

11.7 Augmentation mit Antipsychotika

Während man vor 20-30 Jahren noch davon ausging, dass die Augmentation von Antidepressiva mit Antipsychotika außer bei wahnhaften Depressionen in der Behandlung der therapieresistenten Depressionen keine Vorteile zeigt, gibt es seit nunmehr ca. 10 Jahren Studien, die den Nutzen einer Augmentationsbehandlung mit atypischen Antipsychotika bei Depressionen belegen (Papakostas und Shelton 2008; Shelton et al. 2001; Shelton und Papakostas 2008). Offene Studien mit Risperidon (Ostroff und Nelson 1999; Rapaport et al. 2006), Olanzapin (Devarajan und Dursun 2005; Marangell et al. 2002; Takahashi et al. 2008), Quetiapin (Adson et al. 2004; Doree et al. 2007), Ziprasidon (Dunner et al. 2003; Papakostas et al. 2004) oder Aripiprazol (Goforth und Carroll 2007; Papakostas et al. 2005; Schüle et al. 2007) zeigen ebenso positive Ergebnisse wie eine Reihe plazebokontrollierter randomisierter Doppelblindstudien. Im Folgenden soll der aktuelle Wissensstand über die antipsychotische Augmentationstherapie für die einzelnen atypischen Antipsychotika differenziert dargestellt werden.

Olanzapin

Shelton et al. (2001) veröffentlichten die erste randomisierte und plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Überprüfung der Wirksamkeit einer Augmentation eines Antidepressivums mit atypischen Antipsychotika bei therapieresistenten Depressionen. Nonresponder auf mindestens zwei verschiedene Antidepressiva (keine SSRI) wurden in der ersten Studienphase mit bis zu 40 mg/d Fluoxetin über 6 Wochen behandelt. Fluoxetin-Nonresponder wurden anschließend monotherapeutisch entweder mit Fluoxetin und Olanzapin oder mit einer Augmentationsbehandlung von Olanzapin und Fluoxetin über 8 Wochen behandelt. Die Olanzapin-Fluoxetin-Augmentationstherapie zeigte dabei in den entsprechenden Skalen (HAMD, MADRS, CGI) eine signifikante Überlegenheit gegenüber den Monotherapien. Eine andere, groß angelegte Studie (Shelton et al. 2005) kam bei 500 SSRI- und Nortriptylin-Nonrespondern zu dem Ergebnis einer schnelleren Wirksamkeit einer primären Augmentation von Olanzapin und Fluoxetin vs. den entsprechenden Monotherapien. Auch Thase et al. (2008) stellten eine signifikante Überlegenheit für eine Olanzapin-Fluoxetin-Augmentation gegenüber einer Monotherapie mit Fluoxetin oder Olanzapin bei Fluoxetin-Nonrespondern fest. In dieser Studie traten in der Olanzapin-Gruppe allerdings auch signifikant mehr Abbrecher aufgrund einer Gewichtszunahme auf. So

nahmen die Patienten während der Olanzapin-Augmentationstherapie über 8 Wochen durchschnittlich um ca. 5 kg zu, während die Patienten mit einer Fluoxetin-Monotherapie lediglich 0,5 kg an Gewicht zunahmen.

In einer Studie von Corya et al. 2006 bei 483 depressiven Patienten zeigte eine Olanzapin-Fluoxetin-Augmentation nach 12-wöchiger Behandlung eine numerische, jedoch keine statistisch signifikante Überlegenheit über eine Fluoxetin- bzw. Venlafaxin ret. Monotherapie

Quetiapin

Seit Herbst 2010 ist Quetiapin in seiner retardierten Darreichungsform als erstes atypisches Antipsychotikum in Europa zur augmentativen Behandlung der unipolaren Depression zugelassen. Die Zulassung bezieht sich dabei nur auf eine augmentative Therapie bei depressiven Patienten, die unzureichend auf eine Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben. Der empfohlene zugelassene Dosisbereich in dieser Indikation beträgt 150-300 mg/d. Dieser Zulassung liegen 2 große randomisierte kontrollierte Studien zugrunde. Bauer et al. (2009) behandelten 400 therapieresistente depressive Patienten, die auf eine Monotherapie mit unterschiedlichen Antidepressiva nicht angesprochen hatten, mit einer Quetiapin-Augmentation. Bereits nach einwöchiger und dann auch nach 6-wöchiger Behandlung zeigte sich dabei eine signifikant bessere Wirksamkeit der Quetiapin-Augmentation (sowohl für die 150 mg/d als auch für die 300 mg/d Dosierung) im Vergleich zu einer Placeboaugmentation eines Antidepressivums. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen El Khalili et al. (2010) in einer zweiten großangelegten randomisierten kontrollierten Augmentationsstudie mit retardiertem Quetiapin bei ebenfalls über 400 therapieresistenten depressiven Patienten.

In beiden Studien waren in der Quetiapin-Augmentationsgruppe Mundtrockenheit, Erschöpfung und Müdigkeit die am häufigsten beklagten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Das Gewicht und die erhobenen metabolischen Parameter (Blutzucker, Blutfette usw.) unterschieden sich nach der Behandlung zwischen der Quetiapin- und der Placeboaugmentationsgruppe nicht signifikant.

Risperidon

Mahmoud et al. (2007) publizierten die erste randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie über eine Risperidon-Augmentationstherapie mit einem Antidepressivum. Sie hatten 274 depressive Patienten mit Therapieresistenz unter einem Antidepressivum entweder mit Risperidon oder Placebo augmentiert und ein signifikant besseres Ergebnis für die Risperidon-Augmentationsgruppe bezüglich Response und Schwere der depressiven Symptomatik erhalten. Zudem war die Remissionsrate in der Augmentationsgruppe doppelt

so hoch wie in der Placebogruppe. Reeves et al. (2008) untersuchten bei einer kleinen Gruppe von 23 depressiven Patienten die Wirkung einer Risperidon-Augmentation vs. eine Placeboaugmentation über 8 Wochen. Die Risperidon-Augmentation war am Ende der Behandlung der Placeboaugmentation bezüglich der Response- und Remissionsraten numerisch jedoch nicht statistisch überlegen. Keitner et al. (2009) konnten bei 97 depressiven Patienten eine signifikante Überlegenheit der Risperidon-Augmentation gegenüber der Placeboaugmentation bezüglich der Remissionsraten nach 4 Wochen nachweisen, bezüglich der Responseraten gab es in dieser Studie eine numerische, jedoch keine statistisch signifikante Überlegenheit. In den 3 dargestellten Risperidon-Augmentationsstudien (Keitner et al. 2009; Mahmoud et al. 2007; Reeves et al. 2008) lassen sich keine signifikanten Drop-out-Raten aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen feststellen. Die am häufigsten aufgeführten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Mundtrockenheit, vermehrter Appetit und Müdigkeit.

Aripiprazol

Zur Wirksamkeit einer Aripiprazol-Augmentation bei depressiven Patienten liegen drei randomisierte placebokontrollierte doppelblinde Multicenterstudien (Berman et al. 2007; 2009; Marcus et al. 2008) vor. In allen 3 Studien wurde bei Patienten, die auf eine 6-wöchige Behandlung mit einem SSRI oder Venlafaxin nicht angesprochen hatten, eine Augmentation mit Aripiprazol bzw. Placebo durchgeführt. In allen 3 Studien konnte bereits ab der 2. Behandlungswoche für die Aripiprazol-Augmentation eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik gezeigt werden, zwischen den Aripiprazol- und den Placebogruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Abbrecherquoten (Nelson et al. 2008; Nelson et al. 2009, 2010). Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter der Aripiprazol-Augmentation waren Akathisie, Schlafstörungen und Unruhe.

Zusammenfassende Beurteilung der Augmentation von Antidepressiva mit atypischen Antipsychotika

Zwei Metaanalysen (Nelson und Papakostas 2009; Papakostas et al. 2007) haben Augmentationsstrategien mit atypischen Antipsychotika inzwischen als wirksame Behandlungsmöglichkeit bei therapieresistenter Depression etabliert. Die nunmehr vorliegenden Daten mit Remissionsraten von 47,4 % bzw. 44 % für atypische Antipsychotika und 22,3 % bzw. 30 % für Placebo belegen zum einen eine gute Wirksamkeit im Vergleich zur Placeboaugmentation, zum anderen zeigt sich unter Antipsychotikaugmentation auch ein schneller Wirkeintritt des antidepressiven Effekts. So zeigen sich in einer Reihe von

RCTs bereits nach 1-2 Wochen signifikante Effekte der jeweiligen Antipsychotikaaugmentation. Spielmans et al. (2013) fanden 14 randomisierte Kurzzeitstudien (4-12 Wochen) über die Wirksamkeit der Zugabe von Antipsychotika der 2. Generation zu Antidepressiva bei therapieresistenter unipolarer Depression. Es fanden sich RCTs zu Aripiprazol, Quetiapin, Risperidon und dem Kombinationspräparat Olanzapin/Fluoxetin. Alle 4 Medikamente führten signifikant häufiger zur Remission als eine Monotherapie mit Antidepressiva, die Number Needed to Treat (NNT) war 19 für Olanzapin/Fluoxetin und 9 für alle anderen Präparate. Die Effektstärken für eine Reduktion der Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) der verschiedenen Medikamente lagen in einem Bereich von 0.26-0.48. Bis auf Olanzapin/Fluoxetin kam es auch bei allen Medikamenten signifikant häufiger zu einem Ansprechen auf die Behandlung (NNTs Aripiprazol = 7, Quetiapin = 10, Risperidon = 8). Positive Effekte auf die Lebensqualität waren allerdings entweder nicht signifikant oder sehr klein. Die Kombinationsbehandlung war mit verschiedenen Nebenwirkungen wie Akathisie (Aripiprazol), Sedierung (Quetiapin, Olanzapin/Fluoxetin, Aripiprazol), Gewichtszunahme (alle 4 Medikamente, am stärksten unter Olanzapin/Fluoxetin) und metabolischen Veränderungen (Olanzapin/Fluoxetin, Quetiapin) assoziiert.

Konstantinidis et al. 2012 weisen in ihrer Analyse des AMSP-Internationalen Pharmakovigilanz-Datenmaterials darauf hin, dass die schon relativ hohe Verordnungshäufigkeit (12,8 %) von Antipsychotika im Jahr 2000 auf 28,3 % im Jahr 2007 angestiegen war (Konstantinidis et al. 2012). Die zur Augmentationstherapie notwendigen Dosierungen sind deutlich geringer als in der Schizophreniebehandlung üblich. Wie in Tab. 11.3 dargestellt, liegen die Dosierungen für Olanzapin bei 2,5-10 mg/d, Quetiapin 150-300 mg/d, Risperidon 1-2 mg/d und Aripiprazol 5-15 mg/d. Der Therapieeffekt sollte nach spätestens 2 Wochen eingetreten sein (Erbe et al. 2012). Ist dies nicht der Fall, sollte eine Änderung der Behandlungsstrategie erfolgen (Erbe et al. 2012). Barbee et al. (2004) weisen darauf hin, dass ein nachfolgender Wechsel des atypischen Antipsychotikums bei Nonresponse erfolgversprechend sein kann. In der Metaanalyse von Nelson et al. (2009) werden differenzielle Effekte der Wirksamkeit von Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Aripiprazol untersucht, wobei sich bezüglich der Response keine deutlichen Unterschiede zwischen den Effektstärken feststellen ließen. In einem systematischen Review von 12 RCTs kamen Edwards et al. (2013) zu dem Ergebnis, dass Augmentationen mit Lithium bzw. atypischen Antipsychotika in der Behandlung therapieresistenter Depressionen eine vergleichbare Wirksamkeit besitzen und zwischen diesen beiden Augmentationsstrategien

kein statistisch signifikanter Unterschied besteht, eine Lithiumaugmentation jedoch deutlich kostengünstiger ist.

Literatur

- Adson DE, Kushner MG, Eiben KM et al (2004) Preliminary experience with adjunctive quetiapine in patients receiving selective serotonin reuptake inhibitors. *Depress Anxiety* 19:121-126
- Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ (2004) The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 65:975-981
- Bauer M, Pretorius HW, Constant EL et al (2009) Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 70:540-549
- Berman RM, Marcus RN, Swanink R et al (2007) I. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 68:843-853
- Berman RM, Fava M, Thase ME et al (2009) Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS spectr* 14:937-948
- Corya SA, Williamson D, Sanger TM et al (2006) A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 23:364-372
- Devarajan S, Dursun SM (2005) Olanzapine plus venlafaxine in treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* 19:434-435
- Doree JP, Des Rosiers J, Gendron LV et al (2007) Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr Med Res Opin* 23:333-341
- Dunner LD, Amsterdam JD, Shelton RC et al (2003). Adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a pilot study. 156th Annual Meeting of the APA, May 17-22 2003, San Francisco CA
- Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, Trevor N (2013) Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 54:1-190
- El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S et al (2010) Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 13:917-932
- Erbe S, Gutwinski S, Bschor T (2012) Augmentation von Antidepressiva mit atypischen Antipsychotika bei Nonresponse auf eine Antidepressiva-Monotherapie. *Psychiatr Prax* 39:57-63
- Goforth HW, Carroll BT (2007) Aripiprazole augmentation of tranylcypromine in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychopharmacol* 27:216-217
- Konstantinidis et al. 2012

- Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE et al (2009) A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res* 43:205-214
- Konstantinidis A, Papageorgiou K, Grohmann R et al (2012) Increase of antipsychotic medication in depressive inpatients from 2000 to 2007: results from the AMSP International Pharmacovigilance Programme. *Int J Neuropsychopharmacol* 15:449-457
- Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I et al (2007) Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder. a randomized trial. *Ann Intern Med* 147:593-602
- Marangell LB, Johnson CR, Kertz B et al (2002) Olanzapine in the treatment of apathy in previously depressed participants maintained with selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, flexible-dose study. *J Clin Psychiatry* 63:391-395
- Marcus RN, McQuade RD, Carson WH et al (2008) The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 28:156-165
- Nelson JC, Papakostas GI (2009) Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 166:980-991
- Nelson JC, Pikelov A, Berman RM (2008) Augmentation treatment in major depressive disorder: focus on aripiprazole. *Neuropsychiatric Dis Treatment* 4:937-948
- Nelson JC, Thase ME, Trivedi MH et al (2009) Safety and tolerability of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: a pooled post hoc analysis (studies CN138-139 and CN 138-163). *J Clin Psychiatry* 11:344-352
- Nelson JC, Mankoski R, Baker RA et al (2010) Effects of aripiprazole adjunctive to standard antidepressant treatment on the core symptoms of depression. a post-hoc, pooled analysis of two large, placebo-controlled studies. *J Affect Disord* 120:133-140
- Ostroff RB, Nelson JC (1999) Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 60:256-259
- Papakostas GI, Shelton RC (2008) Use of atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Curr Psychiatry Reports* 10:481-486
- Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA et al (2004) Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 65:217-221
- Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G et al (2005) Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 66:1326-1330
- Papakostas GI, Shelton RC, Smith J et al (2007) Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 68:826-831
- Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM et al (2006) Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 31:2505-2513

- Reeves H, Batra S, May RS et al (2008) Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 69:1228-1236
- Schüle C, Baghai TC, Eser D et al (2007) Mirtazapine monotherapy versus combination therapy with mirtazapine and aripiprazole in depressed patients without psychotic features: a 4-week open-label parallel-group study. *World J Biol Psychiatry* 8:112-122
- Shelton RC, Papakostas GI (2008) Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 117:253-259
- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S et al (2001) A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 158:131-134
- Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA et al (2005) Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 66:1289-1297
- Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC (2013) Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med* 10: e1001403
- Takahashi H, Kamata M, Yoshida K (2008) Augmentation with olanzapine in TCA-refractory depression with melancholic features: a consecutive case series. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 23: 217-220
- Thase ME, Trivedi MH, Nelson JC et al (2008) Examining the efficacy of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: a pooled analysis of 2 studies. *J Clin Psychiatry* 10:440-447