

Bipolare Störungen: Medikamente sind meist erforderlich

Aktuelle Empfehlungen zur Pharmakotherapie

Das Gefühlsleben von Menschen mit bipolaren Störungen gleicht einer Achterbahn zwischen tiefer Depression und Hochgefühlen. Zwar ist eine adjunktive psychotherapeutische Behandlung sinnvoll, in den meisten Fällen ist jedoch eine Behandlung mit Medikamenten zwingend notwendig. Neben einer Reihe unterschiedlicher therapeutischer Ansätze wurden in Florenz aktuelle Empfehlungen zur pharmakologischen Behandlung von bipolaren Depressionen vorgestellt.

Bipolare Störungen haben einen gravierenden Einfluss auf das Leben der Betroffenen, die Mortalitätsrate – nicht zuletzt durch erfolgreiche Suizide – ist mehr als doppelt so hoch wie im Bevölkerungsdurchschnitt. Dabei werden bipolare Störungen immer noch unterdiagnostiziert, im Schnitt vergehen zehn Jahre zwischen der ersten Krankheitsepisode, korrekter Diagnose und Beginn einer adäquaten Therapie.

Halbe Lebenszeit mit Symptomen

Patienten mit bipolaren Störungen leiden lange an ihrer Krankheit: Die Betroffenen müssen sich fast die Hälfte ihrer Lebenszeit mit depressiven, hypomanischen, manischen oder gemischten Episoden herumschlagen (*Abbildung*). Gemäss einer vor mehreren Jahren durchgeführten

Langzeitstudie litten Bipolar-I-Patienten (n = 146) in einem knapp 13 Jahre dauernden Follow-up nämlich 47,3 Prozent ihrer Lebenszeit unter Stimmungsschwankungen (1). Die nähere Analyse der Daten zeigte, dass bipolare Depression 3,4-mal länger andauerten als bipolare Manien. Die in der gleichen Studie untersuchten Bipolar-II-Patienten (n = 86) litten in sogar 54 Prozent ihrer Lebenszeit unter Symptomen. «Bei diesen Patienten war die bipolare Depression sogar 37-mal häufiger wie manische oder gemischte Episoden», betonte Dr. Michael E. Thase aus Philadelphia/USA.

Manische Episoden

Bei schweren bipolaren Störungen ist eine Behandlung mit Medikamenten in den meisten Fällen indiziert. Zur Behandlung einer manischen Episode ist der Einsatz von Mood-Stabilizern (Stimmungsstabilisatoren) wie zum Beispiel Lithium, Valproinsäure, Carbamazepin oder Oxcarbazepin möglich. Um Unverträglichkeiten zu vermeiden, ist dabei eine regelmässige Überwachung des Lithium-Serumspiegels von grosser Bedeutung. Angestrebt werden 1,0 bis 1,2mmol/l. Bei starker psychischer Erregung können die Stimmungsstabilisatoren vorübergehend auch mit einem Benzodiazepin kombiniert werden.

Zunehmend existieren Erfahrungen, die darauf hinweisen, dass auch neuere atypische Antipsychotika, wie zum Beispiel Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon oder Aripirazol einen stimmungsstabilisierenden Effekt aufweisen und damit eine sinnvolle Therapieoption für Patienten mit bipolarer Störung sind. Vor allem die antimanische Wirksamkeit ist für einige dieser Substanzen gezeigt worden. Der Einsatz von Typika wird hingegen als problematisch angesehen, da diese, mit einem hohen Risiko für extrapyramidale Störungen einhergehen. Zudem können sie die depressive Symptomatik noch verstärken (2).

Bipolare Störungen

Mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 2 Prozent ist die bipolare affektive Störung eine weitverbreitete Erkrankung. Sie ist durch einen zyklischen Verlauf mit depressiven, manischen, hypomanischen oder gemischten Episoden gekennzeichnet und beginnt zumeist in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter. Da zwischen diesen Episoden ein grosses Spektrum von Schweregraden und Mischformen existiert, ist die Diagnose nicht immer einfach. Generell lässt sich jedoch sagen, dass Patienten mit bipolaren Störungen den grössten Teil ihrer Erkrankung in depressiven Phasen verbringen und die Intervalle zwischen den Phasen im Lauf der Zeit kürzer werden. Mit zunehmendem Lebensalter treten zudem häufiger und länger anhaltende depressive Phasen auf. Ein Viertel der Patienten mit ursprünglich nur «unipolar» diagnostizierter Depression erleidet innerhalb von neun Jahren auch eine manische oder hypomanische Episode. Bipolare Störungen werden unterteilt in Bipolar I und Bipolar II. Nach internationalen Klassifikationskriterien (ICD-10 bzw. DSM-IV-TR) liegt bei Bipolar-I-Störungen mindestens eine manische Episode vor. Eine depressive Episode kann aufgetreten sein oder nicht. Bei Bipolar-II-Störungen liegt zusätzlich zur depressiven Episode mindestens eine hypomanische Episode vor.

Akute Depression – Trizyklika sind riskant

In der Regel reichen die antidepressiven Eigenschaften der Stimmungsstabilisatoren nicht für die Akutbehandlung einer schweren depressiven Symptomatik aus. Deswegen werden aufgrund der klinischen Erfahrung Antidepressiva eingesetzt, obwohl nach neueren Erkenntnissen der Einsatz mancher Antidepressiva durchaus kritisch betrachtet werden sollte.

Vor allem trizyklische Antidepressiva bergen ein hohes Risiko für ein Umschlagen (Switch) in die Manie oder Hypomanie. Dagegen weisen SSRI deutlich geringere Switch-Raten auf, sie sollten jedoch auf jeden Fall in Kombination mit Stimmungsstabilisatoren gegeben werden. Um das Risiko von Rezidiven zu verringern, kann nach Abklingen der depressiven Symptome auch nach der Akutphase mit zuvor erfolgreichen Antidepressiva (keine trizyklischen Antidepressiva) – immer in Kombination mit Mood-Stabilizern – weiterbehandelt werden (2).

Studienlage dürftig

Grössere Untersuchungen zum Einsatz von Antidepressiva bei der Therapie von bipolaren Depressionen sind bislang jedoch recht spärlich. «Solche Studien sind relativ schwierig durchzuführen und scheinen auch weniger lukrativ zu sein», sagte Dr. Michael E. Thase aus Philadelphia/USA. Zudem seien vor 2003 keine formalen FDA-Indikationen verfügbar gewesen. In einer im Jahr 2004 erschienenen Untersuchung wurden jedoch trizyklische Antidepressiva mit anderen Antidepressiva für die Kurzzeitbehandlung von Patienten mit bipolarer Depression verglichen. Dabei analysierte man die Ergebnisse von 12 unterschiedlichen Studien mit über 1000 Patienten (3). Es zeigte sich, dass Antidepressiva bei der Kurzzeitbehandlung der bipolaren Depression wirksam und SSRI den trizyklischen Antidepressiva überlegen waren. Allerdings wurde von den Autoren die limitierte Evidenz vieler dieser Studien bemängelt.

Interessant ist eine plazebokontrollierte zehnwöchige Vergleichsstudie aus dem Jahr 2006 (4). Dabei wurden 174, in der depressiven Phase innerhalb Bipolar I oder II befindliche Erwachsene entweder mit Sertralin, Bupropion oder Venlafaxin adjunktiv zu einem Mood-Stabilizer behandelt. Ergebnis: Alle drei Antidepressiva wiesen sowohl ähnliche Response- (zwischen 49% und 53%) als auch Remissionsraten auf (zwischen 34% und 41%). Im Vergleich zu den mit Bupropion oder Sertralin behandelten Teilnehmern zeigte sich jedoch bei den mit Venlafaxin Behandelten ein signifikant erhöhtes Risiko in eine Hypomanie beziehungsweise Manie zu fallen.

Atypika werden nicht nur bei manischen Episoden, sondern auch bei bipolaren Depressionen eingesetzt. Für Quetiapin und Olanzapin (in Kombination mit Fluoxetin) liegen diesbezüglich Studien vor. Thase referierte in diesem Zusammenhang eine achtwöchige randomisierte, internationale

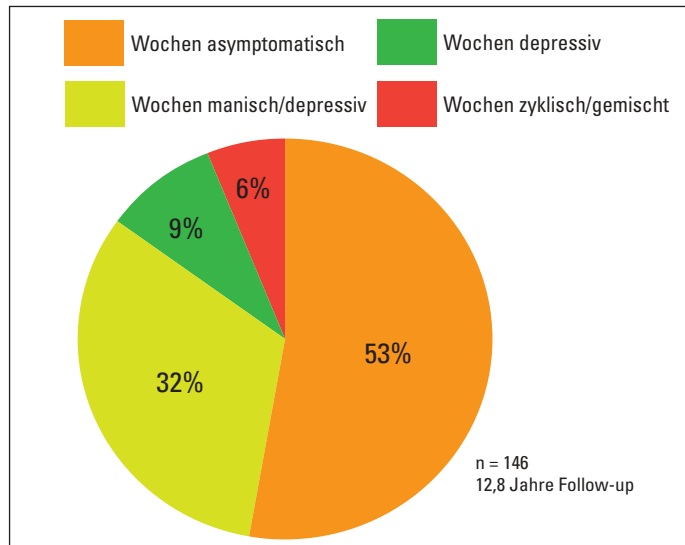


Abbildung: Patienten mit bipolarer Störung sind für fast die Hälfte ihres Lebens symptomatisch (Judd, 2002).

Tabelle 1: Definitionen der Kategorien zur pharmakologischen Behandlung von bipolaren Depressionen

Kategorie 1: Evidenz für die Wirksamkeit, getestet in randomisierten, plazebokontrollierten Studien für die Behandlung akuter bipolarer Depression und zur Langzeitbehandlung beider Erkrankungsphasen der depressiven und manischen Phase.

Kategorie 2: Evidenz für die Wirksamkeit, getestet in randomisierten Studien für die Behandlung akuter bipolarer Depression und Langzeitbehandlung. Ohne Notfallbehandlung von Manien/gemischte Episoden, zyklische Beschleunigung.

Kategorie 3: Evidenz für die Wirksamkeit, getestet in randomisierten Studien für die Behandlung akuter bipolarer Depression, ohne Notfallbehandlung von Manien/gemischte Episoden. Langzeitbehandlung: sechs Monate oder länger.

Quelle: WPA Florenz, Literatur: Kasper und Calabrese et al. (2008): 1632–1645: J Clin Psychiatry.

Untersuchung, in der über 800 Bipolar-I-Patienten entweder mit Olanzapin oder mit der Kombination Olanzapin/Fluoxetin respektive Plazebo verglichen wurden (5). Es zeigte sich, dass die Kombination aus Olanzapin und Fluoxetin wirksamer als Plazebo, aber auch als die Olanzapinmonotherapie war. So wurde innerhalb der Plazebogruppe nur bei 24 Prozent der Teilnehmer eine Remission registriert, während dies in der Kombinationsgruppe bei 49 Prozent der Fall war. Gleichzeitig wurde für das Antipsychotikum kein erhöhtes Risiko für die vermehrte Entwicklung manischer Episoden beobachtet.

Einen rückfallprophylaktischen Effekt bei Bipolar-II-Patienten konnte mit Lamotrigin als bislang einzigem Antiepileptikum in einer grossen kontrollierten Studie gezeigt werden. Zur adjuvanten Therapie der akuten Depression im Rahmen einer bipolaren Störung werden zudem Lithium, Carbamazepin, Oxcarbazepin und atypische Antipsychotika eingesetzt (2).

Tabelle 2:
Klassifikation der pharmakologischen Behandlung von Bipolar-I-Depressionen (1)

	Substanzen mit positiver Evidenz	Substanzen mit negativer Evidenz
Kategorie 1	Lithium (Monotherapie) Lamotrigin (Monotherapie) Quetiapin (Monotherapie)	keine
Kategorie 2	Olanzapin (Monotherapie) Olanzapin/Fluoxetin-Kombination Lamotrigin (adjunktiv) Quetiapin (adjunktiv)	Imipramin (adjunktiv)
Kategorie 3	Divalproex (Monotherapie) Carbamazepin (Monotherapie) Fluoxetin (Monotherapie) Sertralin (adjunktiv) Bupropion (adjunktiv) Modafinil (adjunktiv) Pramipexol (adjunktiv) Ethyl-Eicosapentaensäure (adjunktiv)	Paroxetin (Monotherapie und adjunktiv) Aripiprazol (Monotherapie)

(1) Behandlungen von Bipolar-II-Depressionen sind nicht eingeschlossen aufgrund des Fehlens von Kategorie-1-Substanzen und der geringen Anzahl von Kategorie-2- und -3-Substanzen.

Quelle: WPA Florenz

Literatur: Kasper und Calabrese et al. (2008): 1632–1645: J Clin Psychiatry

Tabelle 3:
Behandlungsprinzipien für Patienten mit bipolarer Depression

1. Auswählen einer First-line-Behandlung, basierend auf Symptomprofil, Krankheitsverlauf, Erfahrungen mit der persönlichen und familiären Response und Tolerabilität.
2. Optimierung der First-line-Behandlung.
3. Wenn keine Response, dann Wechsel auf eine andere First-line-Behandlung.
4. Wenn immer noch keine Response, dann Second-line-Behandlung in Erwägung ziehen.

Quelle: WPA Florenz

Literatur: Kasper und Calabrese et al. (2008): 1632–1645: J Clin Psychiatry

Psychotherapie verringert Relapse-Risiko

Auch eine intensive Psychotherapie kann als eine zusätzliche Behandlung die Chancen für eine Remission deutlich erhöhen und gleichzeitig das Risiko von medikamenten-

verursachten Nebenwirkungen reduzieren. Kognitive Verhaltenstherapien oder andere Formen der Psychotherapie scheinen dabei auch präventiv das Relapse-Risiko zu verringern. Für viele Patienten, so Thase, sei eine Psychotherapie eine wichtige Therapieoption. Allerdings gäbe es dazu mit STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) bislang erst eine kontrollierte Studie mit Bipolar-Patienten in akuter Episode (6). In dieser amerikanischen Untersuchung mit 366 Patienten konnte gezeigt werden, dass Antidepressiva in Kombination mit Mood-Stabilizern die Patienten nicht in eine manische Phase abgleiten lassen und es dadurch auch nicht zu vermehrten Suiziden kommt. Gleichzeitig wurde aber auch deutlich, dass die Kombination aus Mood-Stabilizern plus Antidepressivum (Paroxetin oder Bupropion) der Kombination Mood-Stabilizern plus Placebo nicht überlegen war. Zum anderen wurde in STEP-BD gezeigt, dass psychosoziale Interventionen die pharmakotherapeutischen Ergebnisse bei bipolarer Störung verbessern. Dabei brachte eine ergänzende, intensive psychosoziale Behandlung (bis zu 30 Sitzungen in 9 Monaten) mehr Vorteile als eine kurze Behandlung.

Aktuelle Empfehlungen bei bipolarer Depression

Die depressiven Episoden dauern innerhalb bipolarer Störung nicht nur deutlich länger, die dadurch ausgelösten massiven Störungen (z.B. die Arbeitsfähigkeit) sind auch ausgeprägter als in der hypomanischen oder manischen Phase, sagte Professor Sigfried Kasper von der medizinischen Universität Wien. «Patienten mit einer bipolaren Depression erfahren signifikant grössere psychosoziale Beeinträchtigungen.» Entsprechend gefährdet sind die Betroffenen: Patienten mit bipolarer Störung haben eine Suizid-Lebenszeit-Prävalenz von etwa 29 Prozent, erklärte Kasper. Damit sei eine adäquate Behandlung umso wichtiger. Mittlerweile existieren eine ganze Reihe nationaler wie internationaler Richtlinien für die Therapie der bipolaren Depression. Die aktuellste stammt von einer Gruppe internationaler Spezialisten und Opinion-Leader für bipolare Störungen (7). Für diese Empfehlungen wurden evidenzbasierte Kategorien mit standardisierten Definitionen entwickelt (Tabellen 1 bis 3). Dabei kann die höchste Kategorie 1 mit Lithium, Lamotrigin ebenso wie mit Quetiapin erreicht werden, Kategorie 2 mit Olanzapin sowie Lamotrigin und Quetiapin (beides adjunktiv) und Kategorie 3 mit Divalproex, Carbamazepin sowie einigen selektiven Wiederaufnahmehemmern, Bupropion oder Modafinil.

Literatur:

1. Judd LL et al. Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 530–537.
2. Clincium Neuropsy: Konsensus Statement – State of the art 2008; 1–16.
3. Gijsman H J et al. Am J Psychiatry 2004; 161: 1537–1547.
4. Post RM et al. Br J Psychiatry 2006; 189: 124–131.
5. Tohen M et al. Arch Gen Psychiatry 2003; 60 (11): 1079–1088.
6. Miklowitz DJ. Psychosocial Treatments for Bipolar Depression A 1-Year Randomized Trial From the Systematic Treatment Enhancement Program; Archives of General Psychiatry 2007; 64: 419–427.
7. Kasper and Calabrese et al. J Clin Psychiatry 2008: 1632–1645.