

Bipolare Störung

Pharmakotherapien gegen akute bipolare Depression im Vergleich

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Eine große Netzwerk-Metaanalyse bestätigte mit moderater Evidenz den Nutzen verschiedener atypischer Antipsychotika bei der Behandlung der akuten bipolaren Depression. Das Risiko für den Umschwung der Depression in eine manische Phase wurde ebenfalls evaluiert.

Depressive Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung tragen in besonderem Maße zu deren Krankheitslast bei. Zur Pharmakotherapie werden ein paar ausgewählte Antikonvulsiva und atypische Antipsychotika (mit höchstem Empfehlungsgrad Quetiapin) empfohlen [1, 2]. Um die aktuelle Datenlage zur Pharmakotherapie der bipolaren Depression zu evaluieren, hat die

Arbeitsgruppe um Prof. Stefan Leucht, München, eine Netzwerk-Metaanalyse von Studien durchgeführt, die bis April 2023 auffindbar waren, und bei der Analyse den Evidenzgrad der Studien gemäß GRADE-Kriterien berücksichtigt. In die Auswertung gingen Daten von 101 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit einer Dauer von zwei bis 16 Wochen und verblindeter Erhebung

der Endpunkte ein. Primärer *Wirksamkeits*endpunkt war die Veränderung depressiver Symptome anhand validierter Skalen. Sekundäre Endpunkte wurden die Ansprech- und Remissionsrate je nach Studiendefinition. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden möglichst nah zum Zeitpunkt acht Wochen nach Studienbeginn ermittelt und für jede Intervention wurde eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) zur Placebo-Gruppe errechnet. Primärer *Sicherheits*endpunkt war der Anteil von Patienten mit einem definierten Umschwung (Switch) in eine Hypomanie oder Manie bis zum Studienende. Das Risiko wurde als Odds-Ratio (OR) im Vergleich zur Referenz (Placebo) angegeben. Als weitere Sicherheitsendpunkte wurden extrapyramidal-motorische Symptome (EPS), Akathisie, Gewichtszunahme ($\geq 7\%$) und Sedierung ermittelt. An den ausgewerteten Studien hatten insgesamt 20081 erwachsene Patienten teilgenommen; sie waren im Mittel 41 Jahre alt, 58,3 % waren Frauen.

Tab. 1. Interventionen mit moderater Evidenz für ein Wirksamkeit bei akuter bipolarer Depression [Yildiz et al. 2023]

Intervention	Datenbasis	Effektstärke [SMD (95%-KI)]
Olanzapin + Fluoxetin	3 Studien, n = 294	0,41 (0,19–0,64)
Quetiapin	7 Studien, n = 2152	0,35 (0,23–0,47)
Olanzapin	4 Studien, n = 732	0,35 (0,17–0,54)
Lurasidon	4 Studien, n = 1029	0,29 (0,14–0,45)
Lumateperon	3 Studien, n = 546	0,27 (0,09–0,45)
Cariprazin	4 Studien, n = 997	0,23 (0,06–0,39)
Lamotrigin	11 Studien, n = 948	0,16 (0,03–0,29)

SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit dieser Intervention

Tab. 2. Risiko für einen Manie-Switch bei den in Tab. 1 genannten Interventionen [Yildiz et al. 2023]

Intervention	Datenbasis	Switch-Risiko; OR* (95%-KI)
Quetiapin	7 Studien, n = 2268	1,0 %; 0,49 (0,33–0,75)
Olanzapin	4 Studien, n = 756	1,3 %; 0,63 (0,36–1,08)
Cariprazin	4 Studien, n = 1022	1,9 %; 0,92 (0,48–1,78)
Olanzapin + Fluoxetin	3 Studien, n = 299	2,0 %; 0,99 (0,50–1,96)
Lumateperon	3 Studien, n = 550	2,4 %; 1,16 (0,40–3,33)
Lurasidon	4 Studien, n = 1051	2,4 %; 1,21 (0,55–2,65)
Lamotrigin	8 Studien, n = 615	2,4 %; 1,19 (0,71–1,98)

* im Vergleich zu Placebo (Risiko 2,0 %); OR: Odds-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit dieser Intervention

Wenige Interventionen mit guter Evidenz

In Bezug auf die Wirksamkeit gingen Daten von 63 Interventionen (inkl. Placebo) aus 96 RCT in die Netzwerk-Metaanalyse ein. Nur 16 Interventionen erwiesen sich als wirksam, d. h. eindeutig verschieden von Placebo. Die Evidenz wurde dabei in neun Fällen als niedrig oder sehr niedrig eingestuft. Bei sieben Interventionen wurde dem Wirksamkeitsnachweis eine moderate Evidenz bescheinigt, nämlich für die Kombination Olanzapin plus Fluoxetin, für Quetiapin, Olanzapin, Lurasidon, Lumateperon, Cariprazin und Lamotrigin (Tab. 1). Die Ansprechraten lagen hier zwischen 56,7 % (Olanzapin + Fluoxetin) und 42,4 % (Lumateperon) im Vergleich zu 34,7 % unter Placebo. Ein Switch in eine Manie erfolgte unter Placebo in 2 % der Fälle. Das Risiko war nur unter Quetiapin eindeutig reduziert, und dies bei moderater Evidenz. Für alle anderen Interventionen gab es keinen

klaren Unterschied zu Placebo, und die Evidenz war gering bis sehr gering. Die Switch-Daten für die in **Tabelle 1** genannten Interventionen sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Für eine differenzierte Anwendung ist das Nebenwirkungsprofil relevant. Bezogen auf die in **Tabelle 1** genannten Substanzen fand sich im Vergleich zu Placebo eine Gewichtszunahme bei Olanzapin, Olanzapin + Fluoxetin, Quetiapin, Lurasidon und Cariprazin. EPS traten unter Olanzapin + Fluoxetin, Quetiapin, Lurasidon und Cariprazin häufiger auf, eine Akathisie unter Quetiapin, Lurasidon und Cariprazin. Sedierung war in unterschiedlichem Ausmaß bei allen diesen Interventionen zu verzeichnen.

Fazit

Die Studienautoren kommen zu dem Schluss, dass Olanzapin + Fluoxetin, Quetiapin, Olanzapin, Lurasidon, Lumateperon, Cariprazin und Lamotrigin auf ausreichend vertrauenswürdiger Basis als wirksam bei bipolarer Depression gelten können und kein erhöhtes Risiko für einen Manie-Switch aufweisen. Bei der Auswahl eines atypischen Antipsychotikums sind deren Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen. Lamotrigin schätzen die Autoren als besser verträglich ein, geben allerdings die geringere Effektstärke zu bedenken. Die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse können zur Weiterentwicklung der Therapieempfehlungen für bipolare Depression, beitragen, mit der Einschränkung,

dass Lumateperon und Lurasidon hierzulande nicht zugelassen bzw. auf dem Markt sind.

Quelle

Yildiz A, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological intervention for acute bipolar depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psych* 2023;10:693–705.

Literatur

1. DGBS e. V. und DGPPN e. V. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 2.1. https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-019l_S3_Bipolare-Stoerungen-Diagnostik-Therapie_2020-05-verlaengert_01.pdf (Zugriff am 02.11.2023).
2. Grunze H, et al. Weiterbildungs-Curriculum Psychopharmakologie/Pharmakotherapie. Teil 12: Stimmungsstabilisierer – I: Antiepileptika und atypische Antipsychotika. *Psychopharmakotherapie* 2020;27:62–75.

Schwere Depression



Anhaltende Besserung durch einmalige Psilocybin-Anwendung möglich

Prof. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie führte eine Behandlung mit Psilocybin, einem Halluzinogen, bei Patienten mit schwerer Depression zu einer klinisch signifikanten und anhaltenden Verringerung der depressiven Symptome und der funktionellen Beeinträchtigung. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Psilocybin, wenn es mit einer psychologischen Unterstützung verabreicht wird, ein vielversprechendes neues Mittel zur Behandlung von Depressionen sein könnte.

Psilocybin gehört chemisch zur Gruppe der sogenannten Tryptamine und ähnelt strukturell dem Neurotransmitter Serotonin. Die Substanz kommt in einigen Pilzarten vor, die aufgrund ihrer halluzinogenen Wirkung auch als „magic mushrooms“ bezeichnet werden. Psilocybin wird nach Aufnahme in Psilocin umgewandelt, das für die psychedelischen Effekte verant-

wortlich ist. Psilocin bindet im ZNS an Serotoninrezeptoren, beispielsweise an den 5-HT₂-Rezeptor. Neben der halluzinogenen Wirkung von Psilocin deuten die Ergebnisse verschiedener Studien an, dass Psilocybin über eine antidepressive Wirkung verfügt, die über das Vorhandensein der Droge im Körper hinausgeht [1, 2]. In der referierten Studie sollten Ausmaß, Zeitpunkt und Dauer

der antidepressiven Wirkung, Verträglichkeit und Sicherheit einer einzelnen Dosis von Psilocybin bei Patienten mit schwerer Depression untersucht werden.

Studiendesign

In der Phase-II-Studie, die zwischen Dezember 2019 und Juni 2022 an elf Forschungsstandorten in den USA durchgeführt wurde, wurden die Teilnehmer in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert. Sie erhielten entweder eine Einzeldosis von 25 mg synthetischem Psilocybin oder eine 100-mg-Dosis eines Niacin-Placebos in identisch aussehenden Kapseln. Die Behandlung erfolgte mit psychologischer Unterstützung. Die Teilnehmer waren Erwachsene im Alter von 21 bis 65 Jahren mit der Diagnose einer seit mindestens 60 Tage andauernden Depression und einem mittleren oder höheren Schweregrad der Symptomatik. Zu den Ausschlusskriterien gehörten eine Psychose oder Manie in der Vorgeschichte, aktiver Substanzkonsum, eine Substanzgebrauchsstörung und aktive Suizidgedanken. Primäre und sekundäre Endpunkte sowie unerwünschte Ereignis-