



## Arzneimittel in der psychiatrischen Praxis

# Welches Diuretikum bei Lithiumtherapie?

Bei psychotischen Depressionen wird Lithium zur Augmentation eingesetzt. Wenn Patienten mit Depressionen und Bluthochdruck gleichzeitig ein Schleifen- oder Thiaziddiuretikum einnehmen, besteht allerdings durch Anstieg der Lithiumkonzentration das Risiko für schwere Arzneimittelinteraktionen. Ist eine solche Komedikation nicht zu vermeiden, muss die Lithiumkonzentration engmaschig kontrolliert und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

**D**er Fall: Bei einem Patienten mit rezidivierender psychotischer Depression soll Lithium zur Augmentation eingesetzt werden. Aufgrund eines Bluthochdrucks nimmt der Patient seit längerer Zeit sowohl ein Schleifendiuretikum als auch ein Kombinationspräparat aus einem Thiaziddiuretikum und einem ACE-Hemmer ein.

Eine solche Wirkstoffkombination birgt ein bekanntes Risiko für schwere Arzneimittelinteraktionen, die zu einem Anstieg der Lithiumkonzentration im Körper mit der Gefahr einer Lithiumintoxikation führen können [1, 2]. Aus diesem Grund wurde das Schleifendiuretikum bereits abgesetzt und nur noch die Gabe des Kombinationspräparats fortgeführt. Seitdem sind jetzt drei Wochen vergangen, die Lithiumkonzentration beträgt 0,6 mmol/l und ist damit derzeit unauffällig. Nun stellt sich die Frage, wenn diese Arzneimittelkombination nicht zu vermeiden ist, ob unter den vielen verfügbaren Diuretika solche vorhanden sind, die eher mit Lithium kombiniert werden können?

### Lithiumintoxikation

Da die Lithiumkonzentration leider häufig nicht mit der erforderlichen Regelmäßigkeit bestimmt wird, wird eine Lithiumintoxikation oft erst beim Auftreten klinischer Symptome diagnostiziert. Im BKK Regensburg gilt für die Lithiumkonzentration im Blut ein therapeutischer Referenzbereich von 0,6–1,2 mmol/l, in der Regel treten Lithiumintoxikationen bei Konzentrationen oberhalb von 1,5 mmol/l auf [3]. Für die Langzeitprophy-

laxe werden im Allgemeinen Lithiumkonzentrationen zwischen 0,6 und 0,8 mmol/l empfohlen. Zu den Anzeichen einer Lithiumintoxikation zählen zum einen gastrointestinale Beschwerden, wie (wässriger) Durchfall, Erbrechen und Dehydratation, zum anderen neurologische Beschwerden, wie Ataxie, grobschlägiger Tremor, Hypertonie, Sprachstörungen, Verwirrtheit und Schläfrigkeit [4–6]. Die Gefahr einer schweren Lithiumintoxikation liegt darin, dass Schädigungen der Niere und des Kleinhirns unter Umständen nicht mehr reversibel sind.

Die therapeutische Breite von Lithium gilt als klein. Neben Situationen, in

denen es zu Wasser- und Elektrolytverlust kommt (Infekte, Durchfälle, Erbrechen, Exsikkose), sollte vor allem der Verschreibung von Arzneimitteln besondere Beachtung geschenkt werden, die über eine Ausscheidung von Natriumionen (Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Sartane) oder durch eine Reduktion der Nierendurchblutung, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAP) zu höheren Lithiumkonzentrationen führen (Arzneimittelinteraktionen).

### Verfügbare Diuretika

Prinzipiell stehen Wirkstoffe aus vier Gruppen von Diuretika zur Verfügung:

**Gibt es Diuretika, die eher als andere mit Lithium kombiniert werden können?**



Zur ersten Substanzgruppe zählen die Carboanhydrase-Hemmstoffe, die im proximalen Tubulus wirksam sind. Sie werden normalerweise nicht mehr als Diuretika verwendet. Der Vertreter Acetazolamid wird peroral oder parenteral zur Behandlung des Glaukoms eingesetzt und die Carboanhydrase-Hemmer Brinzolamid und Dorzolamid zur lokalen Behandlung direkt am Auge [7].

Die zweite Gruppe bilden die kaliumsparenden Diuretika, welche sich in die Aldosteronantagonisten und die zyklischen Amidine unterteilen. Die Aldosteronantagonisten Spironolacton, Eplerenon und Kaliumcanrenoat greifen am spätdistalen Tubulus und am Sammelrohr an und hemmen dort die Expression aldosteroninduzierter Proteine wie den  $\text{Na}^+$ -Kanal und die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Die zyklischen Amidine, Amilorid und Triamteren blockieren  $\text{Na}^+$ -Kanäle im spätdistalen Tubulus und im Sammelrohr.

Hinsichtlich ihrer Wirkstärke werden kaliumsparende Diuretika als schwach wirksam eingeteilt. Sie beeinflussen etwa 1–5 % des Glomerulumfiltrats [8], indem sie die Ausscheidung von Natrium- und Chloridionen fördern. Kalium- und Magnesiumionen halten sie hingegen zurück [9].

#### Wer ist AGATE?

Die AGATE e.V. (Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen) ist ein Verbund aus derzeit 51 teilnehmenden Kliniken der Erwachsenenpsychiatrie und -psychosomatik, neun Kliniken der Kinder- und Jugendpsychiatrie (KinderAGATE) sowie niedergelassenen Ärzten und Apothekern, der durch Dokumentation von UAW und Ordnungsverhalten, regelmäßige Fallbesprechungen, Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen sowie einen Arzneimittelinformationsservice und eine Bildungsakademie ein effektives sowie unabhängiges Pharmakokompetenzentrum bildet. Die AGATE meldet die von ihr dokumentierten UAW regelmäßig an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Die dritte Gruppe besteht aus den Schleifendiuretika wie Furosemid, Torasemid, Azosemid und Etacrynsäure. Sie hemmen den  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Carrier an der Henle'schen Schleife des Nierentubulus. Dadurch wird die Natriumrückresorption verhindert, die Natriumausscheidung also gefördert. Außerdem wird der tubuloglomeruläre Rückkopplungsmechanismus unterbrochen, das heißt, es kommt nicht kompensatorisch zu einem Anstieg der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Die glomeruläre Filtrationsrate sinkt also nicht kompensatorisch. Somit steigt die Ausscheidung von Natrium- und Kaliumionen und das Urinvolumen nimmt zu. Ebenso werden Kalzium-, Magnesium- und Chloridionen vermehrt eliminiert [8]. Schleifendiuretika bringen etwa 20–25 % des Glomerulumfiltrats zur Ausscheidung [10].

Die letzte Gruppe umfasst die Thiazide, die den  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -Transporter im frühdistalen Tubulus blockieren und zusätzlich eine schwache Carboanhydrase-hemmende Wirkung zeigen. Unter dem Einfluss von Thiaziden werden etwa 5–8 % des Glomerulumfiltrats zur Ausscheidung gebracht [11]. Dies geschieht vor allem durch die Zunahme der Exkretion von Natrium- und Kaliumionen. Außerdem werden vermehrt Magnesium- und Chloridionen aus dem Körper entfernt. Charakteristisch für Thiazide ist die Anreicherung von Kalziumionen im Körper [8].

Unter Berücksichtigung der Wirkstärke kommen für die Behandlung des vorstehenden Patienten in erster Linie Wirkstoffe aus den starkwirksamen Gruppen der Schleifendiuretika oder der Thiazide in Frage.

#### Wie wird Lithium ausgeschieden?

Lithium ist chemisch gesehen dem Natrium sehr nahe verwandt, das Molekül ist nur etwas kleiner. Lithium nutzt bei seiner Wanderung durch den Körper und bei seiner Ausscheidung dieselben Kanäle und Transportmechanismen wie Natrium. So wird es ebenso wie Natrium in den Glomeruli frei filtriert. Etwa 80 % des filtrierten Lithiums werden im proximalen Tubulus, ein geringer Anteil im distalen Nephron rückresorbiert. Lithium nutzt den epithelialen Natriumkanal (ENaC), welcher in der apikalen Membran lokalisiert ist. Die Durchlässigkeit

des ENaC ist für Lithium eineinhalb- bis zweimal größer als für Natrium. Natrium wird über die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase wieder aus der Zelle herausgepumpt, wohingegen Lithium kein Substrat der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase ist und so in der Zelle, und zwar vor allem in den Zellen des Sammelrohrs, angereichert wird [3]. Über die Hemmung des Enzyms GSK3 $\beta$  reduziert Lithium außerdem die Wasserrückresorption in den Sammelrohren mit der Folge einer unter Umständen ausgeprägten Polyurie.

Da die Therapie mit Diuretika zu Natriumverlusten führt, steigt kompensatorisch die Natriumreabsorption im proximalen Tubulus an, was auch eine erhöhte Lithiumreabsorption im proximalen Tubulus zur Folge hat; wegen des fehlenden Lithiumtransportes in Richtung Lumen wird Lithium im Blut und in der Niere angereichert. Über einen Zeitraum von vier bis sechs Wochen stellt sich ein neues Gleichgewicht der Natrium- und Wasserausscheidung ein, wobei die Natrium- und Wasserrückresorption kompensatorisch stimuliert ist. Mit diesem Mechanismus wird erklärt, warum unter allen Situationen, bei denen es zu einem Natriumverlust des Körpers kommt, Lithiumionen im Körper zurückgehalten werden und die Lithiumkonzentration im Blut ansteigt.

#### Schleifendiuretika und Lithium

Für die Behandlung mit Schleifendiuretika spricht, dass es Publikationen in der Literatur gibt, die ein Absinken der Lithiumkonzentration im Blut unter Anwendung von Schleifendiuretika beschreiben. Dies geschieht vermutlich über die Hemmung der Natriumrückresorption und somit passiv auch der Lithiumreabsorption im dicken aufsteigenden Ast der Henle Schleife, indem das positive elektrische Potenzial vermindert wird, welches den passiven Kationentransport in das Interstitium abschwächt [12]. Es wird aber auch berichtet, dass unter der Gabe von Schleifendiuretika die Lithiumkonzentrationen je nach Patient sowohl sinken als auch steigen können, eine sichere Voraussage also nicht möglich ist [3].

Eine große kanadische Fall-Kontroll-Studie mit 10.065 älteren Patienten, die über einen längeren Zeitraum Lithium einnahmen, zeigte aber innerhalb von 28

Tagen nach Beginn der Therapie mit Schleifendiuretika oder mit ACE-Hemmern ein massiv erhöhtes Risiko einer Lithiumintoxikation, ein vergleichbarer Effekt wurde unter Thiaziddiuretika nicht beobachtet [13].

### Thiazide und Lithium

Eine Kasuistik beschreibt eine 62-jährige Frau, die über mehrere Jahre hinweg Lithium und Hydrochlorothiazid in aufeinander angepasster Dosierung ohne Intoxikationsreaktionen vertragen hatte. Erst durch die zusätzliche Behandlung mit dem ACE-Hemmer Lisinopril entwickelte sich innerhalb von sechs Wochen eine Lithiumintoxikation [2].

### Fazit für die Praxis

Die Komedikation von Lithium mit Diuretika ist keine absolute Kontraindikation. Die Frage, welches Diuretikum als Komedikation zu einer Lithiumtherapie am besten geeignet ist, ist aber nicht ganz einfach zu beantworten. Die Literatur erweckt den Eindruck, dass Thiaziddiuretika am besten geeignet sind. Thiazide werden sogar gelegentlich zur Therapie einer exzessiven Lithium-induzierten Polyurie (Diabetes insipidus renalis) eingesetzt. Jedoch kann auch unter Thiaziden ein Anstieg der Lithium-

konzentration und damit eine Lithiumintoxikation nicht ausgeschlossen werden. Auf jeden Fall lässt die Zugabe eines ACE-Hemmers oder eines Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Sartan) das Risiko für eine Lithiumintoxikation erheblich ansteigen. Sollte die Komedikation von Lithium mit einem Diuretikum unvermeidbar sein, muss die Lithiumkonzentration engmaschig kontrolliert und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden. Mit dem Anstieg der Lithiumkonzentration muss über einen Zeitraum von mindestens einem bis zwei Monaten gerechnet werden. Es findet sich auch die Empfehlung, die Lithiumdosis mit dem Beginn der Diuretikabehandlung gleich um 40 % zu senken. Aber auch in diesem Fall sollte die Therapieumstellung zur Sicherheit unter Kontrollen der Lithiumkonzentration erfolgen [2]. Hierbei sind die gültigen Empfehlungen der Fachinformationen zu berücksichtigen und auszudehnen, unabhängig davon, ob Lithium zusätzlich zu einer bestehenden Diuretikatherapie verordnet wird oder ein Diuretikum zu einer bestehenden Lithiumtherapie: „Die Bestimmung der Lithiumkonzentration sollte in den ersten vier (bei Diuretikakomedikation empfehlen wir acht) Wochen wöchentlich vorgenommen werden, danach im ersten halben Jahr einmal monatlich

und später in vierteljährlichem Abstand“ [14]. Der Patient muss darüber informiert werden, dass bei jeder Änderung der Diuretikadosis, bei jedem Präparatewechsel oder bei Verordnung zusätzlicher Medikamente seine Lithiumkonzentration zeitnah überprüft werden sollte. □

### LITERATUR

[www.springermedizin.de/neurotransmitter](http://www.springermedizin.de/neurotransmitter)

**Julia Ortlieb,**  
**Monika Baier,**  
**Dr. med. Josefine Röder-Aigner,**  
**Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen,**  
**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen**  
Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl  
für Psychiatrie und Psychotherapie der  
Universität Regensburg  
Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg  
E-Mail: [ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de](mailto:ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de)

AGATE e.V., Nelkenweg 10, 93080 Pentling

Diskussionsbeiträge von  
Günter Winkler (Bad Tölz)  
und Monika Singer (Agatharied)



## Weitere Infos auf [springermedizin.de](http://springermedizin.de)

### Kardiovaskuläres Risiko bei der ADHS-Behandlung

Seit vielen Jahren werden Methylphenidat und Atomoxetin zur ADHS-Therapie eingesetzt. Aufgrund der Wirkungsmechanismen führen das indirekte Sympathikomimetikum Methylphenidat und der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin nicht nur zur erwünschten Erhöhung der Konzentration des Neurotransmitters Noradrenalin im synaptischen Spalt, sondern können auch unerwünschte Anstiege von Blutdruck und Herzfrequenz hervorrufen (3564166).

### Zytostatika und ihre Beeinflussung durch Psychopharmaka

Das Interaktionslexikon stellt vorwiegend Wechselwirkungen der Psychopharmaka untereinander vor. Umgekehrt können Psychopharmaka aber auch einen erheblichen Einfluss auf internistische Erkrankungen und Therapien haben, wobei in Kombination mit der Unwirksamkeit oder Verstärkung der jeweiligen Therapie gerechnet werden muss (2995518).

### Tics bei Kindern und Jugendlichen

Die meisten Kinder und Jugendlichen mit Tics wissen nicht warum sie anders

sind und haben häufig große schulische Probleme, oft aufgrund einer Begleiterkrankung wie ADHS. Daher ist es sehr wichtig, sie und ihre Angehörigen genau aufzuklären und zu beraten. In leichteren Fällen kann die kognitive Verhaltenstherapie eingesetzt werden, auf Antipsychotika sprechen etwa drei Viertel der Patienten an (3200894).

Diese Artikel finden Sie, indem Sie den Titel oder die (in Klammern gesetzte) ID-Nummer in die Suche eingeben.

---

## LITERATUR

1. Fachinformation Hypnorex® retard, Stand Juli 2010
2. Handler J (2009): Lithium and Antihypertensive Medication: A Potentially Dangerous Interaction. *J Clin Hypertens* 11, 738-742
3. Ibbeken C, Becker JU, Baumgärtel MW (2012): Nephrologische Nebenwirkungen einer Langzeit-therapie mit Lithium. *Dtsch Med Wochenschr* 137, 143-148
4. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M (2008): Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 9. Auflage, p184 und p1079
5. Göthert M, Bönisch E, Schlicker E, Maier W (2005): Psychopharmaka – Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen. in: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (begründet von Forth W, Henschler D, Rummel W), Urban & Fischer München, 9. Auflage, pp330-332
6. Berghöfer A, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (2006): Recommendations for the safe use of lithium. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (Hrsg): *Lithium in Neuropsychiatry. The Comprehensive Guide*. Informa Healthcare UK Ltd. pp 443-465
7. Hirneiß C (2007): Glaukom – Druck und Durchblutung in Balance bringen. *Pharm.Ztg* 15, zugänglich über PZonline <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2885>
8. Turnheim K, (2005): Diuretika. in: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (begründet von Forth W, Henschler D, Rummel W), Urban & Fischer München, 9. Auflage, p517
9. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M (2008): Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 9. Auflage, p699
10. Turnheim K, (2005): Diuretika. in: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (begründet von Forth W, Henschler D, Rummel W), Urban & Fischer München, 9. Auflage, p513
11. Turnheim K, (2005): Diuretika. in: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (begründet von Forth W, Henschler D, Rummel W), Urban & Fischer München, 9. Auflage, p516
12. Stokke ES, Østensen J, Hartmann A, Kill F (1990): Loop diuretics reduce lithium reabsorption without affecting bicarbonate and phosphate reabsorption. *Acta Physiol Scand* 140, 111-118. doi: 10.1111/j.1748-1716.1990.tb08981
13. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon P A, Shulman K I, Redelmeier D A (2004): Drug-Induced Lithium Toxicity in the Elderly: A Population-Based Study. *J Am Geriatr Soc* 52, 794-798
14. Fachinformation zu Quilonum®, Stand Oktober 2010