

# Bipolare Störung

Kristina Friedland

Die bipolaren Störungen gehören zu den affektiven Störungen. Hierbei wechseln sich manische und depressive Phasen ab. Die Pathophysiologie der bipolaren Störung ist bisher noch nicht verstanden, jedoch spielt die Genetik eine größere Rolle als bei unipolaren Depressionen. Die pharmakotherapeutische Behandlung unterscheidet sich innerhalb der akuten manischen Phase, der depressiven Phase und während der Phase der Rezidivprophylaxe. Es werden zur Akuttherapie der Manie und auch zur Phasenprophylaxe Lithium, atypische Antipsychotika und Phasenstabilisatoren eingesetzt. In der depressiven Phase versucht man, auf Antidepressiva zu verzichten, da diese je nach Substanzklasse ein deutliches Switch-Risiko besitzen.

## ● Wichtiges in Kürze

- Bipolare Störungen werden in bipolare Störungen I und bipolare Störungen II unterteilt, die sich nach der Schwere der jeweiligen manischen und depressiven Phase richten. Auch bipolare Störungen treten häufig mit anderen chronischen und psychiatrischen Erkrankungen auf.
- Bipolare Störungen weisen mit ca. 3 % eine deutlich niedrigere Lebenszeitprävalenz als unipolare Depressionen auf. Sie sind jedoch die deutlich schwerwiegendere Erkrankung. Hier spielt die Genetik eine stärkere Rolle als bei der unipolaren Depression.
- Bei bipolaren Störungen kommen hauptsächlich Stimmungsstabilisierer, z. B. Lithium oder Valproat, und Antipsychotika zum Einsatz. Eingeschränkt werden auch Antidepressiva oder Benzodiazepine eingesetzt, je nachdem, ob eine akute manische oder depressive Episode behandelt werden soll oder eine Langzeitprophylaxe durchgeführt wird. Bei der Wahl des Antidepressivums muss jedoch aufgrund des möglichen Switch-Risikos vorsichtig vorgegangen werden.
- Bei der Behandlung mit dem Stimmungsstabilisierer Lithium muss ein engmaschiges Monitoring erfolgen. Die Adhärenz der Patienten ist von

enorm hoher Bedeutung, da eine Nonadhärenz zu einem verschlechterten Verlauf führen kann.

- Als Alternative zu Lithium werden in der Therapie auch Antikonvulsiva eingesetzt. Auch hier können UAW auftreten. Vor Therapiebeginn ist ebenfalls eine Reihe von Routineuntersuchungen notwendig.
- Die Antipsychotika haben ebenfalls ein für die Patienten z. T. unangenehmes UAW-Profil mit Gewichtszunahme, Erhöhung des Prolactinspiegels oder EPMS. Auch hierüber müssen die Patienten aufgeklärt werden und ein entsprechendes Monitoring durchgeführt werden.

## Literatur

Der QR-Code verlinkt auf die Literaturzitate zu ► Kap. 24.



## 24.1 Grundlagen

Zu den affektiven Störungen gehören laut ICD-10 die depressive Episode (F 32) bzw. die rezidivierende depressive Störung (F 33), die anhaltende affektive Störung (Dysthymie oder Zykllothymie, F 34), die manische Episode (F 30) oder die bipolare affektive Störung (F 31) sowie andere affektive Störungen (F 38).

Man kann bipolare Störungen in bipolare Störungen I und bipolare Störungen II unterteilen. Bei der bipolaren Störung I handelt es sich um abwechselnde manische und depressive Phasen, bei der bipolaren Störung II um einen Wechsel zwischen hypomanischen und depressiven Episoden (● Abb. 23.6).

Patienten, die an einer Zykllothymie erkrankt sind, haben eine instabile Stimmung, die mit einem Wechsel zwischen leicht depressiven und leicht manischen Episoden einhergeht (● Abb. 23.6). Die Symptome müssen mindestens 2 Jahre vorhanden sein.

Auch bipolare Störungen sind assoziiert mit anderen chronischen Erkrankungen, z. B. Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder auch Migräne. Zusätzlich besteht eine hohe Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, z. B. Angsterkrankungen, Substanzmissbrauch, Persönlichkeitsstörungen und ADHS.

### 24.1.1 Epidemiologie

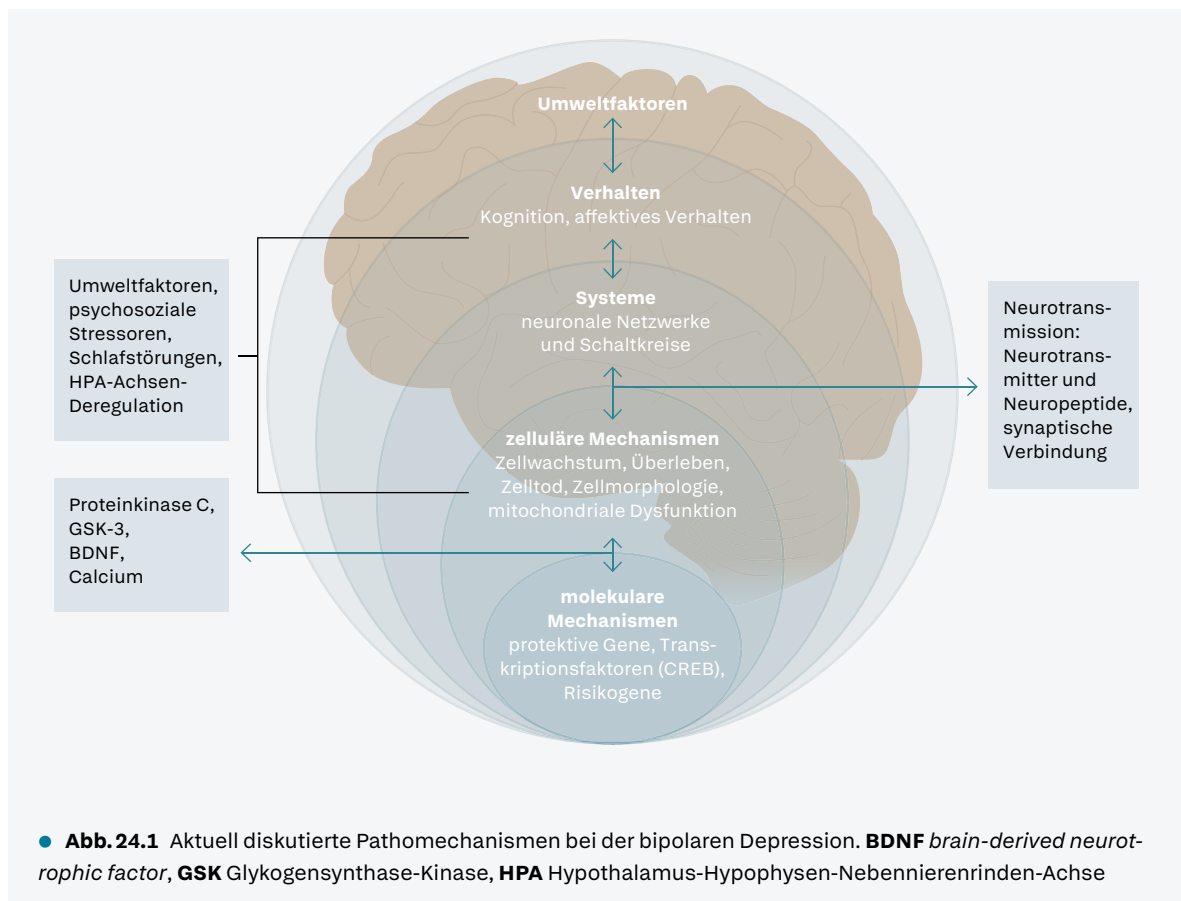
Bipolare Störungen sind deutlich seltener als unipolare Depressionen. Aktuelle Studien legen eine Lebenszeitprävalenz von 3 % nahe (bipolare Störung I 1 %, bipolare Störung II 1,5–2 %) [1]. Die meisten Patienten erkranken in einem Alter zwischen 18 und 25 Jahren. Im Gegensatz zur unipolaren Depression erkranken Frauen genauso häufig wie Männer.

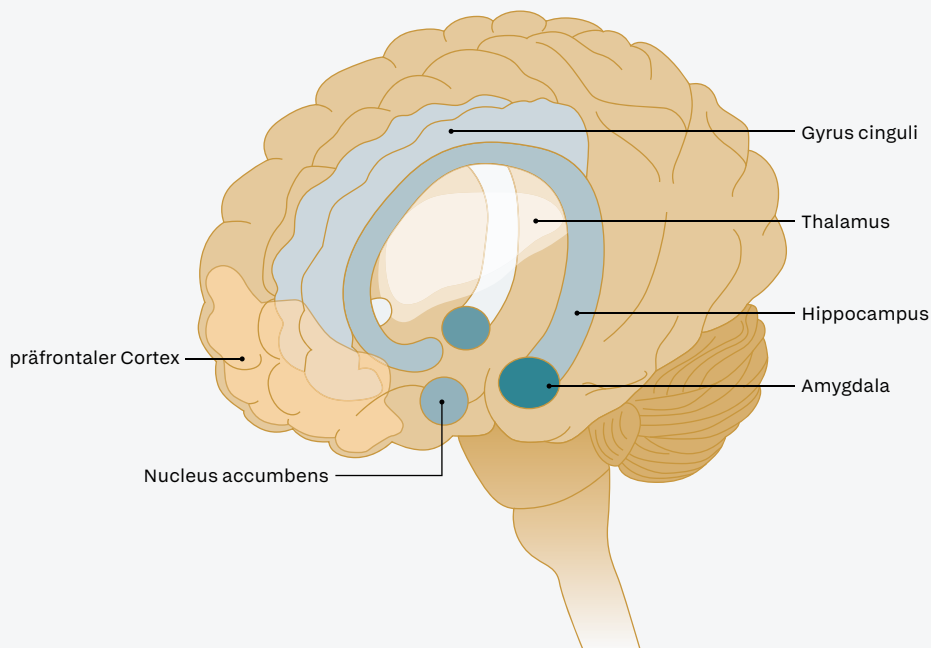
### 24.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der bipolaren Störungen wird intensiv beforscht. Jedoch fehlt immer noch ein Gesamtkonzept, das alle Befunde in ein Krankheitskonzept vereinigt. Auch bei bipolaren Störungen handelt es sich um eine multifaktorielle Pathogenese. Hier spielen aber die genetischen und biologischen Faktoren eine übergeordnete Rolle.

Eine **familiäre Häufung** von bipolaren Störungen konnte in vielen Familienstudien nachgewiesen werden und eine Heritabilität von 80 % ist deutlich stärker ausgeprägt als bei unipolaren Depressionen [2]. Bei Angehörigen 1. Grades ist das Lebenszeitrisiko, an einer bipolaren Depression zu erkranken, auf 10 % (Allgemeinbevölkerung 1 %) erhöht, bei Zwillingen beträgt das Risiko sogar 80 %. Viele Gene mit einer kleinen Effektstärke scheinen an der Entwicklung der Erkrankung beteiligt zu sein, z. B. der Dopamintransporter SLC6A3 oder der Serotonintransporter SLC6A4, mitochondriale Gene (Komplex I, IV und V der Atmungskette), BDNF oder auch Gene für spannungsabhängige Calciumkanäle (CACNA1C) oder die Diacylglycerolkinase  $\eta$  [2].

Die **biologischen Faktoren**, die bei der Entstehung von bipolaren Störungen eine Rolle spielen, sind vielfältig. Neben der Veränderung der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin oder Dopamin scheinen auch eine Reduktion der mitochondrialen Funktion, eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration und eine Veränderung der intrazellulären Signaltransduktionskaskaden eine wichtige Rolle zu spielen [3] (Abb. 24.1). Mitochondrien sind nicht nur für die Energiegewinnung von Neuronen essenziell, sondern sind auch an der Regulation der Apoptose und der intrazellulären Calcium-





● **Abb. 24.2** Hirnareale, die bei der bipolaren Störung wahrscheinlich fehlreguliert vorliegen

konzentration beteiligt. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die mitochondriale Funktion essenziell für die synaptische Plastizität ist [4]. Mitochondrien stellen die Energie für die Synapsenbildung und die Ausdifferenzierung von Neuronen bereit und regulieren über die intrazelluläre Calciumkonzentration auch die Ausschüttung von Neurotransmittern. Interessanterweise konnten mithilfe der Magnetresonanztomographie verringerte *N*-Acetylaspartat-Spiegel im Hippocampus, in den basalen Ganglien und in einigen kortikalen Arealen von Patienten mit bipolaren Störungen nachgewiesen werden [5]. *N*-Acetylaspartat ist hauptsächlich in Neuronen lokalisiert und wird dort von Mitochondrien gebildet. Zusätzlich konnten mit <sup>31</sup>P-Magnetresonanztomographie (31P-MRS) sogar verringerte ATP-Spiegel in Patienten nachgewiesen werden [6]. Diese Veränderungen betreffen meist Jugendliche und Erwachsene, die an einer ersten Episode erkrankt sind. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass es sich bei der mitochondrialen Dysfunktion, evtl. induziert durch genetische Mutationen in den Komplexen der Atmungskette, um einen Vulnerabilitätsfaktor für das Auftreten von bipolaren Störungen handelt. Eine Veränderung der folgenden intrazellulären Signaltransduktionskaskaden wird diskutiert: der Phosphatidylinositol-Pathway, der auch die Proteinkinase C (PKC) und den Aktivator der PKC, Diacylglycerol, umfasst sowie die GSK-3 $\beta$ . Beide Kaskaden werden

durch Lithium und *Mood Stabilizer*, z.B. Carbamazepin oder Valproat, gehemmt.

Auch bei Patienten, die an einer bipolaren Störung erkrankt sind, findet man **strukturelle Veränderungen** in den kortikalen und limbischen Hirnregionen (● Abb. 24.2). Neben vergrößerten Ventrikeln, die auf einen Verlust von Gewebe hinweisen, konnten Volumenveränderungen im Cortex nachgewiesen werden [3, 7, 8]. Im Gegensatz zu Befunden bei unipolaren Depressionen konnte bei bipolaren Störungen nicht konsistent eine Volumenveränderung des Hippocampus nachgewiesen werden. Jedoch konnten in unterschiedlichen Studien Hyperintensitäten in der weißen Substanz nachgewiesen werden. Die genaue pathologische und funktionelle Bedeutung ist noch nicht geklärt. Als Ursache für die Hyperintensität der weißen Substanz werden z. B. Ischämie oder Demyelinisierung diskutiert [9]. Auffällig ist, dass diese Hyperintensität der weißen Substanz vor allem bei Kindern und jungen Patienten, die an einer erstmaligen Episode einer bipolaren Störung erkrankt sind, vorkommt. Diese Befunde legen die Schlussfolgerung nahe, dass eine besondere zelluläre Vulnerabilität bei Patienten mit bipolaren Störungen vorliegen muss. In Imaging-Studien konnte während der Manie eine Hypoaktivität im ventralen präfrontalen Cortex in der rechten Hemisphäre, eine Überaktivität in der Amygdala, den basalen Ganglien und im cingulären

Cortex nachgewiesen werden [41, 42]. Auch für die bipolare Depression konnten spezifische Veränderungen mithilfe von Imaging-Studien festgestellt werden [43]. Auf zellulärer Ebene findet man ein verringertes Zellso-mavolumen und eine reduzierte Anzahl von Neuronen in subkortikalen Bereichen, im Hippocampus, in der Amygdala und in den basalen Ganglien. Zusätzlich ist die Arborisierung der Neuronen reduziert. Diese Befunde zeigen deutlich, dass es bei bipolaren Störungen zu einem neuronalen Zellverlust und einer Hirnatrophie kommt. Diese Befunde lassen sich durch den Mangel an BDNF selbst oder durch die veränderte Regulation der intrazellulären Signaltransduktionskaskaden erklären. Für Stimmungsstabilisierer, Antidepressiva und Lithium wird diskutiert, dass sie diese Defekte in der synaptischen Plastizität verbessern [3].

Auch bei bipolaren Patienten findet man eine Deregulation und Überaktivität der HPA-Achse. Im kombinierten Dexamethason-CRH-Suppressionstest weisen Patienten mit bipolaren Störungen sogar noch einen niedrigeren Cortisolanstieg auf als Patienten mit einer unipolaren Depression [10]. Auch bei bipolaren Patienten sollte die Schilddrüsenfunktion überprüft werden.

### 24.1.3 Symptome und klinische Präsentation

Die Leitsymptome einer **manischen Episode** sind:

- eine inadäquat gehobene Stimmung,
- Antriebssteigerung,
- beschleunigtes Denken,
- Selbstüberschätzung [11].

Weitere Symptome sind ein verringertes Schlafbedürfnis, gesteigerte Libido und erhöhter Rededrang, evtl. assoziiert mit Ideenflucht, und wahnhaft Größennideen. Diese Symptome sowie rücksichtsloses und tollkühnes Verhalten können schwerwiegende soziale Folgen haben, denn die Patienten sind nicht in der Lage, die Tragweite ihrer Verhaltensweise abzuschätzen. Viele Patienten mit bipolaren Störungen geben leichtsinnig Geld aus oder machen Schulden. Die Distanzlosigkeit und die Enthemmung resultieren meist in beruflichen und familiären Problemen. Häufig zeigen Patienten in einer manischen Phase keine Krankheitseinsicht und machen die Therapie in dieser Phase sehr schwierig.

Die **bipolare affektive Störung** ist durch den Wechsel zwischen (hypo)manischen und depressiven Episoden gekennzeichnet [12]. Bipolare Störungen des Typ I zeichnen sich durch einen Wechsel zwischen manischen und depressiven Episoden aus, bipolare Störungen vom Typ II durch einen Wechsel zwischen depressiven und hypomanischen Phasen. Selten können aber auch Mischformen auftreten. Hier weisen die Patienten sowohl Symptome einer Manie als auch einer Depression auf, z. B. eine

depressive Symptomatik mit Rededrang und Überaktivität oder manische Symptome mit Antriebslosigkeit und Libidostörungen.

Die **Zyklothymie** ist gekennzeichnet durch eine Stimmungsinstabilität und ein Schwanken zwischen hypomanischer und leichter depressiver Stimmung. Diese Störung muss mindestens 2 Jahre anhalten.

## 24.2 Diagnostik

Nach ICD-10 werden die Manie, die Hypomanie und die gemischte Episode wie folgt anhand folgender Kriterien diagnostiziert (■ Tab. 24.1).

Die ICD-10 unterteilt zusätzlich noch nach den folgenden Schweregraden:

- Hypomanie,
- Manie ohne psychotische Symptome,
- Manie mit psychotischen Symptomen.

Als Instrumente zur Fremdbeurteilung einer Manie durch den Psychiater kommen z. B. die Young-Mania-Rating-Skala oder die Bech-Rafaelsen-Manie-Skala zum Einsatz. Hier werden die beschriebenen Symptome abgefragt und mit Punkten bewertet. Ab einem Punktwert von 20 bei der Young-Mania-Rating-Skala gibt es Hinweise auf manische Symptome. Bei der Bech-Rafaelsen-Manie-Skala liegt ab einem Punktwert  $\geq 15$  eine Hypomanie vor, ab  $\geq 20$  eine mittelschwere Manie und ab  $\geq 28$  Punkten eine schwere Manie. Als Instrumente zur Selbstbeurteilung der Manie können Skalen, z. B. die Altmann-Selbst-Rating-Skala oder die Manie-Selbstbeurteilungsskala verwendet werden (weitere Informationen in der S3-Leitlinie). Diese Selbstauskunftsbögen können z. B. sinnvoll sein, um dem Patienten zu helfen, seine Symptome zu monitoren und zu erkennen sowie um zu überprüfen, ob die Medikation hilft.

Neben den beschriebenen Diagnosekriterien sollten Erkrankungen ausgeschlossen werden, um körperliche und pharmakogene Ursachen für eine bipolare Störung zu ermitteln (siehe Kasten), nach [12].

### ● Erkrankungen, die eine Manie auslösen können (Auswahl)

- ADHS, Borderline-Störung, schizophrene Psychose, schizoaffektive Störung,
- neurologische Erkrankungen: Frontalhirntumoren, Epilepsie, Multiple Sklerose, Morbus Pick,
- Neurosyphilis,
- Hyperthyreose,
- Alkoholismus, Missbrauch psychotroper Substanzen.

**Tab. 24.1** Erkrankungen, die eine Manie auslösen können (Auswahl). Nach [11, 12]

| Parameter           | Manische Episode                                                                                                                                                                                                                    | Hypomanische Episode                                                                                                                                                                                                                                                                                | Gemischte Episode                           |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Dauer               | ≥ 1 Woche                                                                                                                                                                                                                           | ≥ 4 Tage                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ≥ 2 Wochen                                  |
| Hauptsymptome       | Inadäquat gehobene Stimmung (sorglos heiter bis erregt)                                                                                                                                                                             | Gehobene oder gereizte Stimmung                                                                                                                                                                                                                                                                     | Depressive und manische Symptome im Wechsel |
| Weitere Symptome    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Selbstüberschätzung,</li> <li>– verringertes Schlafbedürfnis,</li> <li>– Rededrang,</li> <li>– Störungen der Aufmerksamkeit und Konzentration, Ablenkbarkeit und Hyperaktivität</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gesteigerte Aktivität und Gesprächigkeit,</li> <li>– Konzentrationsprobleme und Ablenkbarkeit,</li> <li>– vermindertes Schlafbedürfnis,</li> <li>– gesteigerte Libido,</li> <li>– leichtsinniges Verhalten,</li> <li>– gesteigerte Geselligkeit</li> </ul> | Unipolare Depression und bipolare Störung   |
| Anzahl der Symptome | Mindestens 3–9 Symptome                                                                                                                                                                                                             | Mindestens 3–7 Symptome                                                                                                                                                                                                                                                                             | Keine Angabe                                |

**Wirkstoffe und Drogen, die eine Manie auslösen können (Auswahl)**

- Psychotrope Substanzen: Amphetamine, Cocain, Ecstasy,
- Cortison,
- Arzneimittel gegen Parkinsonkrankheit: L-Dopa, Amantadin, Bromocriptin,
- Gabapentin,
- Antidepressiva, vor allem tricyclische oder auch Venlafaxin,
- Fluorchinolone,
- ACE-Hemmer,
- Tuberkulostatika.

**24.2.1 Verlauf und Prognose**

Bei bipolaren Störungen handelt es sich um **episodisch verlaufende, rezidivierende Erkrankungen**, die meist im frühen Erwachsenenalter auftreten (● Abb. 23.6). Die meisten Patienten leiden unter einigen wenigen Phasen. 10% der Patienten erleben jedoch mehr als 10 Phasen. Bei ca. 70% der Patienten beginnt die bipolare Störung mit einer depressiven Episode. Die Dauer der manischen und depressiven Phasen kann individuell stark variieren, im Mittel beträgt ihre Dauer jedoch 4–5 Monate. Patienten, die an einer bipolaren Störung I erkrankt sind, haben ca. 3-mal häufiger depressive Episoden als manische Episoden. Bei der bipolaren Störung II ist dies noch stärker ausgeprägt (ca. 40-mal häufiger) [13, 14]. Zwischen den Episoden können die Patienten symptomfrei sein. Neuere Studien legen jedoch nahe, dass die meisten Patienten nur die Hälfte der Zeit zwischen den Phasen ganz

symptomfrei sind und noch unter Residualsymptomen leiden. Diese Residualsymptome können so ausgeprägt sein, dass sie das soziale Funktionsniveau dauerhaft beeinträchtigen.

Eine besondere Form des Verlaufs einer bipolaren Störung ist das **Rapid Cycling**. Hierunter versteht man das Auftreten von vier affektiven Episoden innerhalb von 12 Monaten. Hiervon sind ca. 15–20% der Patienten betroffen, interessanterweise häufiger Frauen.

Die Prognose der bipolaren Störungen wird durch das Auftreten von Residualsymptomen und durch die Suizidalität des Patienten beeinflusst [12]. Das Suizidrisiko dieser Patientengruppe liegt bei 15%. Jedoch unternehmen 25–50% der Patienten im Lauf der Erkrankung einen Suizidversuch [15, 16]. Insgesamt ist das Suizidrisiko von bipolaren Patienten ca. 20-mal höher als das der Allgemeinbevölkerung [17]. Die Mortalität bei bipolaren Störungen ist um das 2,6-Fache, durch Suizide, Unfälle und kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht [18]. Fatalerweise werden bipolare Störungen im Schnitt erst nach 6–10 Jahren erkannt und dadurch auch nur unzureichend in der ersten Phase der Erkrankung therapiert. Dies ist mit einer schlechteren Prognose der Erkrankung und einem schlechteren Ansprechen auf eine mögliche Pharmakotherapie verbunden.

Im Schnitt liegt die Rückfallrate trotz Therapie nach einer manischen oder bipolaren Episode innerhalb von einem Jahr bei 37% und innerhalb von 2 Jahren bei 60% [1].

Bipolare Störungen sind familiär stark belastende Erkrankungen. Die Scheidungsrate ist bei Patienten mit bipolaren Störungen ca. 3-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Besondere Belastungen stellen die mani-

schen Episoden dar, in denen manche Patienten leichtsinnig Geld ausgeben, Schulden machen und das Sexualverhalten deutlich verändert sein kann. Patienten sind jedoch evtl. in dieser Phase nicht geschäftsfähig. Zum Schutz der Familie vor finanziellen Problemen kann es sinnvoll sein, dem Betroffenen die Geschäftsfähigkeit zu entziehen. Aber nicht nur die Gefahr des sozialen Abstiegs, sondern auch die Stigmatisierung durch die Gesellschaft ist für die betroffenen Familien häufig sehr schwer zu verkraften.

Faktoren, die die Prognose negativ beeinflussen, sind neben einem frühen Erkrankungsalter gemischte Episoden, häufige Episoden, eine positive Familienanamnese, eine zusätzliche Suchterkrankung und schlechte soziale Einbindung [12]. Besonders das soziale Netz ist ein protektiver Faktor, wenn es funktioniert.

### 24.3 Therapie

Bipolare Störungen werden aufgrund der genetischen und biologischen Ursachen hauptsächlich mit Psychopharmaka behandelt [11]. Zu beachten ist hier, dass einige Arzneimittel mit Erfolg auch im Off-Label-Use eingesetzt werden (■ Tab. 24.2). Man unterscheidet hier:

- Akutbehandlung,
- Stabilisierungsphase,
- Rezidivprophylaxe (Rückfallvermeidung, Therapie über Jahre oder lebenslang).

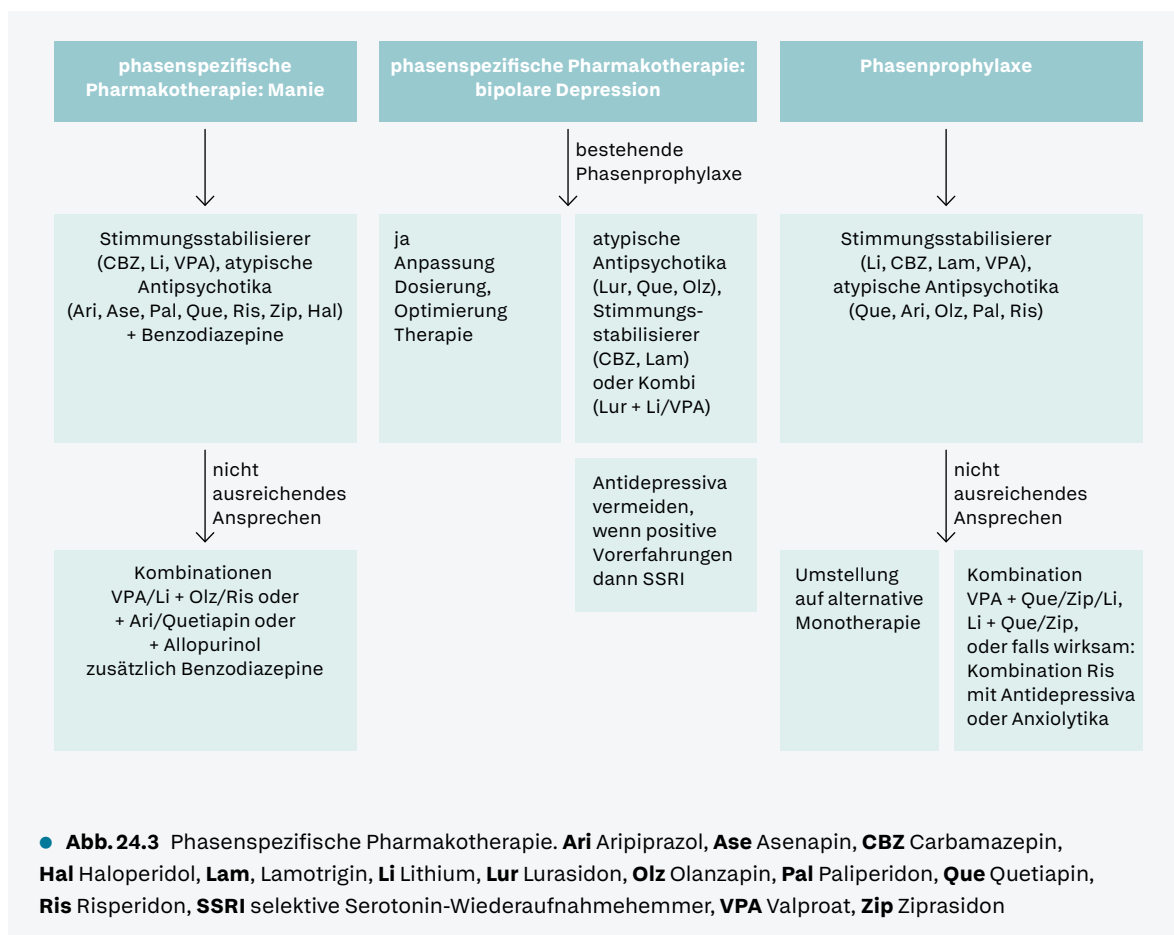
Die Akutbehandlung einer **manischen Episode** ist häufig schwierig, da aufgrund der Erkrankung dem Patienten die Krankheitseinsicht fehlt. Hier kann eine Zwangseinschleusung bei Eigen- oder Fremdgefährdung notwendig sein. Zur Akutbehandlung einer manischen Episode werden **Stimmungsstabilisierer** und **Antipsychotika** auch in Kombination mit **Benzodiazepinen** eingesetzt (■ Tab. 24.2). Zu den bei der akuten Manie eingesetzten Stimmungsstabilisierern gehören Carbamazepin, Lithium und Valproat. In einer aktuellen Metaanalyse von Cipriani et al. konnte gezeigt werden, dass Antipsychotika effektiver bei der Therapie der akuten manischen Symptome sind als die Stimmungsstabilisierer [19]. Benzodiazepine können zusätzlich vor allem zur Beruhigung und zur Reduktion der Agitiertheit eingesetzt werden. Es sollte eine Monotherapie mit den aufgeführten Substanzen angestrebt werden. In der Praxis werden viele Patienten jedoch mit einer Kombinationstherapie behandelt. Hier kann bei einer Phasenprophylaxe mit Lithium bzw. Valproat zur Therapie einer Manie zusätzlich z.B. mit Olanzapin bzw. Risperidon kombiniert werden [19]. Zusätzlich können Lithium, Valproat und Haloperidol auch mit Allopurinol kombiniert werden. Hierdurch kommt es ebenfalls zu einer Wirkungsverstärkung. Der Zusam-

menhang zwischen Hyperurikämie und Manie wurde schon von Kraepelin postuliert und die antipurinergen und antioxidativen Effekte von Allopurinol erklären möglicherweise die additiven Effekte in Kombination mit Lithium und Haloperidol. Eine Kombination aus zwei Stimmungsstabilisierern oder eine Kombination mit anderen Psychopharmaka ist laut S3-Leitlinie nicht zu empfehlen [11]. Generell ist bei der Wahl des Wirkstoffs eine mögliche Weiterführung der Therapie als Rezidivprophylaxe zu bedenken. Psychotherapie und die Lichttherapie sind bei akuter Manie nicht wirksam. Die Schlafentzugstherapie ist kontraindiziert. Die Elektrokampftherapie (EKT) ist bei schweren Manien, die gegen die Pharmakotherapie resistent sind, indiziert [44] (● Abb. 24.3).

Die Studienlage für die Pharmakotherapie einer **bipolaren Depression** ist deutlich schlechter als für die unipolare Depression. Bei einer akuten bipolaren Depression werden pharmakotherapeutisch hauptsächlich **Stimmungsstabilisierer** und **Antipsychotika** eingesetzt [11]. Bei der Auswahl des Arzneimittels sollten ebenfalls die Pharmakotherapie für die Phasenprophylaxe und der Schweregrad der depressiven Episode beachtet werden. Bei einer leichten Episode sollte die **Psychotherapie** der Pharmakotherapie mit Antidepressiva vorgezogen werden. Hier können z.B. kognitive Verhaltenstherapie (KVT), interpersonelle Psychotherapie (IPT) oder auch auf Familien fokussierte Behandlungen durchgeführt werden. Nur in Ausnahmefällen sollte eine Pharmakotherapie ins Auge gefasst werden, z.B. wenn der Patient eine solche Therapie wünscht, es positive Vorerfahrungen gibt, schwere oder mittelschwere Episoden in der Krankheitsgeschichte schon aufgetreten sind und die Symptome nach anderen Interventionen noch bestehen [11]. Wenn der Patient schon ein Phasenprophylaktikum einnimmt, sollte die Dosierung evtl. erhöht und die Compliance überprüft werden (Plasmaspiegelkontrolle). Bei einer mittelschweren Depression kann, bei einer schweren Depression soll der Patient pharmakotherapeutisch behandelt werden. Hier ist zu beachten, dass der Therapieerfolg engmaschig in den ersten 4 Wochen beobachtet werden muss.

Eine EKT sollte bei therapieresistenten Episoden oder auch bei schweren Episoden mit Suizidgedanken eingesetzt werden. Eine Lichttherapie kann zusätzlich zur Pharmakotherapie erwogen werden. Die Schlafentzugstherapie ist nur bei klaren bipolaren Depressionen möglich, bei einer gemischten Episode sollte sie nicht angewendet werden.

In der S3-Leitlinie wurde die hochfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) bzw. die deepTMS als Sonderform der rTMS bei depressiven Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung zum ersten



Mal als Therapieoption empfohlen. Für die Vagusnervstimulation fehlen weiterhin die klinischen Daten. Für den Einsatz beider Therapieverfahren zur Behandlung einer akuten Manie bzw. zur Phasenprophylaxe liegen laut S3-Leitlinie keine ausreichenden empirischen Daten vor.

**Antidepressiva** sind bei der unipolaren Depression Mittel der Wahl. Bei bipolaren Depressionen muss jedoch beachtet werden, dass es durch die Gabe von Antidepressiva zu einem **Switch** aus der depressiven Episode in die manische Phase kommen kann. Dieses Risiko scheint für tricyclische Antidepressiva und Venlafaxin im Vergleich zu SSRI (Sertralin, Fluoxetin und Paroxetin) oder Bupropion deutlich stärker ausgeprägt zu sein [20]. Des Weiteren wird diskutiert, ob Antidepressiva die Episodenfrequenz erhöhen. Aus diesem Grund sollten Antidepressiva vor allem bei mittelschweren und schweren bipolaren Depressionen eingesetzt werden. Im klinischen Alltag, unterstützt durch eine Metaanalyse der Internationalen Gesellschaft für bipolare Störungen, wird häufig eine gleichzeitige Therapie eines Antidepressivums mit einem Stimmungsstabilisierer oder einem Antipsychotikum eingesetzt, um das Switch-Risiko zu minimieren und die Effektivität der Behandlung gerade

bei Patienten mit Bipolar I zu steigern [20]. Dies wird jedoch für die Behandlung einer akuten bipolaren Depression aufgrund mangelnder klinischer Daten laut S3-Leitlinie nicht empfohlen. Für die Behandlung einer akuten bipolaren Depression sind auch die **Stimmungsstabilisierer** Carbamazepin und Lamotrigin geeignet. Beide sind jedoch für die akute Behandlung nicht zugelassen. Aufgrund klinischer Studien, die keinen oder einen signifikant geringeren antidepressiven Effekt unter der Therapie mit Lithium im Vergleich zu Venlafaxin bzw. Quetiapin zeigten, wird Lithium nicht zur akuten Monotherapie einer bipolaren Depression empfohlen. Das Gleiche trifft für Valproat zu. Aus der Gruppe der **Antipsychotika** sind besonders Quetiapin, Olanzapin und Lurasidon zu empfehlen. Lurasidon wird ausdrücklich in der S3-Leitlinie erwähnt, obwohl es in Deutschland nicht zugelassen ist.

Für eine evidenzbasierte Therapie einer akuten **gemischten Episode** liegen bisher zu wenige klinische Daten vor [21]. Einige wenige klinische Studien sprechen aber für die Therapie mit Antipsychotika (nur Ziprasidon besitzt hier eine Zulassung), Carbamazepin oder Valproat. Lithium scheint hier nicht wirksam zu sein. Antide-

pressiva sollten ebenfalls nicht eingesetzt werden, aufgrund fehlender oder negativer klinischer Daten.

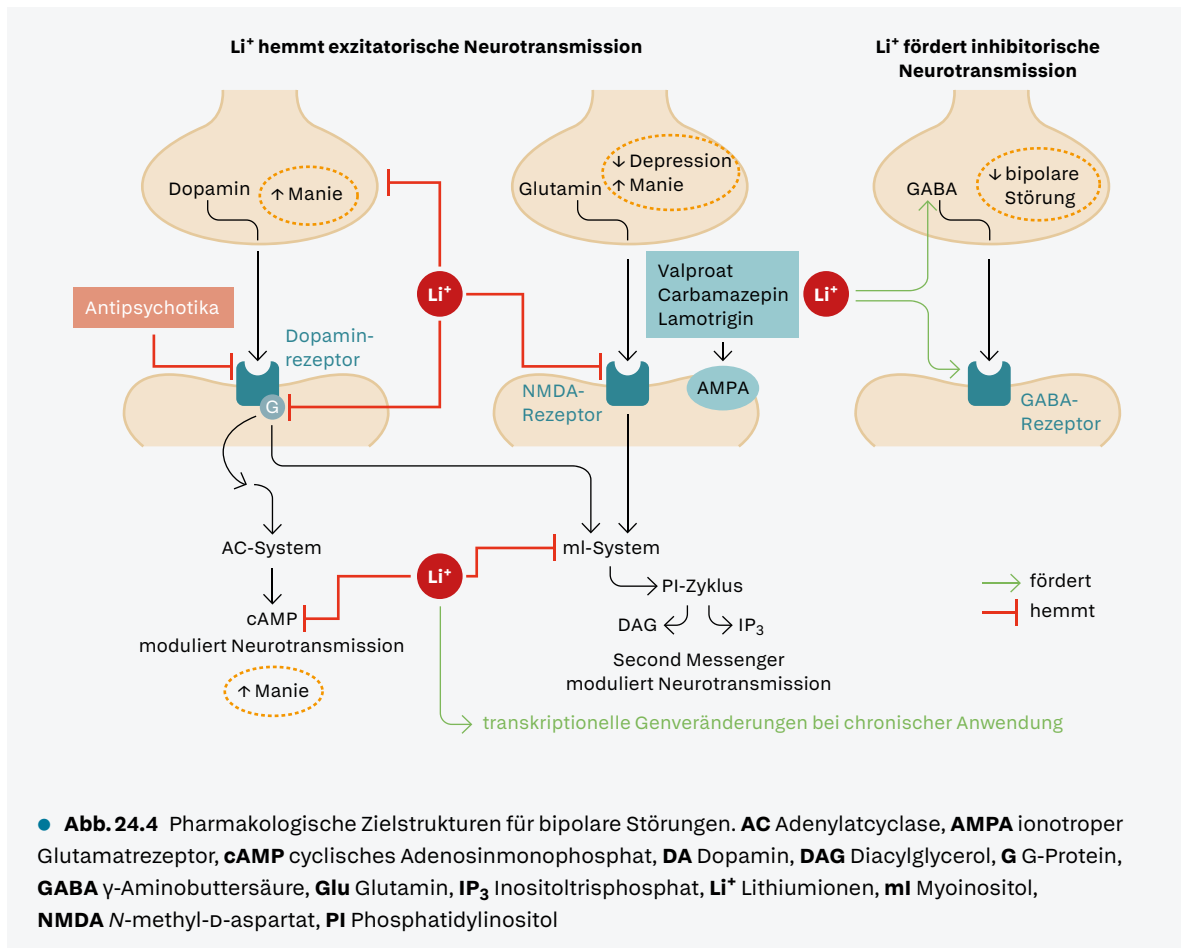
In der Stabilisierungsphase sollte die Medikation in gleicher Dosierung wie aus der jeweiligen akuten Phase für mindestens 6–12 Monate fortgeführt werden.

Eine **Rezidivprophylaxe** sollte schon nach der ersten manischen Episode durchgeführt werden, da das Lebenszeitrezidivrisiko bei 95% liegt [22]. Jedoch setzen viele Patienten wenige Monate nach der ersten Krankheitsepisode die Medikation aufgrund fehlender Krankheitseinsicht oder aufgrund der UAW der Medikation wieder ab. Nach einer zweiten manischen Episode sollte jedoch unbedingt eine Rezidivprophylaxe durchgeführt werden. Zur Rezidivprophylaxe werden Stimmungsstabilisierer und Antipsychotika eingesetzt. Auch hier wird eine Monotherapie bevorzugt und nur bei unzureichendem Therapieansprechen auf eine Kombination aus Stimmungsstabilisierern und Antipsychotika zurückgegriffen [23]. Lithium ist hier immer noch Mittel der 1. Wahl, da es antisuizidal wirkt und auch das Rückfallrisiko am effizientesten reduziert [23, 24]. Eine Alternative zur Lithiumtherapie stellen die Antikonvulsiva Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat dar. Von den Antipsy-

chotika sind Olanzapin, Aripiprazol, Paliperidon, Risperidon und Quetiapin zu bevorzugen [11].

Auch die **Psychotherapie** spielt im Rahmen der Rezidivprophylaxe von bipolaren Störungen und von bipolaren Depressionen eine Rolle. In Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, die sich zumindest in einem teilremittierten Zustand befinden, am besten von der Psychotherapie profitieren. Hier kommen erneut die KVT, IPT und familienfokussierte Behandlung zum Einsatz. Damit kann vor allem die Krankheitseinsicht und die Compliance des Patienten deutlich verbessert werden. Die EKT kann in der Rezidivprophylaxe bei schweren bipolaren Störungen eingesetzt werden, wenn die Patienten nicht adäquat auf die Pharmakotherapie ansprechen.

Für Patienten, die an der Form *Rapid Cycling* erkrankt sind, werden klinisch meist Kombinationstherapien eingesetzt, auch wenn die entsprechenden prospektiven klinischen Studien fehlen. Hier wird die Therapie, der Evidenz nach, mit folgenden Wirkstoffen empfohlen: Lamotrigin, Olanzapin, Quetiapin oder Valproat. Lamotrigin kann bei unzureichendem Therapieansprechen auch mit Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon kombiniert werden [11].



### 24.3.1 Pharmakologische Zielstrukturen

Im Rahmen der Manie geht die Forschung davon aus, dass das dopaminerge System hoch aktiv ist. Hier wirken Lithium und die Antipsychotika hemmend. Die eingesetzten Antipsychotika sind alle D<sub>2</sub>-Antagonisten. Über einen Downstream vom D<sub>2</sub>-Rezeptor beeinflusst Lithium die Adenylatcyclase und die cAMP-Spiegel sowie die Neurotransmission. Zusätzlich greift Lithium wie auch die anderen Stimmungsstabilisierer in die glutamaterge Neurotransmission ein, die bei der Manie hochreguliert ist. Auf das GABAerge System, das während der Manie wahrscheinlich in seiner Aktivität herunterreguliert ist, hat Lithium stimulierende Effekte. Während der bipolaren Depression ist das glutamaterge System wahrscheinlich weniger aktiv. Lithium und die anderen Stimmungsstabilisierer modulieren hier wahrscheinlich die Aktivität (● Abb. 24.4).

### 24.3.2 Wirkstoffwahl

Es werden Stimmungsstabilisierer, Antipsychotika oder Antidepressiva je nach Ausprägung der jeweiligen Episode eingesetzt [19].

Zur Behandlung einer **akuten manischen Episode** können Antipsychotika und Stimmungsstabilisierer eingesetzt werden (● Tab. 24.2). In einer aktuellen Metaanalyse, in die 13 Substanzen, 68 Studien und ca. 16 000 Patienten eingeschlossen wurden, konnte nachgewiesen werden, dass Antipsychotika, vor allem Olanzapin und Risperidon, besser wirksam sind als Stimmungsstabilisierer. Jedoch sollte immer die evtl. notwendige Rezidivprophylaxe im Auge behalten werden sowie die UAW der Antipsychotika, z. B. Gewichtszunahme, QTc-Zeit-Verlängerungen oder EPMS (► Kap. 25). Für Asenapin und Paliperidon liegen im Vergleich zu den meisten anderen Antipsychotika aufgrund der erst kurzen Zulassung deutlich weniger Studien vor. Paliperidon ist für die Therapie einer manischen Episode im Rahmen einer bipolaren Störung nicht zugelassen, sondern nur für schizoaffektive Störungen oder eine schizophrene Psychose. Zusätzlich fallen für die Patienten hohe Zuzahlungen an, da für Paliperidon bei gesetzlich Versicherten nur das Festbetragsniveau von Risperidon übernommen wird. Die meisten und besten klinischen Daten liegen für Aripiprazol, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin vor [11]. Aripiprazol unterscheidet sich durch das bessere Nebenwirkungsprofil mit fehlender Gewichtszunahme, einer geringeren Rate an EPMS und QTc-Verlängerung sowie weniger sexuellen Funktionsstörungen von den anderen Substanzen [25]. Haloperidol, als einziges klassisches Antipsychotikum, sollte nur für die kurzfristige Therapie von schweren manischen Episoden und im Notfall eingesetzt werden aufgrund des höheren Risikos für die Patienten, unter dieser Therapie EPMS zu entwickeln.

Im Vergleich zu den Antipsychotika zeigt Lithium eine deutliche Wirklatenz und wird aus diesem Grund meist auch nur bei akuten leichten bis mittelschweren manischen Episoden eingesetzt. Hier zeigen Valproat durch den schnelleren Wirkungseintritt und die bessere Verträglichkeit, aber auch Olanzapin, einen Vorteil [26].

Für die Behandlung einer **bipolaren Depression** gibt es nur für zwei Antipsychotika positive klinische Daten: Olanzapin und Quetiapin. Olanzapin ist für diese Indikation nicht zugelassen. Quetiapin zeigt ein relativ schnelles Ansprechen. In einer Studie war Quetiapin signifikant wirksamer als Paroxetin und Lithium zur Therapie einer bipolaren Depression [1]. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass Patienten, die in einer akuten bipolaren Depression auf Quetiapin ansprechen, auch von einer Phasenprophylaxe mit diesem Wirkstoff profitieren, bei Tolerierung der möglichen UAW. Hier sollen vor allem die Gewichtszunahme und die Sedierung genannt sein. Für die Rezidivprophylaxe existieren nur positive Daten für Olanzapin, Quetiapin und Risperidon. Hier sind die Stimmungsstabilisierer aufgrund ihrer besseren Wirksamkeit jedoch vorzuziehen.

Die **Stimmungsstabilisierer** werden sowohl zur Akuttherapie der manischen Episoden, der bipolaren Depression als auch zur Rezidivprophylaxe eingesetzt (● Tab. 24.2). Ihre besondere Bedeutung in der Therapie von bipolaren Störungen leitet sich vor allem aus ihrer sehr guten klinischen Wirksamkeit bei der Rezidivprophylaxe ab. Hier sind sie den Antipsychotika klinisch überlegen. **Lithium** stellt immer noch den Goldstandard dar und ist die am häufigsten klinisch untersuchte Substanz gegenüber Placebo in diesem Bereich [1]. Lithium ist in der Lage, die Rückfallquote für manische Episoden um 38 % zu erniedrigen und für bipolare Episoden um 28 % [24]. Ein weiterer sehr wichtiger, positiver Punkt ist, dass Lithium das Suizidrisiko um 50 % senkt [27]. Die UAW, Kontraindikationen und das geringere therapeutische Fenster von Lithium zeigen jedoch auch die Wichtigkeit von therapeutischen Alternativen auf. Hier kommen drei Substanzen infrage: Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat. Aus dieser Gruppe hebt sich Lamotrigin aufgrund einer besseren klinischen Datenlage heraus. Für Lamotrigin konnte gezeigt werden, dass das Rückfallrisiko innerhalb von 18 Monaten um 36 % reduziert werden kann [28]. Obwohl Valproat in den letzten Jahren häufiger verordnet wurde, ist die Wirksamkeit in klinischen Studien schlechter beurteilt als die von Lithium. Es gibt Hinweise, dass die Wirksamkeit von Valproat in Kombination mit Lithium besser ist als in der Monotherapie [23].

**Antidepressiva** können zur Behandlung von depressiven Episoden in der Akuttherapie eingesetzt werden. Ihre Wirksamkeit wird hier kontrovers diskutiert [29, 30]. Bei einer mittelschweren oder schweren depressiven Epi-

**Tab. 24.2** Empfehlungen zur Mono-Pharmakotherapie. Nach S3-Leitlinie Bipolare Störungen

| Substanz                                                                                                                 | Manische Episode       | Depressive Episode  | Rezidivprophylaxe |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|
| <b>Stimmungsstabilisierer</b>                                                                                            |                        |                     |                   |
| Carbamazepin                                                                                                             | ++ (keine Zulassung)   | + (keine Zulassung) | –                 |
| Lamotrigin                                                                                                               | –                      | + (keine Zulassung) | ++                |
| Lithium                                                                                                                  | ++                     | –                   | +++               |
| Valproat                                                                                                                 | ++                     | –                   | +                 |
| <b>Antipsychotika</b>                                                                                                    |                        |                     |                   |
| Aripiprazol                                                                                                              | ++                     | –                   | +                 |
| Asenapin                                                                                                                 | +                      | K. A.               | Statement         |
| Clozapin                                                                                                                 | Nur Therapieresistenz  |                     |                   |
| Haloperidol                                                                                                              | ++ (Kurzzeit, Notfall) | K. A.               | K. A.             |
| Olanzapin                                                                                                                | ++                     | + (keine Zulassung) | +                 |
| Paliperidon                                                                                                              | + (keine Zulassung)    |                     | +                 |
| Quetiapin                                                                                                                | ++                     | ++                  | ++                |
| Risperidon                                                                                                               | ++                     | K. A.               | +                 |
| Ziprasidon                                                                                                               | +                      | K. A.               | K. A.             |
| <b>Antidepressiva</b>                                                                                                    |                        |                     |                   |
| SSRI                                                                                                                     | –                      | +                   | K. A.             |
| MAO-Hemmer                                                                                                               | –                      | K. A.               | K. A.             |
| Venlafaxin                                                                                                               | –                      | Cave: Switch        | K. A.             |
| Bupropion                                                                                                                | –                      | +                   | K. A.             |
| Tricyclische Antidepressiva                                                                                              | –                      | Cave: Switch        | K. A.             |
| Benzodiazepine                                                                                                           | Zusatztherapie         | Zusatztherapie      | K. A.             |
| Evidenzgrade: +++ starke Empfehlung, ++ einfache Empfehlung, + offene Empfehlung, – keine Empfehlung, K. A. keine Angabe |                        |                     |                   |

sode kann meistens nicht auf die Therapie mit Antidepressiva verzichtet werden [11]. Zusätzlich muss das potenzielle Switch-Risiko aus der Depression in die Manie beachtet werden. Aus diesem Grund sind die SSRI (Fluoxetin, Sertralin oder Paroxetin) und Bupropion vor-

zuziehen, da hier das Switch-Risiko am niedrigsten ausgeprägt ist (■ Tab. 24.2). Für tricyclische Antidepressiva konnte ein deutlich höheres Switch-Risiko nachgewiesen werden [29, 30, 31].

### ● Behandlungsstrategie auf einen Blick

- Bei bipolaren Störungen werden Antipsychotika, Stimmungsstabilisierer und Antidepressiva zur spezifischen Therapie eingesetzt.
- Benzodiazepine können zur Verminderung der Agitiertheit und zur Verbesserung des Schlafs eingesetzt werden.
- In der akuten manischen Phase sind Antipsychotika wie Olanzapin, Aripiprazol, Risperidon oder Quetiapin wirksamer als die Stimmungsstabilisierer. Hier muss jedoch die mögliche Rezidivprophylaxe beachtet werden.
- In der akuten bipolaren Depression sollte von den Antipsychotika Quetiapin bevorzugt werden. Es zeigt eine gute antidepressive Wirkung. Antidepressiva sollten aufgrund des Switch-Risikos vorsichtig eingesetzt werden. Bevorzugt werden sollten SSRI und Bupropion.
- In der Rezidivprophylaxe ist Lithium immer noch der Goldstandard. Des Weiteren können die anderen Stimmungsstabilisierer wie Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat eingesetzt werden. Sie sind klinisch wirksamer als die Antipsychotika Olanzapin und Risperidon.

## Lithium

Vor und während der Therapie mit Lithium sollten folgende Untersuchungen (siehe Kasten) durchgeführt werden, um zum einen die Therapie zu monitoren, zum anderen auch die Schilddrüsenfunktion und Nierenfunktion zu überwachen.

### ● Routineuntersuchungen vor Beginn und während der Therapie

- Kontrolle Plasmaspiegel 12 Stunden nach der letzten Einnahme, kurz vor der nächsten Einnahme (Talspiegel), 2–3 Tage nach der ersten Dosis; im ersten Monat wöchentliche Kontrolle, anschließend für ein halbes Jahr monatlich und dann vierteljährlich,
- Kreatinin vor Beginn der Therapie, im ersten Monat wöchentlich, monatlich in den Monaten 2–6, anschließend vierteljährlich,
- 24-Stunden-Urinvolumen (GFR) vor Beginn der Therapie, nach 6 Monaten, anschließend jährlich,
- Serumelektrolyte vor Beginn der Therapie (Natrium, Calcium, Kalium) und im 1., 3. und 6. Monat der Therapie,
- T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH vor Beginn der Therapie und anschließend jährlich,

- Blutbild, Blutglucose,
- EKG vor Beginn der Therapie und nach dem ersten Monat der Therapie, dann jährlich,
- EEG möglich,
- RR, Puls vor Beginn der Therapie und im 1., 3. und 6. Monat der Therapie, anschließend vierteljährlich,
- Körpergewicht und Halsumfang, nach 3 und 6 Monaten, dann vierteljährlich [12, 32].

Die häufigsten klinischen UAW, die dosisabhängig sind und im Lauf der Therapie wieder abnehmen, sind Tremor, Durst, Polyurie und Diarrhö. Die Aufklärung des Patienten bezüglich der UAW ist essenziell, da ein früher Therapieabbruch evtl. zu einem höheren Rückfallrisiko im Vergleich zum naturalistischen Verlauf führen kann [32]. Außerdem kann es zu einer Zunahme der Phasenhäufigkeit oder auch zu einem *Rapid Cycling* führen und das Ansprechen bei einem erneuten Ansetzen bei der nächsten Episode kann evtl. eingeschränkt sein. Wenn Lithium abgesetzt werden sollte, dann nur ausschleichend über mehrere Monate. Tremor, Gewichtszunahme, kognitive Störungen und Polyurie sind die häufigsten Gründe, weswegen Patienten Lithium absetzen. Der Tremor kann durch die Gabe von Betablockern vermindert werden (Propranolol). Ungefähr ein Drittel der Patienten nimmt unter der Therapie mit Lithium durchschnittlich zwischen 4 und 10 kg zu. Aus diesen Gründen sollte auch die Therapiepräferenz und die Compliance des Patienten mit in die Therapieentscheidung einbezogen werden. Eine weitere klinisch relevante UAW ist die Entwicklung eines euthyreoten Strumas und/oder einer Hypothyreose. Hier sollte eine Therapie durch den Endokrinologen erfolgen. Die chronische, unspezifische interstitielle Nephropathie kommt bei ca. 25% der Patienten vor, ist jedoch meist nicht klinisch relevant [12]. Jedoch kann nach langjähriger Lithiumtherapie ein Diabetes insipidus auftreten oder es kann zu einem dialysepflichtigen chronischen Nierenversagen kommen [33, 34]. Aus diesem Grund sollte die Nierenfunktion regelmäßig überprüft werden. Berichte, dass eine Lithiumtherapie über mehr als 10 Jahre mit einer erhöhten Rate von Nierentumoren einhergeht, wurden durch neuere Studien mit großen Fallzahlen widerlegt.

Die **Lithiumdosierung** richtet sich nach den Plasmaspiegeln:

- in der Akutphase der manischen Episode 0,8–1,2 mmol/l,
- 0,6–0,8 mmol/l für die Rezidivprophylaxe,
- eine Dosiserhöhung ist bei unzureichendem Ansprechen möglich,

- bei älteren Patienten sind Plasmaspiegel von 0,4 mmol/l häufig ausreichend,
- bei schweren manischen Episoden kann direkt mit der Zieldosis (30–40 mmol/Tag) begonnen werden (ansonsten schnelle Auftitration),
- ab Plasmakonzentrationen von 1,6 mmol/l kann es zu Vergiftungssymptomen kommen.

Eine **Lithiumintoxikation** kann durch eine absichtliche oder unabsichtliche Überdosierung, durch Niereninsuffizienz, Dehydratation und Kochsalzmangel oder durch eine verminderte Lithium-Clearance wegen chronischer Gabe von NSAID oder Thiaziden eintreten. Auch bei einer Kombination mit ACE-Hemmern oder Schleifenduretika kann die Lithium-Clearance eingeschränkt sein. Ursachen für Dehydratation und Kochsalzmangel können Schwitzen, verursacht durch hohes Fieber, gastrointestinale Infektionen (Diarrhö, Erbrechen) oder auch die Veränderung der Nahrungs- bzw. der Flüssigkeitszufuhr in einer manischen Episode oder einer bipolaren Depression sein. Symptome einer Intoxikation sind [12, 26]:

- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall,
- Tremor, Schwindel,
- Bewusstseinstrübung, kognitive Störungen,
- Abgeschlagenheit, psychomotorische Verlangsamung, Vigilanzminderung,
- im späteren Verlauf können zerebrale Krampfanfälle, Schock, Bewusstseinstrübung bis hin zum Koma und Herz-Kreislauf-Stillstand eintreten.

Die Behandlung einer Lithiumintoxikation erfolgt durch eine Magenspülung und gegebenenfalls durch eine Kochsalzlösungsinfusion und die symptomatische Therapie der jeweils auftretenden Symptome. Patienten sollten über das Risiko einer potenziellen Lithiumintoxikation informiert werden und auch über mögliche protektive Maßnahmen, z. B. eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr mit Elektrolyten (z. B. Elotrans®) bei Diarrhö.

Die **klinisch relevanten Interaktionen** von Lithium mit anderen Wirkstoffen können auftreten bei der gleichzeitigen Einnahme von Thiaziden (z. B. HCT), aber auch kaliumsparenden Diuretika (z. B. Amilorid), der gleichzeitigen langfristigen Einnahme von NSAID oder auch der gleichzeitigen Therapie mit ACE-Hemmern. All diese Wirkstoffe vermindern die Ausscheidung von Lithium und so können toxische Lithiumspiegel entstehen. Hier ist eine regelmäßige Plasmaspiegelkontrolle von Lithium notwendig. Weitere Interaktionen sind vermehrte UAW von Lithium durch die gleichzeitige Gabe von Antidepressiva (tricyclische und SSRI), Antipsychotika und auch Carbamazepin oder Phenytoin. Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass diese Kombinationen häufig und sicher im klinischen Alltag angewendet werden.

Lithium in der Schwangerschaft wird in neueren Metaanalysen positiver beurteilt bezüglich seiner Teratogenität. Gentile et al. [35] sehen Lithium sogar als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von bipolaren Störungen in der Schwangerschaft, da sowohl Antipsychotika als auch Antikonvulsiva teratogen sind.

### Antikonvulsiva

Zur Therapie von bipolaren Störungen werden aus dieser Wirkstoffgruppe Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat als Alternative zu Lithium eingesetzt. 2009 hat die FDA eine Metaanalyse und eine Warnung bezüglich eines höheren Suizidrisikos bei Patienten mit bipolaren Störungen unter der Therapie mit Antikonvulsiva publiziert. Dies führte zu einer Aufnahme eines Warnhinweises in die Packungsbeilage. In den letzten Jahren wurden die Ergebnisse dieser Metaanalyse durch andere Metaanalysen relativiert [36, 37], die kein erhöhtes Suizidrisiko gefunden haben.

Bevor die Therapie mit **Carbamazepin** begonnen wird, ist eine Reihe von Routineuntersuchungen notwendig [12, 32]:

- Kontrolle des Plasmaspiegels 2-mal im ersten Monat der Therapie, bis zu einem halben Jahr monatlich und anschließend vierteljährlich,
- Kreatinin vor Beginn der Therapie, im 1. und 6. Monat, anschließend jährliche Kontrolle,
- Serumelektrolyte vor Beginn der Therapie (Natrium, Calcium, Kalium), innerhalb der ersten 3 Monate monatlich, anschließend vierteljährlich,
- Leberenzyme vor Beginn der Therapie, wöchentlich im ersten Monat der Therapie, monatlich im ersten halben Jahr, anschließend vierteljährlich,
- Blutbild vor Beginn der Therapie, wöchentlich im ersten Monat der Therapie, monatlich im ersten halben Jahr, anschließend vierteljährlich,
- EKG nach dem ersten Monat der Therapie, dann jährlich,
- EEG vor Beginn der Therapie,
- RR, Puls vor Beginn der Therapie und im 1., 3. und 6. Monat während der Therapie, anschließend jährliche Kontrolle,
- Körpergewicht und Halsumfang, nach 3 und 6 Monaten, dann vierteljährlich.

Die klinisch relevanten **UAW** für Carbamazepin sind Hautreaktionen, Schwindel, Sedierung, Ataxie, Haarausfall und Leukozytopenien. Bei dem Auftreten von Exanthemen, einer Leukozytenzahl unter 3000/μl oder einem mehr als dreifachen Transaminasenanstieg sollte Carbamazepin abgesetzt werden.

Bei den Exanthemen kann es sich um das Stevens-Johnson-Syndrom bzw. in der Steigerung um das lebensbedrohliche Lyell-Syndrom handeln (siehe Frühwarn-

symptome Lamotrigin). Hier muss Carbamazepin sofort abgesetzt werden. Carbamazepin ist potenziell hämato- und lebertoxisch, dies spiegelt sich auch in den beiden anderen Gründen für das Absetzen von Carbamazepin wider. Deshalb sollten die Patienten über die Frühwarnsymptome für eine Knochenmarksschädigung und eine Leberfunktionsstörung aufgeklärt werden.

### ● Frühwarnsymptome für schwerwiegende UAW von Carbamazepin

- Knochenmarksschädigung: Fieber, Halsschmerzen, Mundulzera, Hämatome,
- Leberfunktionsstörungen: Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbfärbung der Haut [32].

**Klinisch relevante Interaktionen** von Carbamazepin ergeben sich z.T. aus seinen potenziellen UAW wie Knochenmarktoxizität, aber auch durch die CYP3A4-Induktion. Die Kombination mit Clozapin, einer weiteren knochenmarksschädigenden Substanz, ist kontraindiziert. Bei der Kombination mit tricyclischen Antidepressiva sollte das Blutbild regelmäßig überwacht werden. Durch die CYP3A4-Induktion werden die folgenden Substanzen verstärkt abgebaut und erreichen evtl. nicht die erwünschten Wirkspiegel: Lipidsenker, Aripiprazol, Quetiapin, HIV-Protease-Inhibitoren, Immunsuppressiva wie Ciclosporin und orale Kontrazeptiva.

**Lamotrigin** ist deutlich einfacher zu handhaben, was die Routineuntersuchungen vor Beginn und während der Therapie betrifft. Blutbild und Kreatinin sollten vor Beginn der Therapie, im ersten Monat und anschließend im jährlichen Rhythmus überprüft werden. Die Leberenzyme vorher, im 1., 3. und 6. Monat der Therapie und anschließend jährlich. Die Plasmaspiegelkontrolle macht bei Lamotrigin nur ab einer Tagesdosis von 100 mg Sinn.

Als häufigste **UAW** unter Lamotrigin werden Schwindel und Kopfschmerzen geschildert. Zu Beginn der Therapie können Patienten ein Exanthem bekommen (ca. 8 %).

Selten kann es zu den lebensbedrohlichen, allergischen Hautreaktionen, dem Quincke-Ödem, dem Stevens-Johnson-Syndrom bzw. dem Lyell-Syndrom kommen. Patienten sollten über die **Frühwarnsymptome** aufgeklärt werden:

- Kokarden-Bildung (münzartige Hautrötungen mit einer zentralen Erhebung oder Blase an Händen und Füßen),
- Schleimhautentzündung (Mund, Augen, Genitalbereich),
- Fieber, grippeähnliche Symptome oder Benommenheit,

- Schwellungen im Gesicht oder geschwollene Drüsen am Hals, in den Achselhöhlen oder der Leistengegend,
- eine Halsentzündung oder häufigere Infektionen (z. B. Erkältungen) als üblich.

**Klinisch relevante Interaktionen** können bei der Kombination von Valproat bzw. Sertralin mit Lamotrigin auftreten. Valproat und Sertralin hemmen den Abbau von Lamotrigin. Die Lamotrigin-Plasmaspiegel sollten engmaschig überwacht und die Lamotrigin-Dosierung verringert werden. Bei der Kombination mit Quetiapin kann es durch die Induktion der Glucuronidierung zu verringerten Quetiapin-Spiegeln kommen. Hier sollte eine Dosisanpassung erfolgen.

Orale Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol enthalten, sollten nicht mit Lamotrigin eingenommen werden, da Ethinylestradiol die Glucuronosyltransferase induziert und somit die Lamotriginspiegel absinken. In der Pillenpause steigen die Lamotriginspiegel dann deutlich an. Wenn kein anderes Kontrazeptivum ausgewählt werden kann, sollte auf die Pillenpause verzichtet werden.

**Valproat** wird im Vergleich zu Carbamazepin und Lamotrigin deutlich häufiger bei bipolaren Störungen verordnet. Zu Beginn und während der Therapie müssen einige Routineuntersuchungen durchgeführt werden [12, 32]:

- Kontrolle Plasmaspiegel 1., 3. und 6. Monat,
- Kreatinin vor Beginn der Therapie, innerhalb der ersten 6 Monate monatlich, anschließend vierteljährliche Kontrolle,
- Leberenzyme vor Beginn der Therapie, wöchentlich im ersten Monat der Therapie, monatlich im ersten halben Jahr, anschließend vierteljährlich,
- zusätzliche Bestimmung von Bilirubin, Amylase, Lipase, partielle Thromboplastinzeit, Quick, Fibrinogen und Faktor IV wöchentlich im ersten Monat der Therapie, monatlich im ersten halben Jahr, anschließend vierteljährlich,
- Blutbild vor Beginn der Therapie, wöchentlich im ersten Monat der Therapie, monatlich im ersten halben Jahr, anschließend vierteljährlich,
- EKG möglich, EEG möglich.

Die **häufigsten UAW** unter Valproat sind Schläfrigkeit, Tremor, Parästhesien, Gewichtszunahme, aber auch Gewichtsabnahme, Diarrhö und Übelkeit. Selten kann es zu einer Valproat-Enzephalopathie kommen, die sich zu Beginn der Therapie entwickelt und sich nach dem Absetzen zurückbildet. Des Weiteren können Blutbildveränderungen wie eine Leukozytopenie oder Thrombozytopenie auftreten. Bei Frauen kann es zu Dysmenorrhö und polyzystischen Ovarien kommen, weshalb Valproat Frauen im gebärfähigen Alter nicht gegeben werden soll.

Die klinisch relevanten Interaktionen von Valproat sind zum einen mit Antikoagulanzen und Thrombozy-

tenaggregationshemmern. Hier kann es zu einer Verlängerung der Blutungszeit kommen, und aus diesem Grund sollte regelmäßig der INR-Wert bestimmt werden. Es kann zu dieser Interaktion auch mit ASS kommen. Außerdem vermindert ASS die Proteinbindung von Valproat. Zum anderen kann es unter der Kombination von Valproat mit sedierenden Substanzen, wie Antihistaminika, Antipsychotika oder auch Antidepressiva zu einer verstärkten Sedierung kommen. Tricyclische Antidepressiva erhöhen in Kombination mit Valproat zusätzlich die Krampfanfälligkeit.

### Antipsychotika

Auf die Antipsychotika, die auch bei der Schizophrenie zugelassen sind, wird in ► Kap. 25.3 ausführlich eingegangen. Im Gegensatz hierzu ist **Asenapin** nur zur Therapie von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen zugelassen. Asenapin birgt ein relativ geringes Risiko für EPMS und einen Prolactinanstieg [19, 38]. Die Patienten schildern jedoch häufig Gewichtszunahme, Sedierung, Schwindel, Schläfrigkeit und Fatigue. Eine geringere QTc-Verlängerung ist beschrieben worden, sodass dies vor allem bei der Kombination mit anderen QTc-verlängernden Wirkstoffen beachtet werden muss. Lurasidon ist in der S3-Leitlinie ein Sonderfall, da es in Deutschland nicht zugelassen ist. Es handelt sich um einen 5-HT<sub>2A</sub>- und D<sub>2</sub>-Blocker, der im Rahmen der bipolaren Depression als Monotherapie oder als Kombinationstherapie empfohlen wird. Die klinische Studienlage ist sehr überzeugend [45, 46, 47].

#### 24.3.3 AMTS-Hinweise

Mangelnde Krankheitseinsicht und fehlende Compliance machen die Therapie von Patienten mit bipolaren Störungen gerade in der manischen Phase schwierig. Nach Abklingen der akuten Symptomatik kann der Apotheker

helfen, die Compliance durch eine Aufklärung über die biologischen und genetischen Ursachen der Erkrankung sowie über die Wirkweise und die potenziellen UAW der Medikation zu verbessern. Hier sollte auch die Familie mit einbezogen werden, da sich gezeigt hat, dass die Familie ganz wesentlich die Compliance der Patienten verbessern kann. Eine sinnvolle Methode, um Frühwarnsymptome wie Schlafstörungen oder eine sich verändernde Stimmung zu erfassen, ist das Führen eines Stimmungstagebuchs durch ein Familienmitglied und den Betroffenen selbst. Damit können Unterschiede in der Eigen- und der Fremdwahrnehmung deutlich werden. Zusätzlich kann der Apotheker bei den Stimmungsstabilisierern den Patienten bei dem notwendigen Monitoring beraten und bei den atypischen Antipsychotika auf die relevanten UAW, z. B. Gewichtszunahme oder das Risiko für Osteoporose, hinweisen. Bei der Einnahme von Olanzapin kann z. B. die regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers sinnvoll sein, da es unter der Gabe von Olanzapin zu einer starken Gewichtszunahme kommen kann. Bei anderen Atypika kann bei älteren Patienten eine Knochendichtemessung durch das erhöhte Risiko für Osteoporose durch den Prolactinanstieg notwendig sein.

#### 24.3.4 Pharmakoökonomische Betrachtungen

Die Kosten für bipolare Erkrankungen liegen in Deutschland bei ca. 6 000 000 € pro Jahr [39]. Diese Kosten sind zum Großteil auf indirekte Kosten, wie häufige Arbeitsunfähigkeit oder auch Frühberentung, zurückzuführen. Die direkten Kosten sind zu zwei Dritteln durch die hohen Verweildauern im Krankenhaus bedingt. Für einige der verwendeten Wirkstoffe wie Quetiapin, Lithium, Olanzapin und Valproat gibt es Kosten-Nutzen-Analysen z. B. aus den USA [40]. Leider gibt es bisher für Deutschland keine Daten.

## 24.4 Übersicht der Wirkstoffe

**Tab. 24.3** Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen mit ausgewählten klinischen Besonderheiten

| Wirkstoff, FAM                                                                                      | Besonderheiten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antikonvulsiva</b>                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Carbamazepin (Tegretal®)                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einschleichend dosieren, mit 200–400 mg/Tag beginnen, Dosierung nach Plasmakonzentration, Maximaldosis (vom Präparat abhängig) 800–900 mg/Tag,</li> <li>- angestrebte Plasmaspiegel 6–12 µg/ml,</li> <li>- CYP3A4-Induktor, Problem in Kombination mit Arzneistoffen, die über CYP3A4 metabolisiert werden,</li> <li>- absolute KI: Knochenmarksschädigung, AV-Block, Porphyrie, Kombination mit MAO-Hemmern, relative KI: Leber- und Niereninsuffizienz, kardiale Vorschädigung.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Lamotrigin (Lamictal®)                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosissteigerung sehr langsam (Gefahr der Hautreaktionen), 25 mg in den ersten 14 Tagen, Dosissteigerung auf 50 mg an einem Tag (beibehalten für 14 Tage), weitere Dosissteigerungen bis zur gewünschten Wirksamkeit alle 1–2 Wochen um 50–100 mg, maximale Dosierung 400 mg/Tag,</li> <li>- relative KI: Leber- und Niereninsuffizienz.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Valproat (Ergenyl®)                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schnelle Aufdosierung möglich; für einen schnellen antimanischen Effekt mit einer Dosierung von 20 mg pro kg Körpergewicht des Patienten starten; ansonsten zu Beginn mit 500–1000 mg, Maximaldosis 2000–2500 mg/Tag,</li> <li>- angestrebte Plasmakonzentration: 50–100 mg/l, bis zu 120 mg/l in Akutphase gut toleriert,</li> <li>- absolute KI: mittelgradige bis schwere Leberinsuffizienz, Porphyrie (hepatisch), Blutgerinnungsstörungen, relative KI: Knochenmarksschädigungen, Niereninsuffizienz.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Lithiumsalze</b>                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Lithiumaspartat (Lithium-Aspartat®), Lithiumcarbonat (Quilonum retard®), Lithiumsulfat (Lithiofor®) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schnelle Auftitrierung,</li> <li>- Lithiumaspartat (500 mg Salz, 3,2 mmol Lithium): Anfangsdosis über den Tag verteilt 3 Tabletten, anschließend 6–12 Tabletten → Plasmaspiegelkontrolle,</li> <li>- Lithiumcarbonat (Quilonum® retard 450 mg Salz, 12,2 mmol Lithium), 1 Tablette für eine Woche → Plasmaspiegelkontrolle,</li> <li>- Lithiumsulfat (660 mg Salz, 12 mmol Lithium), 1 Tablette für eine Woche → Plasmaspiegelkontrolle,</li> <li>- angestrebte Plasmaspiegel für die Therapie einer akuten Manie 0,8–1,2 mmol/l, angestrebte Plasmaspiegel für die Phasenprophylaxe 0,6–0,8 mmol/l,</li> <li>- absolute KI: schwere Nierenfunktionsstörung, Störungen des Natriumhaushalts, Addison-Erkrankung, relative KI: Erkrankungen, die zu Nierenfunktionsstörungen führen können, zerebrale Krampfanfälligkeit.</li> </ul> |
| <b>Antipsychotika (► Kap. 25.4)</b>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Asenapin (Sycrest®)                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Initialdosis 2 × 10 mg (wenn Patient UAW nicht toleriert, dann 2 × 5 mg),</li> <li>- besondere Galenik: Sublingualtabletten, kein Kauen oder Schlucken, sehr geringe Bioverfügbarkeit, deshalb 10 Minuten nach Einnahme nichts essen; keine Resorption, wenn die Tablette geschluckt wird,</li> <li>- Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren → Verringerung der Dosierung.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |