

Bipolare Erkrankungen – auf was es ankommt

Von entscheidender Bedeutung ist eine sachgerechte Rezidivprophylaxe

Michael Bauer, Ursula Köberle, Johanna Sasse, Christa Gutzmann,
Kathrin Neuhaus, Mazda Adli, Andrea Pfennig und Andreas Heinz

Bei der medikamentösen Behandlung bipolarer Erkrankungen ist neben der Akut- und Erhaltungstherapie die prophylaktische Therapie von entscheidender Bedeutung. Diese Rezidivprophylaxe ist eine Langzeitbehandlung, die in vielen Fällen lebenslang fortgeführt werden muss. Essenziell für eine erfolgreiche Langzeittherapie ist daneben eine ausführliche und anhaltende Psychoedukation.

Bipolare Störungen sind von grosser epidemiologischer und gesundheitspolitischer Bedeutung. Wenngleich Emil Kraepelin bereits Anfang des 20. Jahrhunderts das Interesse der Wissenschaft auf bipolare Störungen lenkte – er sprach vom «manisch-depressiven Irresein» –, besteht weltweit immer noch ein beträchtliches Defizit in der Erforschung und Behandlung dieser Erkrankung. Weit gehend unklar ist bis heute die Ätiologie, wobei eine multifaktorielle Genese mit sowohl biologischen als auch psychosozialen Faktoren angenommen wird (Müller-Oerlinghausen et al., 2002). Die genetische Komponente scheint bei bipolaren Störungen stärker ausgeprägt zu sein als bei unipolar depressiven Störungen.

Neuere statistische Daten legen nahe, dass bipolare Störungen häufig nicht frühzeitig erkannt und therapiert werden. Möglicherweise als Konsequenz einer zu selten gestellten Diagnose von Hypomanie sind Depressionen, vor allem die unipolare Major Depression, häufig überdiagnostiziert auf Kosten bipolarer Depressionen. Hinzu kommt, dass die bipolare Erkrankung viele Facetten hat

Zeichnung von Cornelia Mittermaier, 7 Jahre



und zur Abgrenzung eine umfassende Differenzialdiagnostik notwendig ist. In der Beurteilung bipolarer Erkrankungen steht daher neben der Erhebung der aktuellen Psychopathologie insbesondere die Erfassung hypomaner beziehungsweise manischer Episoden in der Vorgeschichte im Vordergrund. Eine endgültige Diagnose kann allerdings häufig erst im Lauf der Zeit gestellt werden.

Es wird geschätzt, dass sich fast jede zweite ursprünglich als rezidivierend unipolar klassifizierte Depression innerhalb von 15 Jahren als bipolare Erkrankung erweist.

Epidemiologie und Verlauf

Bipolare (manisch-depressive) Störungen sind schwere, wiederkehrende und häufig chronisch verlaufende Leiden mit einer Prävalenz von etwa 1 bis 2 Prozent für Bipolar-I-Störungen und von mehr als 3 Prozent für die Bipolar-II-Form (Müller-Oerlinghausen et al., 2002). Fasst man die Kriterien weiter und bezieht subsyndromale Erscheinungsformen mit ein, so wird geschätzt, dass in der Bevölkerung bis zu 5 Prozent der Menschen von einer bipolaren Störung betroffen sind (Baldessarini und Tondo, 2005). Im Unterschied zur unipolaren Depression, die bei Frauen wesentlich häufiger vorkommt (Verhältnis von etwa 2,5:1), bestehen bei bipolaren Erkrankungen keine Geschlechtsunterschiede.

Bipolare Erkrankungen zeichnen sich durch einen rezidivierenden und sehr variablen Verlauf aus. 60 Prozent der bipolaren Patienten erleben nach einer affektiven Episode mindestens zwei weitere innerhalb der nächsten fünf Jahre. Dabei sind eher Patienten mit einer hohen Phasenfrequenz (= Phasen innerhalb eines Zeitraumes) als Patienten mit einer hohen Absolutzahl von Phasen gefährdet (Greil und Kleindienst, 1997). Die meisten Betroffenen erkranken vor dem 30. Lebensjahr. Neuere Erkenntnisse legen aber nahe, dass der Erkrankungsbeginn häufig auch viel früher, vor dem 20. Lebensjahr, liegt (Licht et al., 2005).

Klassifikation

Man unterteilt in Bipolar-I- und Bipolar-II-Erkrankungen. Erstere beziehen sich auf «klassische» Formen mit depressiven und manischen oder gemischten Episoden. Bipolar-II-Erkrankungen umfassen depressive und lediglich hypomane Episoden. Zum bipolaren Spektrum zählt ferner noch die *Zyklothymie*, die sich durch Stimmungsschwankungen auszeichnet, die weder die Schwere von depressiven noch von manischen Episoden

erreichen (Müller-Oerlinghausen et al., 2002; Licht et al., 2005). Weiterhin wird als Sonderform das so genannte Rapid Cycling unterschieden; hierunter versteht man Verläufe mit schnellen Phasenwechseln (per definitionem müssen mindestens vier Episoden pro Jahr auftreten, entweder entgegengesetzter Polarität oder abgegrenzt durch ein genügend langes symptomfreies Intervall). 10 bis 15 Prozent aller Patienten mit bipolarer Störung erleben zumindest vorübergehend Rapid-Cycling-Verläufe. Risikofaktoren für die Entwicklung des Rapid Cycling sind weibliches Geschlecht, hypothyreote Stoffwechsellage und eine vorausgegangene Therapie mit trizyklischen Antidepressiva (Müller-Oerlinghausen et al., 2002).

Mortalität und Suizidrisiko

Die Gesamtsterblichkeit von Patienten mit bipolaren Erkrankungen ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung 2- bis 3fach höher (Müller-Oerlinghausen et al., 1994). Grund hierfür ist in erster Linie die etwa 20fach erhöhte Suizidmortalität bei bipolarer Erkrankung (Baldessarini und Tondo, 2005). Aber auch die kardiovaskuläre Sterblichkeit und das Risiko für Tumorerkrankungen sind bei unbehandelten bipolaren Patienten erhöht (Angst et al., 2002). Eine weitere Gefahr besteht vor allem während manischer Episoden in einer sozialen und finanziellen Selbstschädigung durch Selbstüberschätzung, Grössenideen und Aggressivität.

Bedeutung und Indikation der Rezidivprophylaxe

Die grossen psychosozialen Belastungen Erkrankter und Angehöriger, das häufige Vorkommen in der Bevölkerung sowie das hohe Rezidivrisiko, verbunden mit einem hohen Suizidrisiko und der Gefahr der sozialen Selbstschädigung, machen klar, wie wichtig eine adäquate Therapie ist. Bei der medikamentösen Behandlung bipolarer Erkrankungen – und darauf beschränkt sich dieser Beitrag – wird zwischen Akuttherapie, Erhaltungs-therapie (im ersten halben Jahr nach Abklingen einer akuten Episode) und prophylaktischer Therapie (Rezidivprophylaxe) unterschieden. Von entscheidender Bedeutung ist eine sachgerechte Rezidivprophylaxe, um langfristig Rezidive zu vermeiden und eine möglichst normale Lebensführung der Erkrankten zu gewährleisten.

Die Indikation zur rezidivprophylaktischen Behandlung bipolarer Erkrankungen wird in der Regel nach der zweiten affektiven Episode (manisch oder depressiv) gestellt. Von einer Langzeitbehandlung abgesehen werden kann bei milden Episoden ohne Suizidalität bei fehlender familiärer Belastung. Umgekehrt sollte bereits nach der ersten Episode eine phasenprophylaktische Behandlung initiiert werden, wenn die Episode schwer ist, Suizidalität auftritt oder eine familiäre Belastung besteht (Berghöfer et al., 2005). Die Rezidivprophylaxe bipolarer Erkrankungen ist eine Langzeitbehandlung, die häufig

lebenslang fortgeführt werden muss. In Einzelfällen kann eine Beendigung der Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn der Verlauf einige Jahre stabil war. Die Medikation muss aber auch dann langsam, das heisst über mehrere Monate, ausgeschlichen werden, um frühe Rezidive zu vermeiden. Essenziell für eine erfolgreiche Langzeitbehandlung ist eine ausführliche und anhaltende Psychoedukation. Aktuelle Studien belegen, dass sich intensive psychoedukative Massnahmen positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken (Colom et al., 2005).

In der Regel wird die Indikation zur rezidivprophylaktischen Behandlung bipolarer Erkrankungen nach der zweiten affektiven Episode gestellt.

Substanzen zur Rezidivprophylaxe

Derzeit werden für die Rezidivprophylaxe bipolarer affektiver Erkrankungen Lithium, Carbamazepin, Valproinsäure sowie neuerdings auch Lamotrigin und (in einigen Ländern) das atypische Neuroleptikum Olanzapin eingesetzt. Daneben gibt es eine Reihe experimenteller Methoden bei Prophylaxeresistenz (Kalziumantagonisten, Schilddrüsenhormone).

Goldstandard Lithium

Seit dem Bericht von Cade (1949) über die Wirksamkeit bei der Behandlung der akuten Manie wurde Lithium in dieser Indikation und später auch als Phasenprophylaktikum eingesetzt. Bereits 1967 konnten Baastrup und Schou (1967) eine deutliche Reduktion sowohl manischer als auch depressiver Episoden bei Patienten unter Lithium im Vergleich zum Verlauf vor Lithium zeigen. Aber auch andere Studien zum intraindividuellen Verlauf vor und unter Lithium-Behandlung zeigten zumeist eine signifikante Reduktion der Episodenzahl beziehungsweise zumindest eine Abschwächung der Schwere der einzelnen Episoden; etwa die Hälfte der Patienten wurde in diesen Studien unter Lithium gänzlich rezidivfrei. Unter Miteinbezug von Patienten, die unter Lithium nur noch subklinische Phasen erlebten, kann ein deutlicher Behandlungserfolg für etwa drei Viertel dieser Patienten beschrieben werden (Greil und Kleindienst, 1997). In kontrollierten Studien mit Beobachtungszeiträumen von über zwei Jahren traten unter Lithium signifikant weniger Rezidive auf. Vor allem manische Rezidive können durch Lithium effektiv reduziert werden (Greil und Kleindienst, 1997).

Frühe Untersuchungen zeigten Response-Raten von 70 bis 80 Prozent. In neueren Studien konnten diese optimistischen Zahlen jedoch nicht aufrechterhalten werden (Müller-Oerlinghausen et al., 2000). Dies mag unter an-

derem mit der Ausweitung der diagnostischen Kriterien für bipolare Erkrankungen zusammenhängen: Während atypische bipolare Erkrankungen (Rapid Cycling, stimungsinkongruente psychotische Symptome, gemischte Episoden, psychiatrische Komorbidität) weniger gut auf Lithium respondieren, sprechen typische («klassische») Bipolar-I-Erkrankungen mit manischen und depressiven Episoden sowie interepisodischer Remission gut auf Lithium an (Greil et al., 1998).

Lithium ist bislang die einzige für die Rezidivprophylaxe bipolarer Erkrankungen verwendete Substanz, für die neben dem prophylaktischen ein eigenständiger suizidpräventiver Effekt beschrieben worden ist. So konnte beispielsweise in einer Studie mit 471 mit Lithium behandelten Patienten gezeigt werden, dass die initial 16fach erhöhte Suizidmortalität bipolarer Patienten bereits nach einem Jahr der Behandlung auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung sinkt (Müller-Oerlinghausen et al., 1994). Eine andere Arbeit untersuchte die Daten zweier grosser Versicherungsträger in den USA. Hier wurde eine 2,7fach höhere Suizidrate unter einer laufenden Behandlung mit Valproinsäure als unter einer Lithium-Langzeitbehandlung gefunden (Goodwin et al., 2005). Andererseits zeigte eine Studie an Patienten, die eine Lithium-Behandlung beendet hatten, einen Wiederanstieg der Suizidrate (Müller-Oerlinghausen et al., 1996).

Nur für Lithium ist bei der Behandlung bipolarer Erkrankungen neben dem prophylaktischen ein eigenständiger suizidpräventiver Effekt beschrieben worden.

Auch die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bipolarer Patienten lässt sich durch langfristige Lithium-Behandlung annähernd auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung senken (Ahrens et al., 1995). Neuerdings wird ein neuroprotektiver Effekt von Lithium diskutiert (Bauer et al., 2003). Auch Gehirnschädigungen durch Neurodegeneration und Schlaganfälle waren nach langfristiger Lithium-Applikation im Tiermodell geringer (Chuang et al., 2002).

Dosierung: Lithium wird gewöhnlich nach dem Serumspiegel dosiert; es werden Spiegel zwischen 0,6 und 0,8 mmol/l angestrebt. Dies wird unter einer Dosierung von 12 bis 16 mmol/Tag in der Regel erreicht. Bei älteren Patienten oder intolerablen Nebenwirkungen kann eine Reduktion auf 0,5 mmol/l versucht werden. Umgekehrt kann bei primärem Nicht-Ansprechen auf Lithium häufig eine Anhebung des Spiegels auf bis zu 1,0 mmol/l zum

Tabelle:

Übersicht über gängige Substanzen zur Phasenprophylaxe bipolarer Störungen

Substanz	Dosierung	Wichtige UAW	Regelmässige Kontrollen	Nachteile
Lithium (Quilonorm®-retard, Priadel®)	Serumspiegel 0,6–0,8 mmol/l	Tremor, Polyurie Polydipsie Gewichtszunahme Diarrhö Schilddrüsen- funktionsstörungen	Lithium-Spiegel Elektrolyte Kreatinin Schilddrüsenfunktion TSH EKG	Gefahr von bleibenden neurologischen und nephrologischen Schäden
Carbamazepin (Tegretol®, Timonil®)	Serumspiegel 4–7 mg/dl	Müdigkeit Schwindel Doppelbilder Erhöhung der Leberwerte allergische Reaktionen	Spiegel Leberfunktion Blutbild Elektrolyte Schilddrüsenfunktion	pharmakokinetische Inter- aktionen, Kombination mit hämatotoxischen Substanzen vermeiden
Valproat (Convulex®, Depakine®)	Spiegel 50–100 mg/dl	Übelkeit Tremor Müdigkeit Gewichtszunahme allergische Reaktionen	Spiegel Leberfunktion Blutbild	Interaktion mit Lamotrigin Hepatotoxizität
Lamotrigin (Lamictal®)	~ 200 mg/Tag	Kopfschmerzen Gelenkschmerzen allergische Reaktionen	Leberfunktion Blutbild	lebensbedrohliche Hautreak- tionen bei zu schneller Aufdosierung, Interaktionen mit Valproat und Carbamazepin
Olanzapin (Zyprexa®)	~ 10 mg/Tag	Müdigkeit Gewichtszunahme	Blutzucker Leberfunktion Blutbild Prolaktin Gewicht Blutdruck EKG	Hyperglykämie

Erfolg führen. Steady-State-Bedingungen sind nach fünf bis sieben Tagen erreicht; danach sollte der Serumspiegel bestimmt werden. Blutentnahmen zur Spiegelbestimmungen sollten etwa zwölf Stunden nach der letzten Einnahme stattfinden (Berghöfer et al., 2003).

Nebenwirkungen und Intoxikation: Bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) stehen Gewichtszunahme, Händetremor, vermehrtes Durstgefühl, Polyurie, Diarrhö und Schilddrüsenfunktionsstörungen (Hypothyreose, Struma) im Vordergrund. Da diese UAW in der Regel dosisabhängig sind, sollte individuell die niedrigste wirksame Dosis gewählt werden; so lassen sich bei den meisten Patienten Nebenwirkungen vermeiden. In der Regel sind diese Nebenwirkungen nach Absetzen von Lithium reversibel. Irreversible Schädigungen der Niere treten sehr selten auf und sind pathogenetisch ungeklärt.

Lithium-Nebenwirkungen lassen sich meist vermeiden, wenn die individuell niedrigst wirksame Dosis gewählt wird. Alle unklaren Symptome bei Patienten unter Lithium-Behandlung sollten Anlass zur Spiegelkontrolle sein.

Lithium besitzt nur eine enge therapeutische Breite. Daher muss regelmässig (unter stabilen Bedingungen etwa alle drei Monate) der Lithium-Serumspiegel bestimmt werden. Bei Spiegeln über 1,2 mmol/l kann es zu (neuro-)toxischen Symptomen kommen. Spiegel über 2,0 mmol/l

führen fast immer zu klinischen Symptomen einer Intoxikation (Übelkeit, Diarrhö, Tremor, kognitive Störungen, Müdigkeit, Verlangsamung, Bewusstseinsstörungen, Ataxie und Krampfanfälle). Bei Intoxikation muss Lithium sofort abgesetzt und der Patient stationär überwacht werden. Da die Nierenfunktion eingeschränkt sein kann, ist eine engmaschige Kontrolle des Lithium-Spiegels obligat. Notfalls muss eine Hämodialyse durchgeführt werden.

Aufklärung tut Not: Um Intoxikationen zu vermeiden, müssen zu Beginn der Behandlung und in regelmässigen Intervallen Patient und Angehörige sorgfältig über Vergiftungssymptome aufgeklärt werden. Dazu gehört auch die Aufklärung über Dehydratation durch fieberhafte Infekte, Durchfälle und Erbrechen, verminderte Flüssigkeitszufuhr, Salz- und Flüssigkeitsverlust durch starkes Schwitzen sowie die Gefahr durch salzarme Ernährung (Licht et al., 2005). Ferner ist es bei Lithium sehr wichtig, auf mögliche pharmakokinetische Nebenwirkungen zu achten. Alle Medikamente, welche die renale Elimination von Lithium beeinträchtigen, können zu einer Erhöhung des Spiegels und im schlimmsten Fall zur Intoxikation führen. Zu solchen Medikamenten gehören insbesondere Diuretika (Thiazide, ACE-Hemmstoffe) und nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen (Diclofenac, Ibuprofen) (Licht et al., 2005).

Kontrolluntersuchungen: Vor einer Behandlung mit Lithium sollten Elektrolyte und Kreatinin bestimmt werden. Ferner ist es sinnvoll, die Schilddrüsenfunktion zu untersuchen (TSH-basal). Bei Verdacht auf eine kardiale Erkrankung und bei älteren Menschen sollte ein EKG gemacht werden. Unter Langzeittherapie sollten diese Untersuchungen in regelmässigen Abständen wiederholt werden, Routine-Laboruntersuchungen etwa vierteljährlich, TSH halbjährlich, Schilddrüsenultraschall jährlich (Licht et al., 2005).

Carbamazepin

Carbamazepin gehört zur Gruppe der Antikonvulsiva. Als solches ist es in Deutschland seit etwa 50 Jahren zugelassen. In der Rezidivprophylaxe bipolarer affektiver Erkrankungen ist es seit Mitte der Neunzigerjahre als Mittel zweiter Wahl zugelassen. Es gibt zahlreiche Studien zu Carbamazepin in der Behandlung bipolarer affektiver Erkrankungen, vor allem zur Rezidivprophylaxe. Wie in einer Metaanalyse gezeigt wurde, zeigen ältere Studien allerdings keinen überzeugenden Effekt von Carbamazepin (Dardennes et al., 1995); die zugrunde liegenden Studien sind jedoch methodisch anfechtbar, zum Beispiel wegen des breiten Einsatzes psychotroper Komedikation. Eine Studie über 2,5 Jahre zeigte, dass Carbamazepin bei Bipolar-II-Erkrankung gleich wirksam ist wie Lithium, bei atypischer Erkrankung möglicherweise sogar besser (Greil et al., 1998). Bei Rapid-Cycling-Verläufen, wo unter Lithium deutlich weniger Erfolge zu verzeichnen sind, ist Carbamazepin eine

wichtige und gut wirksame Alternative. Ein spezifischer suizidpräventiver Effekt, wie er für Lithium beschrieben ist, konnte für Carbamazepin bislang nicht beschrieben werden (Emrich und Dietrich, 1997).

Bei Rapid-Cycling-Verläufen ist
Carbamazepin eine wichtige und gut
wirksame Alternative zu Lithium.

Dosierung: Aufgrund fehlender Studienergebnisse richtet man sich gewöhnlich nach dem in der Epilepsiebehandlung üblichen Serumspiegel von 4 bis 8 mg/dl. Bei Nichtansprechen kann eine Anhebung des Spiegels auf bis zu 10 mg/dl sinnvoll sein. Gewöhnlich wird der therapeutische Spiegel unter einer Dosierung von 600 bis 1200 mg/Tag erreicht. Es wird einschleichend über zwei bis vier Wochen aufdosiert (Emrich und Dietrich, 1997; Berghöfer et al., 2005; Licht et al., 2005).

Nebenwirkungen und Interaktionen: Im Vordergrund stehen (dosisabhängig) gastrointestinale (Übelkeit, Appetitlosigkeit) und neurologische Nebenwirkungen (Schwindel, Doppelbilder, Konzentrationsstörungen) sowie Mundtrockenheit. Viele dieser UAW bestehen nur zu Behandlungsbeginn und bilden sich von selbst zurück. Eine langsame Aufdosierung kann diese weitgehend vermeiden. Als harmlos einzuschätzen sind leichte Erhöhungen der Leberenzyme bei 5 bis 15 Prozent der Patienten. Jedoch sind auch Fälle schwerer Leberschädigungen bekannt. Weitere seltene, jedoch bedrohliche UAW können schwere allergische Hautreaktionen (bis hin zu Stevens-Johnson- und Lyell-Syndrom) sowie Blutbildveränderungen (bis zur Agranulozytose und aplastischen Anämie) sein. Wichtig daher, Patient und Angehörige über Frühsymptome von Knochenmarkschädigungen (Fieber, Halsschmerzen, Mundulzera, Hämatome), Leberfunktionsstörungen und Hautsymptome aufzuklären (Emrich und Dietrich, 1997; Berghöfer et al., 2005; Licht et al., 2005). Carbamazepin ist ein starker Induktor des Zytochrom-P-450-Isoenzymes CYP 3A4. Es kann sowohl seinen eigenen Abbau induzieren als auch jenen zahlreicher anderer Medikamente (orale Kontrazeptiva, Antikoagulantien, Neuroleptika). Andererseits können Hemmstoffe dieses Isoenzymes (Fluoxetin, Valproat, Erythromycin) zu erhöhten Carbamazepin-Spiegeln führen.

Kontrolluntersuchungen: Vor Behandlungsbeginn mit Carbamazepin sollten Leberparameter, Blutbild und Elektrolyte bestimmt werden. Bei Verdacht auf eine kardiale Erkrankung und bei älteren Menschen sollte ein EKG abgeleitet werden (Licht et al., 2005). Wegen möglicher Blutbildveränderungen soll in der Einstellungsphase über vier Wochen hinweg einmal wöchentlich das Blutbild untersucht werden; anschliessend fünf Monate

lang in vierwöchentlichen Abständen. Sinken die Leukozytenwerte unter $4000/\text{mm}^3$, sollte ein Differenzialblutbild veranlasst werden. Weiterhin sollten regelmässig der Natrium- und Kalziumstoffwechsel sowie die Schilddrüsenfunktion überprüft werden. Ebenso wichtig ist die Aufklärung von Patienten und Angehörigen über Symptome von Leberschäden und Blutbildveränderungen sowie von dermatologischen Nebenwirkungen. Unter stabilen Bedingungen genügt die Bestimmung des Carbamazepin-Serumspiegels in vierteljährlichen Abständen (Emrich und Dietrich, 1997; Berghöfer et al., 2003; Licht et al., 2005).

Valproinsäure (Valproat)

Als weiteres Antikonvulsivum wird vielfach, vor allem in Nordamerika, Valproinsäure in der rezidivprophylaktischen Behandlung bipolarer affektiver Erkrankungen eingesetzt. Es ist seit 1975 als Antikonvulsivum zugelassen. Da jedoch bislang sein Nutzen in der Rezidivprophylaxe bipolarer Erkrankungen nicht eindeutig belegt werden konnte, ist es in Deutschland und anderen Ländern noch nicht in dieser Indikation zugelassen. Die bislang einzige plazebokontrollierte, doppelblinde Studie zur Rezidivprophylaxe bipolarer Erkrankungen erbrachte keinen Vorteil von Valproat gegenüber Plazebo in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr; allerdings war auch Lithium in dieser Studie Plazebo nicht überlegen (Bowden et al., 2000). Methodische Kritik an dieser Studie mit «negativem Ausgang» betrifft vor allem die Auswahl der Patienten, die nur mässig krank erschienen, sowie die Wahl des angestrebten Lithium-Spiegels von bis zu $1,2 \text{ mmol/l}$ (mögliche Erklärung für die schlechtere Verträglichkeit von Lithium) (Bowden et al., 2000). Neben den gut akut antimanischen Effekten scheint Valproinsäure auch bei Patienten mit Rapid Cycling effektiv zu sein. Dies geht aus einer Studie mit über 100 Patienten hervor, die bis zu 46 Monate mit Valproat als Mono- oder Add-on-Therapie behandelt wurden (Calabrese et al., 1992; 1995).

Der breite Einsatz von Valproat
in der Rezidivprophylaxe muss derzeit
noch als rein empirisch angesehen
werden.

Dosierung: Der aus der Epilepsiebehandlung bekannte, auch bei bipolarer Erkrankung angestrebte Serumspiegel von Valproat beträgt 50 bis 100 mg/dl . Dazu wird einschleichend aufdosiert bis auf 600 bis 1800 mg/Tag . Die individuelle Dosis ist dabei jedoch abhängig von der

jeweiligen Enzymausstattung (CYP-System der Leber) (Emrich und Dietrich, 1997; Berghöfer et al., 2005).

Nebenwirkungen und Interaktionen: Valproat ist gut verträglich, häufigste UAW sind dosisabhängiger Tremor und Übelkeit; eine deutliche Gewichtszunahme kann vorkommen (Licht et al. 2005). Initial auftretende gastrointestinale und neurologische Störungen sind in der Regel vorübergehend. Selten kann es zu gravierenden Störungen des Blutbildes, zu allergischen Hautreaktionen und Leberschädigungen kommen. Daher ist es notwendig, Patienten und Angehörige über Frühsymptome dieser Nebenwirkungen zu informieren. Valproat kann durch kompetitive Hemmung des enzymatischen Abbaus den Spiegel zahlreicher Medikamente erhöhen, so auch den Spiegel von Antikonvulsiva. Vor allem mit Carbamazepin, das seinerseits den Abbau von Valproat induziert, kann es zu komplexen pharmakokinetischen Interaktionen kommen. Auch der Spiegel von Lamotrigin wird durch gleichzeitige Gaben von Valproat nahezu verdoppelt. Die Lamotrigin-Dosis muss entsprechend angepasst werden (Emrich und Dietrich, 1997; Berghöfer et al., 2003; Licht et al., 2005).

Kontrolluntersuchungen: Vor Beginn der Behandlung sollten Leberfunktion und Blutbild untersucht werden. Regelmässige Kontrolluntersuchungen sollten folgen. Während der ersten sechs Monate sollten alle zwei bis vier Monate der Valproat-Spiegel, die Leberenzyme und das Blutbild kontrolliert werden. Später genügen diese Untersuchungen in grösseren Abständen (Emrich und Dietrich, 1997).

Lamotrigin

Lamotrigin wird zur Behandlung der Epilepsie seit Anfang der Neunzigerjahre eingesetzt. Für die Rezidivprophylaxe bipolarer Erkrankungen ist es (in einigen Ländern) zugelassen zur Verhinderung depressiver Episoden. Dies geht im Wesentlichen auf zwei grosse, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien zurück, die Lamotrigin und Lithium im Vergleich zu Plazebo in der Rezidivprophylaxe untersuchten. In beiden Studien war sowohl Lithium als auch Lamotrigin effektiv in der Verhinderung von affektiven Episoden. Unterschiede zeigten sich in der Verhinderung depressiver Episoden, wo Lamotrigin in beiden Studien überlegen war. Lithium hingegen konnte in beiden Studien signifikant besser als Lamotrigin manischen Episoden vorbeugen (Calabrese et al., 2005; Bowden et al., 2005). An diesen Studien wurde das so genannte «Enriched Design» kritisiert; das heisst, dass initial, in der Akuttherapie einer Manie oder Depression, alle Patienten zunächst auf Lamotrigin eingestellt worden sind, und nur die, welche die Akutphase abschlossen, anschliessend auf Lamotrigin, Lithium oder Plazebo randomisiert wurden. Ein solches Design mag eine gewisse Patientenselektion zu Gunsten des Lithiums bedeuten.

Wichtigste Indikation von Lamotrigin ist die Verhinderung depressiver Episoden.

Dosierung: Lamotrigin muss langsam, über Wochen, eingeschlichen werden. Zieldosis sind 200 mg/Tag, wobei je nach klinischer Wirksamkeit auch niedrigere oder höhere Dosierungen gewählt werden können (Goldsmith et al., 2005).

Nebenwirkungen und Interaktionen: Lamotrigin wird allgemein sehr gut vertragen. Kopf- und Gelenkschmerzen sowie Müdigkeit und Schwindel können auftreten, auch gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) sind beschrieben. Neben ungefährlichen Hauterscheinungen können in seltenen Fällen bedrohliche Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) auftreten. Um die Gefahr von allergischen Reaktionen möglichst gering zu halten, muss Lamotrigin sehr langsam aufdosiert werden; bei langsamer Aufdosierung nach Vorschrift (Fachinfo) ist das Risiko für maligne Hautreaktionen sehr gering. Ebenfalls sehr selten treten Blutbildveränderungen (aplastische Anämie und Agranulozytose) sowie Leberfunktionsstörungen auf (Goldsmith et al., 2005). Lamotrigin wird weitgehend unabhängig vom Zytochrom-P-450-System metabolisiert. Hauptverantwortliches Enzym ist die UDP-Glucuronyl-Transferase (Goldsmith et al., 2005). Auf pharmakokinetische Interaktionen muss geachtet werden. Carbamazepin kann den Spiegel von Lamotrigin senken, Valproat kann ihn erhöhen. Mit Lithium hingegen bestehen keine relevanten Wechselwirkungen (Goldsmith et al., 2005).

Kontrolluntersuchungen: Klare Richtlinien existieren keine. Wichtig erscheint die sorgfältige Aufklärung von Patient und Angehörigen über mögliche Nebenwirkungen. Da Veränderungen des Blutbilds und Leberschädigungen auftreten können, scheint eine regelmässige Kontrolle hier empfehlenswert. Eine Serumspiegelbestimmung von Lamotrigin ist nur in Ausnahmefällen notwendig (Compliancekontrolle oder Ausschluss toxischer Spiegel).

Olanzapin

Olanzapin, ein atypisches Antipsychotikum, ist seit 2005 in einigen Ländern, unter anderem in Deutschland, zugelassen zur Phasenprophylaxe bipolarer affektiver Erkrankungen bei Patienten, die während einer akuten manischen Episode gut auf Olanzapin angesprochen haben. Als Grundlage für die Zulassung liegen zwei doppelblinde Studien vor: Eine knapp zwölfmonatige Studie untersuchte die Wirksamkeit von Olanzapin im Vergleich zu Valproinsäure bei akuter Manie und die Wirksamkeit in der Erhaltung der Remission. Bei schnellerem Eintritt der antimanischen Wirkung unter Olanzapin bestand kein Unterschied in der Remissionsrate. In der Erhaltungstherapie war Olanzapin dem Valproat

nicht überlegen (Tohen et al., 2003). In einer zweiten Studie wurde die Wirksamkeit von Olanzapin in der Erhaltungstherapie im Vergleich zu Lithium an Patienten mit manischer Indexepisode untersucht. In dieser Studie war Olanzapin in der Verhinderung manischer Rezidive dem Lithium überlegen, nicht jedoch in der Verhinderung depressiver Rezidive (Tohen et al., 2002).

Olanzapin ist das einzige
Antipsychotikum, das in Deutschland
zur Rezidivprophylaxe bipolarer
Erkrankungen bislang zugelassen ist,
wenn der Patient während
der akuten Manie gut auf Olanzapin
angesprochen hat.

Dosierung: Die Anfangsdosierung beträgt 10 mg/Tag. Nach individuellem Ansprechen kann anschliessend die Dosis zwischen 5 und 20 mg/Tag gewählt werden.

Nebenwirkungen und Interaktionen: Die häufigsten Nebenwirkungen von Olanzapin sind Schläfrigkeit und Gewichtszunahme. Mit Letzterer in Zusammenhang stehen könnte eine gelegentlich beschriebene hyperglykämische Stoffwechsellage. Auch anticholinerge Nebenwirkungen wie etwa Mundtrockenheit kommen vor (Tohen et al., 2003). Olanzapin wird hepatisch metabolisiert, unter anderem über das CYP 1A2 und CYP 2D6. Induktion von CYP 1A2 (Rauchen, Carbamazepin) kann zu niedrigeren Spiegeln führen. Umgekehrt führt eine Hemmung des Isoenzym (Fluoxetin) zu einem Anstieg des Plasmaspiegels (Prior und Baker, 2003). Mit Lithium besteht keine Wechselwirkung.

Kontrolluntersuchungen: Klare Richtlinien fehlen. Empfohlen wird regelmässig Blutzucker, Leberenzyme, Blutbild, Prolaktin sowie Gewicht, Blutdruck und EKG zu kontrollieren.

Experimentelle Methoden

Bis zu 20 Prozent der bipolaren Patienten sprechen nicht auf etablierte Verfahren der Rezidivprophylaxe an (Bauer und Ströhle, 1999). In solchen Fällen muss auf experimentelle Methoden ausgewichen werden. Wichtig ist hierbei grundsätzlich, die Patienten sorgfältig über den experimentellen Charakter der Therapie aufzuklären. Positive Ergebnisse wurden für Kalziumantagonisten, insbesondere Nimodipin, berichtet. Auch für neuere Antikonvulsiva wie Gabapentin gibt es Hinweise auf eine rezidivprophylaktische Wirksamkeit. Viel versprechend ist die adjuvante Gabe des Schilddrüsenhormons L-Thyroxin in supraphysiologischer Dosierung

(250–400 µg/Tag) zusätzlich zu Antidepressiva und/oder Stimmungsstabilisatoren. Neben Belegen für eine Wirksamkeit von supraphysiologischem L-Thyroxin bei therapieresistenten Depressionen (Bauer et al., 1998) liegen auch erste Hinweise für eine Wirksamkeit in der Rezidivprophylaxe und bei Rapid Cycling (Bauer et al. 2002a; Bauer et al., 2005) vor. Nebenwirkungen sind erstaunlich gering; nach einer Studie vertragen depressive Patienten hochdosiertes L-Thyroxin wesentlich besser als gesunde Probanden (Bauer et al., 2002b).

L-Thyroxin-Hochdosisbehandlung, Nimodipin oder Gabapentin sind experimentelle Methoden der Rezidivprophylaxe bei Patienten, die auf etablierte Verfahren nicht ansprechen, über welche positive Ergebnisse vorliegen.

Zusammenfassung

Die beste Datenlage für die Rezidivprophylaxe bipolarer Erkrankungen liegt für Lithium vor. Dies schlägt sich auch in den Empfehlungen einer Vielzahl nationaler und internationaler Leitlinien nieder, die Lithium als «Goldstandard» für die Rezidivprophylaxe bipolarer Störungen empfehlen. Seine Wirksamkeit in der Verhütung manischer Rezidive kann als nachgewiesen, in der Prophylaxe depressiver Rezidive als sehr gut belegt gelten (Greil und Kleindienst, 1997; Goodwin et al., 2003a). Lithium gilt nach wie vor als Mittel der Wahl für klassische Bipolar-I-Erkrankungen ohne stimmungsinkongruente psychotische Symptome und psychiatrische Komorbidität (Müller-Oerlinghausen et al., 2002).

Relativ gut belegt ist die Wirksamkeit von Carbamazepin in der Verhinderung affektiver Episoden. Während es bei klassischen Verläufen weniger gut wirksam ist als Lithium, wirkt es gut bei atypischen, so genannten Bipolar-Spektrum-Erkrankungen und schizoaffektiven Störungen. Carbamazepin ist in Deutschland nur als Mittel der zweiten Wahl zugelassen, es müssen also zuvor andere Möglichkeiten ausgeschöpft werden.

Der breite Einsatz von Valproat in der Rezidivprophylaxe, insbesondere in Nordamerika, muss derzeit als rein empirisch angesehen werden. Denn es gibt noch keinen Wirksamkeitsbeleg aus einer doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie, sondern nur Hinweise aus offenen Studien. Patienten mit Rapid Cycling und gemischten Episoden scheinen besonders von Valproat zu profitieren. Es ist trotz seines weit verbreiteten Einsatzes in Deutschland bislang nicht zur Langzeitbehandlung bipo-

larer Erkrankungen zugelassen und unterliegt in dieser Indikation dem so genannten Off-Label-Use.

Zugelassen in einigen Ländern sind neuerdings Lamotrigin und Olanzapin. Wichtigste Indikation von Lamotrigin ist die Verhinderung depressiver Episoden. Olanzapin ist das einzige Antipsychotikum, das in Deutschland zur Rezidivprophylaxe bipolarer Erkrankungen bislang zugelassen ist, wenn der Patient während der akuten Manie gut auf Olanzapin angesprochen hat. Die Datenlage zur Bewertung von Olanzapin ist allerdings noch unbefriedigend. Lässt sich ein Patient nicht ausreichend mit einer Monotherapie einstellen, sollte eine Zweier- oder gar Dreier-Kombination erprobt werden. Bei insgesamt spärlicher Datenlage wird in der Literatur am häufigsten eine Kombination von Lithium und Carbamazepin beschrieben. Auch die zusätzliche Gabe von Valproat zu Lithium wird durchgeführt (Bauer und Ströhle, 1999). Eine theoretisch erfolversprechende Kombination könnte die Zugabe von Lamotrigin (einer Substanz, die vor allem depressive Episoden zu verhüten scheint) zu Lithium sein, welches stärker in der Prophylaxe manischer Episoden wirkt. Bei kombinierter Anwendung muss sehr sorgfältig auf mögliche Interaktionen geachtet werden. Eine weitere therapeutische Möglichkeit zur Durchbrechung von Prophylaxeresistenz sind experimentelle Verfahren wie die adjuvante supraphysiologische L-Thyroxin-Gabe.

Gelingt eine Einstellung in Monotherapie nicht, kann eine Zweier- oder gar Dreierkombination versucht werden.

Ein abrupter Abbruch einer rezidivprophylaktischen Behandlung erhöht das Risiko für Rezidive. Zumindest für Lithium sind derartige Befunde beschrieben. Auch das Suizidrisiko, das unter Lithium-Behandlung auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung sinkt, steigt nach plötzlicher Beendigung einer Lithium-Behandlung wieder an (Müller-Oerlinghausen et al., 2002). Daher sollte, wenn die Behandlung beendet werden soll, diese unter allen Umständen sehr langsam, über mehrere Monate ausschleichend, erfolgen. ■

Für die Autoren:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer
Charité Universitätsmedizin Berlin,
Campus Charité Mitte (CCM),
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Schumannstrasse 20/21
D-10117 Berlin



Literatur beim Verlag (E-Mail: info@rosenfluh.ch)

Interessenkonflikte: keine