

Persönliche PDF-Datei für

Berger M., Musil R., Seemüller F.

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Phasenprophylaxe bipolarer Erkrankungen

Fortschr Neurol Psychiatr 2014; 82:
346–360

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:

© 2014 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0720-4299

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Phasenprophylaxe bipolarer Erkrankungen

Long-term Treatment of Bipolar Disorder



M. Berger¹, R. Musil², F. Seemüller³

¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Clenia Schlössli, Oetwil am See, Schweiz

² Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität, München

³ Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, kbo-Lech-Mangfall-Klinik Garmisch-Partenkirchen

VNR

2760512014144210696

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1366575>
 Fortschr Neurol Psychiatr 2014; 82: 346–360 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0720-4299

Korrespondenzadresse

Dr. med. Michael Berger
 Clenia Schlössli, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Schlösslistr. 8
 8616 Oetwil am See, Schweiz
michael.berger@clenia.ch

Lernziele



Dieser Artikel soll aktuelle Empfehlungen zur Phasenprophylaxe bipolarer Erkrankungen vermitteln. Zudem werden mögliche Überlegungen bei der Indikationsstellung für eine Langzeittherapie wie auch bei der Auswahl einer passenden pharmakologischen Prophylaxe dargestellt. Darüber hinaus werden Zielsetzungen einer Phasenprophylaxe sowie nicht-pharmakologische Aspekte einer Langzeittherapie erläutert.

Einleitung



Die bipolare Störung ist durch einen Wechsel von depressiven, manischen, hypomanen und gemischten Episoden gekennzeichnet. Angesichts der epidemiologischen Relevanz, des in hohem Maße rezidivierenden Verlaufs und der schwerwiegenden Risiken, die mit einer affektiven Episode verbunden sind, ist neben einer frühzeitigen Diagnose dieser Erkrankung auch eine suffiziente und gleichermaßen frühzeitige Rezidivprophylaxe von entscheidender Bedeutung. Die Frequenz affektiver Episoden im Krankheitsverlauf ist stark mit dem Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen korreliert [1] – mit entsprechenden psychosozialen und beruflichen Folgen. Weiterhin stellen subsyndromale Symptome einen entscheidenden Risikofaktor für eine mangelnde berufliche Reintegration und für das Wiederauftreten neuer syndromaler affektiver Episoden dar.

Das übergeordnete Therapieziel einer Phasenprophylaxe sollte vor diesem Hintergrund nicht nur der Schutz vor neuen Episoden, sondern auch die Reduktion von subsyndromalen Symptomen und kognitiven Defiziten sein.

In der Praxis steht dem Kliniker mittlerweile ein relativ breites Spektrum medikamentöser Optionen zur Verfügung. Neben den bereits teilweise über Jahrzehnte etablierten Langzeittherapien

mit bspw. Lithium oder auch Carbamazepin finden neuere pharmakologische Phasenprophylaktika zunehmend Anwendung und haben somit das Repertoire der Langzeittherapie deutlich erweitert.

Entsprechend den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin finden sich verschiedene nationale wie internationale Leitlinien zur Therapie der bipolar affektiven Erkrankung. Insbesondere den US-amerikanischen [2], australisch-neuseeländischen [3], kanadischen [4] und den englischen Leitlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [5] wird in der klinischen Praxis große Beachtung geschenkt. In Deutschland finden insbesondere die 2012 veröffentlichten S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) und der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. (DGBS) [6], die auch die wesentliche Grundlage für die Bewertungen in diesem Artikel darstellen sollen, besondere Beachtung.

Allgemeine Prinzipien in der Behandlung



Es wird generell unterschieden zwischen

- Akuttherapie,
- Erhaltungstherapie und
- Phasenprophylaxe.

Die Akuttherapie endet mit der Symptombefreiheit, sprich der Remission des Patienten. Die Erhaltungstherapie deckt im Wesentlichen den Zeitraum von der Remission bis zu dem Zeitpunkt ab, an dem eine Episode auch unbehandelt zu Ende gegangen wäre. Das Ziel der Erhaltungstherapie ist somit die Prävention von Rückfällen („Relapse“). Die anschließende Phasenprophylaxe dient dazu, neuen Episoden, sprich Rezidiven („Recurrence“), vorzubeugen.

Dieses traditionell dreimodulige Modell aus Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Phasenprophylaxe

laxe ist auf den klinischen Alltag nur begrenzt übertragbar und für den Kliniker nur von untergeordneter Relevanz. Insbesondere gestaltet es sich schwierig, den Zeitpunkt des Übergangs von Erhaltungstherapie zu Phasenprophylaxe zu bestimmen.

DSM-IV [7, 8] und ICD-10 [9] schlagen pragmatische Definitionen vor, um eine Unterscheidung von „Recurrence“ und „Relapse“ zu ermöglichen. Demnach spricht man – falls zwischen zwei Episoden ein symptomfreies Intervall von acht Wochen liegt – von Remission. Entsprechend beginnt die Phasenprophylaxe, respektive endet die Erhaltungstherapie, falls acht Wochen lang eine Symptomfreiheit erreicht wurde. Kürzlich wurden von der International Society of Bipolar Disorder (ISBD) abweichende Vorschläge hinsichtlich dieser Zeitkriterien erarbeitet. Demnach soll die Erhaltungstherapie vier Wochen nach Abklingen einer manischen Episode bzw. acht Wochen nach Ende einer depressiven Episode enden und gleichzeitig die Phasenprophylaxe beginnen [10]. Da es sich bei der bipolar affektiven Störung um eine lebenslange, hochgradig rezidivierende Erkrankung handelt, ist die überwiegende Mehrheit der Patienten auf eine medikamentöse Therapie jenseits der Erhaltungstherapie angewiesen. Besonders im Rahmen von klinischen Therapiestudien, die auch die Grundlage des ärztlichen Handelns in der Praxis darstellen, wird aktuell – wie auch im Folgenden – oftmals nur noch zwischen „Acute Treatment“ und „Maintenance Treatment“ unterschieden.

Die Behandlung bipolarer Erkrankungen wird in Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe untergliedert. Die Bestimmung des Übergangs von der Erhaltungstherapie zur Rezidivprophylaxe ist im klinischen Alltag oftmals nicht möglich. Es gibt keine einheitlichen zeitlichen Definitionen. Neuere Therapiestudien unterscheiden zumeist nur zwischen Akut- und Langzeittherapie.

Pharmakotherapie

Bei der Einleitung einer Langzeittherapie stellt die psychopharmakologische Behandlung häufig einen unverzichtbaren Bestandteil dar. Die hierfür zur Anwendung kommenden Pharmaka werden meist als Phasenprophylaktika oder Stimmungsstabilisatoren (Mood Stabilizer) bezeichnet. Diese Begriffe werden oftmals synonym verwendet. Welche Medikamente im Speziellen als Stimmungsstabilisatoren oder Phasenprophylaktika zu bezeichnen sind, ist hingegen nicht verbindlich definiert. Unter dem Begriff Stimmungsstabilisator werden oft Lithium und Antiepileptika wie bspw. Lamotrigin, Valproat und Carbamazepin

subsumiert, während die ebenfalls prophylaktisch wirksamen atypischen Antipsychotika oft als eigene Medikamentengruppe zusammengefasst werden. Im Folgenden soll zum Zweck der Vereinfachung der Nomenklatur der Terminus Stimmungsstabilisator für die gesamte Gruppe der gängigen, zur Phasenprophylaxe verwendeten Pharmaka verwendet werden.

Obwohl der Ausdruck Stimmungsstabilisator im klinischen Alltag weitverbreitet ist, gibt es keine allgemein anerkannte Definition diesbezüglich. Häufig werden Stimmungsstabilisatoren als Medikamente definiert, die bei der akuten Behandlung von beiden Polen der bipolar affektiven Störung wirksam und gleichermaßen protektiv bezüglich neuer Episoden beider Pole sind [11]. Eine weitaus weniger strikte Definition beschreibt Stimmungsstabilisatoren als Medikamente, die effektiv bei der Akutbehandlung eines Pols und in der Prävention eines Rezidivs dieses Pols sind, gleichzeitig jedoch nicht das Wiederauftreten einer Krankheitsepisode des anderen Pols fördern. Diese Definition scheint die geeignetere zu sein, da die meisten so bezeichneten Mood Stabilizer eine Präferenz für einen Pol der Krankheit aufweisen, d. h. entweder bevorzugt antimanisch („from above“) oder antidepressiv („from below“) wirken [12]. Einen Schwerpunkt in der Stimmungsstabilisierung von oben haben u. a. Aripiprazol [13, 14], Olanzapin [15] und Lithium [16]. Lithium [16–18] und Olanzapin [19, 20] scheinen zudem im Rahmen einer Rezidivprophylaxe auch einen antidepressiven Rückfallschutz zu bieten.

Zu den Mood Stabilizern „from below“ kann u. a. Lamotrigin [21, 22] gezählt werden.

Hinsichtlich einer Langzeittherapie mit Quetiapin kann aufgrund der aktuellen Datenlage ebenfalls von einer Wirksamkeit als Monotherapie und in Kombination mit Valproat/Lithium hinsichtlich der Prävention sowohl depressiver als auch manischer Episoden ausgegangen werden [23]. Hier ist allerdings einschränkend zu erwähnen, dass die S3-Leitlinie die Sachlage angesichts der als mangelhaft beurteilten Datenlage anders bewertet und einer Monotherapie mit Quetiapin abratend gegenübersteht bzw. den Einsatz in Form einer Monotherapie nicht empfehlen kann.

Es existiert keine einheitliche Definition für den Begriff Stimmungsstabilisator. Oft werden nur Lithium und Antiepileptika hierunter subsumiert. Stimmungsstabilisatoren können unterteilt werden in Medikamente mit vornehmlich antidepressiver Wirkung („from below“) oder vornehmlich antimanischer Wirkung („from above“).



Auswahl des passenden Medikaments

Gemäß dem Prinzip der evidenzbasierten Medizin sollten hinsichtlich der Auswahl einer adäquaten Langzeittherapie individuelle klinische Charakteristika die Entscheidungsfindung unterstützen.

- Prädominanz affektiver Episoden: Von polarer Prädominanz im Kontext der bipolaren Erkrankung spricht man, falls bei einem Patienten Episoden eines Pols doppelt so häufig auftreten wie solche des gegensätzlichen Pols. Prädominanz stellt einen validen prognostischen Marker mit klinischem und therapeutischem Stellenwert dar [24]. Gemäß einer Arbeit von Colom et al. [25] zeigt in etwa die Hälfte aller Patienten eine solche prädominante Polarität. Wie oben bereits besprochen, weisen manche Stimmungsstabilisatoren eine Präferenz hinsichtlich der Verhütung einer Polarität der Erkrankung auch in der Langzeittherapie auf. Demnach kann bei nachgewiesener Prädominanz die Entscheidungsfindung hinsichtlich der Auswahl des passenden Medikaments erleichtert werden.
- Früheres und aktuelles Behandlungsregime: Bei Ansprechen auf einen Stimmungsstabilisator sowohl in der Akuttherapie einer affektiven Episode als auch bei gutem Ansprechen in der Vorgeschichte sollte eine Fortführung der bereits begonnenen Therapie bzw. eine Reinitiation der Medikation erfolgen.
- Schweregrad der jeweiligen Episoden: Bei begleitenden psychotischen Symptomen, aktuell oder in der Vorgeschichte kann eine Kombinationstherapie, vorzugsweise mit einem atypischen Antipsychotikum, erwogen werden.
- Suizidalität und Suizidversuche in der Vorgeschichte: Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien konnten zeigen, dass eine Langzeittherapie mit Lithium das Suizidrisiko um bis zu 80% reduzieren kann [26, 27]. Lithium scheint im Vergleich zu anderen psychotropen Substanzen der einzige Stimmungsstabilisator mit substantiell antisuizidalem Effekt zu sein.
- Prädiktoren für einen Therapierfolg: Diese wurden insbesondere für Lithium umfassend definiert. Klassische manische Episoden gefolgt von Euthymie und Depression gelten als prognostisch günstig für den Erfolg einer Lithium-Prophylaxe [28 – 30]. Eine positive Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen aus dem affektiven Formenkreis scheint ebenfalls mit besserem Ansprechen assoziiert zu sein [31, 32]. Eine hohe Frequenz vorangegangener Episoden [31, 33], komorbider Substanzabusus oder das Vorliegen einer Persönlichkeitsstörung [31, 32, 34 – 36] gelten hingegen als negative Prädiktoren für den Therapierfolg mit Lithium.
- Alter und Geschlecht: Zum Beispiel sollte Valproat bei jungen Frauen wegen der Gefahr der

Ausbildung eines polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) zurückhaltend verordnet werden.

- Körperliche Faktoren (Gewicht, Nieren- und Schilddrüsenwerte usw.)
- Präferenz und Zuverlässigkeit der Patienten

Die Langzeitbehandlung sollte sich an den individuellen Charakteristika des Patienten orientieren. Zu nennen sind die individuelle Krankheitsvorgeschichte, insbesondere eine mögliche Prädominanz und der Schweregrad affektiver Episoden, sowie somatische Faktoren, persönliche Präferenzen und die Zuverlässigkeit des Patienten.

Indikationsstellung für eine Langzeitbehandlung

Zweifelsfrei ist bei allen Patienten nach Remission einer akuten affektiven Symptomatik eine pharmakologische Nachbehandlung für einen gewissen Zeitraum, der von wenigen Monaten bis hin zu einem Jahr reichen kann, notwendig. Dennoch finden sich in der Literatur keine kontrollierten prospektiven Studien, die Aufschluss darüber geben, in welchen Fällen nach dieser Nachbehandlungsperiode eine Langzeittherapie obligatorisch sein sollte. Post et al. konnten zeigen, dass die Dauer eines unbehandelten interepisodischen Intervalls nach Erstmanifestation ein negativer Prädiktor für den Langzeitverlauf ist [37]. Daneben gibt es Hinweise, dass die Effektivität von Lithium als Phasenprophylaktikum abnimmt, wenn zwischen Erstmanifestation der Erkrankung und Beginn der Therapie ein längeres Intervall liegt [38, 39].

Insgesamt sprechen diese Befunde zusammen mit der Beobachtung zunehmender kognitiver Beeinträchtigung bei Krankheitsprogression [1] für den frühzeitigen Beginn einer Langzeittherapie nach Diagnosestellung.

Neuere Leitlinien wie bspw. CANMAT [40], die British Association for Psychopharmacology (BAP) Guidelines [41] oder auch die aktuelle S3-Leitlinie [6] treffen keine definitive Aussage darüber, wann eine Langzeittherapie unumgänglich ist.

In einigen Ländern wird eine Langzeittherapie erst nach der zweiten Episode, wenn diese zudem innerhalb eines relativen kurzen Zeitintervalls auftritt (z. B. fünf Jahre [42]), empfohlen.

US-amerikanische Leitlinien hingegen empfehlen einen Beginn bereits nach der ersten manischen Episode [43].

Die niederländischen Behandlungsleitlinien [44] und der hier für eine Langzeittherapie erarbeitete Algorithmus stellen einen Kompromiss zwischen diesen beiden Positionen dar (► **Abb. 1**). Für die Entscheidung für oder wider eine Langzeittherapie wird hier neben der Anzahl und dem Schweregrad der Episoden auch der Familienanamnese eine besondere Bedeutung zuteil.



Die Dauer eines unbehandelten interepisodischen Intervalls nach Erstmanifestation kann den Langzeitverlauf in negativer Weise beeinflussen. Mit fortschreitender Krankheitsprogression sind zunehmende kognitive Defizite zu beobachten. Es existieren aktuell keine einheitlichen Empfehlungen, wann eine Langzeittherapie initiiert werden sollte.

Beurteilung des Therapieerfolgs

Zunächst erscheint es von Bedeutung, die Therapieziele zu definieren. Als übergeordnetes Therapieziel sollte eine vollständige dauerhafte Symptomfreiheit inklusive der Wiedererlangung des prämorbidem Funktionsniveaus und des Fehlens kognitiver Beeinträchtigung gelten. Falls dieses Ziel nicht umfassend erreichbar ist, sind als Therapieziele zweiten Ranges eine Abnahme der Episodenfrequenz, eine Abnahme der Episodendauer und des Schweregrads sowie ein Rückgang der subsyndromalen interepisodischen Symptomausprägung zu nennen.

Während das Erreichen des übergeordneten Therapieziels sowohl für den Kliniker als auch für den Patienten leicht zu erkennen ist, stellt die Beurteilung möglicher Teilerfolge eine größere Herausforderung dar. Daher ist es unumgänglich, eine adäquate Langzeitdokumentation zu gewährleisten. Hierzu zählt einerseits die Einführung des Patienten in die prospektive Life-Chart-Methodik, mit deren Hilfe es ihm ermöglicht werden soll, auch die Ausprägung subsyndromaler Symptome zu dokumentieren (englischsprachige Life-Chart-Versionen sind unter www.bipolar-news.com frei erhältlich, deutschsprachige Versionen sind auf der Webseite www.dgbs.de bereitgestellt). Inzwischen gibt es auch eine Vielzahl von mobilen Anwendungen für Handys, Computer und Tablet-PCs. Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen sollen regelmäßig eine Einschätzung des gegenwärtigen Zustandsbildes ermöglichen.

Sollte sich im Rahmen der Verlaufskontrolle eine Phasenprophylaxe hinsichtlich sämtlicher Therapieziele als wirkungslos erweisen, erscheint eine Umstellung auf ein neues Therapieregime notwendig. Bei Teilerfolgen sollte hingegen eine Ergänzung der gegenwärtigen pharmakologischen Strategie erwogen werden.

Die entscheidende Frage ist, nach welchem Zeitraum der Therapieerfolg adäquat beurteilbar ist. Leider kann an dieser Stelle kein definitiver Beobachtungszeitraum genannt werden. Zu beachten ist im Besonderen, dass sich die Wirksamkeit von Phasenprophylaktika nicht über die jeweilige Effektivität in der Akuttherapie, sondern über den Schutz vor künftigen Episoden, deren Manifestationszeitpunkt unklar ist und stark interindividuell variiert, beurteilen lässt. Zusätzlich ist auch die Wirksamkeit der verschiedenen Therapeutika zu bedenken, auch wenn die Evidenzlage diesbezüglich sehr limitiert ist.

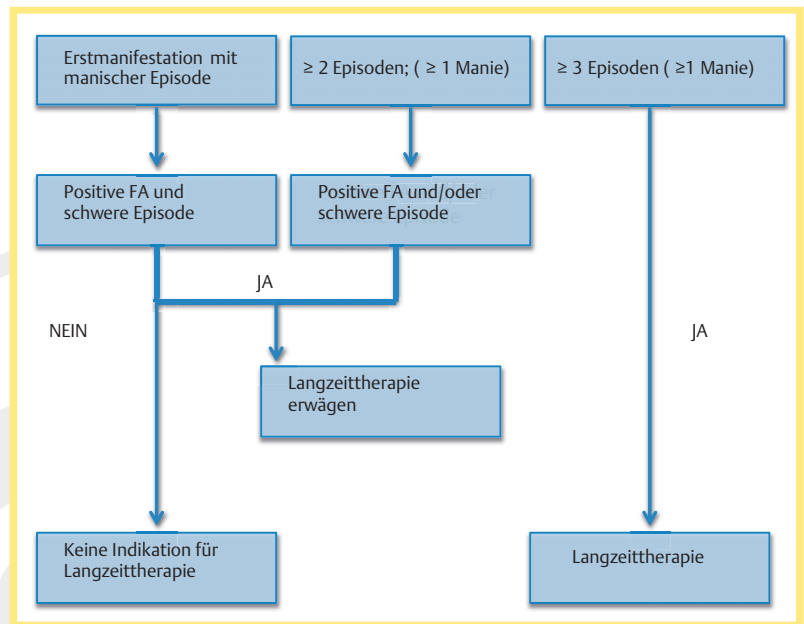


Abb. 1 Indikationsstellung für eine Langzeittherapie [44].

Auch aus diesen Gründen ist der passende Beobachtungszeitraum in enger Relation mit dem individuellen Krankheitsverlauf eines Patienten zu sehen.

Hierbei erscheint der individuelle Krankheitszyklus (Zeitspanne von Beginn einer Krankheitsepisode bis zum Beginn der nächsten Krankheitsepisode einschließlich des interepisodischen Intervalls) eines Patienten ein geeigneter Anhaltspunkt zu sein. Wie in den S3-Leitlinien vorgeschlagen, kann ein möglicher passender Zeitraum, um die Effektivität einer Phasenprophylaxe beurteilen zu können, die doppelte Dauer des letzten oder auch typischen Krankheitszyklus sein. In der Regel sollten gemäß dieser Leitlinie bei Rezidiven innerhalb der ersten sechs Monate nach Beginn einer phasenprophylaktischen Behandlung keine Veränderungen im Behandlungsregime vorgenommen werden.

Das übergeordnete Therapieziel einer Phasenprophylaxe ist eine vollständige dauerhafte Symptomfreiheit mit Wiedererlangung des prämorbidem Funktionsniveaus.

Zulassungsstatus und Studienergebnisse

Zugelassen für die Langzeitprophylaxe sind – mit unterschiedlichen Spezifizierungen und Einschränkungen – Aripiprazol, Lamotrigin, Lithium, Olanzapin, Quetiapin, Carbamazepin und Valproat (☉ Tab. 1).

Obwohl die Lebenszeitprävalenz von Bipolar-II-Störungen mind. so hoch ist wie die der Bipolar-I-Störung [45] und zudem die Bipolar-II-Erkrankung vermutlich mit einem höheren Suizidrisiko einhergeht [46], finden sich zur Langzeittherapie von Bipolar-II-Störungen kaum placebokontrollierte Langzeitstudien. Arbeiten jüngerer Datums



Tab. 1 Zulassungsstatus (Deutschland) für die Langzeittherapie bipolarer Störungen.

Medikament	Zulassungsstatus	Manie/gemischte Episode	Depression
Lithium	zur Phasenprophylaxe zugelassen	++/+++	+
Lamotrigin	zur Prävention depressiver Episoden, nicht aber manischer Episoden zugelassen	0	++
Carbamazepin	zugelassen, wenn die Therapie mit Lithium versagt hat bzw. wenn Patienten unter Lithium schnelle Phasenwechsel erlebten und wenn mit Lithium nicht behandelt werden darf.	0/-	0/-
Valproat	zur Phasenprophylaxe zugelassen	0/-	+
Quetiapin	zur Phasenprophylaxe zugelassen bei Patienten, die in der Akutbehandlung von manischen, gemischten und depressiven Episoden auf Quetiapin angesprochen haben	+	+
Aripiprazol	für die Prophylaxe manischer, nicht jedoch depressiver Episoden zugelassen	++	-
Olanzapin	zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen, deren manische Phase auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat	++	++

+++ positive; doppelblinde; placebokontrollierte Studie(n); ++ positive; doppelblinde; placebokontrollierte Studie(n); „enriched design“; + neben positiven existieren auch relevante negative; doppelblinde; placebokontrollierte Studien bzw. Metaanalysen legen Wirksamkeit nahe, 0 keine doppelblinden; placebokontrollierten Studien veröffentlicht; - negative; doppelblinde; placebokontrollierte Studie(n).

finden sich fast ausnahmslos zur Therapie der Bipolar-I-Störung.

Ein weiteres einschränkendes Moment in der Beurteilung der nachfolgend aufgeführten Studienergebnisse zu den in der Prophylaxe eingesetzten Medikamenten ist das Studiendesign des überwiegenden Anteils der Arbeiten zur Langzeittherapie. Die meisten Arbeiten bedienen sich eines sog. „Enriched-Discontinuation“-Designs. Vor einer Randomisierung in verschiedene Behandlungsarme wird hier eine Remission der akuten Symptomatik unter einer bestimmten Studiensubstanz verlangt. Dieses Vorgehen limitiert die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse und kann das bereits in der Akuttherapie eingesetzte Medikament – das zu einer Remission führte – gegenüber einer erst später in der Randomisierungsphase zur Anwendung kommenden Vergleichssubstanz bevorteilen. Auch mögliche Absetzphänomene, die zu einer Zunahme an Rezidiven in der Randomisierungsphase führen können, sind in diesem Zusammenhang zu beachten.

Als weiterhin limitierend ist die oftmals vergleichsweise kurze Studiendauer, die selten mehr als 18 Monate beträgt, zu sehen. Daher ist eine Aussage zur Effizienz in der Langzeittherapie, die in der Realität zumindest über mehrere Jahre fortgeführt wird, nur bedingt möglich.

Für den in den S3-Leitlinien vorgeschlagenen Algorithmus zur Langzeittherapie der bipolaren Störung siehe auch [Abb. 2](#).

Für die Langzeittherapie der bipolaren Störung sind in Deutschland – mit unterschiedlichen Spezifizierungen und Einschränkungen – Aripiprazol, Lamotrigin, Lithium, Olanzapin, Quetiapin, Carbamazepin und Valproat zugelassen. Für Studien zur Langzeittherapie wird vornehmlich ein sog. „Enriched Design“ verwendet, was wiederum die Generalisierbarkeit der gewonnenen Ergebnisse limitieren kann.

Lithium

Lithium war die Standardtherapie für die Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen über mehrere Jahrzehnte seit der Veröffentlichung früher Forschungsergebnisse von Baastrup et al. 1964 [47] und Hartigan et al. 1963 [48], die als einige der Ersten unabhängig voneinander die prophylaktischen Fähigkeiten von Lithium erkannten. Frühe placebokontrollierte Studien [49–53] bestätigten deren Beobachtungen. Diese frühen Arbeiten waren Gegenstand zahlreicher Reviews, z. B. von Goodwin und Jamison [54], Maj [55] und Licht [56]. Studien zum Einsatz von Lithium in der Langzeittherapie zeigen die Überlegenheit gegenüber Placebo in der Prävention manischer Episoden und einen Trend zugunsten der Wirksamkeit bezüglich einer Prävention depressiver Episoden [22, 57–60]. Dem stehen die Ergebnisse zweier neuerer Metaanalysen [16, 17] gegenüber, die zwar das reduzierte Rückfallrisiko für manische Episoden unter Lithium bekräftigten, jedoch keinen eindeutigen Beweis für eine Risikoreduktion für das Auftreten depressiver Episoden liefern konnten.

In der Balance-Studie aus dem Jahr 2010 [61] wurde einen Lithium-Monotherapie und eine Monotherapie aus Valproat sowie eine Kombinationstherapie bestehend aus Valproat und Lithium hinsichtlich des Risikos für das Auftreten neuer affektiver Episoden miteinander verglichen. Die Kombinationstherapie war der Valproat-Monotherapie überlegen, außerdem zeigte sich eine Überlegenheit der Lithium-Monotherapie gegenüber einer Monotherapie aus Valproat. Zwischen der Kombinationstherapie und der Lithium-Monotherapie fanden sich keine deutlichen Unterschiede. Ein Absetzen von Lithium nach begonnener Therapie stellt oftmals ein Problem dar. Insbesondere für Lithium ist nach plötzlicher Unterbrechung der Therapie ein erhebliches Rückfallrisiko mit entsprechender Gefahr für eine Rebound-Suizida-



lität beschrieben [62]. Daher sollte Lithium bei einer Änderung des Therapieregimes langsam ausgeschlichen werden.

Besonders zu Beginn einer Behandlung mit Lithiumsalzen sind Polyurie, Polydipsie, Übelkeit und ein feinschlägiger Tremor nicht selten. Patienten beklagen außerdem vor allem in den Anfangsjahren einer Lithiumtherapie eine Gewichtszunahme. Ausgiebig dokumentiert sind u. a. auch die mögliche Induktion einer Hypothyreose [63] und eine strumatogene Wirkung [64] sowie das Risiko, einen Hyperparathyreoidismus zu induzieren [65, 66]. Des Weiteren ist Lithium der häufigste Grund für medikamenteninduzierten nephrogenen Diabetes insipidus [67]. Eine Langzeittherapie mit Lithium kann zudem die Nierenfunktion beeinflussen [68] und nach langjähriger Gabe eine Niereninsuffizienz bedingen [69]. Kürzlich wurde anhand eines Reviews und einer Metaanalyse von Geddes et al. [70] das Nebenwirkungsprofil von Lithium ausführlich und systematisch beleuchtet. Eine Lithiumtherapie war in dieser Auswertung assoziiert mit einem erhöhten Risiko für eine reduzierte Konzentrierungsfähigkeit des Urins, Hypothyreose, Hyperparathyreoidismus und Gewichtszunahme. Es zeigten sich eine nur limitierte Evidenz für eine deutliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion sowie ein lediglich geringes Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz. Ebenso zeigte sich hier nur ein geringes Risiko für die Entwicklung einer Alopezie und von Hauterkrankungen. Das Risiko für eine kongenitale Malformation bei Einnahme von Lithium während einer Schwangerschaft war hingegen anhand der Daten nicht mit Gewissheit einzustufen.

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind im Rahmen einer Lithiumbehandlung obligat. Wegen des relativ engen therapeutischen Index ist ein engmaschiges Monitoring des Lithiumspiegels vonnöten, um früh Zeichen einer Intoxikation zu erkennen, wie etwa Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Muskelschwäche, Faszikulationen, Konfusion, Ataxie, epileptische Anfälle, Arrhythmien oder Dysarthrie.

Neben der Kontrolle des Lithiumspiegels sollten regelmäßig auch eine Messung des Serum-Kreatinins, eine Kontrolle von Körpergewicht und Halsumfang, eine regelmäßige Bestimmung von T3, T4 und TSH, der Serumelektrolyte Natrium, Kalium und Calcium sowie eine Messung der Kreatinin-Clearance erfolgen.

Gemäß S3-Leitlinie besteht für Lithium als Phasenprophylaxe bei bipolaren Patienten der Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung), im Besonderen für Patienten mit einem hohen Suizidrisiko. Das Vorliegen von positiven Prädiktoren zusammen mit der Abwesenheit negativer Prädiktoren (siehe 2.1) für eine Lithium-Response sowie eine hohe Therapietreue sprechen aus klinischer Sicht zusätzlich für eine Verschreibung von Lithium.

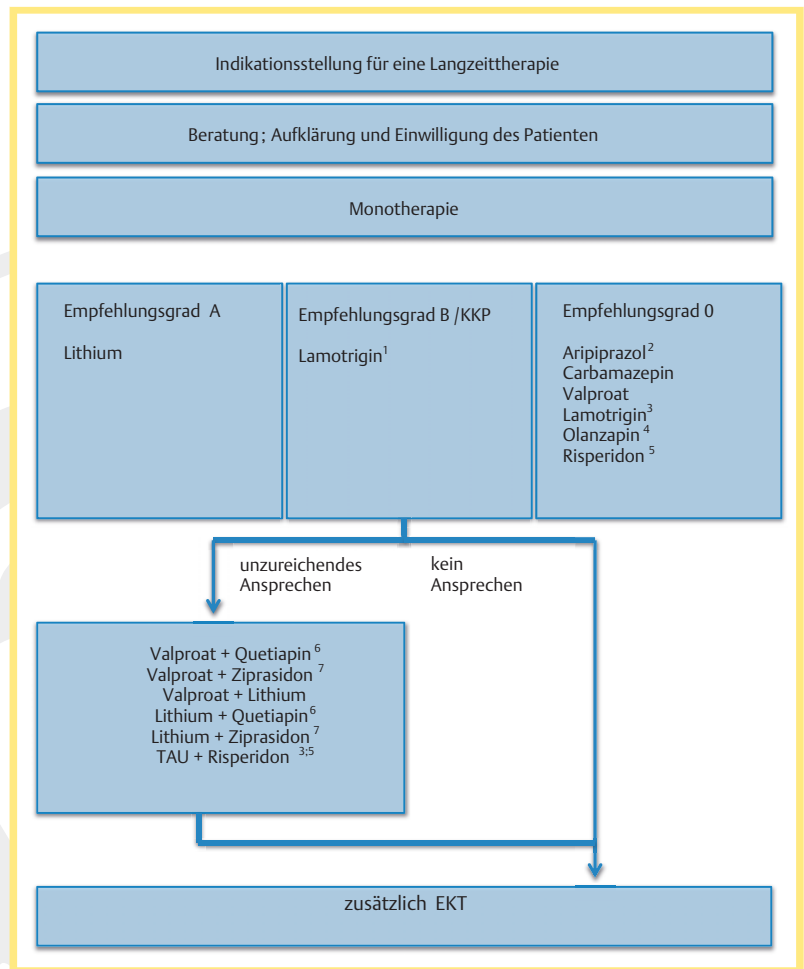


Abb. 2 Algorithmus zur Langzeittherapie gemäß S3-Leitlinie [6].

Empfehlungsgrad A: starke Empfehlung; Empfehlungsgrad B: einfache Empfehlung; Empfehlungsgrad 0: Empfehlung offen; Empfehlungsgrad KKP: Empfehlung nach klinischem Konsens; TAU: Treatment as usual; ¹: gegen depr. Episoden bei Ansprechen in Akutphase, KKP für Prävention depressiver Episoden auch ohne Ansprechen in Akutphase; ²: gegen manische Episoden bei Ansprechen in Manie; ³: bei Rapid-Cycling; ⁴: bei Ansprechen in Manie; ⁵: Depotpräparat; bei Ansprechen in Akutphase; ⁶: bei Ansprechen auf genannte Kombination in Akutphase; ⁷: bei Ansprechen auf Ziprasidon in Manie.

Valproat

Valproat findet häufig Anwendung in der Phasenprophylaxe der bipolaren Erkrankung. Die wissenschaftliche Evidenz hinsichtlich der Effizienz in der Langzeittherapie der bipolaren Störung ist jedoch als deutlich limitiert anzusehen. Die Zulassung als Prophylaktikum in einigen Ländern, insbesondere auch Deutschland, basiert eher auf der Etablierung als Phasenprophylaktikum in der klinischen Praxis als auf wissenschaftlicher Evidenz. In der Literatur findet sich lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie, die Valproat einer Behandlung mit Placebo (und Lithium als interne Vergleichssubstanz) gegenüberstellt, wobei das Hauptergebnis dieser Arbeit (Zeit bis zur nächsten affektiven Episode) keinen Unterschied zwischen Valproat, Lithium und Placebo ausweisen konnte. Nach Analyse der sekundären Zielparmeter zeigte sich, dass Valproat hinsichtlich des Kriteriums „Ausscheiden aus der Studie aufgrund eines Rezidivs“ Placebo und Lithium überlegen war. Post-hoc-Analysen wiesen zudem auf eine bessere Verträglichkeit von Valproat gegenüber Lithium bei initial euphorischen (im Vergleich zu dysphorischen) Patienten [71] sowie eine Überlegenheit von Valproat in Bezug auf die depressive Symptomatik bei Patienten hin, die in der Akutphase

mit Valproat behandelt worden waren oder die schwerer erkrankt waren [72].

An dieser Stelle sei zudem noch die bereits an anderer Stelle genannte Balance-Studie erwähnt, eine offene randomisierte Studie zum Vergleich von Valproat mit Lithium und der Kombination aus Valproat mit Lithium, die eine Unterlegenheit der Valproat-Monotherapie sowohl gegenüber der Kombinationstherapie als auch der Lithium-Monotherapie hinsichtlich des Risikos für das Auftreten neuer affektiver Episoden zeigen konnte.

In einer 47-wöchigen Studie von Tohen et al. aus dem Jahre 2003 [73] finden sich zumindest Hinweise für eine mögliche prophylaktische Wirksamkeit von Valproat. Es zeigten sich hier anhand einer Gegenüberstellung von Valproat und Olanzapin keine deutlichen Unterschiede in der Zeit bis zu einem Rückfall.

Studien konnten zeigen, dass eine Therapie mit Valproat mit einem erhöhten Risiko für Oligomenorrhoe und Hyperandrogenismus bei Frauen einhergeht [74]. Zudem konnte eine Assoziation mit der Entwicklung eines PCOS nachgewiesen werden [74], weshalb Valproat bei Mädchen unter 18 Jahren nicht verordnet werden sollte. Als weitere mögliche Nebenwirkungen einer Therapie mit Valproat sind Gewichtszunahme, Haarausfall bzw. Alopezie, hämatologische Veränderungen, Erhöhung der Leberenzyme, Pankreatitis, Übelkeit und Tremor zu nennen.

In der S3-Leitlinie wird die offene Empfehlungsförmulierung mit Empfehlungsgrad 0 weiterhin ausgesprochen, jedoch gleichzeitig explizit darauf hingewiesen, dass in Abhängigkeit von künftigen Studienergebnissen entschieden werden sollte, ob von einem Einsatz von Valproat in der Langzeittherapie abzuraten ist.

Nachdem wiederholt Zweifel an der Effektivität und Sicherheit von Valproat in der Langzeittherapie der bipolaren Erkrankung geäußert wurden, wurden auf der Basis der bestehenden Studienlage die Effektivität und die Sicherheit von Valproat von der European Medicines Agency (EMA) reevaluiert [75]. Die Wirksamkeit von Valproat in der Langzeittherapie der bipolaren Störung wurde als unzureichend belegt bewertet. Die Empfehlung zum Einsatz von Valproat in der Langzeittherapie sei demnach nur solchen Fällen vorbehalten, in denen Patienten in der Akuttherapie einer Manie positiv auf Valproat angesprochen hätten.

Carbamazepin

In der größten doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie von Greil et al. aus dem Jahre 1997 [76], die bisher zum Einsatz von Carbamazepin in der Langzeittherapie der bipolaren Störung durchgeführt wurde, wurden 144 Patienten (74 Lithium vs. 70 Carbamazepin) über mehr als zwei Jahre mit Lithium oder Carbamazepin behandelt. Hinsichtlich der Zielkriterien Hospitalisierung und Rezidive zeigten sich keine deutli-

chen Unterschiede. Hartong et al. [77] konnten in einer doppelblinden Studie ebenfalls zum Vergleich von Lithium und Carbamazepin eine Überlegenheit in der Rückfallverhütung in den ersten acht Monaten der Therapie mit Carbamazepin nachweisen. Zum Studienabschluss nach zwei Jahren war jedoch die Lithiumtherapie überlegen. Kleindienst und Greil [78] zeigten ein besseres Abschneiden von Lithium gegenüber Carbamazepin hinsichtlich Hospitalisierung, Studienabbruch und interepisodischer Symptomatik. In Post-hoc-Analysen wurde versucht, Erfolgsprädiktoren für beide Substanzen zu definieren. Es konnten keine Unterschiede bei der Therapie von Bipolar-II-Patienten [79], jedoch eine Überlegenheit von Lithium in der Subgruppe der Bipolar-I-Patienten sowie bei Patienten mit suizidalem Verhalten [78, 80] gezeigt werden.

Trotz nachgewiesener Wirksamkeit wird das Antikonvulsivum Carbamazepin in verschiedenen Guidelines nicht mehr als Mittel der ersten Wahl aufgeführt [5]. Gründe dafür sind u. a. das ungünstige Nebenwirkungsprofil und das hohe Potenzial für Medikamenteninteraktionen durch hepatische Enzyminduktion.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Ataxie, Übelkeit, Doppelsehen, Ruhelosigkeit, Kopfschmerz und Schwindel. Schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen sind u. a. das Steven-Johnson-Syndrom und eine Agranulozytose.

Die Zulassung für Carbamazepin ist spezifiziert. Demnach ist es nur zugelassen, wenn sich eine Therapie mit Lithium als wenig wirkungsvoll in der Rückfallverhütung erweist bzw. wenn Patienten unter Lithium schnelle Phasenwechsel erleben und wenn eine Lithiumtherapie im individuellen Fall nicht möglich ist.

Lamotrigin

Insgesamt konnte in zwei randomisierten doppelblinden Studien die Wirksamkeit von Lamotrigin als Prophylaktikum gegenüber dem Wiederauftreten depressiver Episoden, jedoch nicht manischer Episoden, demonstriert werden.

Eine placebo- und lithiumkontrollierte Studie von Calabrese et al. [21] zeigte einerseits die Überlegenheit von Lamotrigin und Lithium gegenüber Placebo. Lamotrigin zeigte im Vergleich zu Placebo eine deutliche Überlegenheit in der Prophylaxe depressiver Episoden. Im Vergleich von Lamotrigin und Lithium waren diesbezüglich keine Unterschiede, die Signifikanzniveau erreichten, nachweisbar. Lithium zeigte zudem eine Überlegenheit gegenüber Placebo in der Prophylaxe manischer Episoden. Letzteres war jedoch für Lamotrigin nicht nachweisbar. Ein ähnliches Resultat zeigte eine Studie von Bowden et al. 2003 [22], eine ebenfalls lithium- und placebokontrollierte Studie.

Die Effektivität von Lamotrigin in der Verhütung depressiver Episoden konnte in einer offenen, randomisierten Studie von Licht et al. aus dem



Jahre 2010 reproduziert werden [81]. 155 Patienten mit einer Bipolar-I-Störung unter einer Therapie mit Lithium vs. Lamotrigin wurden über mind. ein Jahr beobachtet. Hinsichtlich der Zielparame-ter (u. a. Zeit bis zu therapeutischen Maßnahmen wegen eines Rezidivs, z. B. Medikation oder Hospitalisierung, depressive und manische Rezidive) konnten keine deutlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufgezeigt werden. Angesichts des Risikos für schwerwiegende dermatologische Nebenwirkungen bei zu schneller Aufdosierung (u. a. Lyell-Syndrom, Steven-Johnson-Syndrom) ist eine langsame, mehrwöchige Eindosierungsphase vonnöten. Gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie sollte Lamotrigin – falls es in der Akutphase bei guter Verträglichkeit eingesetzt wurde – in der Langzeittherapie zur Verhütung depressiver Episoden eingesetzt werden. Gleichzeitig kann – falls Lamotrigin in der Akuttherapie keine Anwendung fand – eine solche Therapie in Erwägung gezogen werden. Angesichts der unzureichenden Evidenz wurde keine Empfehlung zur Prophylaxe manischer Episoden für Lamotrigin ausgesprochen, wofür auch keine Zulassung besteht.

Aripiprazol

Aripiprazol ist in Deutschland zur Prophylaxe manischer Episoden zugelassen.

Eine placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie von Keck et al. [13] zeigte für den Beobachtungszeitraum von 26 Wochen eine Wirksamkeit von Aripiprazol nur in der Verhütung manischer Episoden, jedoch nicht hinsichtlich einer antidepressiven Prophylaxe. Weitgehend übereinstimmende Ergebnisse fanden sich bei Erweiterung des Beobachtungszeitraums auf 100 Wochen [14].

Weitere Monotherapie-Studien [82] sowie eine Kombinationsstudie mit Lithium oder Valproat [83] konnten ebenfalls lediglich die Effizienz in der Prävention manischer Episoden aufzeigen.

Als häufige Nebenwirkungen einer Therapie mit Aripiprazol sind vor allem in der Eindosierungsphase Akathisie, Tremor, Kopfschmerz, Schwindel, Sedierung und Übelkeit zu nennen. Ansonsten zeichnet sich Aripiprazol durch eine relativ gute Verträglichkeit aus.

Es findet sich in den S3-Leitlinien eine Empfehlung zum Einsatz in der Langzeittherapie zur Prävention manischer Episoden bei Patienten, die bereits in der Akutbehandlung einer Manie bei guter Verträglichkeit auf Aripiprazol angesprochen haben.

Quetiapin

Quetiapin hat sich als gleichermaßen wirksam in der Akutbehandlung manischer und depressiver Episoden erwiesen. Hinsichtlich einer Langzeittherapie mit Quetiapin war die Datenlage lange Zeit sehr dünn.

Zwei neuere randomisierte, kontrollierte Monotherapie-Studien [84, 85] und zwei Add-on-Studien [23, 86] bestätigen die Effizienz von Quetiapin in der Langzeittherapie der bipolaren Störung. Zu nennen ist u. a. eine Arbeit von Weisler et al. [84]. Ein Teil der Patienten mit einer manischen/gemischten oder depressiven Index-Episode, die über 4–25 Wochen unter Quetiapin stabilisiert wurden, wurde anschließend als Vergleichsgruppe zu einer Quetiapin-Monotherapie auf Placebo oder Lithium eingestellt. In der zweijährigen doppelblinden Beobachtungsphase waren Quetiapin und Lithium gegenüber Placebo hinsichtlich der Verhütung manischer und depressiver Episoden deutlich überlegen.

Im Gegensatz hierzu konnte eine Studie von Young et al. [85] im Vergleich zu Placebo zwar ein reduziertes Risiko für das Wiederauftreten einer depressiven Episode, jedoch nicht für manische/hypomane Episoden nachweisen.

Zwei Kombinationsstudien [23, 86] konnten zeigen, dass die Kombination aus Quetiapin plus Lithium oder Valproat hinsichtlich der Zielparame-ter, insbesondere hinsichtlich der Prävention manischer und depressiver Episoden, deutlich besser wirksam ist als Lithium oder Valproat plus Placebo, jedoch ebenso nur bei Patienten mit sowohl manischer als auch depressiver Indexepi-sode, die mit Quetiapin vorbehandelt wurden.

Als mögliche Nebenwirkungen von Quetiapin sind u. a. Somnolenz, Mundtrockenheit, Schwin-del, Obstipation, Erhöhungen der Triglyzeride und des Gewichts zu nennen. Angesichts der letztgenannten unerwünschten Wirkungen von Quetiapin sollte auch hier hinsichtlich der Ent-scheidungsfindung bei der Wahl eines passenden Phasenprophylaktikums das individuelle kardio-vaskuläre Risikoprofil berücksichtigt werden.

In Deutschland ist Quetiapin (retardierte und nicht-retardierte Formulierung) zur Phasenpro-phylaxe für die Verhinderung sowohl manischer, depressiver als auch gemischter Episoden bei Pa-tienten zugelassen, die in der Akutbehandlung auf Quetiapin angesprochen haben.

In den S3-Leitlinien wird – im Gegensatz zu den meisten anderen gängigen Therapieleitlinien – an-gesichts einer als mangelhaft eingeschätzten Evi-denz von einer Monotherapie bisher abgeraten.

Olanzapin

Für die Langzeittherapie mit Olanzapin finden sich in der Literatur zwei randomisierte, doppelt verblindete Studien, jeweils mit Patienten, die in der Akuttherapie manischer/gemischter Episo-den auf Olanzapin [19] oder Olanzapin plus Lithi-um [20] ansprachen und in der Folge im Sinne ei-nes „Enriched Design“ auf Olanzapin vs. Placebo [19] oder Olanzapin vs. Lithium [20] randomisiert wurden. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte sich eine Überlegenheit von Olanzapin sowohl hinsichtlich der Verhütung eines symptomati-



schen Rezidivs als auch im Hinblick auf die Verhinderung stationärer Aufnahmen.

In der Arbeit von Tohen et al. aus dem Jahre 2005 war Olanzapin Lithium in der Verhütung eines Rezidivs nicht unterlegen. Zudem zeigte sich eine Überlegenheit gegenüber Lithium in der Prävention manischer/gemischter Episoden. Für depressive Episoden konnte dies jedoch nicht gezeigt werden.

Eine Therapie mit Olanzapin kann mit einer deutlichen Gewichtszunahme assoziiert sein, was wiederum das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Diabetes mellitus erhöht. Daher sollten vor Beginn einer solchen Therapie der somatische Status des Patienten und insbesondere das kardiovaskuläre Risikoprofil ein wesentliches Kriterium hinsichtlich der Entscheidungsfindung für oder wider eine Olanzapin-Behandlung darstellen.

Gemäß den S3-Leitlinien kann Olanzapin zur -Prophylaxe bipolarer Störungen bei Patienten, bei denen das Präparat in einer manischen Akutphase wirksam und verträglich war, eingesetzt werden.

Risperidon

Zum Einsatz von Risperidon in der Langzeittherapie bipolarer Störungen findet sich in der Literatur lediglich eine randomisierte, placebokontrollierte offene Studie [87]. Patienten mit sowohl oraler Risperidon-Medikation als auch offener Depot-Medikation wurden hier in einer max. 24-monatigen doppelblinden Phase auf Risperidon-Depot oder Placebo randomisiert. Es zeigte sich eine Wirksamkeit ausschließlich hinsichtlich der Verhütung manischer Episoden, nicht jedoch hinsichtlich depressiver Episoden.

Eine Zulassung von Risperidon als Depot-Präparat in der Langzeittherapie besteht in Europa im Gegensatz zu den USA nicht, weshalb es sich bei einem entsprechenden Einsatz um einen Off-Label-Use handelt. Gemäß S3-Leitlinien kann ein Einsatz erwogen werden, wenn bereits in der Akuttherapie einer Manie ein Ansprechen gegeben war, insbesondere bei Patienten mit einer Prädominanz manischer Episoden. Als limitierend für den Einsatz sind jedoch mögliche Nebenwirkungen wie Bewegungsstörungen (EPMS), Prolaktinerhöhung, Gewichtszunahme und Schlafbeschwerden zu nennen.

Ziprasidon

Die prophylaktische Wirksamkeit von Ziprasidon wurde bis dato nur in Kombination mit Lithium oder Valproat untersucht [88]. Eine Kombination von Ziprasidon plus Lithium/Valproat war Lithium/Valproat plus Placebo hinsichtlich eines Rückfallschutzes gegenüber manischen Episoden, nicht jedoch gegenüber depressiven Episoden überlegen. Studien zum monotherapeutischen Einsatz finden sich nicht.

Ziprasidon gilt im Allgemeinen als gut verträgliche und sichere Substanz. Jedoch gab ein mögliches Risiko für QTc-Zeitverlängerungen in den letzten Jahren wiederholt Anlass zur Besorgnis.

Die Analyse einer Arbeit von Keck et al. [89] zeigte eine Verlängerung des QTc-Intervalls um durchschnittlich 11 msec, wenngleich keine Verlängerung des Intervalls auf über 500 msec nachweisbar war [90]. In einer Add-on-Studie konnte keine über das kritische Maß hinausgehende prolongierte QTc-Zeit gezeigt werden. Nichtsdestotrotz sind regelmäßige EKG-Kontrollen während einer Therapie mit Ziprasidon empfehlenswert. In den USA ist Ziprasidon in Kombination mit Lithium oder Valproat als Phasenprophylaktikum zugelassen, nicht jedoch in Deutschland.

Antidepressiva

Mit Ausnahme von Trimipramin waren Antidepressiva kaum Gegenstand von Studien zur Langzeittherapie der bipolaren Erkrankung. Bisherige Arbeiten zum langfristigen Einsatz von Antidepressiva sind zudem in der Regel keine Monotherapie-Studien, sondern Kombinationsstudien (meist in Kombination mit einer antimanisch wirksamen Substanz).

Der langfristige Einsatz von Antidepressiva bei der bipolaren Erkrankung wird kontrovers diskutiert [91, 92]. Insbesondere nordamerikanische Leitlinien empfehlen das Absetzen eines Antidepressivums innerhalb von 8–20 Wochen nach Remission einer depressiven Episode [2]. Die Beobachtung einer Zunahme der Phasenfrequenz [94] bzw. das Risiko, einen Switch in die Manie zu induzieren, stützen diese Empfehlung, auch wenn man sich des unterschiedlichen Switchrisikos der verschiedenen Substanzklassen mit scheinbar geringerem Risiko von SSRIs, Bupropion oder MAO-Hemmern [94, 95] bewusst sein sollte. Jedoch ist die Datenlage uneinheitlich. In einzelnen Studien zur Bipolar-II-Störung gelang bspw. der Nachweis eines guten, teilweise überlegenen Rückfallschutzes ohne Zunahme der Phasenfrequenz bei antidepressiver Langzeittherapie [96]. Amsterdam et al. [97] wiederum zeigten in einer doppelblinden randomisierten Studie zum Einsatz einer Fluoxetin vs. Lithium-Monotherapie bei Patienten mit Rapid- vs. Non-rapid-Cycling Bipolar-II, dass eine Monotherapie mit Fluoxetin in der Langzeittherapie der Bipolar-II-Störung hinsichtlich eines depressiven Rückfallschutzes einer Monotherapie mit Lithium nicht unterlegen war. Zudem war in dieser Arbeit keine Zunahme der Episodenfrequenz unter einer Fluoxetin-Therapie im Vergleich zu Lithium zu beobachten.

Trotz fehlender Evidenz spielt der langfristige Einsatz von Antidepressiva bei der bipolaren Erkrankung eine gewichtige Rolle. Eine kürzlich durchgeführte Studie in nichtakademischen Zentren Spaniens zeigte, dass in etwa 40% der Fälle ein Antidepressivum Bestandteil einer Langzeittherapie war [98].



Angesichts der uneinheitlichen Datenlage sollten Antidepressiva in der Langzeittherapie der bipolaren Störung nicht routinemäßig eingesetzt werden. Der Einsatz ist Einzelfällen, z. B. bei Patienten mit vorwiegend depressiven Episoden, ohne Rapid-Cycling oder mit substanzinduzierten manischen Episoden und gutem Ansprechen auf Antidepressiva in der Akutphase und in der Vorgeschichte, vorzubehalten.

Nichtmedikamentöse Therapie



Psychotherapie

Psychoedukative Gruppen dienen der Vermittlung, dem Austausch und dem gemeinsamen Erarbeiten von Krankheitsbewältigungsstrategien und psychoedukativen Inhalten unter professioneller Anleitung. Studien haben gezeigt, dass eine solche Intervention in der Rückfallprävention eine wichtige Rolle einnimmt [99, 100]. Wie eine Arbeit von Colom et al. aus dem Jahre 2003 demonstrieren konnte, kann durch die Teilnahme an Psychoedukationsgruppen die Rückfallfrequenz deutlich reduziert werden [100]. Auch schien die Compliance der Patienten hierdurch positiv beeinflussbar zu sein. Diese Ergebnisse konnten durch eine nachfolgende Untersuchung aus dem Jahre 2009 weitgehend bestätigt werden [10].

Die Gestaltung der Arzt-Patienten-Beziehung insbesondere im Rahmen der ambulanten Behandlung bipolarer Patienten erscheint neben den psychotherapeutischen Interventionen gleichermaßen ein entscheidender Baustein in der Langzeitbehandlung der bipolaren Erkrankung zu sein [101]. Eine von Patienten als schlecht eingeschätzte Arzt-Patienten-Beziehung geht mit niedriger Compliance einher [3]. Wie von Quill et al. [102] erarbeitet, soll die Arzt-Patienten-Beziehung im Sinne eines beziehungsorientierten Ansatzes gestaltet werden. Es handelt sich hierbei um einen kollaborativen Ansatz im Sinne eines offenen Dialogs von Arzt und Betroffenen. Der Patient soll mithilfe einer professionellen Beratung sowie mit Feedback und Unterstützung durch den Arzt befähigt werden, eigenverantwortlich die Erkrankung zu managen, bspw. durch selbstständige Dosisanpassungen, falls sich entsprechende individuelle Frühwarnsymptome zeigen. Die unmittelbare Erfahrung von daraus resultierenden Behandlungserfolgen durch die Betroffenen untermauert die therapeutische Allianz und ist einer der zentralen Faktoren, die die Medikamenteneinnahme und damit einen adäquaten Rückfallschutz positiv beeinflussen [103]. Eine ähnliche Empfehlung findet sich auch in der aktuellen S3-Leitlinie, die neben der partizipativen Entscheidungsfindung von Patient und Therapeut die dialogische Zusammenarbeit von Patienten, Angehörigen und Therapeuten im Sinne einer vertrauensvollen, gleichberechtigten und offenen Kooperation inklusive der Erarbeitung gemeinsamer

Behandlungsziele als wesentlich für eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ansieht.

Die Teilnahme an einer Psychoedukationsgruppe für bipolare Störungen mit gemeinsamem Erarbeiten von Aspekten wie Frühwarnzeichen, Symptomen, Selbstmanagement, Pharmakologie und Krisenplan stellt einen entscheidenden Baustein in der Langzeittherapie bipolarer Erkrankungen dar.

Elektrokonvulsionsbehandlung

Die Fortführung der Elektrokonvulsionsbehandlung (EKT) nach erfolgreichem Einsatz in der Akuttherapie als nichtpharmakologische Rezidivprophylaxe wird als Erhaltungs-EKT bezeichnet. Diese wird üblicherweise für mind. sechs Monate fortgeführt, wobei die EKT-Frequenz im Lauf der Behandlungsdauer von ursprünglich zwei- bis dreimal pro Woche auf einmal pro Monat reduziert werden kann.

Die Datenlage zum Einsatz der Erhaltungs-EKT in der Langzeittherapie der bipolaren Erkrankung ist äußerst limitiert. Gemäß der S3-Leitlinie kann basierend auf klinischer Erfahrung nach erfolgreichem Ansprechen auf eine Elektrokonvulsions-therapie in der Akutphase die Erhaltungs-EKT als mögliche Therapieoption angeboten werden. Dies gilt vor allem für Patienten, die im Sinne einer Pharmakoresistenz von einer leitliniengerechten Behandlung nicht profitieren konnten, bzw. wenn eine Fortführung der EKT seitens des Patienten ausdrücklich erwünscht wird.

Als einschränkend bei dieser Therapieform sind neben der limitierten Studienlage Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, vorübergehende kognitive Beeinträchtigungen und insbesondere das Anästhesierisiko zu nennen.

Unterstützende Therapieverfahren

Es fehlen bis dato empirische Untersuchungen zur Wirksamkeit ergänzender Therapieverfahren wie Ergotherapie, Kunsttherapie und Musik-/Tanztherapie im Rahmen der bipolaren Erkrankung. Jedoch erscheint der Einsatz der genannten Therapieverfahren im Rahmen eines integrativen Behandlungskonzepts zur Förderung von Rehabilitation, psychischer und sozialer Stabilisierung der Patienten hilfreich.

Gleiches gilt für den Einsatz von Entspannungsverfahren im stationären wie im ambulanten Rahmen, insbesondere für die Progressive Muskelrelaxation (E. Jacobson, 1929) und deren verkürzte Version (Bernstein & Borkovec, 1973). Wengleich auch hier kontrollierte Studien fehlen, die die Wirksamkeit der genannten Verfahren spezifisch bei bipolar Erkrankten untersuchten, legt die klinische Erfahrung nahe, dass durch die Anwendung von Entspannungsverfahren re-



levante Symptome wie bspw. Angst, Unruhe und Schlafstörungen gelindert werden können.

Trotz fehlender empirischer Untersuchungen zur Wirksamkeit in der Langzeittherapie der bipolaren Erkrankung rechtfertigt die klinische Erfahrung den Einsatz ergänzender Therapieverfahren wie Ergo-, Kunst- und Musiktherapie sowie Entspannungsverfahren im (teil-)stationären und ambulanten Setting.

Auch nach Remission von affektiven Episoden ist im Kontext der bipolaren Störung häufig eine Persistenz subsyndromaler Symptome zu beobachten, die es den Patienten zusätzlich erschweren, die frühere soziale Rolle einzunehmen und damit das prämorbid psychosoziale Funktionsniveau zu erreichen [104].

Auch wenn eine rasche und wirkungsvolle Symptomkontrolle im Rahmen akuter Manifestationen der bipolaren Erkrankung von großer Bedeutung ist, definiert die Effizienz einer Langzeitbehandlung den Therapieerfolg. Gemäß einer Listung der WHO gehört die bipolare Störung zu den zehn häufigsten Erkrankungen, die gelebte Jahre mit Beeinträchtigung bedingen und hat somit eine substantielle sozioökonomische Bedeutung [105, 106]. Das übergeordnete Therapieziel einer Phasenprophylaxe sollte aus diesem Grund neben dem Schutz vor neuen syndromalen Episoden auch die Abwesenheit von subsyndromalen Symptomen und kognitiven Defiziten sein.

Eine pharmakologische Phasenprophylaxe orientiert sich im Idealfall an individuellen Charakteristika eines Patienten, dem Schweregrad früherer und aktueller affektiver Episoden sowie somatischen Faktoren, persönlichen Präferenzen und der Zuverlässigkeit des Patienten. Da die meisten Stimmungsstabilisatoren eine Präferenz in ihrer präventiven Wirkung bezüglich eines der beiden Pole der Erkrankung haben, gilt es jedoch auch zu eruieren, ob depressive oder manische Episoden den klinischen Verlauf prägen, um ein adäquates Medikament für eine Langzeitbehandlung auswählen zu können. Hierfür steht mittlerweile neben der etablierten Lithiumtherapie ein breites Spektrum an Psychopharmaka zur Verfügung.

Auch wenn eine psychopharmakologische Behandlung in der Regel unumgänglich ist, sollte begleitend dazu eine psychotherapeutische Mitbetreuung erfolgen. Insbesondere psychoedukative Maßnahmen können nachweislich das Rückfallrisiko reduzieren.

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 787–793
- 2 Association AP. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1–50
- 3 Berk M, Berk L, Castle D. A collaborative approach to the treatment alliance in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 504–518
- 4 Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 2006; 8: 721–739
- 5 National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar disorder: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE clinical guideline 38. Leicester (UK): British Psychological Society; 2006
- 6 DGBS e.V. und DGPPN e.V.: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 1.8. Mai 2012, letzte Anpassung Januar 2014
- 7 Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1996
- 8 Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994
- 9 WHO. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V, Klinisch-diagnostische Leitlinien. 4. Aufl. Bern: Hans Huber; 2000
- 10 Tohen M, Frank E, Bowden CL et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009; 11: 453–473
- 11 Bauer MS, Mitchner L. What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 3–18
- 12 Ketter TA, Calabrese JR. Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 146–151
- 13 Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 626–637
- 14 Keck PE, Calabrese JR, McIntyre RS et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1480–1491
- 15 Krüger S. Olanzapin in der Behandlung bipolarer affektiver Erkrankungen. *Psychiatr Prax* 2006; 33 (Suppl 1): S18–S26
- 16 Geddes JR, Burgess S, Hawton K et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 217–222
- 17 Smith LA, Cornelius V, Warnock A et al. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2007; 9: 394–412
- 18 Severus WE, Kleindienst N, Seemüller F et al. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder—a review? *Bipolar Disord* 2008; 10: 231–237
- 19 Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder respon-



- ding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 247–256
- 20 Tohen M, Greil W, Calabrese JR et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1281–1290
 - 21 Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013–1024
 - 22 Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 392–400
 - 23 Vieta E, Suppes T, Eggens I et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008; 109: 251–263
 - 24 Vieta E, Berk M, Wang W et al. Predominant previous polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord* 2009; 119: 22–27
 - 25 Colom F, Vieta E, Daban C et al. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: 13–17
 - 26 Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006; 8: 625–639
 - 27 Cipriani A, Pretty H, Hawton K et al. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1805–1819
 - 28 Maj M, Pirozzi R, Starace F. Previous pattern of course of the illness as a predictor of response to lithium prophylaxis in bipolar patients. *J Affect Disord* 1989; 17: 237–241
 - 29 Faedda GL, Baldessarini RJ, Tohen M et al. Episode sequence in bipolar disorder and response to lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1237–1239
 - 30 Bowden CL, Brugger AM, Swann AC et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *Jama* 1994; 271: 918–924
 - 31 Abou-Saleh MT, Coppen A. Who responds to prophylactic lithium? *J Affect Disord* 1986; 10: 115–125
 - 32 Maj M. Effectiveness of lithium prophylaxis in schizoaffective psychoses: application of a polydiagnostic approach. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70: 228–234
 - 33 Sarantidis D, Waters B. Predictors of lithium prophylaxis effectiveness. *Prog Neuropsychopharmacol* 1981; 5: 507–510
 - 34 Abou-Saleh MT. Platelet MAO, personality and response to lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 1983; 5: 55–65
 - 35 Gaviria M, Flaherty J, Val E. A comparison of bipolar patients with and without a borderline personality disorder. *Psychiatr J Univ Ott* 1982; 7: 190–195
 - 36 Kutcher SP, Marton P, Korenblum M. Adolescent bipolar illness and personality disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 355–358
 - 37 Post RM, Leverich GS, Kupka RW et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 864–872
 - 38 Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E et al. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249: 227–230
 - 39 Garcia-Lopez A, Ezquiaga E, Nieves P et al. Clinical predictors of long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2001; 29: 327–332
 - 40 Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11: 225–255
 - 41 Goodwin GM. Consensus Group of the British Association for P. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 346–388
 - 42 Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV et al. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003; 419: 1–22
 - 43 Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA et al. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med* 2000; Spec No: 1–104
 - 44 Nolen WA, Kupka RW, Schulte PFJ et al. Richtlijn bipolaire stoornissen. Utrecht 2008
 - 45 Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 543–552
 - 46 Rihmer Z, Pestalicy P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 667–673
 - 47 Baastrup PC. The Use of Lithium in Manic-Depressive Psychosis. *Compr Psychiatry* 1964; 10: 396–408
 - 48 Hartigan GP. The Use of Lithium Salts in Affective Disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810–814
 - 49 Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M et al. Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet* 1970; 2: 326–330
 - 50 Coppen A, Noguera R, Bailey J et al. Prophylactic lithium in affective disorders. Controlled trial. *Lancet* 1971; 2: 275–279
 - 51 Cundall RL, Brooks PW, Murray LG. A controlled evaluation of lithium prophylaxis in affective disorders. *Psychol Med* 1972; 2: 308–311
 - 52 Dunner DL, Stallone F, Fieve RR. Lithium carbonate and affective disorders. V: A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 117–120
 - 53 Fieve RR, Dunner DL, Kumbaraci T et al. Lithium carbonate prophylaxis of depression in three subtypes in primary affective disorder. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmacol* 1976; 9: 100–107
 - 54 Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press; 2007
 - 55 Maj M. The impact of lithium prophylaxis on the course of bipolar disorder: a review of the research evidence. *Bipolar Disord* 2000; 2: 93–101
 - 56 Licht RW. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18: 219–226
 - 57 Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481–489
 - 58 Bowden CL, Lecrubier Y, Bauer M et al. Maintenance therapies for classic and other forms of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000; 59 (Suppl 1): S57–S67
 - 59 Goodwin GM, Geddes JR. Latest maintenance data on lithium in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 (Suppl 2): S51–S55
 - 60 Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A et al. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1065–1069
 - 61 Geddes JR. BALANCE investigators and collaborators. et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 385–395
 - 62 Mander AJ, Loudon JB. Rapid recurrence of mania following abrupt discontinuation of lithium. *Lancet* 1988; 2: 15–17
 - 63 Burrow GN, Burke WR, Himmelhoch JM et al. Effect of lithium on thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 647–652
 - 64 Schiemann U, Hengst K. Thyroid echogenicity in manic-depressive patients receiving lithium therapy. *J Affect Disord* 2002; 70: 85–90
 - 65 Mak TW, Shek CC, Chow CC et al. Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3857–3859
 - 66 Berger M, Riedel M, Tomova N et al. Do current screening recommendations allow for early detection of lithium-induced hyperparathyroidism in patients with bipolar disorder? *Int J Bipolar Disord* 2013; 1: 7
 - 67 Yamaki M, Kusano E, Tetsuka T et al. Cellular mechanism of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in rats. *Am J Physiol* 1991; 261: F505–F511
 - 68 Tredget J, Kirov A, Kirov G. Effects of chronic lithium treatment on renal function. *J Affect Disord* 2010; 126: 436–440
 - 69 Bendz H, Schon S, Attman PO et al. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 2010; 77: 219–224
 - 70 McKnight RF, Adida M, Budge K et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 721–728

- 71 Bowden CL, Singh V. Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005; 13–20
- 72 Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1374–1382
- 73 Tohen M, Ketter TA, Zarate CA et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1263–1271
- 74 Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L et al. Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 246–259
- 75 European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing valproate for use in bipolar disorder. EM Agency; 2010
- 76 Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders—a randomized study. *J Affect Disord* 1997; 43: 151–161
- 77 Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA et al. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 144–151
- 78 Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology* 2000; 42 (Suppl 1): S2–S10
- 79 Greil W, Kleindienst N. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 283–285
- 80 Greil W, Kleindienst N. The comparative prophylactic efficacy of lithium and carbamazepine in patients with bipolar I disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 277–281
- 81 Licht RW, Nielsen JN, Gram LF et al. Lamotrigine versus lithium as maintenance treatment in bipolar I disorder: an open, randomized effectiveness study mimicking clinical practice. The 6th trial of the Danish University Antidepressant Group (DUAG-6). *Bipolar Disord* 2010; 12: 483–493
- 82 Fountoulakis KN, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2009; 8: 16
- 83 Marcus R, Khan A, Rollin L et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord* 2011; 13: 133–144
- 84 Weisler RH, Nolen WA, Neijber A et al. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1452–1464
- 85 Young AH, McElroy SL, Olausson B et al. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15: 96–112
- 86 Suppes T, Vieta E, Liu S et al. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009; 166: 476–488
- 87 Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM et al. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 156–162
- 88 Bowden CL, Vieta E, Ice KS et al. Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 130–137
- 89 Keck PE, Versiani M, Potkin S et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 741–748
- 90 Seemuller F, Forsthoef A, Dittmann S et al. The safety and tolerability of atypical antipsychotics in bipolar disorder. *Expert opinion on drug safety* 2005; 4: 849–868
- 91 Vieta E, Grunze H. Bipolar disorder – a focus on depression. *N Engl J Med* 2011; 364: 1581 Author Reply 1582
- 92 Frye MA. Clinical practice. Bipolar disorder—a focus on depression. *N Engl J Med* 2011; 364: 51–59
- 93 Frye MA, Helleman G, McElroy SL et al. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 164–172
- 94 Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 232–239
- 95 Nolen WA, Kupka RW, Helleman G et al. Tranylcypromine vs. lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: a failed but clinically useful study. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 360–365
- 96 Altshuler L, Kiriakos L, Calcagno J et al. The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 612–616
- 97 Amsterdam JD, Luo L, Shults J. Efficacy and mood conversion rate during long-term fluoxetine v. lithium monotherapy in rapid- and non-rapid-cycling bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 301–306
- 98 Grande I, de Arce R, Jimenez-Arriero MA et al. Patterns of pharmacological maintenance treatment in a community mental health services bipolar disorder cohort study (SIN-DEPRES). *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 513–523
- 99 Scott J, Colom F, Vieta E. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 123–129
- 100 Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 402–407
- 101 Seemuller F, Berger M, Musil R et al. The challenge of treating bipolar outpatients. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2013; 81 (Suppl 1): S35–S39
- 102 Quill TE, Brody H. Physician recommendations and patient autonomy: finding a balance between physician power and patient choice. *Ann Intern Med* 1996; 125: 763–769
- 103 Zeber JE, Copeland LA, Good CB et al. Therapeutic alliance perceptions and medication adherence in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 107: 53–62
- 104 Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D et al. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9: 114–125
- 105 Ayuso-Mateos JL. Global Burden of Bipolar Disorder in the Year 2000. Geneva: World Health Organization; Stand: 21.6.2006
- 106 Murray CL, Lopez AD. The Global Burden of Disease. Cambridge: Harvard University Press; 1996

CME-Fragen Phasenprophylaxe bipolarer Erkrankungen

- 1** Welche der folgenden Aussagen zur Langzeittherapie bei bipolaren Erkrankungen treffen zu?
1. Risperidon in der oralen Darreichungsform ist in den USA zur Langzeittherapie im Gegensatz zu Europa zugelassen.
 2. Lamotrigin eignet sich besonders zur Prävention manischer Episoden.
 3. Eine negative Familienanamnese stellt einen positiven Prädiktor für den Erfolg einer Lithiumtherapie dar.
 4. Aripiprazol ist in Deutschland ausschließlich zur Prävention manischer Episoden zugelassen.
 5. Eine Langzeittherapie mit Antidepressiva ist in der klinischen Praxis nicht gebräuchlich.
- A Nur die Antwort 5 trifft zu
 B Nur die Antworten 1 und 5 treffen zu
 C Nur die Antworten 1, 4, und 5 treffen zu
 D Nur die Antwort 4 trifft zu
 E Nur die Antworten 4 und 5 treffen zu
- 2** Welche der folgenden Aussagen zur Behandlung bei bipolaren Erkrankungen trifft zu?
- A Eine Langzeittherapie dient in erster Linie der Verhütung manischer Episoden.
 B Unter einer Lithiumtherapie besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Hyperparathyreoidismus.
 C Eine Langzeittherapie sollte nicht länger als drei Monate nach Ende der Akuttherapie fortgeführt werden.
 D Bei der Bipolar-II-Störung wird angesichts des geringen Schweregrades keine Langzeittherapie empfohlen.
 E Angesichts von kognitiven Defiziten bei bipolaren Patienten ist eine begleitende Psychotherapie nur wenig erfolgversprechend.
- 3** Welche der folgenden Aussagen zur Behandlung bei bipolaren Erkrankungen trifft zu?
- A Das Erreichen funktioneller Genesung wird in aktuellen Leitlinien als untergeordnetes Therapieziel eingestuft, alleiniges übergeordnetes Therapieziel ist die Symptomremission.
 B Eine Langzeittherapie ist bereits nach der ersten depressiven Episode dringend indiziert.
 C Die Kriterien für den Beginn einer Langzeittherapie sind in den verschiedenen Leitlinien einheitlich definiert.
 D Im Rahmen der Bipolar-II-Erkrankung sind Antidepressiva einer Lithiumtherapie vorzuziehen.
 E Um die Wirksamkeit einer Langzeittherapie bewerten zu können, wird in den S3-Leitlinien ein Beobachtungszeitraum der doppelten Dauer des letzten oder typischen Krankheitszyklus vorgeschlagen.
- 4** Welche der folgenden Aussagen zur Langzeittherapie bei bipolaren Erkrankungen treffen zu?
1. Alle Stimmungsstabilisatoren bieten einen vergleichbaren Rückfallschutz gegenüber manischen und depressiven Episoden.
 2. Die Gabe von Antiepileptika ist bei der Behandlung der bipolaren Erkrankung angesichts des Nebenwirkungsprofils zu vermeiden, ein Einsatz ist der Epilepsie-Therapie vorbehalten.
 3. Aripiprazol zeichnet sich insbesondere durch eine anti-suizidale Wirksamkeit aus.
 4. Eine Langzeittherapie mit Risperidon-Depot gilt in Deutschland als Off-Label-Use.
 5. In der aktuellen S3-Leitlinie wird angesichts der als mangelhaft beurteilten Datenlage von einer Monotherapie mit Quetiapin abgeraten.
- A Nur die Antwort 4 trifft zu
 B Nur die Antworten 1, 4, und 5 treffen zu
 C Nur die Antworten 4 und 5 treffen zu
 D Nur die Antworten 2, 3 und 5 treffen zu
 E Nur die Antworten 1, 2 und 3 treffen zu
- 5** Welche der folgenden Aussagen zur Behandlung bei bipolaren Erkrankungen trifft zu?
- A Eine Psychotherapie kann nach Studienlage keinen zusätzlichen Rückfallschutz bieten.
 B Psychoedukationsgruppen werden üblicherweise von ebenfalls betroffenen Patienten geleitet.
 C Unter therapeutischer Allianz versteht man eine psychopharmakologische Kombinationstherapie.
 D Der Patient soll mithilfe einer professionellen Beratung, mit Feedback und Unterstützung durch den Arzt befähigt werden, eigenverantwortlich die Erkrankung zu managen.
 E Eine Einbeziehung von Familienmitgliedern ist zum Zweck der Förderung der Eigenverantwortlichkeit des Patienten zu vermeiden.
- 6** Welche der folgenden Aussagen zur Behandlung bei bipolaren Erkrankungen treffen zu?
1. Bei Patienten mit vorwiegend manischen Episoden und Rapid-Cycling in der Vorgeschichte sollten Antidepressiva Teil der Langzeittherapie sein.
 2. Das sog. „Enriched Design“ findet bei Studien zur Langzeittherapie der bipolaren Erkrankung nur in Ausnahmefällen Anwendung.
 3. Für die Langzeittherapie der bipolaren Störung sind in Deutschland nur Lithium und Carbamazepin zugelassen.
 4. Lamotrigin wird unter der Medikamentenklasse der Antipsychotika subsumiert.
 5. Antipsychotika werden in der Langzeittherapie der bipolaren Erkrankung nur bei Vorliegen von psychotischen Symptomen in der Vorgeschichte eingesetzt.
- A Nur die Antworten 2, 3 und 5 treffen zu
 B Nur die Antworten 4 und 5 treffen zu
 C Nur die Antwort 5 trifft zu
 D Keine der Antworten trifft zu
 E Nur die Antwort 2 trifft zu

7 Welche der folgenden Aussagen zu bipolaren Erkrankungen trifft zu?

- A Kognitive Defizite bei bipolar affektiven Störungen sind in der Regel mild ausgeprägt. Auswirkungen auf die Alltagsbewältigung der Patienten sind daher nicht zu erwarten.
- B Eine Remission gilt als gegeben, falls ein beruflicher Wiedereinstieg möglich ist.
- C Laut WHO gehört die bipolare Störung zu den zehn häufigsten Erkrankungen, die gelebte Jahre mit Beeinträchtigung bedingen.
- D Das Rezidivrisiko der bipolaren Erkrankung ist als extrem niedrig einzuschätzen. Die Erkrankung verläuft zumeist periodisch.
- E Subsyndromale Symptome bieten einen ausreichenden Schutz für das Wiederauftreten neuer syndromaler affektiver Episoden.

8 Welche der folgenden Aussagen zum Zulassungsstatus der Stimmungstabilisatoren trifft zu?

- A Ziprasidon ist in Deutschland nur in Kombination mit Lithium zur Langzeittherapie zugelassen.
- B Lamotrigin ist in Deutschland nur zur Prävention depressiver Episoden zugelassen.
- C Aripiprazol ist in Deutschland nur zur Prophylaxe depressiver Episoden zugelassen.
- D Risperidon-Depot ist in Deutschland nur in Kombination mit Valproat zur Langzeittherapie zugelassen.
- E Ziprasidon ist in den USA als Monotherapie zur Langzeittherapie zugelassen.

9 Welche der folgenden Aussagen zu den Stimmungstabilisatoren treffen zu?

1. Lithium eignet sich bevorzugt zur Prävention depressiver Episoden.
2. Lamotrigin eignet sich bevorzugt zur Prävention manischer Episoden.
3. Lithium eignet sich vor allem für Patienten mit Rapid-Cycling-Verlauf.
4. Carbamazepin soll angesichts der besseren Datenlage Lithium in der Langzeittherapie vorgezogen werden.
5. Ziprasidon eignet sich bevorzugt zur Prävention manischer Episoden.

- A Nur die Antworten 1 und 2 treffen zu
- B Nur die Antwort 5 trifft zu
- C Keine der Antworten trifft zu
- D Nur die Antworten 1, 2 und 3 treffen zu
- E Nur die Antworten 1 und 5 treffen zu

10 Welche der folgenden Aussagen zur Behandlung bei bipolaren Erkrankungen trifft zu?

- A Ein Ansprechen auf ein Medikament in der Akuttherapie ist unwesentlich für die Langzeittherapie, da in der Akuttherapie ausschließlich Antidepressiva zur Anwendung kommen.
- B Alle Antidepressiva gehen mit dem gleichen Switch-Risiko einher.
- C Von einem Einsatz ergänzender Therapieverfahren wie Ergotherapie oder Entspannungsverfahren ist angesichts einer limitierten wissenschaftlichen Evidenz in jedem Fall abzusehen.
- D Hinsichtlich einer Therapie mit Valproat ist vor allem bei jungen Frauen Vorsicht geboten.
- E Ein Mood Stabilizer „from above“ ist in der Regel ärztlich verordnet, während ein Mood Stabilizer „from below“ eine Einnahme ohne ärztliche Rücksprache bezeichnet.

CME.thieme.de

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.