

BIPOLARE STÖRUNGEN:

NEUES AUS DER FORSCHUNG 2022/2023

Michael Bauer, Christina Berndt, Kyra Bröckel, Julia Clemens, Katharina Donix, Katinka Edelmann, Hannelore Findeis, Robert Haußmann, Karl Clemens Krug, Vera Ludwig, Birgit Maicher, Julia Martini, Elisabeth Michaelis, Pavol Mikoláš, Andrea Pfennig, Philipp Ritter, Cathrin Sauer, Bettina Soltmann

Aus dem Forschungsbereich Affektive Störungen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

ÜBERSICHT

1 Diagnostik – Epidemiologie

- Risiko für bipolare Störungen in Abhängigkeit vom Alter der Eltern
- Risikoabschätzung von suizidalen Handlungen bei Menschen mit „early-onset“ bipolarer Störung

2 Neurobiologie

- Veränderungen der strukturellen Hirnkonnektivität bei jungen Menschen mit genetischem Risiko für eine bipolare Störung

3 Biologische Therapieverfahren

- EKT nach Erstdiagnose: dänische Registerstudie

4 Pharmakotherapie – Wirkungen

- Neue Placebo-Studie aus China bei Bipolar-Typ-I-Störung: Wirksamkeit und Sicherheit von Lamotrigin in der Rezidivprophylaxe
- Augmentative Pharmakotherapie bei bipolarer Depression: systematisches Review und Metaanalyse
- Kombinationstherapie mit Valproat zur Behandlung (hypo)manischer Episoden bei ambulanten Patienten mit Bipolar-Typ-I-Störung
- Demographische und klinische Charakteristika von Lithium-behandelten älteren Menschen mit bipolarer Störung
- Risikofaktoren für frühe Rückfälle nach Absetzen einer Lithium-Langzeitbehandlung
- Effektivität unter naturalistischen Bedingungen wiederholter Ketamin-Infusionen bei therapieresistenter bipolarer Depression

5 Pharmakotherapie – Nebenwirkungen

- Gewichtsveränderung unter Lithium: Metaanalyse
- GFR-Verlauf in der Langzeitbehandlung mit Lithium
- Prävalenz eingeschränkter Nierenfunktion bei Langzeit-Lithiumbehandlung: systematisches Review und Metaanalyse
- Nierenfunktion bei Patienten mit bipolarer Störung mit und ohne Lithiumbehandlung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung
- Veränderung der Nierenfunktion nach Absetzen einer Lithium-Langzeitbehandlung
- Bedeutung von Komorbiditäten und gleichzeitig verordneter Medikamente zur Bewertung der Nierenfunktion bei Lithiumtherapie
- Lithium: Balance von mentaler und renaler Gesundheit

6 Funktionelle Störungen und Psychotherapie

- Prädiktoren funktioneller Einschränkung bei bipolarer Störung: Ergebnisse von 13 Kohortenstudien aus 7 Ländern
- Kognitive Verhaltenstherapie und Psychoedukation in der Gruppe zur Symptomkontrolle und Rückfallprävention: Metaanalyse
- Adjuvante Psychotherapie bei bipolarer Störung: Systematisches Review und komponentenbasierte Netzwerk-Metaanalyse
- NICE Leitlinie (UK): Stellenwert der psychodynamischen Kurzzeit-Psychotherapie zur Depressionstherapie

7 Literatur

1 Diagnostik – Epidemiologie

Risiko für bipolare Störungen in Abhängigkeit vom Alter der Eltern

Es ist unstrittig, dass genetische und Umweltfaktoren für der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen bedeutsam sind. Für bipolare Störungen ist eine relativ hohe genetische Belastung von 60–85 % aus Familien- und Zwillingsuntersuchungen bekannt, auch wenn ein nichtgenetischer Einfluss von etwa 30 % Potenzial für Präventionsmöglichkeiten signalisiert. Modifizierbare Risiken reichen von prä- und perinatalen Stressoren über Aufwuchs- und Lebensbedingungen bis hin zu Infektionen und Substanzmissbrauch. Das Alter der Eltern bei der Geburt eines Kindes spielt ebenfalls eine Rolle – sowohl niedriges als auch höheres Alter sind mit gesundheitlichem Risiko für die Nachkommen verbunden.

Aufgrund der zu beobachtbaren langjährigen Trends zu späterer Elternschaft untersuchten Fico und Kollegen (1) in ihrem systematischen Review und der angeschlossenen Metaanalyse, ob das elterliche Alter einen Einfluss auf das Risiko für bipolare Störungen in der nächsten Generation hat, und ob die Erkrankung dort gegebenenfalls auch zeitiger auftritt. Es wurden 14 internationale Studien eingeschlossen, u. a. große skandinavische Kohortenstudien mit insgesamt über 13 Mio. Probanden und mehr als 200.000 Patienten mit bipolaren Störungen. Die Autoren konnten zeigen, dass im Vergleich zu 25–29-jährigen Eltern die Nachkommen jüngerer Eltern (≤ 20 Jahre) ein erhöhtes Risiko hatten. Für ältere Väter (≥ 45 Jahre) und ältere Mütter (≥ 35 Jahre) konnte dies ebenfalls nachgewiesen werden. Die gepoolten Odds-Ratios lagen zwischen 1,1 und 1,3. (1).

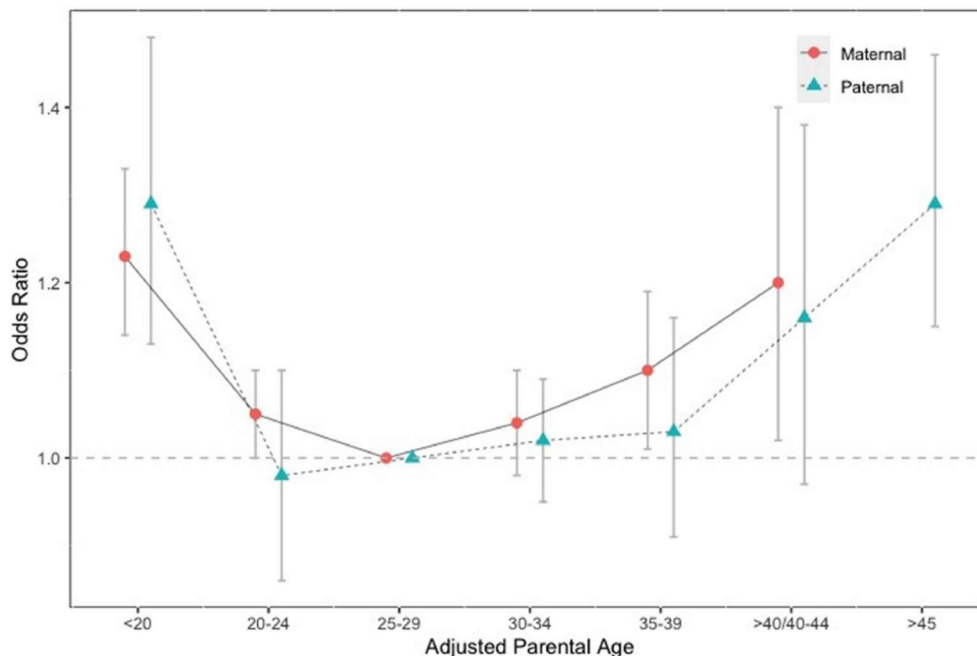


Abb. 1: Risiko (gepoolte Odds-Ratios, OR) für die Entwicklung einer bipolaren Störung in Abhängigkeit vom väterlichen und mütterlichen Alter. Fico G et al., Eur Neuropsychopharmacol. 2022; 60:55–75. (1)

Kommentar: Eine frühe oder späte Elternschaft erhöht das Risiko für bipolare Störungen bei den Nachkommen. Fico und Kollegen (1) diskutieren für sehr junge Eltern hauptsächlich psychosoziale Stressoren und Substanzmissbrauch als Risikofaktoren, aber auch die Möglichkeit, dass bestimmte Verhaltensweisen Hinweise für eine prodromale affektive Erkrankung bei ihnen selbst geben könnten. Für hohes mütterliches Alter werden Veränderungen des Immun-

systems während der Schwangerschaft erwähnt, für hohes väterliches Alter, welches auch mit einer Risikoerhöhung für Autismus und Schizophrenie bei den Nachkommen assoziiert ist, kann die Akkumulation von altersbedingten DNA-Mutationen in den Keimzellen bedeutsam sein. Letztlich sind die zugrunde liegenden Mechanismen nicht vollständig bekannt und komplex. Auch wenn zwei Studien einen Zusammenhang zwischen hohem väterlichem Alter und früherem Auftreten bipolarer Störungen bei ihren Kindern zeigen konnten, war hierfür keine quantitative Analyse möglich.

Risikoabschätzung von suizidalen Handlungen bei Menschen mit “early-onset“ bipolarer Störung

Bipolare Störungen können bereits in der frühen Jugend beginnen und dann mit einem wesentlich erhöhten Risiko für Suizidalität und vollendete Suizide einhergehen. In den vergangenen Jahren wurden in zahlreichen Studien Risikofaktoren für Suizidalität bei Menschen mit bipolarer Störung identifiziert. Um dieses theoretische Wissen in die alltägliche Praxis zu überführen, entwickelten Goldstein et al. (2) einen sogenannten „Risiko-Rechner“. Dieses klinische Werkzeug soll die Schätzung des individuellen Risikos für Suizidversuche in den nächsten 12 Monaten eines jungen Menschen mit bipolarer Störung erleichtern und so klinische Entscheidungen im Behandlungsverlauf unterstützen.

Zu diesem Zwecke analysierten die Autoren Verlaufsdaten über ca. 13 Jahre von 394 jungen Menschen mit bipolarer Störung im Alter von 7 bis 17 Jahren (COBY-Studie). In dieser Zeit berichteten 106 Betroffene von insgesamt 249 Suizidversuchen. Von ursprünglich 18 angenommenen und aus vorheriger Forschung identifizierten Risikoprädiktoren, konnten diese zehn Faktoren das Verhalten der jungen Betroffenen in den nächsten 12 Monaten zu mind. 90 % richtig vorhersagen: junges Alter bei Beginn der bipolaren Störung, selbstverletzendes Verhalten in den vergangenen 6 Monaten, höheres Alter zum Zeitpunkt der Schätzung, psychotische Symptome in den vergangenen 6 Monaten, niedriger sozioökonomischer Status, starke Ausprägung depressiver Symptome in den vergangenen 6 Monaten, Suizidversuche in den vergangenen 6 Monaten, Suizidversuche in der Familie, Missbrauch von Drogen in den vergangenen 6 Monaten, physischer/sexueller Missbrauch in der Vergangenheit.

Kommentar: Risiko-Rechner sind in der medizinischen Praxis ein beliebtes Werkzeug zur fundierten Einschätzung individueller Risiken, welches nun zunehmend auch in die klinisch-psychiatrische Praxis Eingang findet. Die Autoren entwickelten einen Risiko-Rechner für die Vorhersage von Suizidversuchen in den kommenden 12 Monaten bei Menschen mit Beginn der bipolaren Störung im jungen Alter zwischen 7 und 17 Jahren. Der Rechner evaluiert demographische und klinische Standardinformationen und bietet so ein einfaches, schnelles Werkzeug für Forschung und Praxis als hilfreiche Basis für weitere klinische Behandlungsentscheidungen.

2 Neurobiologie

Veränderungen der strukturellen Hirnkonnektivität bei jungen Menschen mit genetischem Risiko für eine bipolare Störung

Diverse Studien stellten Konnektivitätsstörungen bei Betroffenen mit manifester bipolarer Störung in den wichtigsten emotionalen und kognitiven Hirnzentren fest. Roberts et al. (3) untersuchten die strukturellen Verbindungen zwischen Hirnregionen von Menschen, die ein Familienmitglied mit einer bipolaren Störung haben, aber selbst nicht daran erkrankt sind.

An der Studie nahmen 183 junge Menschen im Alter von 12 bis 30 Jahren teil, die jeweils zu Beginn und nach zwei Jahren mit diffusionsgewichteter Magnetsresonanztomographie (DTI) untersucht wurden. Die "Hochrisikogruppe" betrug 97 Teilnehmer, die ein enges Familienmitglied mit bipolarer Störung hatten, aber selbst nicht erkrankt waren. Die Kontrollgruppe umfasste 86 Personen.

In der Gesamtgruppe von Betroffenen sowie Kontrollprobanden zeigten sich Veränderungen in der strukturellen Konnektivität, die über die Beobachtungszeit von 2 Jahren sowohl zunahm als auch abnahm. Wenn Menschen reifer werden, entwickeln sie in der Regel eine bessere Kontrolle über ihre Gedanken und Handlungen. Dies spiegelt sich im Gehirn wider, wo die entsprechenden Verbindungen zwischen verschiedenen Regionen mit zunehmendem Alter stärker werden. Insbesondere die Verbindungen nahe der Vorderseite des Gehirns werden tendenziell stärker als die Verbindungen zwischen hinteren und zentralen Regionen.

In der Hochrisikogruppe zeigte sich zusätzlich eine Abnahme der Stärke der Verbindungen zwischen bestimmten Hirnbereichen. Zu diesen Bereichen gehörten die linke Seite des Frontallappens (der Bereich, der für das Denken und die Entscheidungsfindung zuständig ist), die linke Seite des Gehirns, die für Bewegung und Gleichgewicht zuständig ist, und die rechte Seite des Gehirns, die für das Sehen und die räumliche Wahrnehmung verantwortlich ist. In der Kontrollgruppe wurden diese Verbindungen im Gegenteil stärker.

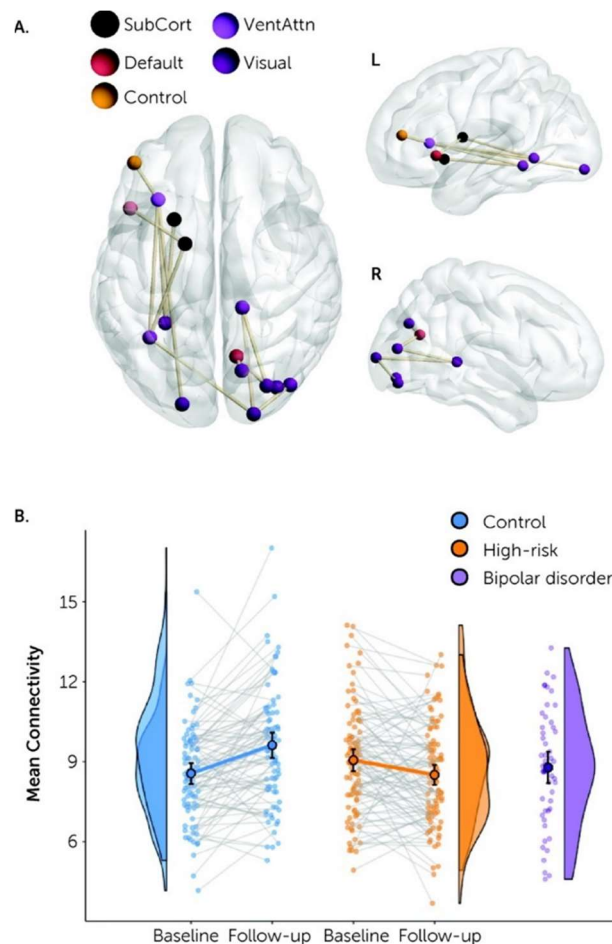


Abb. 2: (A) Die anatomische Verteilung von Knotenpunkten zeigt signifikante Unterschiede zwischen der Hochrisikogruppe und der gesunden Kontrollgruppe. (B). Verringerung der Konnektivität über den Beobachtungszeitraum in der Hochrisikogruppe (mittleres Panel) im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe (linkes Panel). Kodierung der Knoten entsprechend ihrer funktionellen Zugehörigkeit: SubCort – subkortikales Netzwerk; Default – Default Mode Netzwerk; VentAttn – ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk. Roberts G et al., Am J Psychiatry. 2022; 179(5):350–361. (3)

Kommentar: Bei Menschen, die ein genetisches Risiko für die Entwicklung einer bipolaren Störung haben, gibt es Unterschiede in der Reifung und Entwicklung von verschiedenen Systemen des Gehirns von der Jugend bis zum frühen Erwachsenenalter. Hochwertige, longitudinale Studien wie von Roberts et al. sind nicht nur der Zukunftsweg zu neuen Erkenntnissen über die Störungsmechanismen und Resilienz, sondern auch essenziell, um künftig vorhersagen zu können, wer eine bipolare Störung tatsächlich entwickeln wird.

3 Biologische Therapieverfahren

EKT nach Erstdiagnose: dänische Registerstudie

Die Elektrokrampftherapie (EKT) zählt zu den wirksamsten Behandlungsmethoden in der Psychiatrie. Überwiegend wird sie zur Therapie schwerer, therapieresistenter depressiver Störungen (unipolare Major Depression) sowohl akut als auch in der Erhaltungsphase der Erkrankung eingesetzt. Die Wirksamkeit und Sicherheit ist in dieser Indikation seit vielen Jahren wissenschaftlich hinreichend gut belegt – weniger häufig untersucht ist das Verfahren allerdings bei therapieresistenter bipolarer Depression. Dies und vermutlich die Angst vor einer Manie-Induktion sind die Gründe für eine häufig zu beobachtende Zurückhaltung der EKT-Anwendung bei bipolaren Depressionen. Begründet ist dieser relativ niedrige Einsatz allerdings nicht durch mangelnde Wirksamkeit: Reviews und Metaanalysen belegen, dass die EKT-Wirksamkeit in dieser Indikation vergleichbar gut mit der von unipolarer Major Depression ist.

Die repräsentative dänische Registerstudie von Salagre et al. (4) untersuchte die Patientengruppe, die innerhalb eines 10-jährigen Erfassungszeitraumes nach initialer Diagnose einer bipolaren Störung mit EKT behandelt wurde. In einem Zeitraum von 10 Jahren (2008–2018) wurden im Register 1.338 Patienten (entspricht 6,6 % aller erfassten bipolaren Patienten; Alter Median 50,6 Jahre, 62 % Frauen) mit dieser Erstdiagnose und anschließender EKT-Behandlung identifiziert. Die durchschnittliche Zeit bis zur ersten EKT-Behandlung betrug etwas mehr als ein halbes Jahr nach Diagnosestellung; 58 % der Patienten erhielten die erste EKT-Serie innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung. Die bei weitem häufigste EKT-Indikation war Depression (mit und ohne psychotische Symptome), gefolgt von psychotischer Manie und gemischten Episoden; die EKT wurde fast ausschließlich im stationären Setting angewendet. Im 10-jährigen Beobachtungszeitraum stellten die Autoren ein Absinken der EKT-Behandlungen fest.

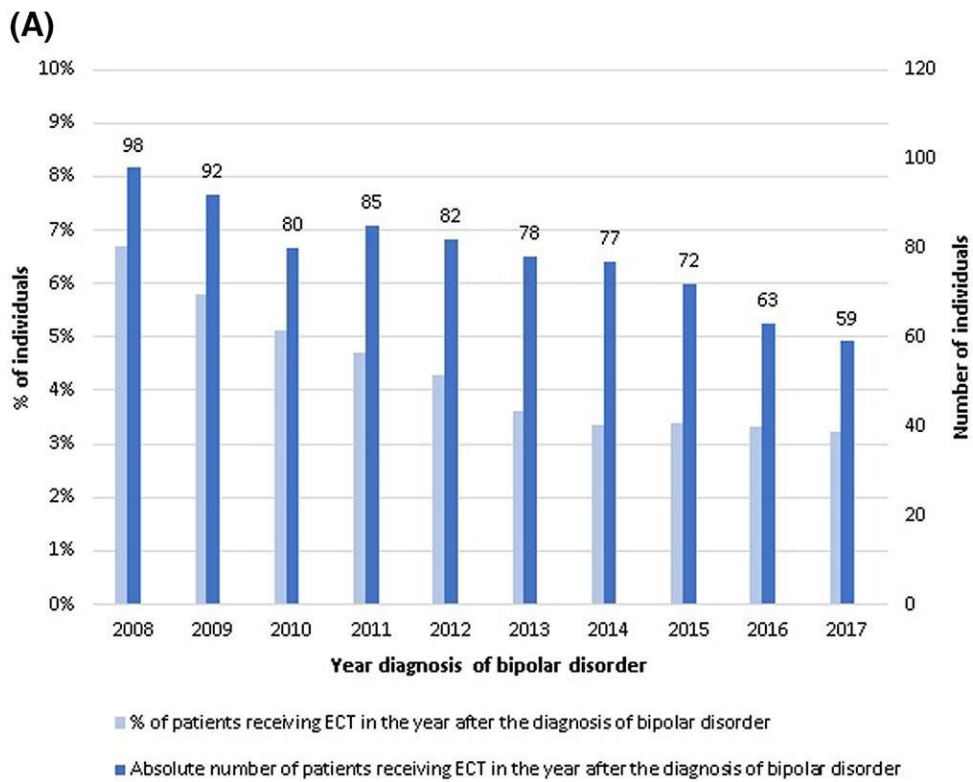


Abb. 3: Anzahl EKT-Behandlungen (absolut – dunkler Balken, und prozentual – heller Balken) Hochrisikogruppe und gesunde Kontrollgruppe im Zeitraum 2008-2017. Salagre E et al., Bipolar Disord. 2022; 24:817–825. (4)

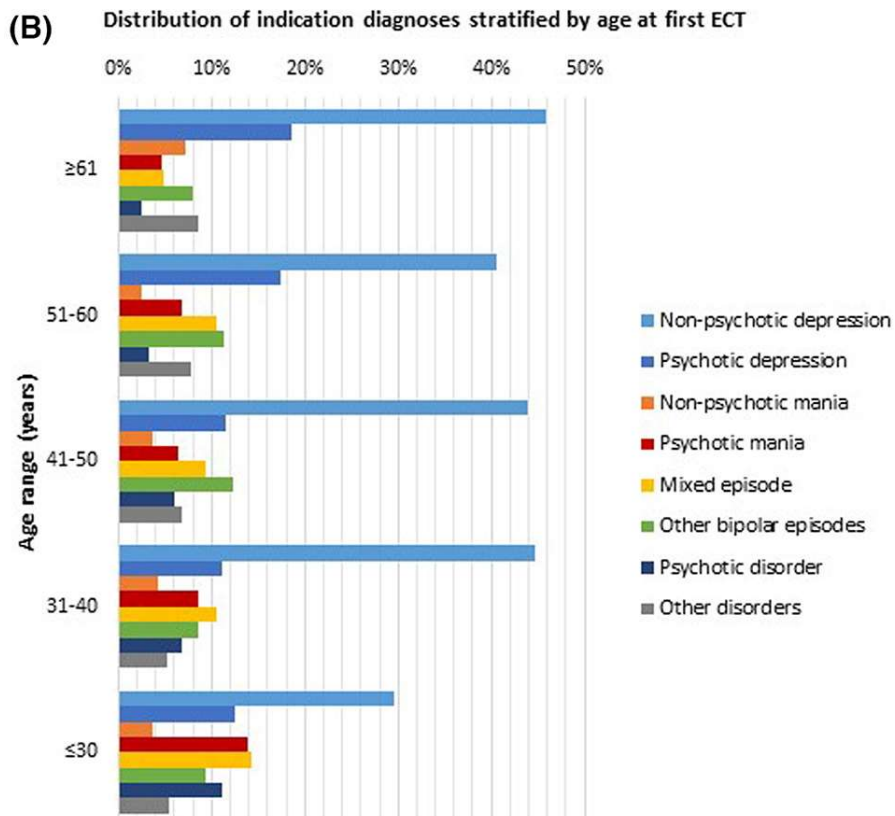


Abb. 4: EKT-Indikation aufgeschlüsselt nach Alter nach Erstdiagnose einer bipolaren Störung. Salagre E et al., Bipolar Disord. 2022; 24:817–825. (4)

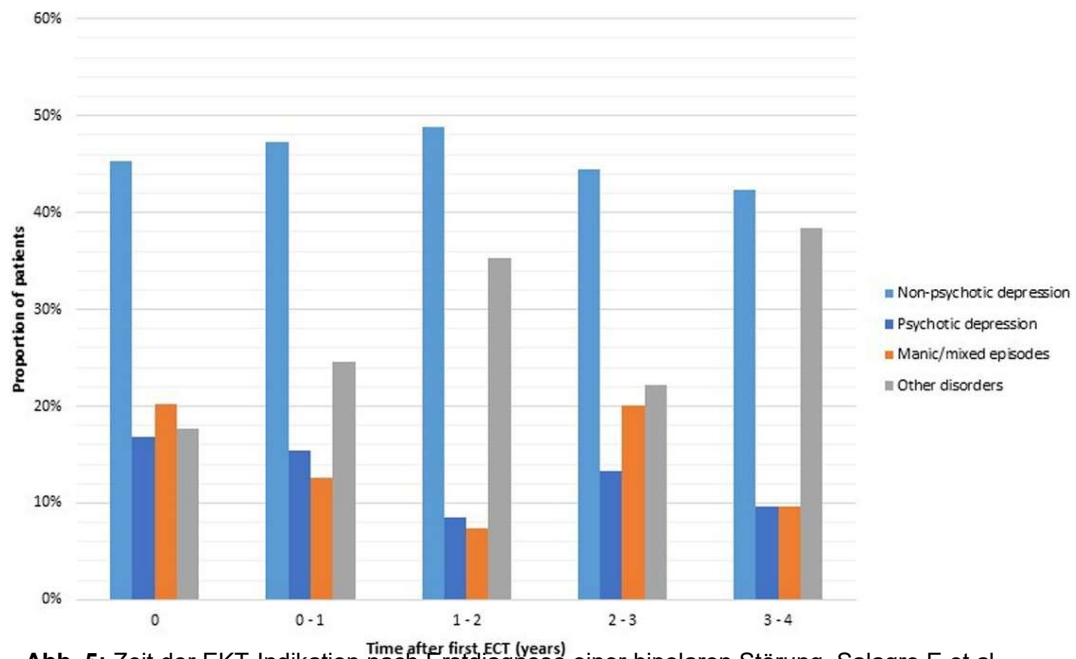


Abb. 5: Zeit der EKT-Indikation nach Erstdiagnose einer bipolaren Störung. Salagre E et al., *Bipolar Disord.* 2022; 24:817–825. (4)

Kommentar: Ein nicht unerheblicher Teil (6,6 %) bipolarer Patienten erhielt nach Erstdiagnose eine EKT-Behandlung. Die bei vielen Patienten relativ geringe Zeitspanne (im Durchschnitt etwas mehr als ein halbes Jahr) zwischen Erstdiagnose einer bipolaren Störung und Erstbehandlung mit EKT ist ein Hinweis auf den besonderen Schweregrad insbesondere depressiver Episoden im Verlauf dieser Erkrankung. Das relativ hohe Alter (ca. 50 Jahre) könnte durch eine Nichterkennung/falsche Diagnose einer unipolaren Depression zu einem früheren Zeitpunkt erklärbar sein.

4 Pharmakotherapie – Wirkungen

Neue Placebo-Studie aus China bei Bipolar-Typ-I-Störung: Wirksamkeit und Sicherheit von Lamotrigin in der Rezidivprophylaxe

Für Menschen mit bipolarer Erkrankung ist die Rückfallprophylaxe (Erhaltungstherapie) ein essenzieller Bestandteil der Langzeittherapie. Lamotrigin ist in vielen Ländern als Erhaltungstherapie für bipolare Störungen zugelassen, so auch seit 2021 in China.

Eine Kollaboration geleitet von Zhang et al. an der Beijing Anding Klinik (5) untersuchte nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Lamotrigin zur Verhinderung von Krankheitsrückfällen. Die multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie schloss Patienten an 21 Standorten in China ein. Beobachtet wurden anfänglich 420 volljährige Patienten mit Bipolar-I-Erkrankung, von denen 264 letztendlich in die randomisierte Doppelblind-Studie eingeschlossen wurden. Zunächst wurde ein Ansprechen auf Lamotrigin sichergestellt, bevor die Patienten auf eine alleinige Therapie mit Lamotrigin 200 mg täglich eingestellt wurden. Anschließend wurden die Patienten randomisiert, wobei 131 Lamotrigin erhielten und 133 auf Placebo umgestellt wurden. Erfasst wurde die Dauer bis zu einem Krankheitsrückfall mit notwendiger Intervention.

Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Lamotrigin und Placebo. Jedoch scheint es einen therapeutischen Nutzen von Lamotrigin bei

schwer erkrankten Patienten zu geben. Die Studie bestätigte die bekanntlich gute Verträglichkeit von Lamotrigin.

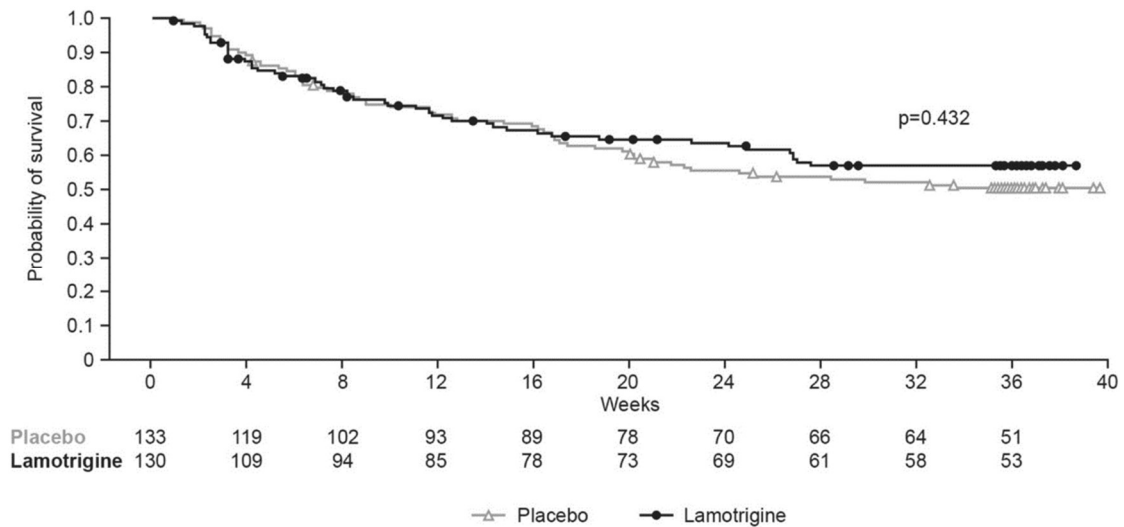


Abb. 6: Zeit bis zu einer Intervention („Kaplan–Meier survival curve“). Zhang L et al., Int J Bipolar Disord. 2022; 10:20. doi: 10.1186/s40345-022-00266-4. (5)

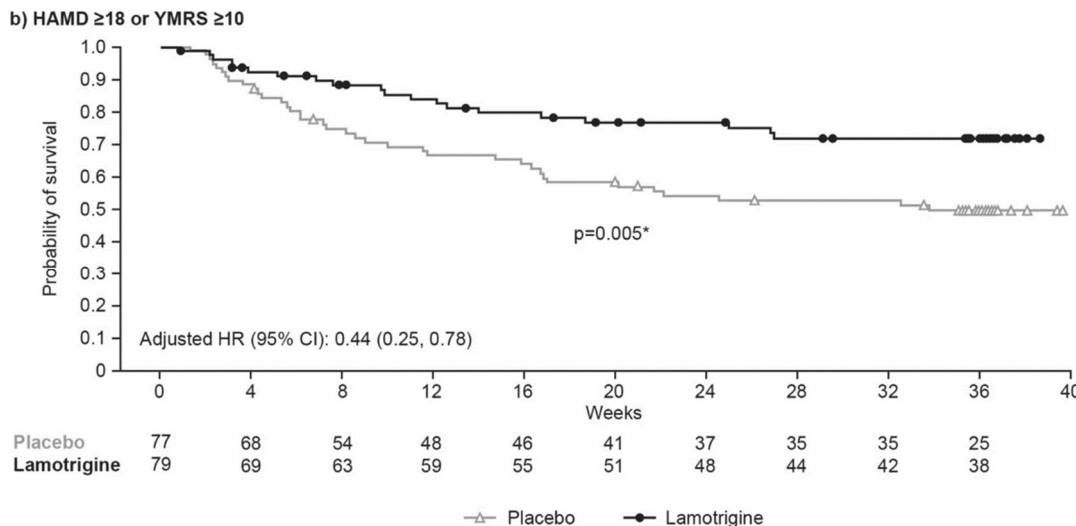


Abb. 7: Zeit bis zu einer Episode („Kaplan–Meier survival curve“). Zhang L et al., Int J Bipolar Disord. 2022; 10:20. doi: 10.1186/s40345-022-00266-4. (5)

Kommentar: Mit Blick auf die Diskrepanz zwischen den nun vorgelegten und den positiven Ergebnissen der Zulassungsstudien weisen die Autoren auf mögliche Einflüsse der hohen Abbrecherquote, die relativ kurze Randomisierungsphase und den Schweregrad der Symptomatik der Probanden hin.

Augmentative Pharmakotherapie bei bipolarer Depression: systematisches Review und Metaanalyse

Maruki und Kollegen (6) haben in dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse die Wirksamkeit und Verträglichkeit der zusätzlichen Gabe von atypischen Antipsychotika oder Stimmungsstabilisierern zu einer bestehenden Behandlung mit Lithium, Valproat oder Lamotrigin untersucht. Fünf doppelblinde, zweiarmige RCTs, die insgesamt 1.328 Studienteilnehmer umfassten und über einen Zeitraum von 6–8 Wochen durchgeführt wurden, wurden in die quantitative Auswertung eingeschlossen. Die Augmentation im Interventionsarm

bestand jeweils in einer Studie aus Lamotrigin, Olanzapin, Ziprasidon und in zwei Studien aus Lurasidon.

Die Metaanalyse zeigt eine signifikant größere Verbesserung der depressiven Symptomatik, häufigere Remission als auch höhere Raten an Nebenwirkungen der Augmentation im Vergleich zur Monotherapie. Ferner stellt die Metaanalyse über drei Studien keinen Unterschied beim Auftreten suizidalen Verhaltens und Wechsel in eine Manie fest.

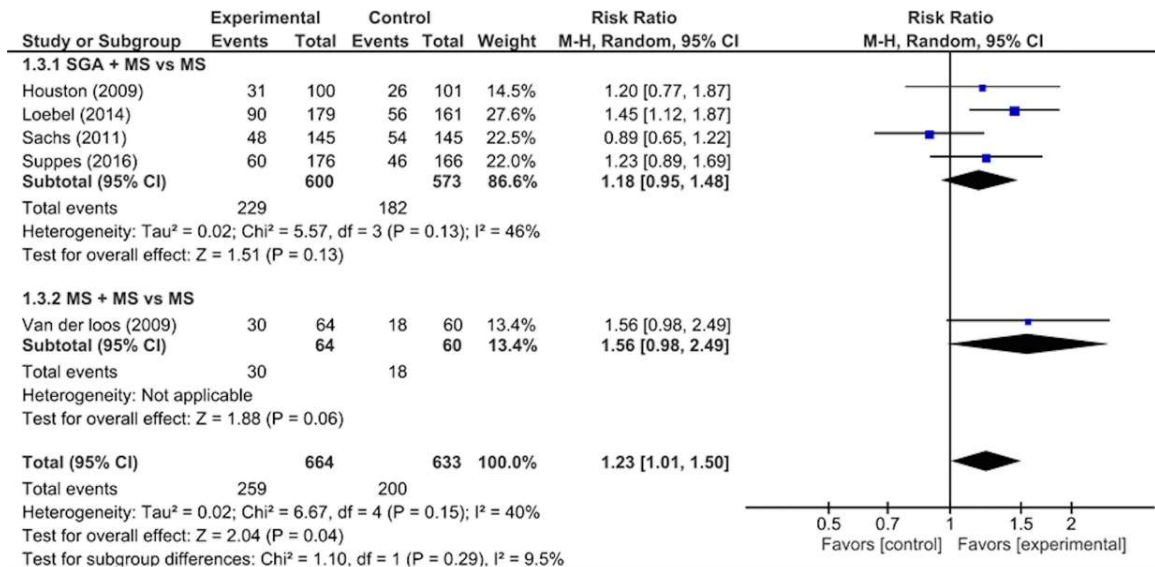


Abb. 8: Remissionsraten: Ergebnisse der Metaanalyse für die verschiedenen Kombinationstherapien. SGA = second generation antipsychotics; MS = mood stabilizer/Stimmungsstabilisierer. Maruki T et al., Int J Bipolar Disord. 2022; 10(1):24. (6)

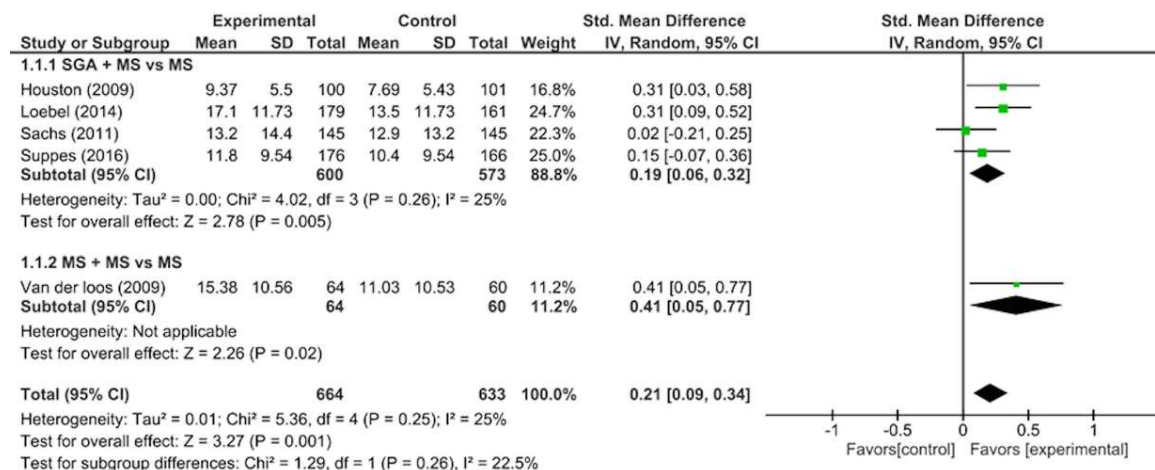


Abb. 9: Verbesserung depressiver Symptomatik: Ergebnisse der Metaanalyse für die verschiedenen Kombinationstherapien. SGA = second generation antipsychotics; MS = mood stabilizer/Stimmungsstabilisierer. Maruki T et al., Int J Bipolar Disord. 2022; 10(1):24. (6)

Kommentar: In die systematische Übersichtsarbeit wurden sowohl Studien mit verschiedenen Augmentationen, unterschiedlichen bestehenden Monotherapien als auch Studien mit Teilnehmern in unterschiedlichen Episoden eingeschlossen (eine RCT mit Patienten in gemischter Episode, vier RCTs mit Patienten in einer depressiven Episode), welches zu einem heterogenen Teilnehmerkollektiv führte. Für die zusätzliche Gabe von Ziprasidon fand sich

kein Unterschied in der antidepressiven Wirksamkeit, während für die zusätzliche Gabe von Lurasidon in der Behandlung der bipolaren Depression bereits eine Empfehlung in der S3-Leitlinie Bipolare Störungen besteht.

Kombinationstherapie mit Valproat zur Behandlung (hypo)manischer Episoden bei ambulanten Patienten mit Bipolar-Typ-I-Störung

Viele Patienten mit einer bipolaren Störung sprechen nicht ausreichend gut auf eine medikamentöse Monotherapie zur Stimmungsstabilisierung an. Kombinationstherapien aus verschiedenen stimmungsstabilisierenden Medikamenten werden vor diesem Hintergrund in der klinischen Praxis häufig eingesetzt, obgleich die Studienlage hierfür begrenzt ist.

In der von Cosgrove und Kollegen (7) vorgelegten randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Pilotstudie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit einer Monotherapie mit Valproat (VPA) (VPA plus Placebo) im Vergleich zu VPA plus Lithium und VPA plus Quetiapin über 12 Wochen untersucht. Eingeschlossen wurden 75 sich in ambulanter Behandlung befindliche Patienten mit Bipolar-Typ-I-Störung und aktuell bestehender Hypomanie oder Manie (Wert auf der Young-Mania-Rating-Scale ≥ 15).

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Kombinationstherapien, wie in der Studie konzipiert, im Vergleich zur Monotherapie mit VPA keinen Zusatznutzen für die Behandlung manischer Symptome bei ambulanten Patienten mit Bipolar-Typ-I-Störung haben. Bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen scheint eine Kombinationstherapie aus VPA plus Lithium mit einem größeren Risiko für einen Therapieabbruch verbunden zu sein als die VPA-Monotherapie.

Kommentar: Da Daten für Kombinationstherapien rar sind, ist es wichtig, kontrollierte Studien durchzuführen. Die Studienergebnisse sollten allerdings bei der kleinen Fallzahl mit Vorsicht interpretiert werden. Es sind weitere größere Studien zur genaueren Beurteilung des Einsatzes von medikamentösen Kombinationstherapien zur Behandlung der Bipolar-Typ-I-Störung notwendig. Klinisch sollten evidenzbasierte, leitliniengestützte Monotherapien vor Kombinationstherapien eingesetzt und soweit im Einzelfall möglichst ausgeschöpft werden.

Demographische und klinische Charakteristika von Lithium-behandelten älteren Menschen mit bipolarer Störung

Lithium ist der Goldstandard in der Behandlung der bipolaren Erkrankung, doch die Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Lithiumtherapie im höheren Lebensalter ist weiterhin unzureichend. Sicherheitsbedenken hinsichtlich einer Lithiumbehandlung im höheren Lebensalter sind ein Grund für rückläufige Verschreibungsraten und für die diesbezügliche Unterversorgung dieser Altersgruppe.

Forlenza und Kollegen (8) analysierten daher den Datensatz eines internationalen Forschungskonsortiums in Form einer Querschnittsuntersuchung (Global Ageing & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder; GAGE-BD), um demographische und klinische Charakteristika von älteren Patienten mit Bipolar-Typ-I- oder -Typ-II-Störung unter Lithiumtherapie vs. Patienten ohne Lithiumbehandlung zu beschreiben. Die Patienten waren > 50 Jahre (Durchschnittsalter insgesamt 63,5 Jahre, Lithiumgruppe 64,7 Jahre, Non-Lithiumgruppe 62,3 Jahre, 57,5 % weiblich). Insgesamt wurden die Daten von 986 Patienten (Lithiumgruppe $n = 406$, Non-Lithiumgruppe $n = 580$) ausgewertet.

Lithium-behandelte Patienten zeigten eine insgesamt geringere depressive Symptomschwere ($p = 0,004$), seltener mittel- oder schwergradige depressive Syndrome und weniger häufig ein rapid cycling ($p = 0,04$). Darüber hinaus war die Lithiumtherapie mit einem besseren Funktionsniveau und weniger kognitiven Defiziten vergesellschaftet. Zudem nahmen Lithium-behandelte Patienten seltener Antipsychotika ein ($p < 0,001$) und hatten weniger kardiovaskuläre Komorbiditäten ($p = 0,008$).

Kommentar: Zusammenfassend lässt diese Untersuchung an einer der größten Kohorten dieser Art vermuten, dass Lithium auch in dieser Altersgruppe besser vor depressiven Symptomen schützt und die Schwere depressiver Symptome lindert. Inwieweit die Lithiumtherapie direkt prokognitive und funktionsverbessernde Effekte vermittelt, ein besseres kognitives Ausgangsniveau eine Lithiumverordnung wahrscheinlicher macht oder aber die antidepressiven Wirkeffekte kognitive und funktionelle Verbesserungen bedingen, kann aufgrund des Querschnittsdesigns der Studie nicht beantwortet werden. Die Daten suggerieren außerdem, dass Lithium-behandelte Patienten in kardiovaskulärer Hinsicht gesünder sind. Ob dies auf eine geringere Antipsychotika-Exposition zurückzuführen ist oder ob Lithium eher gesünderen Patienten verordnet wird, verbleibt aufgrund des Querschnittsdesigns ebenfalls unklar. Es bedarf daher weiterer prospektiver Untersuchungen, um zu klären, ob diese günstigeren klinischen Charakteristika Lithium-behandelter, älterer Patienten Folgen oder Determinanten der Lithium-Verordnung sind.

Risikofaktoren für frühe Rückfälle nach Absetzen einer Lithium-Langzeitbehandlung

Eine Langzeitbehandlung mit psychiatrischer Medikation muss immer wieder mehr oder weniger abrupt beendet werden. Gründe dafür können medizinischer Art (z. B. Schwangerschaft) oder Nebenwirkungen bzw. anhaltendes Wohlbefinden sein. Diesem Absetzen können jedoch kurzfristige negative Absetzeffekte und auch ein Wiederauftreten der psychopathologischen Symptomatik folgen. Befunde aus der Psychose-Forschung legten kürzlich nahe, dass eine längere Behandlungsdauer vor Absetzen des Medikaments mit einem häufigeren anschließenden Wiederauftreten der Symptomatik assoziiert sein könnte. Die vorliegende Studie nimmt sich zum Ziel, diesen Befund im Kontext der bipolaren Störung und Lithiumtherapie zu untersuchen.

Hierfür untersuchten Baldessarini et al. (9) 227 Personen mit bipolarer Störung, die zuvor 3–5 Jahre mit Lithium behandelt worden waren und deren Behandlung dann verschieden schnell beendet worden war. In der untersuchten Stichprobe zeigte sich, dass das Risiko für das Wiederauftreten von manischen Symptomen durch das Absetzen der Medikation erhöht war. Ebenso war das Neuauftreten häufiger bei Absetzen aus medizinischen Gründen (im Vgl. zu elektiver Beendigung auf Wunsch der Patienten) bei einer Bipolar-Typ-I-Störung (im Vgl. zu Bipolar II), bei einer erhöhten Morbidität während der Lithiumbehandlung sowie bei einem geringeren Bildungsniveau. Es war jedoch keine Assoziation mit der Gesamtbehandlungsdauer mit Lithium vor Absetzen beobachtbar.

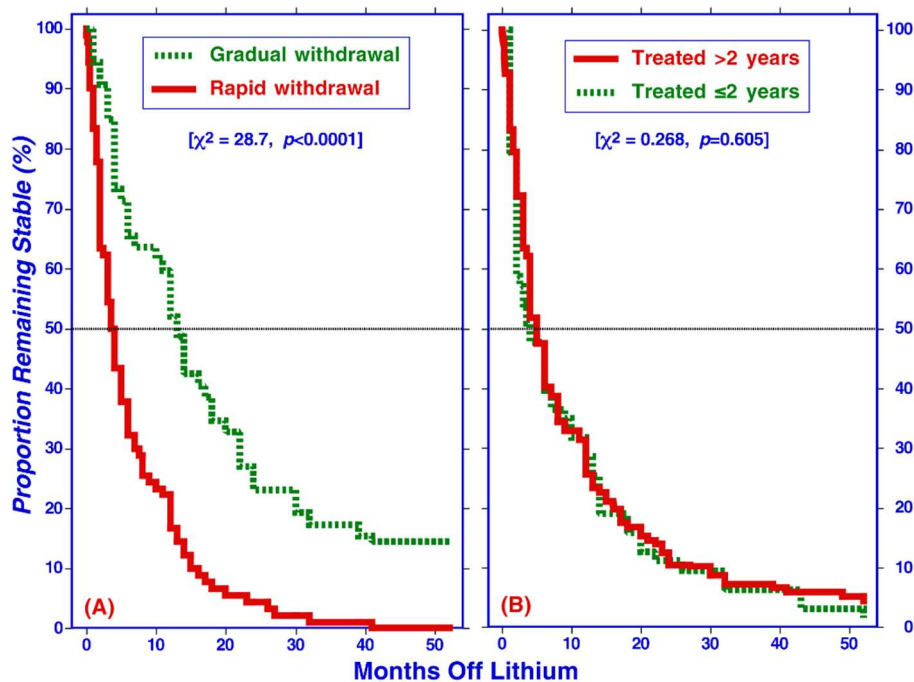


Abb. 10: Kaplan-Meier-Survival-Analyse: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Episode nach Absetzen einer Lithiumbehandlung. (A) langsames Absetzen (≥ 2 Wochen; $n = 95$) (flache Kurve) versus abruptem oder schnellem Absetzen (< 2 Wochen; $n = 105$) (steilere Kurve) (B) Auswertung getrennt nach der Dauer der Lithiumbehandlung: ≤ 2 ($n = 63$) versus > 2 Jahre ($n = 137$), dargestellt ist jeweils der prozentuale Anteil der Population, die klinisch stabil blieb nach Absetzen von Lithium. Baldessarini RJ et al., Bipolar Disord. 2022; 24(7):720–725. (9)

Kommentar: Die Befunde der Studie belegen das erhöhte Risiko für das Wiederauftreten einer bipolaren Störung nach abruptem Absetzen einer Lithium-Medikation, vor allem bei der Bipolar-Typ-I-Störung und erhöhter Morbidität während der Behandlung. Die vorliegende Studie steht jedoch in Kontrast zu kürzlich veröffentlichten Befunden bei Schizophrenie, die nahelegten, dass eine längere medikamentöse Behandlungsdauer mit häufigerem Wiederauftreten der Symptomatik nach Absetzen der Medikation assoziiert sein könnte. Entsprechend scheint eine längere Lithiumbehandlung bei bipolarer Störung das Risiko für das Wiederauftreten manischer Symptome nicht zu erhöhen. Somit ergeben sich praktische Implikationen für die Lithiumtherapie und dessen Beendigung auch mit Berücksichtigung der hier untersuchten Risikofaktoren: Geschwindigkeit des Absetzens, Absetzen aus medizinischen Gründen, erhöhte Morbidität während der Lithiumbehandlung und geringeres Bildungsniveau.

Effektivität unter naturalistischen Bedingungen wiederholter Ketamin-Infusionen bei therapieresistenter bipolarer Depression

In zahlreichen Studien konnte die schnelle antidepressive Wirksamkeit von wiederholten Gaben intravenösen Ketamins bei Major Depression (unipolare Depression) belegt werden. Bezüglich der Studienzahl und der Wirksamkeit bei bipolarer Depression ist die Studienlage bislang deutlich niedriger und weniger eindeutig. Über ein Drittel der Patienten mit bipolarer Depression sprechen nicht ausreichend auf eine herkömmliche Behandlung an. Zudem ist die bipolare Störung mit einer sehr hohen Suizidalitätsrate (15 %) verbunden und ihre medikamentösen Behandlungsoptionen weisen noch immer eine Vielzahl an unerwünschten Nebenwirkungen auf. Daher ist der Wunsch nach neuen wirksamen und nebenwirkungsarmen Therapieoptionen groß.

In der naturalistischen Beobachtungsstudie von Farhan et al. (10) wurden 66 Patienten mit therapieresistenter bipolarer Depression (Versagen zweier Therapieversuche in adäquater Dosierung und Dauer; Bipolar-Typ-I- und -II-Störung) über 2 Wochen mit 4 intravenösen Ketamingaben in subanästhetischer Dosierung (0,5–0,75 mg/kg) behandelt und mittels validierter Selbst-rating-Fragebögen auf Depressivität (Quick Inventory for Depression Symptomatology-Self Report-16, QIDS-SR₁₆), Suizidalität (QIDS-SR₁₆-Suizidalitätsitem), Angst (Generalized Anxiety Disorder-7) und das psychosoziale Funktionsniveau (Sheehan Disability Scale) untersucht. Es zeigte sich in der gesamten Stichprobe eine klinisch und statistisch signifikante Besserung aller vier Symptome; 9 Patienten (20 %) remittierten vollständig. Insgesamt waren wiederholte Gaben wirksamer als Einzelgaben. Bei drei Patienten (4,5 %) kam es nach der dritten oder vierten Ketamingabe zu hypomanen Symptomen; Manien oder Psychosen sind nicht aufgetreten. Sonstige unerwünschte Nebenwirkungen waren die bereits bekannten, wie Benommenheit, Schwindel, Verschwommensehen und Verwirrtheit, und remittierten allesamt innerhalb einer Stunde nach Infusion.

Kommentar: Zukünftig sollten insbesondere randomisierte kontrollierte Studien mit einer größeren Stichprobenzahl durchgeführt werden, um diese vielversprechenden Befunde zu bestätigen.

5 Pharmakotherapie – Nebenwirkungen

Gewichtsveränderung unter Lithium: Metaanalyse

In dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Gomes-da-Costa et al. (11) wird die aktuelle Evidenz zu Gewichtsveränderungen in der Lithiumbehandlung bei Personen mit bipolaren Störungen zusammengefasst, und es werden mögliche Wirkmechanismen diskutiert. Aus einschlägigen Datenbanken (Pubmed, Scopus, Web of Science) wurden 1.003 Publikationen extrahiert und schließlich 20 Studien in einen systematischen Review und 9 Studien in eine Metaanalyse aufgenommen. In Übereinstimmung mit dem Review ergab die Metaanalyse einen nicht signifikanten Trend zur Gewichtszunahme unter Lithium (n = 991, durchschnittlich 0,462 kg, p = 0,158), wobei eine kürzere Behandlungsdauer (≤ 12 Wochen) mit einer signifikant stärkeren Gewichtszunahme assoziiert war (p = 0,046). Der Vergleich einer Lithiumbehandlung mit Placebo ergab keine signifikanten Unterschiede (n = 230 Lithium, n = 207 Placebo, p = 0,291). Insgesamt war die Gewichtszunahme in der Gruppe mit aktiven Vergleichspräparaten sogar signifikant größer als in der Lithiumgruppe (n = 663 Lithium vs. n = 748 aktive Vergleichspräparate, durchschnittlich 1,446 kg, p = 0,007).

Der Vergleich von Lithium vs. Placebo zeigt, dass ein erhöhtes Risiko für Übergewicht durch die bipolare Störung selbst begründet sein könnte (z. B. Ernährung, Aktivität, komorbide Störungen). Dabei könnte eine signifikant stärkere Gewichtszunahme zu Behandlungsbeginn u. a. auf eine anfängliche Flüssigkeitsretention, Polypharmazie zu Studienbeginn oder auf einen häufigeren Studienabbruch von Personen mit größerer Gewichtszunahme begründet sein. Zudem waren die Ergebnisse auch stark von den jeweils untersuchten Vergleichspräparaten abhängig. In insgesamt acht Studien mit atypischen Antipsychotika (Quetiapin, Olanzapin und Risperidon) und Valproat (Präparate, für die eine erhöhte Gewichtszunahme gut belegt ist) zeigte sich eine größere Gewichtszunahme als bei Lithium. Hingegen zeigte sich in vier Studien

mit Aripiprazol, Lamotrigin und Valproinsäure kein Unterschied in der Gewichtszunahme, bzw. in drei Studien mit Venlafaxin und Lamotrigin als aktive Vergleichspräparate eine größere Gewichtszunahme bei Lithiumeinnahme.

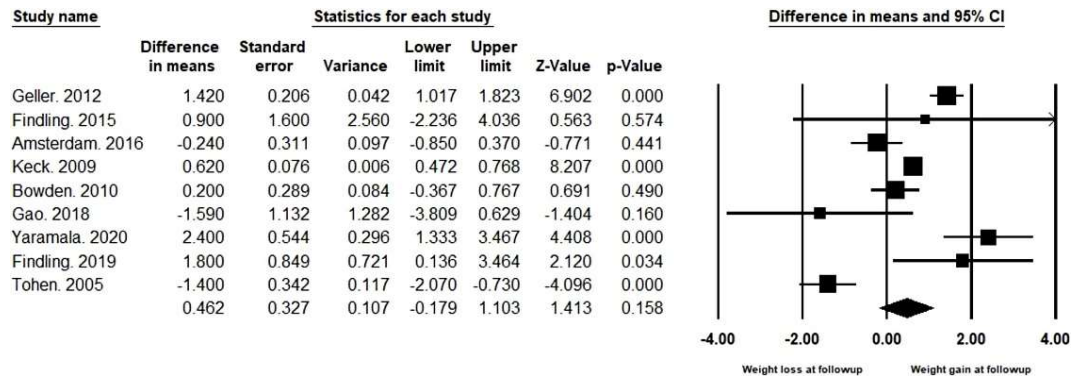


Abb. 11: Metaanalyse: Gewichtsänderung (Reduktion oder Zunahme im Follow-up) während der Lithiumtherapie. Gomes-da-Costa et al., *Neurosci Biobehav Rev.* 2022; 134:104266. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.011. (11)

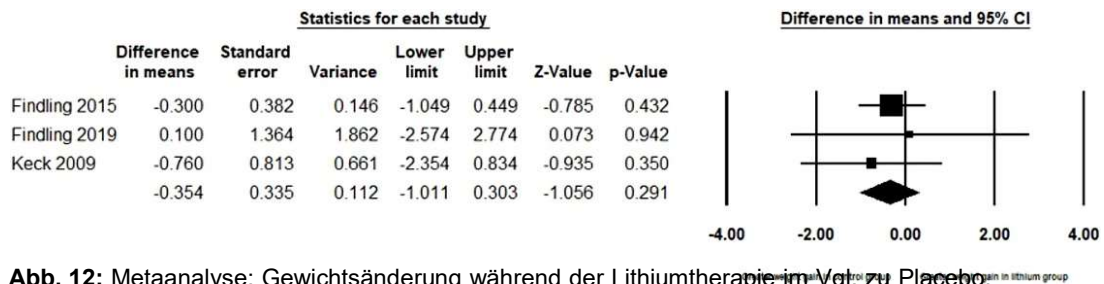


Abb. 12: Metaanalyse: Gewichtsänderung während der Lithiumtherapie im Vgl. zu Placebo. Gomes-da-Costa et al., *Neurosci Biobehav Rev.* 2022; 134:104266. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.011. (11)

Kommentar: Trotz der hohen statistischen Heterogenität der Ergebnisse und der methodischen Unterschiede waren die meisten eingeschlossenen Studien von hoher Qualität und wiesen ein geringes Risiko für Verzerrungen auf. Die Ergebnisse sprechen für eine sorgfältige Überwachung möglicher Gewichtsveränderungen bei Patienten mit bipolaren Störungen und Medikation mit Lithium oder anderen Präparaten sowie für eine Berücksichtigung von Essgewohnheiten und körperlicher Aktivitäten.

GFR-Verlauf in der Langzeitbehandlung mit Lithium

Lithium gehört als „Goldstandard“ zu den am meisten etablierten Medikamenten in der Langzeit-Behandlung von bipolaren Störungen. In vielen nationalen und internationalen Leitlinien gilt es als Medikament der ersten Wahl für eine rezidivprophylaktische Behandlung. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite des Medikaments sind regelmäßige Spiegelkontrollen im Serum der Einnehmenden notwendig. Bereits seit längerer Zeit wird über das nephrotoxische Potential von Lithium diskutiert. Dennoch wurde jenes bisher nur selten in asiatischen Populationen untersucht. Aus diesem Grund untersuchten Cho und Kollegen (12) den Effekt einer Langzeit-Lithiumtherapie auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bei koreanischen Patienten, die mit einer psychiatrischen Erkrankung diagnostiziert wurden.

Vor diesem Hintergrund betrachtete diese Studie aus Korea (12) retrospektiv 766 Patienten, die zwischen 1994 und 2020 mit Lithium (n = 242) oder dem Vergleichsmedikament Valproat (n = 524) behandelt wurden. Dabei wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die eine ICD-Diagnose zwischen F20–

33 erhielten und mindestens sechs Monate mit den entsprechenden Medikamenten behandelt wurden. Die eGFR wurde mindestens einmal zur Baseline und mindestens einmal danach in einem Abstand von mindestens 30 Tagen erhoben. Diese Daten wurden genutzt, um die Patienten hinsichtlich ihrer Nierenfunktion zu beurteilen. Die Nierenfunktion der Patienten wurde als eingeschränkt eingestuft, wenn sie das Kriterium mindestens des Stadium 2 eines chronischen Nierenversagens zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Baseline erfüllt haben ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits zur Baseline eine chronische Niereninsuffizienz (Stadium 3–5), eine andere renale Erkrankung oder eine Nierentransplantation hatten.

Cho und Kollegen stellten zunächst fest, dass die Prävalenz der Erkrankung niedriger als in zuvor durchgeführten Studien mit westlichen Populationen war. Während des Untersuchungszeitraums entwickelten zwei der mit Lithium (0,8 %) und acht der mit Valproat (1,5 %) behandelten Patienten eine chronische Niereninsuffizienz vom Stadium 3, wohingegen niemand an Stadium 4 oder 5 erkrankte. Die Autoren konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den durchschnittlichen jährlichen Änderungen der eGFR in der Lithium- und der Valproatgruppe feststellen. Auch nach 15 Jahren war kein signifikanter Unterschied der eGFR zwischen den Gruppen messbar.

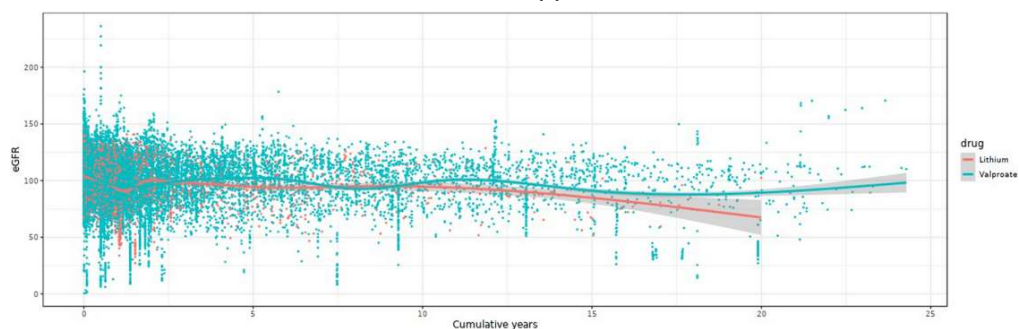


Abb. 13: Scatter-Plot der eGFR im Verlauf (Kumulative Jahre auf der X-Achse) der Therapie mit Lithium oder Valproat. Cho Y et al., Int J Bipolar Disord. 2022; 10(1):4. (12)

Kommentar: Die Autoren interpretieren die Studienergebnisse so, dass Lithium im Vergleich zu einer Therapie mit Valproat das Risiko nicht erhöhte, eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln. Daher sei Lithium mit großer Wahrscheinlichkeit sicher in der Langzeit-Therapie, sofern man die Patienten sorgfältig überwache.

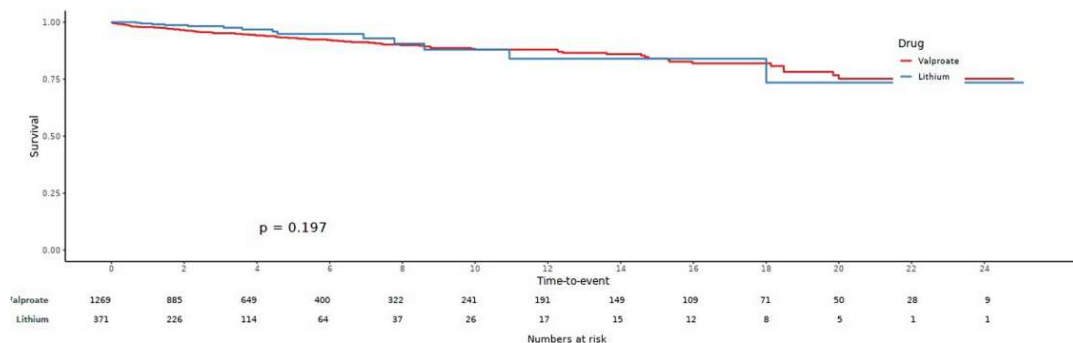


Abb. 14: Anteil der bipolaren Patienten, die unter Lithium oder Valproat eine chronische Nierenerkrankung (Stufe 3) entwickelten (Kaplan-Meier-Statistik; Stufe 3 = $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Cho Y et al., Int J Bipolar Disord. 2022; 10(1):4. (12)

Prävalenz eingeschränkter Nierenfunktion bei Langzeit-Lithiumbehandlung: systematisches Review und Metaanalyse

Trotz jahrzehntelanger Forschung herrscht noch immer keine Klarheit darüber, ob bei Patienten mit Langzeit-Lithiumbehandlung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer eingeschränkten Nierenfunktion besteht. Allerdings hat die hohe Variation in den Prävalenzschätzungen verschiedener Studien möglicherweise zu einer Unsicherheit bezüglich des Risikos bei den verschreibenden Klinikern beigetragen, sodass Lithium aufgrund eines überschätzten Risikos in der Praxis weniger Anwendung fand.

Die Autoren Schoretsanitis et al. (13) untersuchten mit dieser Metaanalyse die Prävalenz von chronischer Nierenerkrankung (CKD) bei Patienten mit Langzeit-Lithiumbehandlung. Es wurden 20 Studien (n = 25.907 Patienten) ausgewertet, in welchen die CKD-Prävalenz insgesamt 25,5 % (95 %-CI: [19,8; 32,2]) betrug. Zwei der Studien berichteten ausschließlich über ältere Patienten (> 65 Jahre); in diesen zeigte sich eine Prävalenz von insgesamt 35,6 % (n = 3.161; CI = [21,4;52,9]). Die 18 übrigen Studien, in denen ältere und jüngere Patienten gemischt waren, zeigten eine Prävalenz von 25,1 % (n = 22.746; CI = [19,1;31,3]). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (p = 0,18). Zwischen Prävalenzraten und Behandlungsdauer besteht ein signifikanter Zusammenhang (p = 0,04). Verglichen mit Patienten, die mit einem anderen Medikament als Lithium behandelt wurden, lag das Risiko einer eingeschränkten Nierenfunktion für die Lithium-Patienten bei 2,09 % (95 %-CI = [1,24; 3,51]; p = 0,005).

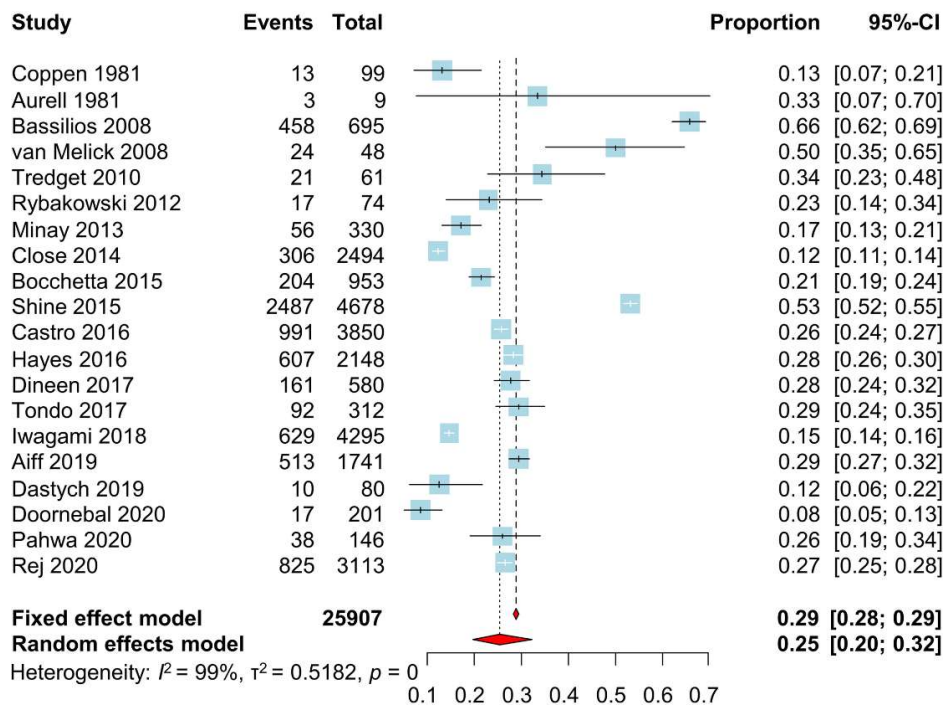


Abb. 15: Anteil der Patienten mit Lithium-Langzeitbehandlung, die eine beeinträchtigte Nierenfunktion haben. Schoretsanitis G et al., Bipolar Disord. 2022; 24:264–274. (13)

Kommentar: Die Ergebnisse dieser Metaanalyse deuten darauf hin, dass ein Viertel der Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Lithium erhalten, eine chronische Nierenerkrankung entwickeln könnten. Bei Patienten älter als 65 kann dieser Anteil auf ein Drittel steigen. Das Risiko einer CKD erhöht sich im Vergleich zu Patienten ohne Lithiumbehandlung um das Zweifache. Die Autoren schlagen vor, eine umfassende Gefährdungsbeurteilung für Lithium-Langzeitbehandlung hinsichtlich Alter, Behandlungsdauer und kardiovaskuläre Komorbiditäten in klinische Leitlinien aufzunehmen, um Klinikern die Entscheidung für

oder gegen eine Lithiumbehandlung bei Patienten mit bipolarer oder anderer affektiver Störung zu erleichtern.

Nierenfunktion bei Patienten mit bipolarer Störung mit und ohne Lithiumbehandlung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung

Die langfristige Lithiumbehandlung von Patienten mit bipolaren Störungen ist bekanntermaßen mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz vergesellschaftet. In Kohortenstudien wurde bei einem Viertel der langfristig mit Lithium behandelten bipolaren Patienten eine chronische Niereninsuffizienz beobachtet, wobei sich die Progressionsrate der Nierenfunktionseinschränkung bei fortgesetzter vs. beendeter Lithiumtherapie nicht unterschied. Das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz bei langfristig mit Lithium behandelten Patienten mit bipolarer Erkrankung wird auch durch Komorbiditäten in relevantem Ausmaß beeinflusst.

Bei der Publikation von Fransson et al. (14) handelt es sich um eine repräsentative Querschnitt-Kohortenstudie mit Daten aus zwei verschiedenen Studien in Schweden. Untersucht wurden 785 bzw. 1.549 Menschen mit bipolarer Störung (Durchschnittsalter ca. 50 Jahre). Hauptparameter der Untersuchung war der eGFR (estimated glomerular filtration rate)-Wert. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nahmen die eGFR-Werte erst stärker ab, wenn die Lithiumbehandlung länger als 10 Jahre andauerte. Das zeitgleiche Vorhandensein anderer somatischer Erkrankungen (u. a. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) beeinflusste die Trajektorien der sich entwickelten Niereninsuffizienz deutlich.

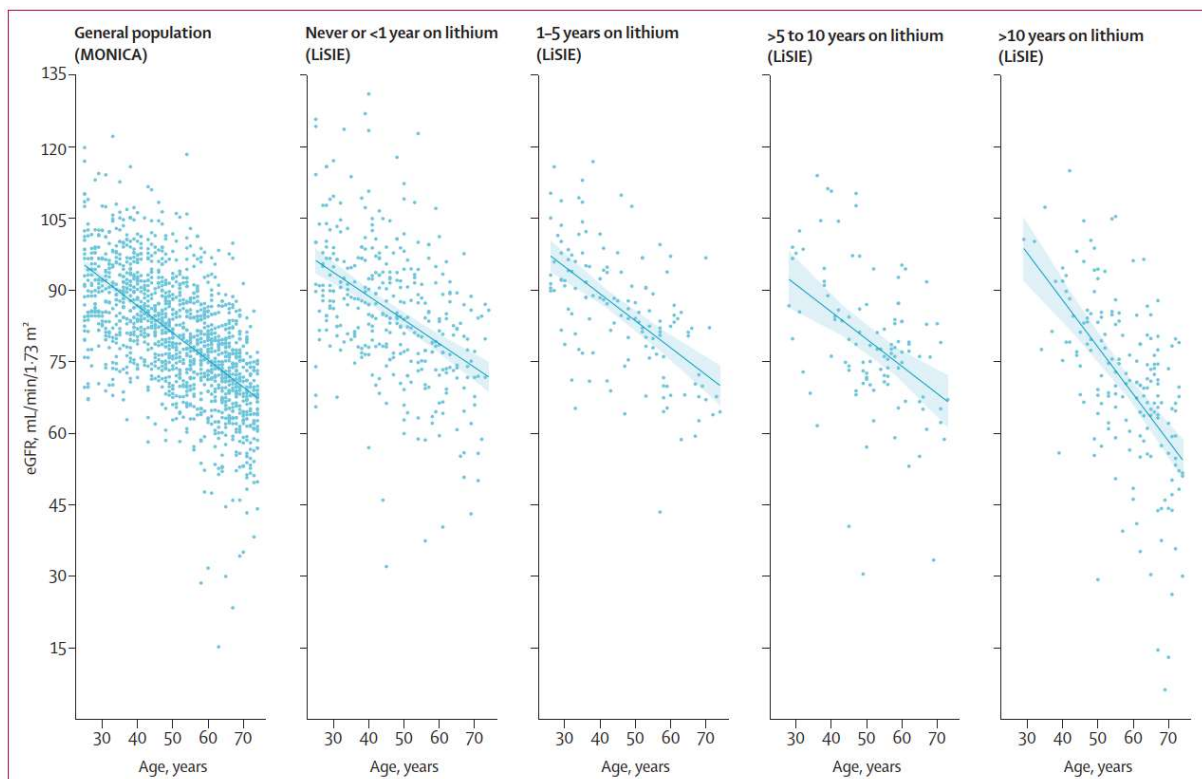


Abb. 16: Abfall der Nierenfunktion (eGFR) in der Allgemeinbevölkerung (linkes Panel) im Vergleich zu Populationen mit bipolarer oder schizoaffektiver Störung. Fransson F et al., *Lancet Psychiatry*. 2022; 9:804–814. (14)

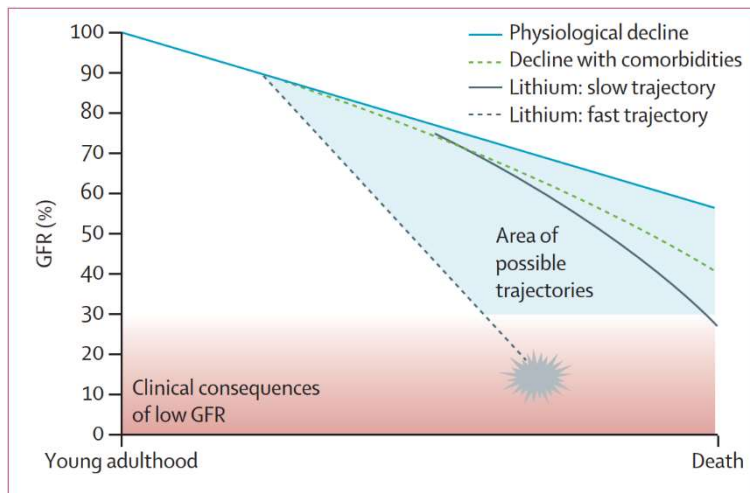


Abb. 17: Schematisches Schaubild zum Verlauf der Nierenfunktion: physiologisch und unter Lithiumbehandlung, mit bzw. ohne Komorbiditäten. Fransson F et al., *Lancet Psychiatry*. 2022; 9:804–814. (14)

Kommentar: Ein deutlicher Abfall der eGFR-Werte ist unter Lithium-Langzeitbehandlung möglich, aber die Trajektorien der Nierenfunktionswerte zeigen eine erhebliche Varianz. Häufige Komorbiditäten (wie z. B. Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie) sollten konsequent behandelt werden, um den Verlauf eines eGFR-Abfalls günstig zu beeinflussen. Vor diesem Hintergrund sollte das Absetzen von Lithium nach Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz insbesondere bei gutem Therapieansprechen erst nach ausführlicher Risiko-Nutzen-Abwägung sowie nach Prüfung von Komorbiditäten, Begleitmedikation und Risikofaktoren erfolgen. Bei Patienten mit einem sehr raschen eGFR-Abfall empfehlen die Autoren ein Absetzen von Lithium, um die Verschlechterung einer Nephropathie zu verhindern.

Veränderung der Nierenfunktion nach Absetzen einer Lithium-Langzeitbehandlung

Lithium bleibt der Goldstandard in der Phasenprophylaxe für Menschen mit bipolaren Störungen. Ein limitierender Faktor der Dauermedikation mit Lithium ist bekanntermaßen die mögliche Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. Bisherige Studienergebnisse liefern uneinheitliche Ergebnisse darüber, inwiefern sich die Nierenfunktion nach dem Absetzen von Lithium verändert bzw. regeneriert. Um dieser Frage weiter auf den Grund zu gehen, führten Hoekstra und Kollegen (15) eine retrospektive Studie durch. Hierfür wurden in einer niederländischen Datenbank 43 Patienten identifiziert, bei denen im Beobachtungszeitraum eine Lithiumtherapie beendet wurde und für die ausreichend Daten über die Nierenfunktion (operationalisiert durch die eGFR) vor und nach Beendigung der Lithiumtherapie vorlagen. Nach Beendigung der Lithiumtherapie war bei 29 (67 %) der Patienten ein Anstieg der eGFR zu verzeichnen, bei acht (19 %) ein Abfall, der allerdings weniger steil war als unter Lithium, und bei sechs (14 %) ein Abfall mit gleicher oder größerer Geschwindigkeit als vor dem Absetzen von Lithium. Durchschnittlich stieg die eGFR nach dem Absetzen von Lithium pro Jahr um 2,0 ml/min im Vergleich zu der Zeit während der Therapie an; dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,016$).

Eine Subgruppenanalyse der 13 Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² zum Zeitpunkt des Absetzens (entsprechend einer chronische Niereninsuffizienz \geq Stadium 3) zeigte, dass bei sieben von ihnen die eGFR nach dem Ende der Lithiumtherapie wieder anstieg, während sie bei den sechs anderen weiter

abfiel. Bei fünf dieser sechs Patienten verlangsamte sich der Abfall allerdings im Vergleich zu der Kurve vor dem Absetzen von Lithium. Die Patienten, bei denen sich die Nierenfunktion trotz Absetzen von Lithium weiter verschlechterte, wiesen eine signifikant niedrigere eGFR zum Zeitpunkt des Absetzens auf als die, deren Nierenfunktion sich nach dem Absetzen wieder besserte (32 ml/min vs. 46 ml/min, $p = 0,04$).

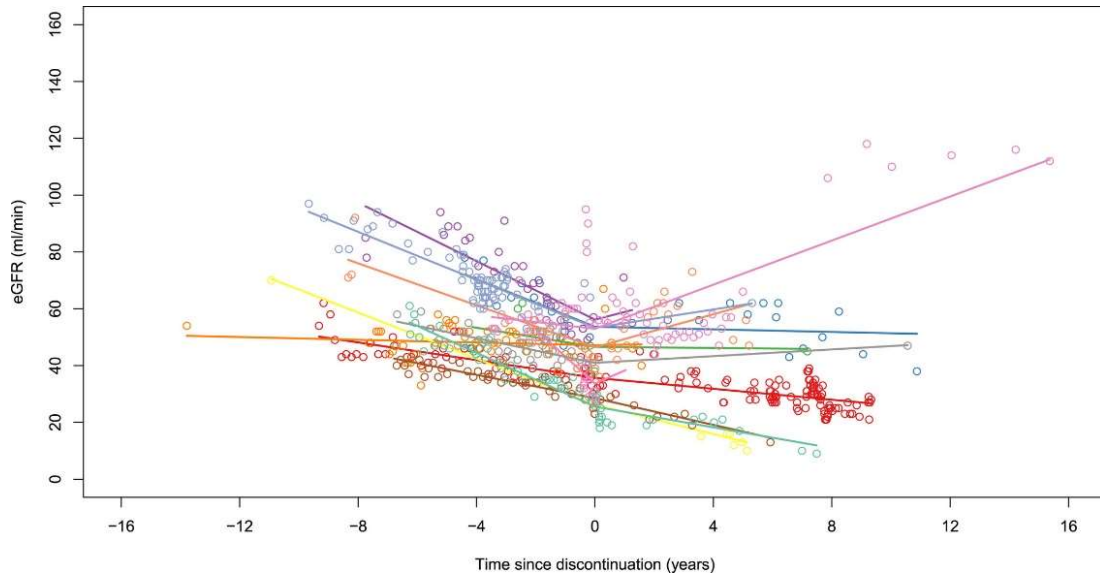


Abb. 18: Die eGFR ist von 13 Patienten gezeigt, deren Werte zum Zeitpunkt der Beendigung der Lithiumgabe (T_0) unter 60 ml/min/1,73 m² lagen. Hoekstra R et al., Bipolar Disord. 2022 24:667–670. (15)

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern aus den Ergebnissen, dass es, analog zu den Aussagen von einigen vorangegangenen Studien, eine Schwelle (ca. bei eGFR < 40 ml/min) geben könnte, unterhalb derer das Absetzen von Lithium keinen positiven Effekt auf die Nierenfunktion hat. Bei Personen mit höherer glomerulärer Filtrationsrate führe das Absetzen von Lithium jedoch meist zu einer Verbesserung der eGFR oder zumindest zu einer Verlangsamung der Nierenfunktionsverschlechterung.

Bedeutung von Komorbiditäten und gleichzeitig verordneter Medikamente zur Bewertung der Nierenfunktion bei Lithiumtherapie

In einem ausführlichen Kommentar beschäftigt sich der japanische Autor Terao (16) mit den Publikationen zur Nierenfunktion bei Lithiumtherapie von Hoekstra et al. (15) und Schoretsantis et al. (13) sowie weiteren aktuellen Publikationen zu dieser Problematik. In seiner Analyse der Daten kommt er zu dem Schluss, dass andere Faktoren als die Lithiumbehandlung zur Verschlechterung der renalen Clearance beitragen. Hier nennt er insbesondere Diabetes mellitus Typ 2, Gebrauch von Benzodiazepinen, kardiovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie, Hypothyreose, Albuminurie und renale Mikrozysten. Anhand der Daten folgert er, dass diese Faktoren zur Lithium-induzierten Nephropathie beitragen, aber auch unabhängig davon zu einer Verschlechterung der renalen Funktionen führen können.

Kommentar: Die Analyse legt nahe, dass verschiedene endokrine und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Benzodiazepine das Risiko für eine Lithium-induzierte Nephropathie erhöhen. Entsprechend sollten diese komorbiden Faktoren bei Patienten mit Lithium-Langzeitbehandlung konsequent erfasst und behandelt werden.

Lithium: Balance von mentaler und renaler Gesundheit

In einem weiteren Kommentar zum Risiko von Nephropathien unter Lithium-Langzeitbehandlung bringen die Autoren Strawbridge und Young (17) in die Diskussion ein, dass es Hinweise darauf gibt, dass für einige potenzielle Indikationen der Lithiumtherapie (z. B. Risikoreduktion dementieller Erkrankungen, neuroprotektive Effekte) möglicherweise niedrigere Lithium-Dosierungen nötig sind, als die klassischen Werte für die Prophylaxe bipolarer Störungen (0,6–0,8 mmol/L). Es wird vermutet, dass sehr viel niedrigere Lithium-Dosierungen weniger nephrotoxisch sind. Die Autoren erwähnen in ihrem Beitrag auch, dass in jüngerer Zeit das frei verkäufliche Lithiumorotat an Popularität gewonnen hat, das in wesentlich niedrigerer Dosierung als die klassischen Lithiumcarbonat-Präparate Anwendung findet. Allerdings gibt es außer sporadischen Publikationen keine ausreichend solide wissenschaftliche Basis, um die Formulierung Lithiumorotat heute zu empfehlen. Hersteller bewerben das Produkt mit vagen Aussagen wie „unterstützt die Gesundheit von Gehirn und Nervensystem; fördert gesunde Stimmung, Gedächtnis und kognitive Funktionen“.

Kommentar: Niedrigere Lithium-Dosierungen wirken sich vermutlich positiv auf das Risiko von Nephropathien unter Lithium aus; allerdings reduziert dies auch deutlich in den meisten Fällen den Rückfallschutz in der Langzeittherapie. Im Handel frei verkäufliches, niedrig dosiertes Lithiumorotat kann aktuell aufgrund sporadischer Publikationen ohne ausreichende solide wissenschaftliche Basis nicht für Menschen mit bipolaren Störungen empfohlen werden.

6 Funktionelle Störungen und Psychotherapie

Prädiktoren funktioneller Einschränkung bei bipolarer Störung: Ergebnisse von 13 Kohortenstudien aus 7 Ländern

Es ist bekannt, dass Personen mit bipolarer Störung von deutlichen Funktionseinschränkungen betroffen sind, welche selbst in euthymen Phasen auftreten können. Der vorliegende Artikel von Burdick et al. (18) beschäftigt sich mit möglichen demographischen, kognitiven und klinischen Einflussfaktoren auf die psychosoziale Funktionseinschränkung von Personen mit bipolarer Störung. Dabei wurden 13 Kohorten aus 7 Ländern mit einer Gesamtstichprobe von $n = 5.882$ Personen mit bipolarer Störung untersucht. Mittels logistischer Regressionen wurde der Einfluss der Prädiktoren auf die abhängige Variable „hohe vs. niedrige Funktionalität“ analysiert. Zusammenfassend zeigte sich ein hohes Ausmaß an Funktionseinschränkung (zwischen 41 % und 75 %) bei Personen mit bipolarer Störung. Ein niedrigeres Funktionsniveau war mit depressiven Symptomen in 10 von 12 Kohorten assoziiert. Ein geringeres Bildungsniveau, eine höhere Anzahl an vorangegangenen affektiven Episoden, das Vorhandensein einer komorbiden Substanzgebrauchsstörung sowie eine höhere Anzahl an psychopharmakologischen Medikamenten waren ebenso mit geringerem Funktionsniveau assoziiert.

Kommentar: Der Artikel beschäftigte sich mit relevanten Einflussfaktoren, welche mit einer geringeren Funktionseinschränkung assoziiert werden. Der Artikel konnte einen wichtigen Beitrag dazu liefern, welche Faktoren zu Funktionseinschränkungen führen und damit einer Genesung entgegenstehen.

Darüber hinaus werden jedoch auch Kenntnisse über Faktoren, die dazu führen, dass Betroffene erfolgreich mit der Erkrankung leben können, benötigt. Die Autoren argumentieren, dass eine weltweit angelegte, longitudinale Studie sinnvoll wäre, um Barrieren der Genesung von Betroffenen mit bipolarer Störung besser erfassen zu können. Insbesondere werden durch die Autoren große Stichproben, standardisierte Messungen sowie Langzeit- und Mehrfachbeobachtungen in Form von klinischen, kognitiven und funktionellen Messungen gefordert.

Kognitive Verhaltenstherapie und Psychoedukation in der Gruppe zur Symptomkontrolle und Rückfallprävention: Metaanalyse

Ziel dieser Metaanalyse von Tan et al. (19) war es, die Behandlungsergebnisse von Patienten zu bewerten, die mit kognitiver Verhaltenstherapie in der Gruppe (GCBT) oder Gruppenpsychoedukation (GPE) als Ergänzung zur Pharmakotherapie behandelt wurden.

Hierfür wurde eine systematische Suche in PubMed, EMBASE, PsycINFO und CENTRAL von Beginn an bis zum 1. März 2022 durchgeführt. Infrage kamen randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), in denen GCBT/GPE bei Erwachsenen mit bipolarer Störung (entweder Typ I oder II) mit Kontrollen (Behandlung wie üblich/Individualtherapie) verglichen wurde. Die Outcomes waren Rückfallraten depressiver oder manischer Episoden und die Kontrolle depressiver und manischer Symptome nach der Intervention. Zur Bewertung der Rückfallquoten wurde das Gesamt-Wahrscheinlichkeitsverhältnis (overall Odds-Ratio) verwendet. Die Standardmittelwertunterschiede wurden unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten für die Kontrolle der depressiven und manischen Symptome gepoolt.

25 Volltextartikel wurden von zwei Mitgliedern unabhängig voneinander bewertet, wobei 11 Studien in diese Metaanalyse aufgenommen wurden. Die Zuordnung der Teilnehmer erfolgte nach dem Zufallsprinzip in eine Gruppentherapie (GCBT/GPE; n = 601) und eine Kontrollgruppe (n = 590). GPE reduzierte die Rückfallraten nach der Intervention signifikant mit einer Odds-Ratio von 0,43 (95 %-CI = 0,28 bis 0,62, p < 0,0001) (I² = 41 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe, aber es wurden keine signifikanten Ergebnisse für GPE bei der Kontrolle depressiver oder manischer Symptome gefunden. Für GCBT wurden für alle Outcomes keine signifikanten Ergebnisse gefunden.

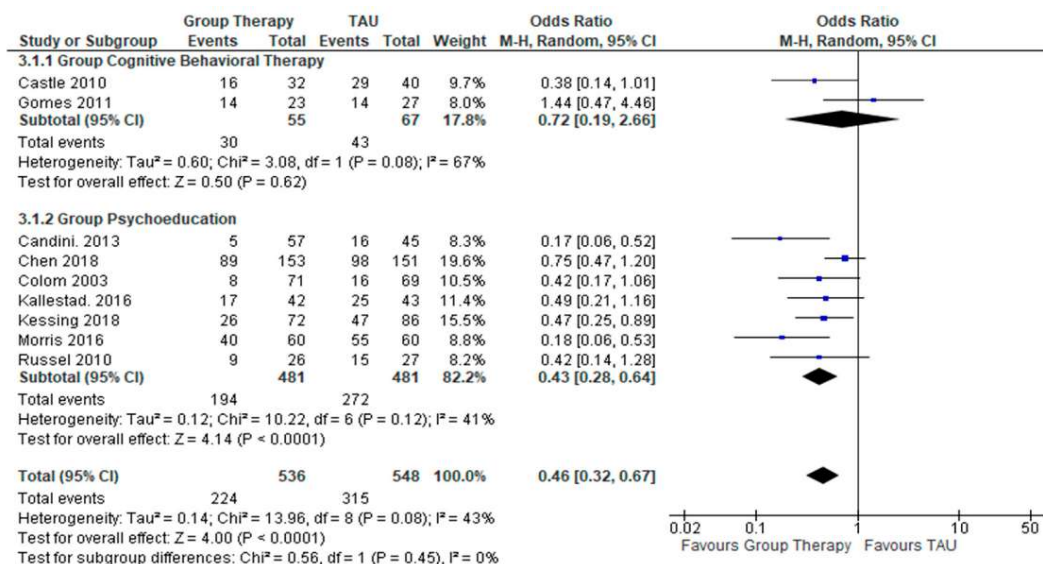


Abb. 19: Metanalyse (Forest-Plots): Gruppentherapie vs. Kontrollbedingung (TAU). Tan MK et al., Healthcare (Basel). 2022; 10(11):2288. doi: 10.3390/healthcare10112288. (19)

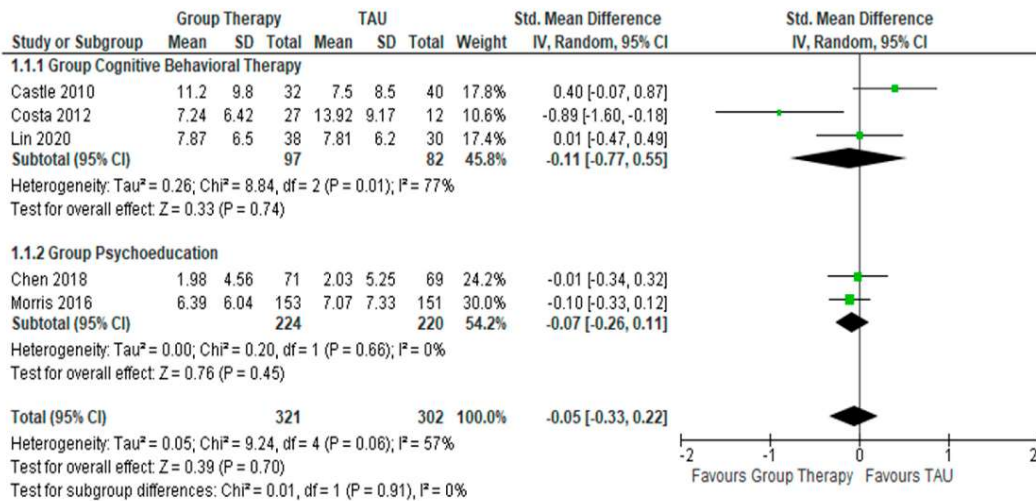


Abb. 20: Metanalyse (Forest-Plots): Reduktion der depressiven Symptomatik von Gruppentherapie vs. Kontrollbedingung (TAU). Tan MK et al., Healthcare (Basel). 2022; 10(11):2288. doi: 10.3390/healthcare10112288. (19)

Kommentar: Diese Metaanalyse liefert Hinweise darauf, dass die Gruppenpsychoedukation eine wirksame Behandlung als Ergänzung zur üblichen Behandlung sein könnte, um die Rückfallraten von Patienten mit bipolarer Störung zu verringern.

Adjuvante Psychotherapie bei bipolarer Störung: Systematisches Review und komponentenbasierte Netzwerk-Metaanalyse

Verschiedene psychotherapeutische Interventionen wurden bereits als Ergänzung zur Pharmakotherapie bei Patienten mit bipolarer Störung evaluiert, jedoch wurde bisher kaum deren Wirksamkeit verglichen. Anhand einer systematischen Übersichtsarbeit und einer Netzwerk-Metaanalyse (NMA) untersuchen Miklowitz et al. (20) den Zusammenhang zwischen manualisierten, die Pharmakotherapie ergänzenden Psychotherapien und der Verringerung von Rezidiven sowie einer Symptomstabilisierung, und zweitens die Ergebnisse verschiedener Therapiekomponenten.

Hierzu wurden relevante bibliografische Datenbanken (MEDLINE, PsychInfo, Cochrane Library of Systematic Reviews) sowie Studienregister bis 01.06.2019 nach randomisierten klinischen Studien (RCTs) zu Psychotherapie bei bipolaren Störungen durchsucht. Aus 3.255 Abstracts konnten 39 RCTs identifiziert werden, die eine kombinierte Behandlung aus Pharmakotherapie und manualisierter Psychotherapie (kognitive Verhaltenstherapie (KVT), Familien/Conjoint-Therapie, Interpersonelle und soziale Rhythmustherapie (IPSRT) oder Psychoedukation in Standardlänge (≥ 6 Gruppen-/Einzelsitzungen)) mit einer Behandlung aus Pharmakotherapie und einer Kontrollintervention (Supportive Therapie, kurze Psychoedukation (≤ 3 Sitzungen) oder Standardbehandlung (TAU)) verglichen. Einbezogen wurden 3.863 Patienten (60,8 % Frauen; mittleres Alter 36,5 Jahre). Rezidive und Behandlungsakzeptanz (Studienabbruch) wurden anhand von Odds-Ratios (OR) verglichen. Für den Schweregrad depressiver/manischer Symptome wurden die Daten gepoolt und anhand standardisierter Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungen verglichen. In NMAs wurde die inkrementelle Wirksamkeit von 13 Therapiekomponenten (Strategien, Techniken, Settings) untersucht.

Das Ergebnis aus 20 verwertbaren Studien zu wiederkehrenden Erkrankungs-episoden zeigt, dass manualisierte Interventionen mit niedrigeren Rezidivraten assoziiert sind als die Kontrollbehandlungen (OR, 0,56; 95 %-CI, 0,43–0,74). Psychoedukation mit angeleitetem Üben von Krankheitsmanagement-Techniken ist insbesondere im Familien- oder Gruppenformat, im Vergleich zum Einzelsetting, ebenfalls mit einer Rezidivminderung verbunden (OR, 0,12; 95 %-CI, 0,02–0,94). Daten aus 21 Studien wiesen darauf hin, dass KVT (SMD, -0,32; 95 %-CI, -0,64 bis -0,01) sowie, mit geringerer Sicherheit, Familien/Conjoint-Therapie (SMD, -0,46; 95 %-CI, -1,01 bis 0,08) und IPSRT (SMD, -0,46; 95 %-CI, -1,07 bis 0,15) im Vergleich zu TAU mit einer Stabilisierung der depressiven Symptome zusammenhängen. Eine höhere Studienverbleibsrate war mit Familien/Conjoint-Therapie (OR, 0,46; 95 %-CI, 0,26–0,82) und kurzer Psychoedukation (OR, 0,44; 95 %-CI, 0,23–0,85) assoziiert, im Vergleich zur Standard-Psychoedukation.

Die vorliegende Studie zeigt, dass Pharmakotherapie in Kombination mit einer ergänzenden manualisierten Psychotherapie mit einer wirksameren Verringerung neuer Krankheitsepisoden assoziiert ist als eine Pharmakotherapie mit TAU. Interventionen können effektiver sein, wenn sie das aktive Krankheitsmanagement beinhalten sowie im Familien-/Gruppenformat durchgeführt werden. Die Aussagekraft der Daten ist durch die Heterogenität in Populationen, Behandlungsdauern und Zeiträumen der Nachbeobachtung limitiert.

Kommentar: Die Studie weist auf die Wirksamkeit evidenzbasierter psychotherapeutischer Interventionen ergänzend zu pharmakologischer Behandlung von bipolaren Störungen hin und spiegelt damit die Empfehlungen diverser (inter)nationaler Leitlinien wider. Eine systematische und fundierte Untersuchung darüber, ob Pharmakotherapie-Schemata vereinfacht werden können (ohne Wirksamkeitsverlust), wenn sie mit spezifischen psychotherapeutischen Interventionen kombiniert werden, ist notwendig. Hierbei müssen die heterogenen Krankheitsbilder und -verläufe Berücksichtigung finden und der Einsatz von Frühinterventionen diskutiert werden.

NICE Leitlinie (UK): Stellenwert der psychodynamischen Kurzzeit-Psychotherapie zur Depressionstherapie

Es gibt bekanntlich eine Reihe unterschiedlicher Therapien zur Behandlung depressiver Episoden, sowohl bei der unipolar depressiven als auch der bipolaren Störung. Die Spannweite reicht von antidepressiver Pharmakotherapie mit Antidepressiva, über Sporttherapie bis hin zu verschiedenen Formen der Psychotherapie und Selbsthilfetherapie.

Die australischen Leitlinienautoren Malhi et al. (21) haben zwei aktuelle Evidenzbasierte Leitlinien (NICE, UK, und Leitlinie aus Australien) herangezogen, um darzulegen, welche dieser Therapieformen bei welchem Schweregrad der depressiven Episoden den höchsten Evidenzgrad zur Wirksamkeit aufweist. In der Abbildung 21 ist am Beispiel der NICE-Leitlinie dargestellt zum einen das Ranking von 1–10 für leichtere Depressionen (Y-Achse), und auf der X-Achse entsprechend bei schwereren Episoden. Der Regenbogenartige Streifen separiert die Gruppe der Formen mit höchstem Ranking (#1–5) von denen mit niedrigem Ranking (#6–10). In der Zusammenschau kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass der Schweregrad der Depression einen erheblichen Einfluss darauf hat, welchen Platz ein Therapieverfahren im Ranking einnimmt. Bei schwerer Depression werden am höchsten bewertet (in absteigender Reihenfolge): kognitiv-behaviorale Therapie (CBT) in Kombination mit Antidepressiva; CBT alleine, Verhaltens-Aktivierungs-Therapie (BA), Antide-

pressiva alleine. Bei leichteren Episoden werden gruppentherapeutische Verfahren und „geführte“ Selbsthilfegruppen besonders hoch bewertet. Bei beiden Schweregraden wird die dynamische Kurzzeit-Psychotherapie relativ niedrig eingestuft, da die Wirksamkeitsevidenz offenbar nicht vorhanden ist.

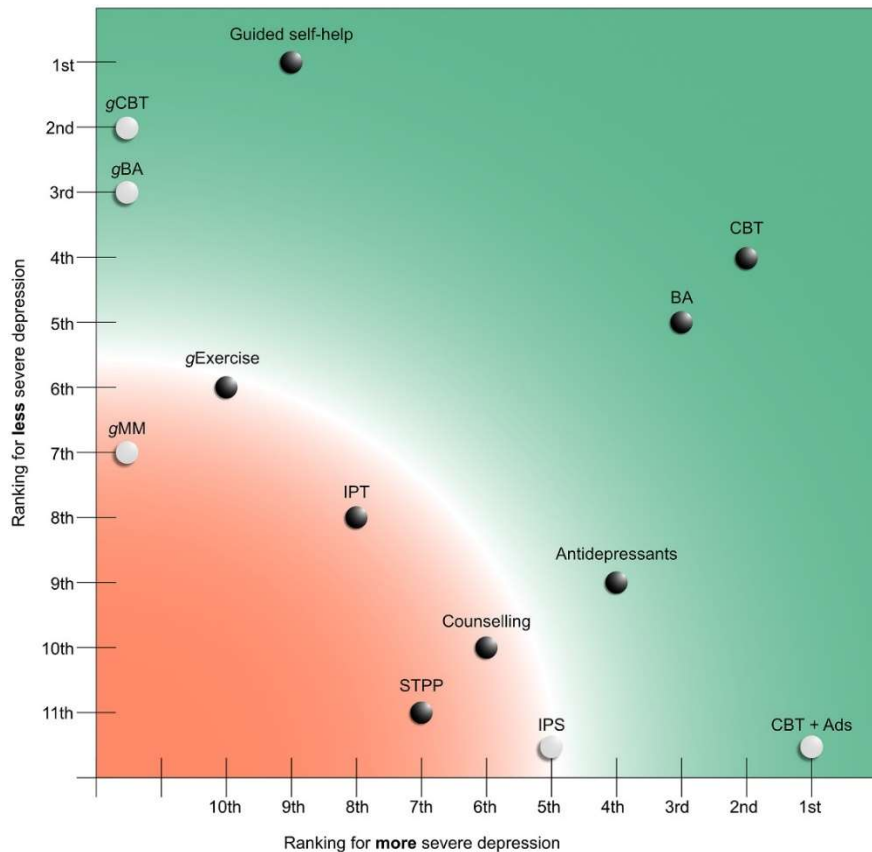


Abb. 21: Wirksamkeitsbewertung (Ranking) für leichtere und schwere Depressionen (NICE Leitlinie, UK). Abkürzungen (engl.): CBT = cognitive behavioural therapy, BA = behavioural activation therapy, IPT = interpersonal therapy, STPP = short-term psychodynamic psychotherapy, IPS = individual problem-solving, Ads = antidepressants, MM = mindfulness and meditation, g = indicates group therapy. Malhi GS et al., Bipolar Disord. 2022; 24:467–471. (21)

Kommentar: Wie in anderen Leitlinien bereits dargestellt, bewertet die aktuelle NICE Leitlinie (UK) sowie die australische Leitlinie die kognitiv-behaviorale Therapie (CBT) in Kombination mit Antidepressiva als die wirksamste Therapieform der majoren Depression, und zwar unabhängig vom Schweregrad der Episode. Die australische Leitlinie bewertet diese Einstufung explizit sowohl für unipolare als auch bipolare Depressionen.

7 Literatur

1. Fico G, Oliva V, De Prisco M, Giménez-Palomo A, Sagué-Vilavella M, Gomes-da-Costa S, Garriga M, Solé E, Valentí M, Fanelli G, Serretti A, Fornaro M, Carvalho AF, Vieta E, Murru A (2022) The U-shaped relationship between parental age and the risk of bipolar disorder in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 60:55–75. doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.05.004.
2. Goldstein TR, Merranko J, Hafeman D, Gill MK, Liao F, Sewall C, Hower H, Weinstock L, Yen S, Goldstein B, Keller M, Strober M, Ryan N, Birmaher B (2022) A risk calculator to predict suicide attempts among individuals with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 24(7):749–757. doi: 10.1111/bdi.13250.
3. Roberts G, Perry A, Ridgway K, Leung V, Campbell M, Lenroot R, Mitchell PB, Breakspear M (2022) Longitudinal Changes in Structural Connectivity in Young People at High Genetic Risk for Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 179(5):350–361. doi: 10.1176/appi.ajp.21010047.
4. Salagre E, Rohde C, Vieta E, Østergaard SD (2022) Electroconvulsive therapy following incident bipolar disorder: When, how, and for whom? *Bipolar Disord* 24(8):817–825. doi: 10.1111/bdi.13254.
5. Zhang L, Zhang H, Lv LX, Tan Q, Xu X, Hu J, Zi L, Cooper J, Phansalkar A, Wang G (2022) A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of lamotrigine in the maintenance treatment of Chinese adult patients with bipolar I disorder. *Int J Bipolar Disord* 10(1):20. doi: 10.1186/s40345-022-00266-4.
6. Maruki T, Utsumi T, Takeshima M, Fujiwara Y, Matsui M, Aoki Y, Toda H, Watanabe N, Watanabe K, Takaesu Y (2022) Efficacy and safety of adjunctive therapy to lamotrigine, lithium, or valproate monotherapy in bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Bipolar Disord* 10(1):24. doi: 10.1186/s40345-022-00271-7.
7. Cosgrove VE, Allende S, Gwizdowski I, Grace Fischer E, Ostacher M, Suppes T (2022) A pilot trial of quetiapine, lithium, or placebo added to divalproex sodium for hypomanic or manic episodes in ambulatory adults with bipolar I disorder. *Int J Bipolar Disord* 10(1):7. doi: 10.1186/s40345-022-00252-w.
8. Forlenza OV, Hajek T, Almeida OP, Beunders AJM, Blumberg HP, Briggs FBS, De-Paula VJR, Dols A, Eyster LT, Forester BP, Gildengers A, Jimenez E, Korten NCM, Lafer B, McWhinney SR, Mulsant B, Rej S, Sarna K, Schouws S, Sutherland A, Tsai S, Vieta E, Yala J, Sajatovic M; GAGE-BD initiative (2022) Demographic and clinical characteristics of lithium-treated older adults with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 146(5):442–455. doi: 10.1111/acps.13474.
9. Baldessarini RJ, Pinna M, Contu M, Vázquez GH, Tondo L (2022) Risk factors for early recurrence after discontinuing lithium in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 24(7):720–725. doi: 10.1111/bdi.13206.
10. Fancy F, Rodrigues NB, Di Vincenzo JD, Chau EH, Sethi R, Husain MI, Gill H, Tabassum A, McKenzie A, Phan L, McIntyre RS, Rosenblat JD (2022) Real World Effectiveness of Repeated Ketamine Infusions for Treatment Resistant Bipolar Depression. *Bipolar Disord*. doi: 10.1111/bdi.13284.
11. Gomes-da-Costa S, Marx W, Corponi F, Anmella G, Murru A, Pons-Cabrera MT, Giménez-Palomo A, Gutiérrez-Arango F, Llach CD, Fico G, Kotzalidis GD, Verdolini N, Valentí M, Berk M, Vieta E, Pacchiarotti I (2022) Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 134:104266. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.011.
12. Cho Y, Lee D, Baek JH, Hong KS (2022) Estimated glomerular filtration rate in Korean patients exposed to long-term lithium maintenance therapy. *Int J Bipolar Disord* 10(1):4. doi: 10.1186/s40345-022-00249-5.
13. Schoretsanitis G, de Filippis R, Brady BM, Homan P, Suppes T, Kane JM (2022) Prevalence of impaired kidney function in patients with long-term lithium treatment: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 24(3):264–274. doi: 10.1111/bdi.13154.
14. Fransson F, Werneke U, Harju V, Öhlund L, de Man Lapidoth J, Jonsson PA, Stegmayr B, Renberg ES, Ott M (2022) Kidney function in patients with bipolar disorder with and without lithium treatment compared with the general population in northern Sweden: results from the LiSIE and MONICA cohorts. *Lancet Psychiatry* 9(10):804–814. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00265-6.
15. Hoekstra R, Lekkerkerker MN, Kuijper TM, Bosch TM, van Alphen AM (2022) Renal function after withdrawal of lithium. *Bipolar Disord* 24(6):667–670. doi: 10.1111/bdi.13178.
16. Terao T (2022) The importance of comorbidities and concurrent drugs for assessing renal function of lithium treated patients. *Bipolar Disord* 24(2):209–210. doi: 10.1111/bdi.13186.
17. Strawbridge R, Young AH (2022) Lithium: balancing mental and renal health. *Lancet Psychiatry* (10):760–761. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00308-X.
18. Burdick KE, Millett CE, Yocum AK, Altimus CM, Andreassen OA, Aubin V, Belzeaux R, Berk M, Biernacka JM, Blumberg HP, Cleare AJ, Diaz-Byrd C, Dubertret C, Etain B, Eyster LT, Forester BP, Fullerton JM, Frye MA, Gard S, Godin O, Haffen E, Klaus F, Lagerberg TV, Leboyer M, Martínez-Aran A, McElroy S, Mitchell PB, Olie E, Olorunfemi P, Passerieux C, Peters AT, Pham DL, Polosan M, Potter JR, Sajatovic M, Samalin L, Schwan R, Shanahan M, Solé B, Strawbridge R, Stuart AL, Torres I, Ueland T, Vieta E, Williams LJ, Wrobel AL, Yatham LN, Young AH, Nierenberg AA, McClinnis MG (2022) Predictors of functional impairment in bipolar disorder:

Results from 13 cohorts from seven countries by the global bipolar cohort collaborative. *Bipolar Disord* 24(7):709–719. doi: 10.1111/bdi.13208.

19. Tan MK, Chia EC, Tam WW, McIntyre RS, Zhang Z, Dam VA, Nguyen TT, Do HT, Ho RC, Ho CSH (2022) A Meta-Analysis of Group Cognitive Behavioral Therapy and Group Psychoeducation for Treating Symptoms and Preventing Relapse in People Living with Bipolar Disorder. *Healthcare (Basel)* 10(11):2288. doi: 10.3390/healthcare10112288.
20. Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA, Scott J, McLaren R, Geddes JR, Cipriani A (2021) Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 78(2):141–150. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2993.
21. Malhi GS, Bell E, Boyce P, Mulder R, Bassett D, Hamilton A, Morris G, Bryant R, Hazell P, Hopwood M, Lyndon B, Porter R, Singh AB, Murray G (2022) NICE guideline for depression ranks short-term psychodynamic psychotherapy (STPP). *Bipolar Disord* 24(5):467–471. doi: 10.1111/bdi.13251.