

### Aktuelle Studie zur Teratogenität von Lithium

Theresa Martin, Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Lithium besitzt eine psychotrope Wirkung und wird auch als Stimmungsstabilisator bezeichnet. Lithiumsalze werden in der Praxis zur Prophylaxe affektiver und schizoaffektiver Psychosen eingesetzt, sie sind in Deutschland zur oralen Anwendung im Handel. Der Wirkmechanismus ist bisher nur teilweise bekannt. Bei gesunden Menschen hat Lithium in therapeutischer Dosis keine Wirkung, da es die normalen psychischen Funktionen nicht beeinträchtigt.

#### Anwendung in der Schwangerschaft

Lithium ist auch bei Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von bipolaren Störungen. Nach oraler Gabe wird Lithium gut resorbiert und zu einem Anteil von über 95 % unverändert über den Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung durch die Niere ist bei Schwangeren um bis zu 100 % gesteigert. Da Lithium plazentagängig ist, liegen im Fetus gleiche Konzentrationen wie im Serum der Mutter vor. Auf der Internetseite des Pharmakovigilanzentrums für Embryonaltoxikologie der Charité, [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de), wird der Erfahrungsumfang zur Therapie mit Lithiumsalzen während der Schwangerschaft als hoch eingestuft.

Vor etwa 50 Jahren wurde eine teratogene Wirkung von Lithium entdeckt, mit Herzfehlbildungen als Folge der Behandlung im ersten Trimenon. Insbesondere die sonst so seltene Ebstein-Anomalie mit Fehlanlage der Trikuspidalklappe wurde als Fehlbildung beschrieben. Um alle exponierten Feten zu dokumentieren, wurde 1968 ein sogenanntes „Lithium-Baby-Register“ zunächst in Dänemark eingerichtet und schließlich international ausgeweitet. Bis 1979 lagen Berichte über 225 exponierte Kinder vor, wovon 25 (11 %) Fehlbildungen hatten, 18 dieser Fehlbildungen betrafen das Herz. Die retrospektive Fallfassung dieser Studie erklärt den hohen Anteil an Kindern mit Fehlbildungen, da in diesem Studiendesign auffällige Verläufe überrepräsentiert sind. Das teratogene Risiko scheint deutlich geringer zu sein, als ursprünglich angenommen, denn spätere retrospektive Fall-Kontroll- und prospektive Kohortenstudien ergaben nur teilweise erhöhte Fehlbildungsraten. Wissenschaftler gehen heute davon aus, dass nur 1 von 1000 bis 1 von 100 exponierten Embryonen von Herzfehlbildungen betroffen ist.<sup>1,2</sup>

#### Aktuelle Studie aus den USA

Eine im Juni 2017 veröffentlichte Studie befasst sich mit dem Risiko für das Auftreten der Ebstein Anomalie nach Lithiumexposition in der

Schwangerschaft. Dazu wurde eine große retrospektive Kohorten-Studie mit Daten aus 46 U.S. Bundesstaaten durchgeführt. Berücksichtigt wurden zwischen 2000 und 2010 alle Schwangeren, deren Kinder lebend zur Welt kamen und deren Therapiekosten von Medicaid finanziert wurden. Medicaid ist ein Gesundheitsfürsorgeprogramm der USA für Personen mit niedrigem Einkommen, Kinder, älteren Menschen und Menschen mit Behinderung.

1.325.563 Schwangerschaften wurden in die Studie einbezogen. Darunter waren 633 Schwangere, die Lithium während des ersten Trimenons einnahmen und 1945, die während des ersten Drittels der Schwangerschaft mit Lamotrigin behandelt wurden. Lamotrigin wird ebenfalls zur Behandlung von bipolaren Störungen eingesetzt und steht nicht im Verdacht, teratogen zu wirken.

Die Häufigkeit für Herzfehlbildungen bei Kindern, die mit Lithium exponiert waren, liegt bei 2,41 pro 100 Geburten im Vergleich zu 1,15 pro 100 Geburten ohne Exposition. Das ist ein relatives Risiko von 2,09. Das relative Risiko für Herzfehlbildungen bei Exposition mit Lamotrigin verglichen zu unexponierten Kindern liegt bei 1,2.<sup>3</sup>

#### Fazit

Die Studie trägt zu der Ansicht bei, dass ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Lithiumsalzen in der Schwangerschaft und Herzfehlbildungen bei Kindern besteht. Das Risiko dafür ist jedoch niedriger als zuvor anhand der Auswertung des „Lithium-Baby-Registers“ angenommen. Es liegt bei einem zusätzlichen Fall pro 100 Geburten. Des Weiteren zeigt die Auswertung der Daten, dass das relative Risiko für Herzfehlbildungen mit höherer Dosis steigt. Eine niedrig dosierte Therapie in der Schwangerschaft wäre zu empfehlen. Doch auch Schwachstellen dieser Studie sind zu berücksichtigen, beispielsweise der Umgang mit Störfaktoren. Es gibt einige Störfaktoren, die in der Studie nur teilweise oder gar nicht erfasst wurden. Dazu zählen Übergewicht, Rauchen und Alkoholmissbrauch. Diese Störfaktoren können das relative Risiko für Herzfehlbildungen erhöhen.

Bei Planung einer Schwangerschaft sollte man den Nutzen und das Risiko einer Therapie mit Lithiumsalzen abwägen. Das Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie der Charité rät bei stabiler Einstellung zur Fortführung der Medikation, bei Neueinstellung werden jedoch alternative Strategien empfohlen.<sup>2,3</sup>

1) Schaefer C, Spielmann H, Vetter K (Hrsg.): *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*, 7. Auflage, Urban & Fischer, München, Jena 2006, S. 294-295

2) Pharmakovigilanzentrums für Embryonaltoxikologie <http://www.embryotox.de/lithiumsalze>

3) Paterno E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H, Cohen LS, Hernandez-Diaz S. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2245-2254.