

**“Lithium treatment of bipolar disorder in adults: a systematic review of randomized trials and meta-analyses”, Fountoulakis et al., 2022, Eur Neuropsychopharmacol.**

**Fragestellung:** Wie effektiv ist eine Monotherapie mit Lithium in der Behandlung verschiedener Phasen der bipolaren Störung?

**Hintergrund:** Lithium gilt in der pharmakologischen Behandlung der bipolaren Erkrankung nach wie vor als Goldstandard. Durch das Aufkommen neuerer Behandlungsmethoden (Antikonvulsiva / atypische Antipsychotika) ist die Behandlung mit Lithium leicht rückläufig.

**Patienten und Methodik:** Systematische Zusammenstellung aktueller Forschungsergebnisse zur Wirksamkeit von Lithium in der Behandlung bipolarer Störungen. Berücksichtigt wurden randomisierte, kontrollierte Studien, Meta-Analysen und Reviews zur Mono- oder Kombinationstherapie verschiedener Phasen der bipolaren Störung mit Lithium.

**Ergebnisse:** Eine Wirksamkeit Lithiums kann für die Behandlung akuter Manien (n = 64) mit oder ohne psychotische Symptome, nicht aber für „gemischte“ Episoden belegt werden. In der Behandlung akuter bipolarer Depressionen (n = 78) ist Lithium in der Monotherapie nicht wirksam, auch wenn es vielversprechendere Ergebnisse für die Kombination mit anderen Präparaten gibt. Während der Erhaltungstherapie (n = 72) verhindert Lithium v.a. das Auftreten manischer Episoden. Die Prävention depressiver Episoden ist weniger zuverlässig. Die Wirksamkeit von Lithium (v.a. kombiniert mit anderen Präparaten) kann auch für klinische Besonderheiten der bipolaren Erkrankung (n = 93), z.B. Rapid Cycling, komorbiden Alkohol- und Substanzmissbrauch, komorbide Zwangserkrankung und Suizidalität, nachgewiesen werden.

**Schlussfolgerungen:** Lithium erweist sich für ein breites Spektrum klinischer Symptome der bipolaren Störung als ebenso wirksam wie neuere Präparate. Eine Kombinationstherapie könnte v.a. bei gemischten Episoden (Olanzapin), komorbider Zwangsstörung (Aripiprazol) oder Alkohol- und Substanzmissbrauch (Valproat) sinnvoll sein.

**Abschließender Kommentar:** Lithium wird seit Jahrzehnten erfolgreich in der Behandlung bipolarer Erkrankungen eingesetzt. Einige der älteren Studien zur Wirksamkeit Lithiums entsprechen somit nicht mehr aktuellen methodischen Standards und wurden durchgeführt, bevor neuere pharmakologische Therapieansätze (z.B. Antikonvulsiva oder atypische Antipsychotika) entwickelt wurden. Entsprechend ist eine Zusammenstellung und kritische (Neu-)Bewertung aktueller, methodisch elaborierter Forschung zur Wirksamkeit von Lithium sinnvoll. Diese scheint dabei vor allem in der Behandlung und Prävention manischer Episoden zu liegen. Die Datenlage zur Behandlung und / oder Prävention depressiven Episoden ist weit weniger klar. Bei schweren Verläufen oder dem Auftreten komplexer, klinischer Bilder (wie z.B. komorbiden Störungen) lässt sich die Wirksamkeit Lithiums durch eine Kombinationstherapie erhöhen. Diese Erkenntnis schlägt sich auch der aktuellen CINP Leitlinie zur Behandlung therapie-resistenter bipolarer Störungen nieder, die im Folgenden dargestellt werden soll.

**“The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder”, Fountoulakis et al., 2020, Int J Neuropsychopharmacology.**

**Fragestellung:** Was muss bei der Diagnose einer therapie-resistenten bipolaren Störung beachtet werden? Lässt sich aus der bestehenden Datenlage ein Algorithmus für die optimale Behandlung dieses schweren Krankheitsbildes ableiten?

**Hintergrund:** Das ‚*International College of Neuropsychopharmacology (CINP)*‘ entwickelt evidenz-basierte Leitlinien auf Basis aktueller Forschungsergebnisse.

**Patienten und Methodik:** Auswertung relevanter Doppelblindstudien, Open-Label-Studien, Reviews und Meta-Analysen, um einen Algorithmus zur Behandlung der therapie-resistenten bipolaren Störung zu entwickeln.

**Ergebnisse:**

*Definition einer therapie-resistenten bipolaren Störung:* Am Ausgangspunkt der Diagnose stehen Patient\*innen deren Symptome trotz einer adäquaten, leitlinien-orientierten, medikamentösen Therapie über eine längere Zeitspanne fortbestehen. Auszuschließen ist hierbei, dass die Ursache der Therapieresistenz auf 1) eine falsche Diagnose, 2) eine organische Primärerkrankung, 3) körperliche oder psychiatrische Komorbiditäten, 4) eine Unverträglichkeit gegenüber der ursprünglichen Medikation, oder 5) eine mangelnde Medikamenten-Adhärenz zurückzuführen ist.

*Klinische und neurobiologische Korrelate:* Neuere Stufenmodelle legen einen progressiven Verlauf der bipolaren Störung nahe, der schließlich auch in einer Therapie-Resistenz resultieren kann. Im Anbetracht einer unzureichenden, bestehenden Datenlage können weder klinische Charakteristika noch neurobiologische Korrelate herangezogen werden, um den Behandlungserfolg bei einer bipolaren Störung vorherzusagen.

*Evidenz-basierte Behandlungsoptionen:* Generell erzielen kombinierte Therapien bei der therapie-resistenten, bipolaren Störung bessere Erfolge als eine medikamentöse Monotherapie, auch wenn sich dadurch das Risiko für Nebenwirkungen erhöht.

*Therapie-resistente manische Episode:* Da nur wenige, häufig methodisch unzulängliche Studien zur therapie-resistenten Manie bestehen, kann nur eine vorläufige Empfehlung abgegeben werden: Bei Patient\*innen resistent zu Lithium, Valproat oder Carbamazepin sollte zunächst eine adjuvante Therapie mit Aripripazol, Asenapin, Quetiapin oder Valnoctamid erfolgen. Weitere mögliche Therapieschritte, Dosierungsempfehlungen und nicht empfohlene Medikamente sind in Tabelle 1 aufgelistet.

*Therapie-resistente gemischte Episoden:* In einzelnen Studien ( $n = 7$ ) konnte die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie (zu Valproat) mit Olanzapin (manische und depressive Symptome), Gabapentin (nur depressive Symptome) oder EKT (manische und depressive Symptome) nachgewiesen werden.

*Therapie-resistente depressive Episode:* Auch für depressive Episoden ist die verfügbare Datenlage sehr dünn. Die vielversprechendsten Ergebnisse liegen für eine kombinierte Therapie mit Lithium und Lamotrigin vor. Auch Modafinil und Pramipexol sind als Adjuvantien

zu empfehlen. Ketamin wirkt vermutlich nur kurzfristig und geht mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen einher. Weitere mögliche Therapieschritte, Dosierungsempfehlungen und nicht empfohlene Medikamente sind in Tabelle 2 aufgelistet.

*Erhaltungstherapie therapie-resistenter bipolarer Störungen:* Bei erwiesener Therapieresistenz zu Lithium, Valproat oder Carbamazepin empfiehlt sich die zusätzliche Gabe von Anti-Depressiva, RLAI, Aripiprazol oder Ziprasidon. Da die bestehende Datenlage eher dünn ist, kann keine klare Behandlungsempfehlungen vorgenommen werden, um differenziert manische oder depressive Episoden zu verhindern. Weitere mögliche Therapieschritte, Dosierungsempfehlungen und nicht empfohlene Medikamente sind in Tabelle 3 aufgelistet.

*Therapie-resistentes Rapid-Cycling:* Zu diesem Thema bestehen nur sehr wenige Studien (n = 10), so dass keine klare Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Vereinzelte Berichte, dass nach sich eine Therapieresistenz durch das Absetzen von Lithium entwickeln könnte, hielten einer genaueren Prüfung der Datenlage (n = 10) nicht stand. Auch die Wirksamkeit psychotherapeutischer Maßnahmen ist im Falle therapieresistenter bipolarer Störungen nicht belegt. In frühen Phasen der Erkrankung könnten psychotherapeutische Interventionen sinnvoll sein.

**Schlussfolgerungen:** Während es einige evidenz-basierte Optionen für die Behandlung therapie-resistenter Manien gibt, ist die Datenlage für die therapie-resistente Depression, gemischte Zustände und Rapid Cycling weniger klar. Die langfristige Erhaltungstherapie sollte auf das individuelle Krankheitsbild zugeschnitten sein, wobei v.a. das Konzept der „überwiegenden Polarität“ relevant sein könnte.

**Abschließender Kommentar:** Die Lektüre des Review-Anteils des Artikels verdeutlicht, dass aus den bestehenden, singulären Studien nur schwer eine klare Leitlinie zu erarbeiten ist. Die Datenlage ist nicht immer konsistent, manche Bereiche sind wenig beforscht, bei der Interpretation der bestehenden Open-Label-Studien bestehen die bekannten Probleme und einige Studien weisen methodische Mängel auf. Umso wichtiger sind die Bemühungen von Fountoulakis und Kollegen aus der Fülle einzelner Studien eine klare Linie herauszuarbeiten, diese wissenschaftlich und praktisch einzuordnen und ausgehend davon eine Leitlinie zu entwickeln. Dabei geben die Autoren selbst jedoch an mehreren Stellen zu bedenken, dass diese Leitlinie lediglich als informierter Handlungsvorschlag interpretiert werden sollte, der entsprechend angepasst werden muss, wenn sich die Datenlage zu diesem wichtigen Thema – der Behandlung therapie-resistenter bipolarer Störungen – vermehrt. Dabei wäre auch ein fundierteres Verständnis der neurobiologischen Grundlagen der Therapieresistenz sinnvoll. Gerade in der medikamentösen Langzeittherapie ist eine zufriedenstellende Adhärenz der Patient\*innen unerlässlich. Entsprechend wäre auch eine detailliertere Darstellung der Verträglichkeit und langfristigen Sicherheit unterschiedlicher medikamentöser Behandlungsoptionen wünschenswert, um die spezifische klinische Entscheidungsfindung im Einzelfall zu erleichtern. Abschließend lässt sich jedoch festhalten, dass die insgesamt sehr schlechte Datenlage die Aussagekraft des Artikels deutlich einschränkt.

Tabelle 1. Behandlungsempfehlung für die therapie-resistente manische Episoden.

	<b>Medikament</b>	<b>Dosierungsempfehlung</b>
<b>1. Schritt</b>	Aripiprazol	bis zu 30 mg / Tag
	Asenapin	bis zu 20 mg / Tag
	Quetiapin	bis zu 800 mg / Tag
	Valnoctamid	1200 mg / Tag
<b>2. Schritt</b>	Haloperidol	bis zu 12 mg / Tag
	Olanzapin	bis zu 40 mg / Tag
<b>3. Schritt</b>	Phenytoin (bei Haloperidol-Resistenz)	400 mg / Tag
<b>4. Schritt</b>	Allopurinol (adjuvant zu Lithium)	600 mg / Tag
	Carbamazepin (bei Lithium-Resistenz)	bis zu 1200 mg / Tag
	Clozapin	bis zu 550 mg / Tag
	EKT (unilateral and bilateral)	
	Folsäure	3 mg / Tag
	Leviracetam	2000 – 3000 mg / Tag
	L-Thyroxin	bis FT4 > oberer Grenzwert
	Oxcarbazepin	bis zu 1200 mg / Tag
	Pregabalin	75-150 mg / Tag
	<b>Nicht empfohlen</b>	Donezepil, Gabapentin, Lomotrigin, Lovastatin, Nifedipin, Paliperidon, Ramelteon, Risperidon, Topiramamat, Verapamil, Ziprasidon

Empfehlung basierend auf 26 Doppelblindstudien, 23 Open-Label-Studien, sowie 13 Reviews und Meta-Analysen.

Tabelle 2. Behandlungsempfehlung für therapie-resistente bipolare, depressive Episoden.

	<b>Medikament</b>	<b>Dosierungsempfehlung</b>
<b>1. Schritt</b>	Lamotrigin (adjuvant zu Lithium, nicht mit Folsäure)	bis zu 200 mg / Tag
	EKT (Daten nicht schlüssig)	
	Lichttherapie	

	Modafinil	(evtl. erhöhtes Risiko für Switches)	bis zu 200 mg / Tag
	Pramipexol		bis zu 2.5 mg / Tag
	TMS	(Daten nicht schlüssig)	
<b>2. Schritt</b>	Pioglitazon		bis zu 30 mg / Tag
<b>3. Schritt</b>	Amitriptylin		bis zu 150 mg / Tag
	Bupropion		bis zu 375 mg / Tag
	Clozapin		bis zu 600 mg / Tag
	Diltiazem		bis zu 240 mg / Tag
	Gabapentin		600-2400 mg / Tag
	L-Sulpirid		50-75 mg / Tag
	N-Acetyl Cystein		2000 mg / Tag
	Ketamin (IV)	(v.a. bei Suizidalität, Anhedonie und Erschöpfung; Effekt evtl. nur kurzzeitig)	0.5 mg / kg
	L-Thyroxin		300 mcg / Tag
	Lurasidon	(v.a. bei Ängsten)	bis zu 120 mg / Tag
	Omega-3 Fettsäuren		
	Oxcarbazepin		bis zu 1200 mg / Tag
	Paroxetin		bis zu 40 mg / Tag
	Pramipexol		bis zu 3 mg / Tag
	Schlafentzug	(beschleunigt evtl. Reaktion)	
	Tranlycypromin		30-60 mg / Tag
	Venlafaxin	(evtl. erhöhtes Risiko für Switches)	75-225 mg / Tag
<b>Nicht empfohlen</b>	Agomelatin, Aripipazol, Celecoxib, tiefe Hirnstimulation, Galantamin, Imipramin, Inositol, Leviracetam, Lisdexamfetamin, Memantin, Pregnenolon, S-Adenosyl-L-Methionin, Topiramamat und Ziprasidon		

Empfehlung basierend auf 69 Doppelblindstudien, 32 Open-Label-Studien, sowie 48 Reviews und Meta-Analysen.

*Tabelle 3. Behandlungsempfehlung zur Erhaltungstherapie der therapie-resistenten, bipolaren Erkrankung.*

	<b>Medikament</b>	<b>Dosierungsempfehlung</b>	
<b>1. Schritt</b>	RLAI (Risperidon long acting injectable)	bis zu 100 mg / Monat	
<b>2. Schritt</b>	Aripiprazol	bis zu 30 mg / Tag	
	Ziprasidon	bis zu 160 mg / Tag	
<b>3. Schritt</b>	Gabapentin	bis zu >2500 mg / Tag	
	Phenytoin	380 mg / Tag	
<b>4. Schritt</b> (Daten nicht schlüssig)	Cholin		
	Chrom		
	Clozapin	(v.a. bei nicht-psychotischen Fällen)	bis zu 600 mg / Tag
	EKT		
	Leviracetam		bis zu 3000 mg / Tag
	Lithium mit Lamotrigin oder Valproat		übliche Dosierung
	L-Thyroxin		500 µg / Tag
	Magnesium		
	Omega-3 Fettsäuren		
	Nimodipin		bis zu 360 mg / Tag
	Olanzapin		bis zu 30 mg / Tag
	Primidon		bis zu 250 mg / Tag
	Ramelteon		8 mg / Tag
	Tryptophan		
<b>Nicht empfohlen</b>	Aripiprazol plus Lamotrigin, Memantin, N-Acetyl Cystein, Pramipexol und Verapamil		

Empfehlung basierend auf 49 Doppelblindstudien, 22 Open-Label-Studien, sowie 10 Reviews und Meta-Analysen.

Stand: 08/2022