiumpatienten mit und ohne Komedikation mit Interaktionspotential.....	21
Abbildung 3:	Übersicht über den Anteil der Lithiumpatienten mit und ohne Komedikation mit Interaktionspotential.....	26
Abbildung 4 a:	Übersicht über die dosisbezogenen Lithiumspiegel der Subsamples...34	
Abbildung 4 b:	Übersicht über das Patientenalter und die GFR (MDRD) der Subsamples.....	35
Abbildung 5 a:	Übersicht über die dosisbezogenen Lithiumspiegel der Subsamples...42	
Abbildung 5 b:	Übersicht über das Patientenalter und die GFR (MDRD) der Subsamples.....	43
Abbildung 6:	Übersicht über die dosisbezogenen Lithiumspiegel, das Patientenalter sowie die GFR (MDRD) der Stichproben.....	45

6.3.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Patientenstichprobe.....	19
Tabelle 2:	Risikopatienten für erhöhte Lithiumspiegel und Interaktionen.....	20
Tabelle 3:	Übersicht über die Patientenstichprobe.....	20
Tabelle 4:	Einteilung der Lithiumintoxikationsgrade in Anlehnung an Finley et al..21	
Tabelle 5:	Übersicht über die Anwendungshäufigkeit und Kombination der untersuchten Pharmaka.....	22
Tabelle 6:	Anwendungshäufigkeit und Dosierung der untersuchten Schleifen-Diuretika.....	22
Tabelle 7:	Anwendungshäufigkeit und Dosierung von Hydrochlorothiazid.....	23
Tabelle 8:	Anwendungshäufigkeit und Dosierung der kaliumsparenden Diuretika Amilorid, Spironolacton und Triamteren.....	23
Tabelle 9:	Anwendungshäufigkeit und Dosierung der untersuchten ACE-Hemmer.24	
Tabelle 10:	Anwendungshäufigkeit und Dosierung der untersuchten AT1-Rezeptor-Antagonisten.....	24
Tabelle 11:	Anwendungshäufigkeit und Dosierung der untersuchten.....	25

Tabelle 12:	Übersicht über die Anwendungshäufigkeit und Kombination der untersuchten Pharmaka.....	26
Tabelle 13:	Anwendungshäufigkeit und Dosierung der Schleifendiuretika, der Thiazid- und kaliumsparenden Diuretika.....	27
Tabelle 14:	Anwendungshäufigkeit und Dosierung der untersuchten ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten.....	27
Tabelle 15:	Anwendungshäufigkeit und Dosierung der untersuchten NSAID.....	28
Tabelle 16:	Charakterisierung der Gesamtstichprobe.....	31
Tabelle 17:	Vergleich des Samples ohne Pharmakon mit Interaktionspotential mit einer Stichprobe mit Einnahme mindestens eines Pharmakons mit Interaktionspotential.....	33
Tabelle 18:	Effekt einer Monotherapie mit ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten an einer Stichprobe von Lithiumpatienten.....	37
Tabelle 19:	Effekt einer Monotherapie mit einem NSAID an einer Stichprobe von Lithiumpatienten.....	39
Tabelle 20:	Effekt einer Kombination von mindestens zwei Pharmaka mit Interaktionspotential an einer Stichprobe von Lithiumpatienten.....	41
Tabelle 21:	Charakterisierung der Gesamtstichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l.....	47
Tabelle 22:	Vergleich der Stichprobe mit Lithiumspiegeln von $< 1,3$ mmol/l mit der Stichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ mmol/l.....	48
Tabelle 23 a:	Signifikante Prädiktoren des dosisbezogenen Lithiumspiegels unter Berücksichtigung der Wirkstoffe verschiedener Pharmaka mit Interaktionspotential.....	105
Tabelle 23 b:	Signifikante Prädiktoren des dosisbezogenen Lithiumspiegels unter Berücksichtigung der Anzahl verschiedener Pharmaka mit Interaktionspotential.....	105
Tabelle 24 a:	Korrelationsanalyse zur Identifikation von konfundierenden Variablen mit Effekt auf den Lithiumspiegel.....	106
Tabelle 24 b:	Korrelationsanalyse unter Berücksichtigung der Anzahl der Komedikation.....	106
Tabelle 25 a:	Vergleich der Stichprobe ohne Pharmakon mit Interaktionspotential mit der Stichprobe mit mindestens einem Pharmakon mit Interaktionspotential – Untersuchungen an Subsamples mit einem Alter von < 65 Jahre + einer GFR von ≥ 60 ml/min/1,73 qm.....	107
Tabelle 25 b:	Vergleich der Stichprobe ohne Pharmakon mit Interaktionspotential mit einer Stichprobe mit mindestens einem Pharmakon mit Interaktionspotential – Untersuchungen an Subsamples mit einem Alter von ≥ 65 Jahren + einer GFR von < 60 ml/min/1,73 qm.....	107
Tabelle 26:	Effekt einer Monotherapie mit einem Diuretikum an einer Stichprobe von Lithiumpatienten:.....	108

Tabelle 27 a: Effekt einer Monotherapie mit einem ACE-Hemmer und einem AT1-Rezeptor-Antagonisten an einer Stichprobe von Lithiumpatienten im Vergleich.....	108
Tabelle 27 b: Effekt einer Monotherapie mit ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten an einer Stichprobe von Lithiumpatienten – Untersuchungen an Subsamples mit einem Alter von ≥ 65 Jahren + einer GFR von < 60 ml/min/1,73 qm.....	109
Tabelle 28 a: Effekt einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure an einer Stichprobe von Lithiumpatienten	109
Tabelle 28 b: Effekt einer Monotherapie mit Diclofenac/Ibuprofen an einer Stichprobe von Lithiumpatienten.....	110
Tabelle 29: Vergleich der Effekt einer Monotherapie mit Diuretikum, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten oder NSAID an einer Stichprobe von Lithiumpatienten.....	110
Tabelle 30 a: Effekt einer Kombination von ≥ 2 Pharmaka mit Interaktionspotential an einer Stichprobe von Lithiumpatienten – Untersuchungen an Subsamples mit einem Alter von < 65 Jahre + einer GFR von ≥ 60 ml/min/1,73 qm.....	111
Tabelle 30 b: Effekt einer Kombination von ≥ 2 Pharmaka mit Interaktionspotential an einer Stichprobe von Lithiumpatienten – Untersuchungen an Subsamples mit einem Alter von ≥ 65 Jahren + einer GFR von < 60 ml/min/1,73 qm.....	111
Tabelle 31 a: Effekt einer Therapie mit einem Pharmakon, zwei Pharmaka oder mindestens drei Pharmaka mit Interaktionspotential an Stichproben von Lithiumpatienten im Vergleich.....	112
Tabelle 31 b: Effekt einer Therapie mit einem Pharmakon mit zwei Pharmaka oder mindestens drei Pharmaka mit Interaktionspotential an Stichproben von Lithiumpatienten im Vergleich.....	113
Tabelle 31 c: Effekt einer Therapie mit zwei Pharmaka mit mindestens drei Pharmaka mit Interaktionspotential an Stichproben von Lithiumpatienten im Vergleich.....	113
Tabelle 32: Vergleich der Stichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ – $< 1,5$ mmol/l mit der Stichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,5$ mmol/l.....	114

6.4. Tabellenanhang

Tabelle 23 a: Signifikante Prädiktoren des dosisbezogenen Lithiumspiegels unter Berücksichtigung der Wirkstoffe verschiedener Pharmaka mit Interaktionspotential:

Lithiumpatienten (n = 501)						
Abhängige Variable: IndbLi						
Unabhängige Variablen: Eingeschlossene Variablen	Standardisierter Koeffizient Beta	T	p-Wert	R	Korrigiertes R²	VIF
Alter [Jahre]	0,312	7,715	< 0,001	0,539	0,289	1,485
GFR [ml/min/1,73 qm]	-0,286	-7,274	< 0,001	0,616	0,377	1,399
Geschlecht	-0,203	-5,884	< 0,001	0,640	0,406	1,075
Acetylsalicylsäure	0,142	3,997	< 0,001	0,654	0,423	1,143
Ibuprofen/Diclofenac	0,113	3,389	0,001	0,663	0,434	1,009
Allopurinol	0,102	3,032	0,003	0,671	0,444	1,029
Thiaziddiuretikum	0,081	2,339	0,020	0,676	0,449	1,088
Durbin-Watson-Wert des Modells: 2,019						
Unabhängige Variablen: Ausgeschlossene Variablen			p-Wert			
ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonist			0,158			
Schleifendiuretikum			0,827			

Regressionsanalyse: Modell mit schrittweise Selektion der Prädiktoren (stepwise regression).
IndbLi = Logarithmus des dosisbezogenen Lithiumspiegels; VIF = Varianz-Inflations-Faktor.

Tabelle 23 b: Signifikante Prädiktoren des dosisbezogenen Lithiumspiegels unter Berücksichtigung der Anzahl verschiedener Pharmaka mit Interaktionspotential:

Lithiumpatienten (n = 501)						
Abhängige Variable: IndbLi						
Unabhängige Variablen: Eingeschlossene Variablen	Standardisierter Koeffizient Beta	T	p-Wert	R	Korrigiertes R²	VIF
Alter [Jahre]	0,297	6,906	< 0,001	0,539	0,289	1,643
GFR [ml/min/1,73 qm]	-0,289	-7,263	< 0,001	0,616	0,377	1,407
Geschlecht	-0,201	-5,835	< 0,001	0,640	0,406	1,059
3 Pharmaka mit Interaktionspotential	0,171	4,814	< 0,001	0,654	0,423	1,117
2 Pharmaka mit Interaktionspotential	0,137	3,680	< 0,001	0,663	0,434	1,231
1 Pharmakon mit Interaktionspotential	0,082	2,237	0,026	0,667	0,438	1,192
Durbin-Watson-Wert des Modells: 1,913						

Regressionsanalyse: Modell mit schrittweise Selektion der Prädiktoren (stepwise regression).
IndbLi = Logarithmus des dosisbezogenen Lithiumspiegels; VIF = Varianz-Inflations-Faktor.

Tabelle 24 a: Korrelationsanalyse zur Identifikation von konfundierenden Variablen mit Effekt auf den Lithiumspiegel:

Lithiumpatienten (n = 501)		dbLi	Alter	GFR	n Komedikation
aLi [mmol/l]	Nur LiTH	0,448***	0,112*	-0,227***	
	LiTH + Komedikation	0,409***	0,088	-0,223**	0,133
LiTD [mg/d]	Nur LiTH	-0,452***	-0,216***	0,224***	
	LiTH + Komedikation	-0,575***	-0,450***	0,293***	-0,113
dbLi [mmol/l/mg/die]	Nur LiTH	1,000	0,333***	-0,490***	
	LiTH + Komedikation	1,000	0,538***	-0,501***	0,282***
Alter [Jahre]	Nur LiTH	0,333***	1,000	-0,454***	
	LiTH + Komedikation	0,538***	1,000	-0,394***	0,186*
GFR [ml/min/1,73 qm]	Nur LiTH	-0,490***	-0,454***	1,000	
	LiTH + Komedikation	-0,501***	-0,394***	1,000	-0,202**
Creatinin [mg/dl]	Nur LiTH	0,139*	0,129*	-0,683***	
	LiTH + Komedikation	0,307***	0,210**	-0,799***	0,225**
Na ⁺ [mmol/l]	Nur LiTH	0,017	0,100	-0,069	
	LiTH + Komedikation	-0,039	0,132	-0,085	-0,121
K ⁺ [mmol/l]	Nur LiTH	0,145**	0,160**	-0,102	
	LiTH + Komedikation	0,146	0,065	-0,120	-0,180*

Korrelationskoeffizient nach Spearman; *** p < 0,001; ** p < 0,01; * p < 0,05.

aLi = absoluter Lithiumspiegel [mmol/l]; Na = Natriumspiegel [mmol/l]; K = Kaliumspiegel [mmol/l]; Crea = Creatinin [mg/dl]; GFR (MDRD) [ml/min/1,73 qm]; LiTD = Lithiumtagesdosis [mg/d]; dbLi = dosisbezogener Lithiumspiegel [mmol/l/mg/die]; n Komedikation = Anzahl der Pharmaka mit Interaktionspotential (n = 1–5).

Tabelle 24 b: Korrelationsanalyse unter Berücksichtigung der Anzahl der Komedikation:

Lithiumpatienten (n = 501)	dbLi	Alter	GFR	Geschlecht
dbLi [mmol/l/mg/die]	1,000	0,512***	-0,527***	-0,262***
Alter [Jahre]	0,512***	1,000	-0,497***	-0,021
GFR [ml/min/1,73 qm]	-0,527***	-0,497***	1,000	0,200***
Geschlecht	-0,262***	-0,021	0,200***	1,000
1 Pharmakon mit Interaktionspotential	0,125**	0,249***	-0,072	-0,001
2 Pharmaka mit Interaktionspotential	0,239***	0,302***	-0,199***	-0,036
3 Pharmaka mit Interaktionspotential	0,211***	0,201***	-0,132**	-0,080

Korrelationskoeffizient nach Spearman; *** p < 0,001; ** p < 0,01; * p < 0,05.

Tabelle 25 a: Vergleich der Stichprobe ohne Pharmakon mit Interaktionspotential mit der Stichprobe mit mindestens einem Pharmakon mit Interaktionspotential – Untersuchungen an Subsamples mit einem Alter von < 65 Jahre + einer GFR von ≥ 60 ml/min/1,73 qm:

Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential Alter < 65 Jahre + GFR ≥ 60 ml/min/1,73 qm	≥ 1 Pharmaka mit Interaktionspotential Alter < 65 Jahre + GFR ≥ 60 ml/min/1,73 qm	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	293	92		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	129 : 164 44,0 % : 56,0 %	45 : 47 48,8 % : 51,1 %	-0,820	0,412
Alter [Jahre]	40,1(18,3–64,9; 30,6; 49,1)	52,0 (26,4–64,9; 45,3; 57,4)	-7,592	< 0,001
aLi [mmol/l]	0,64 (0,15–1,13; 0,52; 0,76)	0,69 (0,13–1,08; 0,57; 0,77)	-1,734	0,083
Lithiumdosis [mg/die]	900 (400–1800; 900; 900)	900 (225–1800; 675; 900)	-3,317	0,001
dbLi [μ mol/l/mg/d]	0,689 (0,333–1,600; 0,589; 0,833)	0,800 (0,411–2,978; 0,625; 0,973)	-4,132	< 0,001
Na ⁺ [mmol/l]	140 (135–148; 138; 141)	139 (135–146; 138; 141)	-2,055	0,040
K ⁺ [mmol/l]	4,3 (3,5–5,2; 4,1; 4,5)	4,3 (3,3–5,4; 4,1; 4,5)	-0,457	0,648
Creatinin [mg/dl]	0,90 (0,50–1,30; 0,80; 1,00)	0,90 (0,40–1,26; 0,80; 1,00)	-0,172	0,863
GFR [ml/min/1,73 qm]	89 (60–154; 77; 100)	83 (60–177; 73; 94)	-2,300	0,021

Median (Minimum–Maximum; 25 %-Perzentile; 75 %-Perzentile); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle 25 b: Vergleich der Stichprobe ohne Pharmakon mit Interaktionspotential mit einer Stichprobe mit mindestens einem Pharmakon mit Interaktionspotential – Untersuchungen an Subsamples mit einem Alter von ≥ 65 Jahren + einer GFR von < 60 ml/min/1,73 qm:

Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential Alter ≥ 65 Jahre + GFR < 60 ml/min/1,73 qm	≥ 1 Pharmaka mit Interaktionspotential Alter ≥ 65 Jahre + GFR < 60 ml/min/1,73 qm	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	12	18		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	3 : 9 25,0 % : 75,0 %	4 : 14 22,2 % : 77,8 %	-0,173	0,917
Alter [Jahre]	71,4 (65,0–89,2; 70,2; 77,7)	72,5 (66,2–81,3; 69,0; 79,0)	-0,169	0,884
aLi [mmol/l]	0,69 (0,40–1,26; 0,61; 0,95)	0,81 (0,56–4,10; 0,65; 0,92)	-0,784	0,439
Lithiumdosis [mg/die]	450 (450–900; 450; 800)	450 (225–1350; 437; 450)	-1,970	0,104
dbLi [μ mol/l/mg/d]	1,367 (0,889–2,600; 1,058; 1,528)	1,800 (1,244–3,037; 1,567; 2,092)	-3,029	0,002
Na ⁺ [mmol/l]	141 (136–143; 138; 142)	140 (133–143; 139; 142)	-0,236	0,819
K ⁺ [mmol/l]	4,7 (4,2–5,1; 4,3; 4,9)	4,5 (3,6–5,0; 4,1; 4,7)	-1,427	0,158
Creatinin [mg/dl]	1,16 (1,00–1,40; 1,05; 1,30)	1,27 (0,99–4,00; 1,01; 1,55)	-0,997	0,325
GFR [ml/min/1,73 qm]	53 (43–59; 48; 57)	51 (16–58; 38; 56)	-1,209	0,232

Median (Minimum–Maximum; 25 %-Perzentile; 75 %-Perzentile); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle 26: Effekt einer Monotherapie mit einem Diuretikum an einer Stichprobe von Lithiumpatienten:

Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential	+ Monotherapie mit Diuretikum	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	333	7		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	142 : 191 42,6 % : 57,4 %	3 : 4 42,9 % : 57,1 %	-0,011	0,991
Alter [Jahre]	43,1 (18,3–89,2)	53,5 (43,6–66,5)	-2,265	0,023
aLi [mmol/l]	0,65 (0,15–1,26)	0,60 (0,37–0,92)	-0,532	0,594
Lithiumdosis [mg/die]	900 (400–1800)	900 (450–900)	-1,138	0,255
dbLi [µmol/l/mg/d]	0,722 (0,333–2,600)	0,750 (0,411–1,267)	-0,581	0,561
Na ⁺ [mmol/l]	140 (133–148)	139 (138–143)	-0,149	0,881
K ⁺ [mmol/l]	4,3 (3,5–5,2)	4,3 (3,7–4,5)	-0,642	0,521
Creatinin [mg/dl]	0,90 (0,50–1,65)	0,91 (0,40–1,60)	-0,276	0,782
GFR [ml/min/1,73 qm]	86 (38–154)	90 (48–177)	-0,117	0,907

Median (Minimum–Maximum); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle 27 a: Effekt einer Monotherapie mit einem ACE-Hemmer und einem AT1-Rezeptor-Antagonisten an einer Stichprobe von Lithiumpatienten im Vergleich:

Lithiumpatienten (n = 501)	Lithium + Monothera- pie mit ACE-Hemmer	Lithium + Monothera- pie mit AT1-Rezeptor- Antagonisten	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	46	11		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	24 : 22 52,2 % : 47,8 %	4 : 7 36,4 % : 63,6 %	-0,934	0,350
Alter [Jahre]	55,9 (29,6–81,0; 48,4; 63,7)	60,6 (30,7–80,0; 49,7; 69,7)	-0,586	0,558
aLi [mmol/l]	0,66 (0,16–1,08; 0,50; 0,77)	0,72 (0,44–1,10; 0,57; 0,85)	-1,396	0,163
Lithiumdosis [mg/die]	850 (225–1800; 450; 900)	900 (450–1350; 450; 900)	-0,451	0,652
dbLi [µmol/l/mg/d]	0,817 (0,417–2,100; 0,631; 1,007)	0,874 (0,489–2,422; 0,622; 1,222)	-0,819	0,413
Na ⁺ [mmol/l]	139 (135–145; 137; 141)	140 (133–144; 138; 142)	-0,948	0,343
K ⁺ [mmol/l]	4,5 (3,8–5,4; 4,2; 4,7)	4,4 (3,8–5,4; 4,1; 4,7)	-0,406	0,685
Creatinin [mg/dl]	0,90 (0,60–1,88; 0,80; 1,12)	0,89 (0,70–1,37; 0,80; 1,00)	-0,568	0,570
GFR [ml/min/1,73 qm]	80 (27–156; 67; 95)	79 (40–103; 69; 89)	-0,142	0,887

Median (Minimum–Maximum); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle 27 b: Effekt einer Monotherapie mit ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten an einer Stichprobe von Lithiumpatienten – Untersuchungen an Subsamples mit einem Alter von ≥ 65 Jahre + einer GFR von < 60 ml/min/1,73 qm:

Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential Alter ≥ 65 Jahre + GFR < 60 ml/min/1,73 qm	+ Monotherapie mit ACE-Hemmer/AT1- Rezeptor-Antagonist Alter ≥ 65 Jahre + GFR < 60 ml/min/1,73 qm	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	12	4		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	3 : 9 25,0 % : 75,0 %	0 : 4 0,0 % : 100,0 %	-1,074	0,521
Alter [Jahre]	71,4 (65,0–89,2; 70,2; 77,7)	76,3 (71,8–81,0; 72,2; 80,6)	-1,334	0,212
aLi [mmol/l]	0,69 (0,40–1,26; 0,61; 0,95)	0,89 (0,61–1,09; 0,67; 1,05)	-0,728	0,521
Lithiumdosis [mg/die]	450 (450–900; 450; 800)	450 (400–450; 413; 450)	-1,773	0,170
dbLi [μ mol/l/mg/d]	1,367 (0,889–2,600; 1,058; 1,528)	2,094 (1,356–2,422; 1,539; 2,342)	-1,820	0,078
Na ⁺ [mmol/l]	141 (136–143; 138; 142)	139 (133–140; 135; 140)	-1,164	0,262
K ⁺ [mmol/l]	4,7 (4,2–5,1; 4,3; 4,9)	4,7 (4,5–5,0; 4,6; 4,9)	-0,185	0,862
Creatinin [mg/dl]	1,16 (1,00–1,40; 1,05; 1,30)	1,54 (1,00–1,88; 1,09; 1,84)	-1,397	0,170
GFR [ml/min/1,73 qm]	53 (43,00–59; 48; 57)	36 (27,00–57; 28; 53)	-1,703	0,103

Median (Minimum–Maximum; 25 %-Perzentile; 75 %-Perzentile); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle 28 a: Effekt einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure an einer Stichprobe von Lithiumpatienten:

Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential	Lithiumtherapie + Mo- notherapie mit Acetyl- salicylsäure	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	333	17		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	142 : 191 42,6 % : 57,4 %	6 : 11 35,3 % : 64,7 %	-0,597	0,550
Alter [Jahre]	43,1 (18,3–89,2; 32,0; 51,6)	69,4 (41,2–81,3; 56,1; 73,0)	-5,054	$< 0,001$
dbLi [μ mol/l/mg/d]	0,722 (0,333–2,600; 0,600; 0,878)	1,000 (0,578–1,800; 0,717; 1,435)	-3,072	0,002
GFR [ml/min/1,73 qm]	86 (38–154; 73; 98)	70 (51–123; 58; 90)	-2,383	0,017

Median (Minimum–Maximum; 25 %-Perzentile; 75 %-Perzentile); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle 28 b: Effekt einer Monotherapie mit Diclofenac/Ibuprofen an einer Stichprobe von Lithiumpatienten:

Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential	+ Monotherapie mit Diclofenac/Ibuprofen	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	333	9		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	142 : 191 42,6 % : 57,4 %	3 : 6 33,3 % : 66,7 %	-0,557	0,578
Alter [Jahre]	43,1 (18,3–89,2; 32,04; 51,6)	47,7 (26,3–64,8; 33,7; 61,5)	-0,712	0,476
dbLi [$\mu\text{mol/l/mg/d}$]	0,722 (0,333–2,600; 0,600; 0,878)	1,111 (0,767–1,556; 0,7833; 1,310)	-3,337	0,001
GFR [ml/min/1,73 qm]	86 (38–154; 73; 98)	82 (65–128; 70; 115)	-0,079	0,937

Median (Minimum–Maximum; 25 %-Perzentile; 75 %-Perzentile); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle 29: Vergleich der Effekt einer Monotherapie mit Diuretikum, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten oder NSAID an einer Stichprobe von Lithiumpatienten:

Patienten mit Diuretikum (n = 7) Patienten mit ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten (n = 57) Patienten mit NSAID (n = 26)		
Variable	Kruskal-Wallis H	Asymptotische Signifikanz
Geschlecht [m/w]	1,513	0,469
Alter [Jahre]	1,184	0,553
aLi [mmol/l]	3,28	0,194
Lithiumdosis [mg/die]	0,638	0,727
dbLi [$\mu\text{mol/l/mg/d}$]	4,247	0,120
Na ⁺ [mmol/l]	6,741	0,034 ¹
K ⁺ [mmol/l]	3,961	0,138
Creatinin [mg/dl]	0,756	0,685
GFR [ml/min/1,73 qm]	0,646	0,724

Die Werte wurden mittels Kruskal-Wallis-Test berechnet.

¹ Die Stichprobe mit Einnahme eines ACE-Hemmers/AT1-Rezeptor-Antagnisten hatte eine signifikant niedrigere Serumnatriumkonzentration als die Stichprobe mit Einnahme eines NSAID (p = 0,010; Berechnung mittels Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 30 a: Effekt einer Kombination von ≥ 2 Pharmaka mit Interaktionspotential an einer Stichprobe von Lithiumpatienten – Untersuchungen an Subsamples mit einem Alter von < 65 Jahre + einer GFR von ≥ 60 ml/min/1,73 qm:

Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential Alter < 65 Jahre + GFR ≥ 60 ml/min/1,73 qm	≥ 2 Pharmaka mit Inter- aktionspotential Alter < 65 Jahre + GFR ≥ 60 ml/min/1,73 qm	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	293	31		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	129 : 164 44,0 % : 56,0 %	15 : 16 48,4 % : 51,6 %	-0,464	0,643
Alter [Jahre]	40,1 (18,3–64,9; 30,6; 49,1)	52,9 (43,5–64,9; 48,1; 58,8)	-5,959	$< 0,001$
aLi [mmol/l]	0,64 (0,15–1,13; 0,52; 0,76)	0,69 (0,13–1,08; 0,61; 0,78)	-1,625	0,104
Lithiumdosis [mg/die]	900 (400–1800; 900; 900)	900 (225–1350; 675; 900)	-2,711	0,007
dbLi [μ mol/l/mg/d]	0,689 (0,333–1,600; 0,589; 0,833)	0,856 (0,411–2,978; 0,689; 1,078)	-3,653	$< 0,001$
Na ⁺ [mmol/l]	140 (135–148; 138; 141)	139 (136–143; 138; 140)	-2,037	0,042
K ⁺ [mmol/l]	4,3 (3,5–5,2; 4,1; 4,5)	4,2 (3,3–5,0; 3,9; 4,5)	-1,270	0,204
Creatinin [mg/dl]	0,90 (0,50–1,30; 0,80; 1,00)	0,90 (0,70–1,22; 0,80; 1,00)	-0,963	0,336
GFR [ml/min/1,73 qm]	89 (60–154; 77; 100)	82 (60–105; 72; 91)	-2,761	0,006

Median (Minimum–Maximum; 25 %-Perzentile; 75 %-Perzentile); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle 30 b: Effekt einer Kombination von ≥ 2 Pharmaka mit Interaktionspotential an einer Stichprobe von Lithiumpatienten – Untersuchungen an Subsamples mit einem Alter von ≥ 65 Jahren + einer GFR von < 60 ml/min/1,73 qm:

Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential Alter ≥ 65 Jahre + GFR < 60 ml/min/1,73 qm	≥ 2 Pharmaka mit Inter- aktionspotential Alter ≥ 65 Jahre + GFR < 60 ml/min/1,73 qm	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	12	10		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	3 : 9 25,0 % : 75,0 %	4 : 6 40,0 % : 60,0 %	-0,735	0,582
Alter [Jahre]	71,2 (65,0–89,2; 70; 77,7)	70,1 (66,2–78,8; 66,5; 76,0)	-1,055	0,314
aLi [mmol/l]	0,69 (0,40–1,26; 0,61; 0,95)	0,83 (0,59–4,10; 0,71; 0,96)	-1,023	0,314
Lithiumdosis [mg/die]	450 (450–900; 450; 800)	450 (225–1350; 450; 538)	-0,879	0,497
dbLi [μ mol/l/mg/d]	1,367 (0,889–2,600; 1,058; 1,528)	1,833 (1,400–3,037; 1,5667; 2,1722)	-2,839	0,003
Na ⁺ [mmol/l]	141 (136–143; 138; 142)	141 (133–142; 137; 142)	-0,339	0,771
K ⁺ [mmol/l]	4,7 (4,2–5,1; 4,3; 4,9)	4,5 (3,6–5,0; 3,9; 4,6)	-1,524	0,140
Creatinin [mg/dl]	1,16 (1,00–1,40; 1,05; 1,30)	1,37 (1,01–4,00; 1,18; 1,55)	-2,016	0,043
GFR [ml/min/1,73 qm]	53 (43–59; 48; 57)	49 (16–56; 39; 53)	-1,784	0,080

Median (Minimum–Maximum; 25 %-Perzentile; 75 %-Perzentile); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle 31 a: Effekt einer Therapie mit einem Pharmakon, zwei Pharmaka oder mindestens drei Pharmaka mit Interaktionspotential an Stichproben von Lithiumpatienten im Vergleich:

Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential	+ 1 Pharmakon mit Interaktionspotential	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	333	90		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	142 : 191 42,6 % : 57,4 %	40 : 50 44,4 % : 55,6 %	-0,306	0,760
Alter [Jahre]	43,1 (18,3–89,2; 32,0; 51,6)	56,7 (26,3–81,3; 47,9; 67,4)	-7,571	< 0,001
dbLi [$\mu\text{mol/l/mg/d}$]	0,722 (0,333–2,600; 0,600; 0,878)	0,844 (0,411–2,422; 0,680; 1,156)	-4,492	< 0,001
GFR [ml/min/1,73 qm]	86 (38–154; 73; 98)	79 (27–177; 66; 93)	-2,735	0,006
Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential	+ 2 Pharmaka mit In- teraktionspotential	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	333	52		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	142 : 191 42,6 % : 57,4 %	26 : 26 50,0 % : 50,0 %	-0,994	0,320
Alter [Jahre]	43,1 (18,3–89,2; 32,0; 51,6)	63,2 (43,5–84,0; 54,5; 70,2)	-8,112	< 0,001
dbLi [$\mu\text{mol/l/mg/d}$]	0,722 (0,333–2,600; 0,600; 0,878)	1,130 (0,411–3,037; 0,783; 1,431)	-6,303	< 0,001
GFR [ml/min/1,73 qm]	86 (38–154; 73; 98)	74 (16–105; 56; 82)	-5,069	< 0,001
Lithiumpatienten (n = 501)	Kein Pharmakon mit Interaktionspotential	+ \geq 3 Pharmaka mit Interaktionspotential	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	333	24		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	142 : 191 42,6 % : 57,4 %	15 : 19 62,5 % : 37,5 %	-1,890	0,059
Alter [Jahre]	43,1 (18,3–89,2; 32,0; 51,6)	63,0 (43,9–75,5; 53,1; 67,8)	-5,888	< 0,001
dbLi [$\mu\text{mol/l/mg/d}$]	0,722 (0,333–2,600; 0,600; 0,878)	1,244 (0,578–2,978; 0,883; 1,550)	-5,572	< 0,001
GFR [ml/min/1,73 qm]	86 (38–154; 73; 98)	70 (46–119; 59; 85)	-3,670	< 0,001

Median (Minimum–Maximum; 25 %-Perzentile; 75 %-Perzentile); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle 31 b: Effekt einer Therapie mit einem Pharmakon mit zwei Pharmaka oder mindestens drei Pharmaka mit Interaktionspotential an Stichproben von Lithiumpatienten im Vergleich:

Lithiumpatienten (n = 501)	+ 1 Pharmakon mit Interaktionspotential	+ 2 Pharmaka mit In- teraktionspotential	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	90	52		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	40 : 50 44,4 % : 55,6 %	26 : 26 50,0 % : 50,0 %	-0,637	0,524
Alter [Jahre]	56,7 (26,3–81,3; 47,9; 67,4)	63,2 (43,5–84,0; 54,48; 70,2)	-2,299	0,021
dbLi [$\mu\text{mol/l/mg/d}$]	0,844 (0,411–2,422; 0,680; 1,156)	1,130 (0,411–3,037; 0,783; 1,431)	-2,657	0,008
GFR [ml/min/1,73 qm]	79 (27–177; 66; 93)	74 (16–105; 56; 82)	-2,461	0,014
Lithiumpatienten (n = 501)	+ 1 Pharmakon mit Interaktionspotential	+ \geq 3 Pharmaka mit Interaktionspotential	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	90	24		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	40 : 50 44,4 % : 55,6 %	15 : 19 62,5 % : 37,5 %	-1,566	0,117
Alter [Jahre]	56,7 (26,3–81,3; 47,90; 67,4)	63,0 (43,9–75,5; 53,1; 67,8)	-1,696	0,090
dbLi [$\mu\text{mol/l/mg/d}$]	0,844 (0,411–2,422; 0,680; 1,156)	1,244 (0,578–2,978; 0,883; 1,550)	-3,100	0,002
GFR [ml/min/1,73 qm]	79 (27–177; 66; 93)	70 (46–119; 59; 85)	-1,804	0,071

Median (Minimum–Maximum; 25 %-Perzentile; 75 %-Perzentile); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle 31c: Effekt einer Therapie mit zwei Pharmaka mit mindestens drei Pharmaka mit Interaktionspotential an Stichproben von Lithiumpatienten im Vergleich:

Lithiumpatienten (n = 501)	+ 2 Pharmaka mit Inter- aktionspotential	+ \geq 3 Pharmaka mit Interaktionspotential	Z	p-Wert
Samplegröße [n]	52	24		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	26 : 26 50,0 % : 50,0 %	15 : 19 62,5 % : 37,5 %	-1,010	0,313
Alter [Jahre]	63,2 (43,5–84,0; 54,5; 70,2)	63,0 (43,9–75,5; 53,1; 67,8)	-0,380	0,704
dbLi [$\mu\text{mol/l/mg/d}$]	1,130 (0,411–3,037; 0,783; 1,431)	1,244 (0,578–2,978; 0,883; 1,550)	-0,922	0,357
GFR [ml/min/1,73 qm]	74 (16–105; 56; 82)	70 (46–119; 59; 85)	-0,112	0,911

Median (Minimum–Maximum; 25 %-Perzentile; 75 %-Perzentile); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle 32: Vergleich der Stichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ – $< 1,5$ mmol/l mit der Stichprobe mit Lithiumspiegeln von $\geq 1,5$ mmol/l:

Variablen	Lithiumspiegeln von $\geq 1,3$ – $< 1,5$ mmol/l	Lithiumspiegeln von $\geq 1,5$ mmol/l	Z	p-Wert
Fallzahl [n]	18	14		
Geschlecht [m/f; n] [m/f; %]	7 : 11 38,9 % : 61,1 %	8 : 6 57,4 % : 43,8 %	-1,010	0,398
Alter [Jahre]	57,0 (31,4–78,8)	61,0 (46,0–69,0)	-0,984	0,339
Lithiumdosis [mg/die]	1125 (450–1350)	900 (450–1600)	-1,442	0,071
dbLi [μ mol/l/mg/d]	1,253 (0,978–3,289)	2,278 (1,156–4,911)	-3,473	< 0,001
Na ⁺ [mmol/l]	139 (136–148)	135 (130–140)	-2,157	0,033
K ⁺ [mmol/l]	4,1 (3,0–4,9)	4,1 (3,6–4,8)	-0,024	0,981
Creatinin [mg/dl]	1,00 (0,80–1,50)	1,10 (0,80–4,00)	-0,902	0,389
GFR [ml/min/1,73 qm]	70 (37–86)	64 (16–110)	-0,620	0,553
Anzahl der Komedikation	0 (0–2)	1,5 (0–4)	-1,800	0,098

Median (Minimum–Maximum); Z und p-Wert wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Stefan Unterecker für die ausgezeichnete, mich in allen Fragen unterstützende und beratende Betreuung bedanken.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Dr. Leif Hommers, ohne dessen bereichernde Vorschläge und Unterstützung bei der Überwindung statistischer Hürden eine Fertigstellung meiner Arbeit sicher nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt auch Herrn Univ.-Prof. Dr. Jürgen Deckert, der mir mit Herrn Priv.-Doz. Dr. Stefan Unterecker und Herrn Dr. Dr. Leif Hommers zwei hervorragende Betreuer und Berater an die Seite gestellt hat, und mich, als meinen Vorgesetzten und Klinikleiter, auch über das wissenschaftliche Arbeiten hinaus stets wohlwollend unterstützte.

Schließlich gilt mein Dank meiner Familie – insbesondere meiner Tante Moni und meinem Onkel Walter Amann – für ihre liebevolle und motivierende Unterstützung.