Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen
DGBS

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DGPPN

S3-Leitlinie
zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen

Langversion 1.0
Mai 2012

Herausgeber
DGBS e.V. und DGPPN e.V.

Koordination und Redaktion
Prof. Michael Bauer (Projektleiter) und Prof. Andrea Pfennig (Projektkoordination)
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Unterstützung
Die Leitlinienentwicklung wurde durch die AWMF (besonders durch Frau Prof. Ina Kopp und Frau Dr. Cathleen Muche-Borowski) und durch das Koordinationsteam der S3-Leitlinie/Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (besonders durch Herrn Prof. Dr. Martin Härter, Herrn Prof. Dr. Matthias Berger und Herrn Dipl.-Psych. Christian Klesse) und das der S3-Leitlinie Schizophrenie (besonders durch Herrn Prof. Dr. Peter Falkai) maßgeblich unterstützt.

Korrespondenz
Prof. Michael Bauer
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Offizielle Zitierweise
DGBS e.V. und DGPPN e.V.: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 1.0, Mai 2012.

Besonderer Hinweis*:
Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können.
Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse dem Redaktionsteam der Leitlinie (siehe oben) mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.
Einige Wirkstoffe werden zur Anwendung in einer Indikation empfohlen, für die sie nicht zugelassen sind. Dies ist mit der Bemerkung „off-label-use“ gekennzeichnet. Jeder Benutzer muss sich über die mit dem Einsatz trotz fehlender Zulassung in der jeweiligen Indikation verbundenen potenziellen rechtlichen Konsequenzen (inklusive veränderter Aufklärungs-, Dokumentations- und Begründungspflicht) und potenziell veränderter Bedingungen der Kostenübernahme durch die Gesetzliche Krankenversicherung informieren und danach handeln. Alle oben formulierten Hinweise zur Verantwortlichkeit für die jede Applikation, Medikation und Dosierung durch den Benutzer gelten auch hier.
Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der des Redaktionsteam der Leitlinie unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des Redaktionsteams reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

*Um den Passus zum off-label-use ergänzte Version aus der S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009)

©DGBS und DGPPN 2012

Vorwort

„Der Widerspruch ist es, der uns produktiv macht."
Johann Wolfgang von Goethe

Diese S3-Leitlinie ist auf Initiative der trialogisch geführten Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. (DGBS) als gemeinsames Projekt mit der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) entstanden. Der Entwicklungsprozess wird durch die Projektgruppe um Prof. Dr. Dr. Michael Bauer an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden organisiert.
Das hier vorliegende Dokument ist die Langversion der Leitlinie mit Stand Mai 2012. Wir sind uns dessen bewusst, dass die meisten Leser vornehmlich die Statements und Empfehlungen sowie die Übersichten und Algorithmen konsultieren werden. Wir erachteten es gleichwohl als sinnvoll, dem Leser die Möglichkeit zu geben, nachvollziehen zu können, wie die jeweilige Empfehlung entstanden ist. Absichtlich sind die Statements und Empfehlungen *nicht* zu Beginn ohne den Begleittext aufgelistet, da wir empfehlen, zumindest die zusammenfassenden Kommentare mitzulesen, um den Kontext erfassen zu können.
Im Entwicklungsprozess einer Leitlinie ist die Veröffentlichung ein wesentlicher, aber nicht der wichtigste Schritt. Sie als Leser entscheiden mit, ob unser Leitlinienprojekt erfolgreich ist. Nutzen Sie die Leitlinie und teilen Sie uns Ihre Ansichten und Erfahrungen mit. Auf unserer Homepage (www.leitlinie-bipolar.de) finden Sie ein Kontaktformular. Einen Überblick über einige wesentliche Leitlinieninhalte erhalten Sie auch in einem aktuell zeitgleich publizierten Schwerpunktheft der Zeitschrift „Der Nervenarzt". Wie im Punkt 9 (Konzept für Verbreitung und Einführung der Leitlinie etc.) beschrieben, beginnen wir aktuell die Erarbeitung einer Kurzversion der Leitlinie und einer Version für Patienten und Angehörige. Anwendungen („Apps") zur Nutzung der Leitlinie auf Mobilplattformen (iPhone/iPad, Android) werden vorbereitet.
An der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie haben sehr viele Personen mit hohem Engagement gearbeitet, die allermeisten ehrenamtlich. Die Finanzierung des Entwicklungsprozesses und der Veröffentlichung erfolgte ohne finanzielle Unterstützung durch pharmazeutische Unternehmen und Medizinprodukte-Hersteller. Allem voran gilt unser Dank den Vorständen und Mitgliedern der DGBS und der DGPPN, die das Projekt über Mitgliedsbeiträge und Spenden finanziert und auch darüber hinaus in jeder Hinsicht unterstützt haben. Ohne sie wäre das Projekt nicht zu Stande gekommen. Vom Projektteam in Dresden sollen vor allem Frau Dr. Beate Weikert, Frau Dipl.-Psych. Maren Schmink, Frau Dipl.-Psych. Marie Henke, Herrn Björn Jabs, M.PH. und Frau Steffi Pfeiffer, B.Sc. Erwähnung und Dank erfahren. Die Mitglieder der einzelnen Leitliniengruppen sind im Kapitel 2 (Einleitung und Methodik) aufgeführt. Für die Unterstützung der AWMF gilt unser besonderer Dank Frau Prof. Dr. Ina Kopp und Frau Dr. Cathleen Muche-Borowski. Das Koordinationsteam der S3-Leitlinie/Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (insbesondere Herr Prof. Martin Härter, Herr Prof. Matthias Berger und Herr Dipl.-Psych. Christian Klesse) und das der S3-Leitlinie Schizophrenie (insbesondere Herr Prof. Peter Falkai) haben unser Projekt von Beginn an begleitet und ihre Expertise weitergegeben. Ein erheblicher Teil der komplexen systematischen Literaturrecherchen wurde durch Herrn Diplom-Bibliothekar Klaus-Dieter Papke der zentralen Informationsvermittlungsstelle des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für uns durchgeführt, dem wir ausdrücklich für seine Unterstützung danken möchten. Den an der Konsensuskonferenz beteiligten Fachgesellschaften danken wir für die anteilige Übernahme der Reisekosten. Den Teilnehmern der erweiterten Reviewgruppe und des Expertenpanels danken wir für ihre Geduld und die durchweg konstruktiven Kommentierungen und Vorschläge. Einige der Vorschläge wurden aktuell bereits integriert, andere werden ins Update der Leitlinie eingearbeitet werden.
Wir werden das für uns Mögliche tun, um den Leitlinienentwicklungsprozess trialogisch und produktiv fortzusetzen.

Prof. Dr. Dr. Michael Bauer
Projektleitung

Prof. Dr. Andrea Pfennig
Projektkoordination

©DGBS und DGPPN 2012

Formales:

In der Leitlinie wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt, um die Lesbarkeit zu verbessern. Bei der Darstellung der Evidenz wurden innerhalb einer Wirkstoffgruppe die Wirkstoffe alphabetisch aufgeführt. In den Algorithmen wurden alle Wirkstoffe und die anderen Therapiemöglichkeiten jeweils alphabetisch aufgeführt. In den Evidenztabellen wurden die Studien mit Placebo-Vergleichsgruppe zuerst und insgesamt die Studien vom höchsten Evidenzlevel absteigend dargestellt.

©DGBS und DGPPN 2012

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis IV

Verzeichnis der Empfehlungen und Statements VIII

Verzeichnis der Algorithmen XII

Tabellenverzeichnis XIII

Abbildungsverzeichnis XIV

Abkürzungen XV

Abkürzungen XV

1 Einleitung und Methodik 16

1.1 Zielsetzung, Anwendungsbereich und Adressaten der Leitlinie 16

1.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppen 17
1.2.1 Projektgruppe 17
1.2.2 Steuergruppe 18
1.2.3 Themenspezifische Arbeitsgruppe 18

1.3 Methodik 23
1.3.1 Leitlinienfragestellungen 23
1.3.2 Evidenzgrundlage und Empfehlungsgenerierung 23
1.3.3 Aufgaben der Leitliniengruppen 27
1.3.4 Limitationen 29

2 Epidemiologie, Ätiopathogenese, Prognose und Prävention 31

2.1 Häufigkeit 31

2.2 Ursachen und Pathogenese 31

2.3 Prognose 31

2.4 Präventive Ansätze 32

3 Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe 34

3.1 Trialog Patient-Angehörige-Behandler 34

3.2 Voraussetzungen für das trialogische Handeln 35

3.3 Partizipative Entscheidungsfindung 36

3.4 Wissensvermittlung 37

3.5 Evidenzbasierte Patienteninformationen 39

3.6 Selbsthilfe 39
3.6.1 Selbstmanagement 39
3.6.2 Selbsthilfegruppen 40
3.6.3 Peer-Beratung 42
3.6.4 Familienhilfe 43

4 Klassifikation und Diagnostik inklusive Früherkennung 45

4.1 Einleitung 45

4.2 Klassifikatorische Diagnostik 46

©DGBS und DGPPN 2012

4.2.1 Episoden affektiver Störungen nach ICD-10 ... 46
4.2.2 Klassifikation der Bipolaren Störungen nach ICD-10 ... 49
4.3 Dimensionale Diagnostik ... 52
4.3.1 Selbstbeurteilung einer manischen Symptomatik ... 53
4.3.2 Fremdbeurteilung einer manischen Symptomatik ... 53
4.3.3 Selbstbeurteilung einer depressiven Symptomatik ... 54
4.3.4 Fremdbeurteilung einer depressiven Symptomatik ... 54
4.4 Screening von Risikopersonen mit Verdacht auf das Vorliegen einer Bipolaren Störung ... 55
4.5 Differentialdiagnostik ... 57
4.6 Komorbidität ... 62
4.6.1 Psychische Komorbidität ... 63
4.6.2 Somatische Komorbidität ... 64
4.7 Verlaufsdiagnostik ... 66
4.8 Somatische und laborchemische Diagnostik vor und während einer Pharmakotherapie ... 68
4.8.1 Diagnostik vor Beginn einer Pharmakotherapie ... 68
4.8.2 Diagnostik während einer Pharmakotherapie ... 68
4.8.3 Empfehlungen zur somatischen und laborchemischen Diagnostik vor und während einer Pharmakotherapie ... 73
4.9 Früherkennung ... 74
4.10 Algorithmus ... 76
5 Therapie ... 78
5.1 Grundsätzliches zur Behandlung und Behandlungsoptionen ... 78
5.1.1 Allgemeine Aspekte ... 78
5.1.2 Behandlungsoptionen ... 81
5.2 Phasenspezifische Behandlung der akuten Manie/Hypomanie ... 101
5.2.1 Pharmakotherapie ... 101
5.2.2 Psychotherapie ... 160
5.2.3 Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren ... 166
5.2.3 Unterstützende Therapieverfahren ... 171
5.2.4 Übersicht über die Evidenzlage und die konsentierten Empfehlungsgrade zur phasenspezifischen Behandlung der Manie ... 172
5.2.5 Algorithmus ... 174
5.3 Phasenspezifische Behandlung der akuten Depression ... 175
5.3.1 Pharmakotherapie ... 175
5.3.2 Psychotherapie ... 209
5.3.3 Nicht-medikamentöse somatische Verfahren ... 213
5.3.4 Unterstützende Therapieverfahren ... 226
5.3.5 Übersicht über die Evidenzlage und die konsentierten Empfehlungsgrade zur phasenspezifischen Behandlung der akuten bipolaren Depression ... 228
5.3.6 Algorithmus ... 229
5.4 Phasenprophylaxe ... 230
5.4.1 Allgemeiner Hintergrund für alle Therapieoptionen ... 230
5.4.2 Pharmakotherapie ... 232
5.4.3 Psychotherapie ... 267
5.4.4 Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren ... 289
5.4.5 Unterstützende Therapieverfahren ... 292
5.4.6 Übersicht über die Evidenzlage und die konsentierten Empfehlungsgrade zur Phasenprophylaxe ... 295
5.4.7 Algorithmus ... 297
5.5 Behandlung spezifischer Patientengruppen bzw. in speziellen Situationen ... 298
5.5.1 Einleitung ... 298

©DGBS und DGPPN 2012

5.5.2 Kinderwunsch/Schwangerschaft/Stillzeit ... 298
5.5.3 Altersspezifische Besonderheiten ... 310
5.5.4 Komorbidität ... 316
5.5.5 Therapieresistenz einschließlich Rapid Cycling ... 324
5.5.6 Weitere Patientengruppen und Situationen ... 331

6 Spezifische Situation: Suizidalität ... 332

6.1 Epidemiologie ... 332

6.2 Risikopersonen ... 333

6.3 Diagnostik ... 333

6.4 Allgemeine Therapiemaßnahmen ... 334

6.5 Pharmakotherapie ... 338
6.5.1 Allgemeines ... 338
6.5.2 Wirkstoffe, für die eine potentielle antisuizidale Wirksamkeit explizit untersucht wurde ... 339
6.5.2.5 Antidepressiva ... 344
6.5.6 Neuroleptika ... 345
6.5.7 Gabapentin ... 345
6.5.8 Benzodiazepine ... 345

6.6 Psychotherapie von Suizidalität ... 346

6.7 Nicht-medikamentöse somatische Behandlungsmethoden ... 347
6.7.1 EKT ... 347
6.7.2 Andere Verfahren ... 347

6.8 Unterstützende Therapieverfahren ... 347

6.9 Bevölkerungsweite Suizidprävention ... 348

7 Versorgung und Versorgungssystem ... 349

7.1 Die Bedeutung der Analyse von Versorgungssituation und Versorgungskonzepten ... 349

7.2 Voraussetzungen für eine optimale Versorgung der Patienten und für die Umsetzung der Empfehlungen der Leitlinie (SOLL) ... 350
7.2.1 Herleitung der notwendigen Rahmenbedingungen für eine optimale Versorgung und von potentiellen Qualitätsindikatoren ... 350
7.2.2 Die Rolle der Angehörigen in der Versorgung ... 352

7.3 Aktueller Zustand des deutschen Versorgungssystems (IST) ... 352
7.3.1 Akteure ... 353
7.3.2 Settings bzw. Versorgungsebenen ... 353
7.3.3 Schnittstellen in der Versorgung ... 356

7.4 Perspektiven der Versorgung und deren Umsetzung in Deutschland ... 357
7.4.1 Umschriebene Versorgungsmodule ... 357
7.4.2 Weiterführende Versorgungsansätze ... 361

7.5 Ansätze zur Annäherung von SOLL und IST in der Versorgung der Patienten ... 362
7.5.1 Notwendige Rahmenbedingungen ... 362
7.5.2 Funktionen der am Betreuungsprozess beteiligten Partner ... 365
7.5.3 Ausblick Versorgungs- und Behandlungspfade als ein Grundbaustein für strukturierte und integrierte Versorgungsmodelle ... 366
7.5.4 Bedeutung anderer Akteure und Systempartner in der Versorgung bei der Umsetzung von Leitlinienempfehlungen und denkbare Bündnisse ... 367

8 Gesundheitsökonomie ... 369

8.1 Grundlagen ... 369

8.2 Finanzierungsfragen ... 369

©DGBS und DGPPN 2012

8.3. Wirksamkeit und Kosten einzelner Behandlungsmaßnahmen 370
8.4 Grundsätzliche Hinweise 370

9 Konzept für Verbreitung und Einführung der Leitlinie, Qualitätsmanagement, Gültigkeitsdauer und Überarbeitung 372
9.1 Disseminierung und Implementierung 372
9.2 Vergleich der Versorgungssituation vor und nach Disseminierung 373
9.3 Qualitätsmanagement 373
9.4 Gültigkeitsdauer und Überarbeitung der Leitlinie 374

Conflict of Interest Statements 375

Anhänge 376
Anhang A1: Klinisch-diagnostische Leitlinien und Forschungskriterien (ICD-10) 377
Manische Episode 377
Depressive Episode 380
Anhang A2: Relevante Wirkstoffe, Wirkmechanismen bzw. Rezeptorprofile und potenzielle unerwünschte Wirkungen 386
Anhang A3: Auflistung der ausgeschlossenen Studien und der Ausschlussgründe 392
Anhang A4: Aus den Empfehlungen und Statements der Leitlinie abgeleitete notwendige Rahmenbedingungen für die Versorgung 412
Anhang A5: Überblick über die Suchstrategien der systematischen Literaturrecherchen 426
Anhang A6: Formatvorlagen 428

Checkliste RCT und andere klinische Studien ..... Evidenzlevel: 429

Checkliste 2: Kohortenstudien 432

Checkliste 3: Fall-Kontroll-Studien 434

Extraktionsbogen Klinische Studien 438

Extraktionsbogen Klinische Studien 443

Extraktionsbogen Systematische Review inkl. Meta-Analyse 446

… RCT und … andere Studien 447

Zusammenfassende Beurteilung der Evidenz 447

Literatur 451

©DGBS und DGPPN 2012

Verzeichnis der Empfehlungen und Statements

TRIALOG1 35
TRIALOG2 36
TRIALOG3 36
TRIALOG4 38
TRIALOG5 38
TRIALOG6 39
TRIALOG7 40
TRIALOG8 41
TRIALOG9 42
TRIALOG10 42
TRIALOG11 44
TRIALOG12 44
TRIALOG13 44
DIAGNOSTIK1 52
DIAGNOSTIK2 52
DIAGNOSTIK3 53
DIAGNOSTIK4 54
DIAGNOSTIK5 54
DIAGNOSTIK6 55
DIAGNOSTIK7 56
DIAGNOSTIK8 56
DIAGNOSTIK9 57
DIAGNOSTIK10 57
DIAGNOSTIK11 58
DIAGNOSTIK12 58
DIAGNOSTIK13* 58
DIAGNOSTIK14 59
DIAGNOSTIK15 59
DIAGNOSTIK16 59
DIAGNOSTIK17 60
DIAGNOSTIK18 61
DIAGNOSTIK19 61
DIAGNOSTIK20 64
DIAGNOSTIK21 64
DIAGNOSTIK22 65
DIAGNOSTIK23 65
DIAGNOSTIK24 66
DIAGNOSTIK25 67
DIAGNOSTIK26 67
DIAGNOSTIK27 73
DIAGNOSTIK28 73
DIAGNOSTIK29 73
DIAGNOSTIK30 73
DIAGNOSTIK31 74
DIAGNOSTIK32 75
DIAGNOSTIK33 76
THERAPIE-GRUNDSÄTZLICHES1 79
THERAPIE-GRUNDSÄTZLICHES2 81
THERAPIE-GRUNDSÄTZLICHES3 82
THERAPIE-GRUNDSÄTZLICHES4 83
THERAPIE-GRUNDSÄTZLICHES5 87
THERAPIE-GRUNDSÄTZLICHES6 87
THERAPIE-GRUNDSÄTZLICHES7 90
THERAPIE-GRUNDSÄTZLICHES8 91
THERAPIE-GRUNDSÄTZLICHES9 92

©DGBS und DGPPN 2012

THERAPIE-GRUNDSÄTZLICHES10 92
THERAPIE-GRUNDSÄTZLICHES11 100
THERAPIE-MANIE1 104
THERAPIE-MANIE2 105
THERAPIE-MANIE3 109
THERAPIE-MANIE4 110
THERAPIE-MANIE5 115
THERAPIE-MANIE6 118
THERAPIE-MANIE7 120
THERAPIE-MANIE8 125
THERAPIE-MANIE9 127
THERAPIE-MANIE10 131
THERAPIE-MANIE11 133
THERAPIE-MANIE12 135
THERAPIE-MANIE13 139
THERAPIE-MANIE14 139
THERAPIE-MANIE15 141
THERAPIE-MANIE16 142
THERAPIE-MANIE17 145
THERAPIE-MANIE18 147
THERAPIE-MANIE19 150
THERAPIE-MANIE20 152
THERAPIE-MANIE21 153
THERAPIE-MANIE22 155
THERAPIE-MANIE23 156
THERAPIE-MANIE24 157
THERAPIE-MANIE25 160
THERAPIE-MANIE26 162
THERAPIE-MANIE27 165
THERAPIE-MANIE28 166
THERAPIE-MANIE29 167
THERAPIE-MANIE30 168
THERAPIE-MANIE31 168
THERAPIE-MANIE32 170
THERAPIE-MANIE33 170
THERAPIE-MANIE34 170
THERAPIE-MANIE35 171
THERAPIE-DEPRESSION1 177
THERAPIE-DEPRESSION2 177
THERAPIE-DEPRESSION3 177
THERAPIE-DEPRESSION4 177
THERAPIE-DEPRESSION5 177
THERAPIE-DEPRESSION6 178
THERAPIE-DEPRESSION7 178
THERAPIE-DEPRESSION8 178
THERAPIE-DEPRESSION9 178
THERAPIE-DEPRESSION10 178
THERAPIE-DEPRESSION11 189
THERAPIE-DEPRESSION12 190
THERAPIE-DEPRESSION13 190
THERAPIE-DEPRESSION14 190
THERAPIE-DEPRESSION15 190
THERAPIE-DEPRESSION16 190
THERAPIE-DEPRESSION17 191
THERAPIE-DEPRESSION18 191
THERAPIE-DEPRESSION19* 191
THERAPIE-DEPRESSION20 191
THERAPIE-DEPRESSION21 192
THERAPIE-DEPRESSION22 193

©DGBS und DGPPN 2012

THERAPIE-DEPRESSION23 195
THERAPIE-DEPRESSION24 199
THERAPIE-DEPRESSION25 199
THERAPIE-DEPRESSION26 200
THERAPIE-DEPRESSION27 203
THERAPIE-DEPRESSION28 207
THERAPIE-DEPRESSION29 213
THERAPIE-DEPRESSION30 215
THERAPIE-DEPRESSION31 215
THERAPIE-DEPRESSION32 215
THERAPIE-DEPRESSION33 217
THERAPIE-DEPRESSION34 217
THERAPIE-DEPRESSION35 219
THERAPIE-DEPRESSION36 220
THERAPIE-DEPRESSION37 223
THERAPIE-DEPRESSION38 223
THERAPIE-DEPRESSION39 226
THERAPIE-PROPHYLAXE1 230
THERAPIE-PROPHYLAXE2 231
THERAPIE-PROPHYLAXE3 235
THERAPIE-PROPHYLAXE4 239
THERAPIE-PROPHYLAXE5 239
THERAPIE-PROPHYLAXE6 239
THERAPIE-PROPHYLAXE7 246
THERAPIE-PROPHYLAXE8 247
THERAPIE-PROPHYLAXE9 250
THERAPIE-PROPHYLAXE10 252
THERAPIE-PROPHYLAXE11 253
THERAPIE-PROPHYLAXE12 256
THERAPIE-PROPHYLAXE13 257
THERAPIE-PROPHYLAXE14 258
THERAPIE-PROPHYLAXE15 265
THERAPIE-PROPHYLAXE16 265
THERAPIE-PROPHYLAXE17 265
THERAPIE-PROPHYLAXE18 265
THERAPIE-PROPHYLAXE19 265
THERAPIE-PROPHYLAXE20 265
THERAPIE-PROPHYLAXE21 266
THERAPIE-PROPHYLAXE22 266
THERAPIE-PROPHYLAXE23 269
THERAPIE-PROPHYLAXE24 272
THERAPIE-PROPHYLAXE25 274
THERAPIE-PROPHYLAXE26 274
THERAPIE-PROPHYLAXE27 275
THERAPIE-PROPHYLAXE28 277
THERAPIE-PROPHYLAXE29 279
THERAPIE-PROPHYLAXE30 281
THERAPIE-PROPHYLAXE31 282
THERAPIE-PROPHYLAXE32 284
THERAPIE-PROPHYLAXE33 286
THERAPIE-PROPHYLAXE34 288
THERAPIE-PROPHYLAXE35 289
THERAPIE-PROPHYLAXE36* 290
THERAPIE-PROPHYLAXE37 291
THERAPIE-PROPHYLAXE38 292
THERAPIE-PROPHYLAXE39 292
THERAPIE-PROPHYLAXE40 292
THERAPIE-PROPHYLAXE41 293
THERAPIE-PROPHYLAXE42 294

©DGBS und DGPPN 2012

THERAPIE-SPEZIFISCH1 300
THERAPIE-SPEZIFISCH2 300
THERAPIE-SPEZIFISCH3 301
THERAPIE-SPEZIFISCH4 301
THERAPIE-SPEZIFISCH5 302
THERAPIE-SPEZIFISCH6 303
THERAPIE-SPEZIFISCH7 303
THERAPIE-SPEZIFISCH8 303
THERAPIE-SPEZIFISCH9 303
THERAPIE-SPEZIFISCH10 303
THERAPIE-SPEZIFISCH11 304
THERAPIE-SPEZIFISCH12 304
THERAPIE-SPEZIFISCH13 305
THERAPIE-SPEZIFISCH14 306
THERAPIE-SPEZIFISCH15 308
THERAPIE-SPEZIFISCH16 308
THERAPIE-SPEZIFISCH17 308
THERAPIE-SPEZIFISCH18 308
THERAPIE-SPEZIFISCH19 310
THERAPIE-SPEZIFISCH20 311
THERAPIE-SPEZIFISCH21 311
THERAPIE-SPEZIFISCH22 312
THERAPIE-SPEZIFISCH23 312
THERAPIE-SPEZIFISCH24 312
THERAPIE-SPEZIFISCH25 313
THERAPIE-SPEZIFISCH26 314
THERAPIE-SPEZIFISCH27 314
THERAPIE-SPEZIFISCH28 322
THERAPIE-SPEZIFISCH29 324
THERAPIE-SPEZIFISCH30 330
THERAPIE-SPEZIFISCH31 330
THERAPIE-SPEZIFISCH32 331
THERAPIE-SPEZIFISCH33 331
THERAPIE-SPEZIFISCH34 331
SUIZIDALITÄT1 334
SUIZIDALITÄT2 334
SUIZIDALITÄT3* 336
SUIZIDALITÄT4* 336
SUIZIDALITÄT5* 339
SUIZIDALITÄT6* 342
SUIZIDALITÄT7 343
SUIZIDALITÄT8 343
SUIZIDALITÄT9 344
SUIZIDALITÄT10* 345
SUIZIDALITÄT11 345
SUIZIDALITÄT12* 346
SUIZIDALITÄT13 346
SUIZIDALITÄT14* 347
VERSORGUNG1 355
VERSORGUNG2 356
VERSORGUNG3 360
VERSORGUNG4 362
VERSORGUNG5 364
VERSORGUNG6 364
VERSORGUNG7 365
VERSORGUNG8 365
VERSORGUNG9 366
VERSORGUNG10 366
VERSORGUNG11 366

©DGBS und DGPPN 2012

Verzeichnis der Algorithmen

ALGORITHMUS 1: DIAGNOSTIK I 76
ALGORITHMUS 2: DIAGNOSTIK II 77
ALGORITHMUS 3: PHASENSPEZIFISCHE THERAPIE DER MANIE 174
ALGORITHMUS 4: PHASENSPEZIFISCHE THERAPIE DER DEPRESSION 229
ALGORITHMUS 5: PHASENPROPHYLAXE BEI BIPOLAREN STÖRUNGEN 297

©DGBS und DGPPN 2012

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nationale und Internationale Leitlinien zu Bipolaren Störungen 23
Tabelle 2: SIGN-Schema 25
Tabelle 3: Kodierbare affektive Episoden inklusive Diagnoseschlüssel der ICD-10 47
Tabelle 4: Überblick über formale Kriterien der vier affektiven Episodenarten nach ICD-10 48
Tabelle 5: Kodierbare Bipolare Störungen nach ICD-10 49
Tabelle 6: Gesamt-Überblick über Zusatzkodierungen für bipolare affektive Störungen bzw. affektive Episoden in deren Verlauf (ICD-10) 50
Tabelle 7: Instrumente zur Klassifikation Bipolarer Störungen 52
Tabelle 8: Instrumente zur Selbstbeurteilung manischer Symptomatik 53
Tabelle 16: Instrumente zur Fremdbeurteilung manischer Symptomatik 53
Tabelle 17: Instrumente zur Selbstbeurteilung depressiver Symptomatik 54
Tabelle 18: Instrumente zur Fremdbeurteilung depressiver Symptomatik 55
Tabelle19: Instrumente zum Screening auf Vorliegen einer Bipolaren Störung 56
Tabelle20: Potenzielle organische Ursachen 60
Tabelle21: Potenzielle pharmakogene Ursachen 60
Tabelle22: Differentialdiagnose Bipolarer Störungen 62
Tabelle23: Komorbide psychiatrische Erkrankungen 63
Tabelle24: Komorbide somatische Erkrankungen 65
Tabelle25: Instrumente zur Beurteilung des psychosozialen Funktionsniveaus 67
Tabelle26: Empfohlene Diagnostik vor und während einer Pharmakotherapie bei Patienten mit einer Bipolaren Störung 70
Tabelle27: Unterschiede bipolarer Depressionen zu unipolaren Depressionen bzw. der Erkrankungen selbst 175

©DGBS und DGPPN 2012

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ENTWICKLUNGSPROZESS VON DEN LEITLINIENFRAGESTELLUNGEN BIS ZUR EMPFEHLUNG: 28

©DGBS und DGPPN 2012

Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS/ADHD	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
APA	American Psychological Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BDI	Beck Depression Inventory
BMI	Body Mass Index
CCT	craniale Computertomographie
CI	Confidence Interval
DGBS	Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DSM	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
EPMS	Extrapyramidalmotorische Symptom
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FFT	Familienfokussierte Therapie
GAD	Generalized Anxiety Disorder
GAF	Global Assessment of Functioning
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAMA	Hamilton Angst Skala
HAMD	Hamilton-Depressions-Skala
ICD-10/-11	Internationale Klassifikation der Krankheiten
i. m.	intramuskulär
IPSRT	Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie
ISBD	International Society for Bipolar Disorders
i. v.	intravenös
ITT	Intention-to-Treat
KKP	Klinischer Konsenspunkt – Standard in der Behandlung
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
MAO	Monoaminoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
NAKOS	Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen
NL	Neuroleptika
NNT	number needed to treat
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OR	Odds Ratio
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
RCT	randomisierte kontrollierte Studie - randomized controlled trial
RR	Relative Ratio/Risiko
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNRI	Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSRI	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren, Serotoninwiederaufnahmehemmer
TAU	Treatment As Usual
TSH-Wert	Wert für Thyreoidea-Stimulierendes Hormon = Thyreotropin
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
VNS	Vagus-Nerv-Stimulation
VPA	Valproic Acid
WHO	Weltgesundheitsorganisation
YMRS	Young Mania Rating Scale

©DGBS und DGPPN 2012

1 Einleitung und Methodik

1.1 Zielsetzung, Anwendungsbereich und Adressaten der Leitlinie

Leitlinien dienen dazu, das umfangreiche Wissen zu definierten Versorgungsfragen zu werten, gegensätzliche Standpunkte zu klären und das derzeitige Vorgehen der Wahl unter Abwägung von Nutzen und Risiken zu definieren. Sie sollen Patienten, Angehörige und Therapeuten bei der Entscheidung über angemessene Maßnahmen der Krankenversorgung unter spezifischen medizinischen Umständen unterstützen (siehe [4]).

Die vorliegende Leitlinie fokussiert auf die folgenden Themenbereiche:
- Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe (Kapitel 3)
- Klassifikation und Diagnostik inklusive Früherkennung (Kapitel 4)
- Therapie (phasenspezifisch, zur Phasenprophylaxe und in spezifischen Situationen bzw. bei speziellen Personengruppen) (Kapitel 5)
- Suizidalität (Kapitel 6) und
- Versorgung und Versorgungssytem (Kapitel 7).

Zum Themengebiet Gesundheitsökonomie wurde grundsätzlich Stellung genommen, ohne dass ökonomische Aspekte in den in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen unmittelbar berücksichtigt wurden. Die Themenbereiche Epidemiologie, Ätiopathogenese, Prognose und Prävention wurden sehr knapp umrissen, hier werden Verweise auf andere Quellen aufgeführt. Das abschließende Kapitel enthält die Beschreibung der Strategie zur Disseminierung und Implementierung der Leitlinie, die Analysestrategie zum Vergleich der Versorgungssituation bipolarer Patienten vor und nach Disseminierung der Leitlinie sowie Ausführungen zum Qualitätsmanagement im Leitlinienentwicklungsprozess und zur Gültigkeitsdauer und Überarbeitung der Leitlinie.

Wichtig ist den Leitlinienentwicklern, zu betonen, dass eine Leitlinie kein Kochbuch ist (der Mensch und die Komplexität seiner Interaktionen funktionieren nicht nach einem Rezept). Und dass sie auch explizit **keine Richtlinie** ist, welche verbindliche Vorschriften enthält. Von einer Leitlinienempfehlung kann und muss abgewichen werden, sofern eine andere Entscheidung für den individuellen Patienten in einer gegebenen Situation sinnvoller ist. Die vorliegende Leitlinie darf nicht missbraucht werden. Auch Verfahren, die in der Leitlinie aufgrund mangelnder Evidenz oder fehlender Konsensfähigkeit nicht genannt oder nicht als „erster Schritt“ aufgeführt werden, können im Einzelfall die erste Wahl darstellen. Gleichwohl kann die Leitlinie im Falle einer geforderten Begründung für eine Maßnahme unterstützend herangezogen werden. Und, Leitlinien können als Instrumente der Qualitätsförderung dienen. Der Leitlinienentwicklungsprozess bietet die Chance, mitzubestimmen, welche Qualitätsindikatoren aus Empfehlungen abgeleitet werden und zu diskutieren, unter welchen (strukturellen) Voraussetzungen die mit Hilfe dieser Indikatoren gemessene Versorgungsqualität verbessert werden kann.

Die vorliegende Leitlinie wurde **für Patienten mit Bipolaren Störungen** in manischen, hypomanischen, depressiven oder gemischten Episoden und in euthymen Phasen mit einem **Alter** von **mindestens 18 Lebensjahren** sowie für deren Angehörige und Versorgende verfasst. Nur im Bereich Diagnostik inklusive Früherkennung wurden auch Kinder und Jugendliche betrachtet, da für Kinder und Jugendliche mit manischen und Bipolaren Störungen eine eigene S1-Leitlinie vorliegt (Deutsche Gesellschaft für für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie 1999, letzte Überarbeitung 2007). Da die Versorgung von Patienten mit Bipolaren Störungen in ganz unterschiedlichen Behandlungssettings organisiert wird, richtet sich die Leitlinie an **Versorgende in all diesen Settings** (u.a. Hausarztsetting, Versorgung beim niedergelassenen Nervenarzt/Psychiater und niedergelassenen Psychotherapeuten, stationäre Versorgung, Rehabilitation / Frührehabilitation, Institutsambulanz, Tagesklinik, Gemeindepsychiatrie,

©DGBS und DGPPN 2012

Selbsthilfegruppe). Die mit der Leitlinie angesprochenen an der Versorgung der Patienten direkt und indirekt beteiligten **Personengruppen und Institutionen** umfassen u.a. Angehörige, Hausärzten, niedergelassene Nervenärzte/Psychiater und niedergelassene Psychotherapeuten, stationär tätige Psychiater/Neurologen, Psychiater, Neurologen, Nervenärzte in entsprechender Weiterbildung, stationär tätige Psychotherapeuten, Vertreter der Institutsambulanzen und Tageskliniken, Co-Therapeuten, das Pflegepersonal, weitere Personengruppen (u.a. Kinder- und Jugendpsychiater, spezifisch auf psychische Störungen spezialisierte Gesundheitsökonomen) und Vertreter von Krankenkassen (wie jene des Spitzenverbandes Bund der Gesetzlichen Krankenkassen und des Dachverbandes Privater Krankenkassen) sowie von Rentenversicherungen.

1.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppen

Im Leitlinienprozess waren eine Projektgruppe, eine Steuergruppe, sieben themenspezifische Arbeitsgruppen, eine Konsensuskonferenz, und im Rahmen des erweiterten Reviewverfahrens eine Reviewgruppe. Daneben wurde zu Beginn ein Expertenpanel berufen.

1.2.1 Projektgruppe

Die Projektgruppe bestand aus folgenden Mitgliedern:

Name/Funktion	**Einrichtung/Organisation**
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer Projektleitung	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Prof. Dr. med. Andrea Pfennig, M. Sc., Juniorprofessur Projektkoordination	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Prof. Dr. med. Peter Falkai	DGPPN Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsmedizin Göttingen, Georg August Universität Göttingen
Dipl. Psych. Marie Henke	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Prof. Dr. med. Ina Kopp	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
Dr. med. Johanna Sasse	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden[1]
PD Dr. med. Harald Scherk, M.A.	Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie, Zentrum Psychosoziale Medizin, Universitätsmedizin Göttingen[2]
Dipl. Psych. Maren Schmink	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Prof. Dr. med. Dr. phil. Daniel Strech, Juniorprofessor	Medizinische Hochschule Hannover (MHH), CELLS - Centre for Ethics and Law in the Life Sciences, Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin
Dr. med. Beate Weikert	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden[3]

[1]07-12/2011 Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, aktuell: Zentrum für Verhaltensmedizin, Psychosomatik, Psychotherapie und Psychiatrische Rehabilitation, Carolabad Chemnitz; [2]aktuell: AMEOS Klinikum Osnabrück; [3]aktuell: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Berlin

©DGBS und DGPPN 2012

1.2.2 Steuergruppe

Die Steuergruppe bestand aus folgenden Mitgliedern:

Name	Einrichtung/Organisation	
Den Mitgliedern der Projektgruppe		
Prof. Dr. med. Peter Bräunig	Vivantes Humboldt Klinikum Berlin, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik	AG-Leitung Diagnostik
PD Dr. med. Tom Bschor	Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Jüdisches Krankenhaus Berlin[1]	AG-Leitung Pharmakotherapie
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden	
Prof. Dr. phil. Thomas D. Meyer	Institute of Neuroscience, Newcastle University, Großbritannien	AG-Leitung Psychotherapie
PD Dr. med. Frank Padberg	Psychiatrische Klinik, Ludwig- Maximilians-Universität München	AG-Leitung Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren
PD Dr. med. Thomas Baghai	Psychiatrische Klinik, Ludwig- Maximilians-Universität München[2]	
Dipl. Psych. Marie Henke	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden	
Prof. Dr. med. Peter Brieger	Bezirkskrankenhaus Kempten	AG-Leitung Versorgung und Versorgungssystem
Prof. Dr. med. Andrea Pfennig, Juniorprofessur	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden	
Dietmar Geissler	DGBS-Betroffenen-Selbsthilfe	
Name auf Anfrage	Bundesverband Psychiatrie Erfahrener (BPE)	
Name auf Anfrage	DGBS-Angehörigeninitiative	
Karl Heinz Möhrmann	Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK)	
Dr. med. Lutz Bode	Berufsverband deutscher Psychiater (BVDP)	
Dr. med. Roland Urban	Berufsverband deutscher Nervenärzte (BVDN)	
PD Dr. med. Tom Bschor	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	
Prof. Dr. med. Dr. phil. Martin Härter	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Projektgruppe S3- Leitlinie unipolare Depression

[1]aktuell: Abteilung für Psychiatrie, Schlosspark-Klinik Berlin; [2]PD Baghai aktuell: Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg

1.2.3 Themenspezifische Arbeitsgruppe

Folgende themenspezifische Arbeitsgruppen bestanden aus folgenden Mitgliedern:

Name/Funktion	Einrichtung/Organisation
AG Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe	
Dietmar Geissler	Betroffenenvertreter
Name auf Anfrage	Angehörigenvertreter
Prof. Dr. phil. Thomas Bock	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Dipl. Psych. Maren Schmink	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden

©DGBS und DGPPN 2012

AG Diagnostik	
Prof. Dr. med. Peter Bräunig AG-Leitung	Vivantes Humboldt Klinikum Berlin, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Dipl.-Psych. Dr. rer. nat. Katrin Rathgeber Stellv. AG-Leitung	Vivantes Humboldt Klinikum Berlin, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Dipl.-Psych. Dr. phil. Katja Salkow	Vivantes Humboldt Klinikum Berlin, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik[1]
Dr. med. Emanuel Severus	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München[2]
Prof. Dr. med. Stephanie Krüger	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte[3]
Prof. Dr. phil. Stephan Mühlig	Institut für Psychologie, TU Chemnitz
Prof. Dr. med. Christoph Correll	The Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA
Prof. Dr. med. Wolfgang Maier	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
PD Dr. med. Hans-Jörg Assion	Gemeindepsychiatrisches Zentrum Detmold Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Ruhr-Universität Bochum
Dr. med. Thomas Gratz	Praxis Neurologie, Berlin
Dr. med. Rahul Sarkar	Vivantes Humboldt Klinikum Berlin, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Name auf Anfrage	Betroffenenvertreter
Name auf Anfrage	Angehörigenvertreter
AG Pharmakotherapie	
PD Dr. med. Tom Bschor AG-Leitung	Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Jüdisches Krankenhaus Berlin[3]
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer AG-Leitung	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Prof. Dr. med. Heinz Grunze	Institute of Neuroscience, Newcastle University, Großbritannien
PD Dr. med. Harald Scherk, M.A.	Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie, Zentrum Psychosoziale Medizin, Universitätsmedizin Göttingen[4]
Dr. med. Beate Weikert	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden[5]
Dr. med. Johanna Sasse	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden[6]
Dr. med. Ute Lewitzka	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Prof. Dr. med. Christopher Baethge	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum der Universität zu Köln sowie Medizinisch-Wissenschaftliche Redaktion, Deutsches Ärzteblatt
Dr. med. Dr. phil. Günter Niklewski	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum Nürnberg Nord
Dr. med. Roland Urban	Berufsverband deutscher Nervenärzte (BVDN)
Name auf Anfrage	Betroffenenvertreter
Name auf Anfrage	Angehörigenvertreter
AG Psychotherapie	
Prof. Dr. phil. Thomas D. Meyer AG-Leitung	Institute of Neuroscience, Newcastle University Großbritannien
Prof. Dr. phil. Martin Hautzinger stellv.AG-Leitung	Fachbereich Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie der Eberhard Karks Universität Tübingen
Dr. Dipl.-Psych. Britta Bernhard	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München[7]
Prof. Dr. phil. Thomas Bock	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
PD Dr. med. Jens Langosch	Fachkrankenhaus für Psychiatrie u. Psychotherapie, Johanna-Odebrecht-Stiftung-Ev. Krankenhaus Bethanien gGmbH, Greifswald
Prof. Dr. med. Michael Zaudig	Psychosomatische Klinik Windach, Tagklinik Westend München
Prof. Dr. Anna Auckenthaler	Fachbereich Erziehungswissenschaften und Psychologie, Freie Universität Berlin
Prof Dr. rer. soc. Karin Tritt	Institut für Medizinische Soziologie, Uniklinikum Regensburg
Dipl.-Psych. Marie Henke	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Name auf Anfrage	Betroffenenvertreter
Name auf Anfrage	Angehörigenvertreter

©DGBS und DGPPN 2012

AG Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren	
PD Dr. med. Frank Padberg AG-Leitung	Psychiatrische Klinik, Ludwig- Maximilians-Universität München
PD Dr. med. T. Baghai AG-Leitung	Psychiatrische Klinik, Ludwig- Maximilians-Universität München[8]
Dipl. Psych. Marie Henke AG-Leitung	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Dr. med Anke Gross	Praxis für Psychiatrie und Psychotherapie, München
PD Dr. med. Christine Norra	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Präventivmedizin, LWL-Universitätsklinik Bochum der Ruhr-Universität Bochum
Dr. med. Herbert Pfeiffer	Abteilung Psychiatrie II, Isar-Amper-Klinikum Klinikum München-Ost
Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Alexander Sartorius	Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim
Dr. med. Martin Walter	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Name auf Anfrage	Betroffenenvertreter
Name auf Anfrage	Angehörigenvertreter
AG Versorgung und Versorgungssystem	
Prof. Dr. med. Peter Brieger AG-Leitung	Bezirkskrankenhaus Kempten, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Prof. Dr. med. Andrea Pfennig, M. Sc., Juniorprofessur AG-Leitung	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
PD Dr. med. Bernd Puschner	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II der Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg
Dr. med. Hans-Joachim Kirschenbauer	Amt für Gesundheit der Stadt Frankfurt am Main, Frankfurt/Main
Philipp Storz-Pfennig, M.A., MPH.	IGES-Institut Berlin[9]
Dipl.-Psych. Rita Bauer	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Regensburg
Dr. med. Lutz Bode	Berufsverband deutscher Psychiater (BVDP)
Ivanka Neef/Antje Drenckhahn	Zentrum für Psychiatrie Reichenau
PD Dr. med. Mazda Adli	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte
Dipl.-Psych. Maren Schmink	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
PD Dr. sc. hum. Dipl.-Psych. Schützwohl	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Dietmar Geissler	Betroffenenvertreter
Name auf Anfrage	Angehörigenvertreter

[1]aktuell: Salus Klinik Lindow, Salus Ambulanz, [2]aktuell: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Dresden, [3]aktuell: Vivantes Humboldt Klinikum Berlin, [4]aktuell: AMEOS Klinikum Osnabrück, [5]aktuell: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Berlin, [6]07-12/2011 Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, aktuell: Zentrum für Verhaltensmedizin, Psychosomatik, Psychotherapie und Psychiatrische Rehabilitation, Carolabad Chemnitz;[7]aktuell: Psychologische Psychotherapeutin in eigener Praxis, Olching; [8]aktuell: Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg; [9]aktuell: GKV-Spitzenverband

©DGBS und DGPPN 2012

1.2.4 Konsensuskonferenz

In der Konsensuskonferenz hatten folgende Mitglieder Stimmrecht:

Stimm-zahl	Funktion/Organisation	Vertreten durch
1	Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen (DGBS)	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer
1	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)	Prof. Dr. med. Peter Falkai
		Prof. Dr. med. Oliver Gruber
1	Berufsverband deutscher Psychiater (BVDP)	Dr. med. Lutz Bode
1	Berufsverband deutscher Nervenärzte (BVDN)	Dr. med. Roland Urban
1	Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)	Prof. Dr. phil. Martin Hautzinger
		Prof. Dr. med. Thomas D. Meyer
1	Bundesdirektorenkonferenz (BDK)	Prof. Dr. med. Lothar Adler
		PD Dr. med. Harald Scherk, M.A.
1	Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Dipl.-Soz. Martin Beyer
1	Arbeitskreises der Chefärztinnen und Chefärzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie von Allgemeinkrankenhäusern in Deutschland (ACKPA)	Dr. med. Dr. phil. Günter Niklewski
1	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)	PD Dr. med. Tom Bschor
1	DGBS Betroffenen-Selbsthilfe	Dietmar Geissler
1	Bundesverband Psychiatrie-Erfahrener (BPE)	Name auf Anfrage
1	DGBS-Angehörigen-Initiative	Name auf Anfrage
1	Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK)	Name auf Anfrage
1	AG Diagnostik	Prof. Dr. med. Peter Bräunig
		Prof. Dr. med. Andrea Pfennig, M. Sc., Juniorprofessur
1	AG Pharmakotherapie	Dr. med. Johanna Sasse
1	AG Psychotherapie	Prof. Dr. phil. Thomas D. Meyer
1	AG Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren	PD Dr. med. Frank Padberg
		PD Dr. med. Thomas Baghai
1	AG Versorgung und Versorgungssystem	Prof. Dr. med. Peter Brieger
		Prof. Dr. med. Andrea Pfennig, M. Sc., Juniorprofessur

1.2.5 Reviewgruppe

Der Reviewgruppe gehörten folgende nicht in der Konsensuskonferenz stimmberechtigte Fachgesellschaften, Verbände und Organisationen an:

Fachgesellschaften:

- Deutsche ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie e.V. (DÄVT)
- Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (DFT)
- Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie(DGPT)
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)
- Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie e.V. (DGVT)
- Deutsche Gesellschaft für soziale Psychiatrie (DPSP)
- Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft e.V. (DPG)
- Deutsche Psychoanalytische Vereinigung (DPV)
- Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie (DVT)
- Deutsche Gesellschaft f. wissenschaftl. Gesprächspsychotherapie (GwG)
- Deutsche Gesellschaft für Suizidprävention (DGS)
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

©DGBS und DGPPN 2012

Berufsverbände: – Bundesverband Dt. Psychologinnen und Psychologen (BDP) – Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands (BPM), – Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten e.V. (BVVP) – Deutscher Psychotherapeutenvereinigung (DPTV) – Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V. (DAGSHG) – Deutscher Verband der Ergotherapeuten e.V. (DVE)
Weitere: – Vereinigung der leitenden Krankenhausärzte für psychosomatische und psychotherapeutische Medizin – Vertreter Pflege: Bundesfachvereinigung Leitender Pflegepersonen der Psychiatrie (BFLK) – Vertreter Kinder- und Jugendpsychiatrie: Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendpsychiatrie (DGKJP) – Spitzenverband Bund der gesetzlichen Krankenkassen – Deutscher Fachverband für Kunst- und Gestaltungstherapie (DFKGT) – AK Depressionsstationen – Aktion psychisch Kranker – Private Krankenversicherer – Deutsche Rentenversicherung Bund

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V. (DAGSHG) sagte die Mitarbeit im Reviewprozess ab.

1.2.6 Expertenpanel

Dem Expertenpanel gehörten folgende Personen an:

PD Dr. med. Mazda Adli	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Prof. Dr. med. Mathias Berger	Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Prof. Dr. phil. Bernhard Borgetto	Hochschule für angewandte Wissenschaft und Kunst HAWK, Fakultät Soziale Arbeit und Gesundheit, Fachhochschule Hildesheim/Holzminden/Göttingen
Prof. Dr. med. Peter Bräunig	Vivantes Humboldt Klinikum Berlin, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Prof. Dr. med. Brieger	Bezirkskrankenhaus Kempten, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
PD Dr. med. Tom Bschor	Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Jüdisches Krankenhaus Berlin[1]
Dr. med. Christoph Correll	The Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA
Prof. Dr. med. Peter Falkai	Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsmedizin Göttingen, Georg August Universität Göttingen
Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität Düsseldorf
Prof. Dr. med. Waldemar Greil	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München sowie Praxis für Psychiatrie und Psychotherapie, Zürich
Prof. Dr. med. Heinz Grunze	Institute of Neuroscience, Newcastle University, Großbritannien
Prof. Dr. med. Fritz Hohagen	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
Prof. Dr. med. Georg Juckel	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Präventivmedizin, LWL-Universitätsklinik Bochum der Ruhr-Universität Bochum
Prof. Dr. med. Stephanie Krüger	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte[2]
Prof. Dr. med. Wolfgang Maier	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Andreas Marneros	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Universitätsklinikum Halle, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Prof. Dr. phil. Thomas D. Meyer	Institute of Neuroscience, Newcastle University, Großbritannien
Prof. med. Dr. Hans-Jürgen Möller	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München[1]
Prof. Dr. med. Thomas Schläpfer	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Prof. Dr. phil. Hans-Ullrich Wittchen	Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, TU Dresden

[1]aktuell: Abteilung Psychiatrie, Schlosspark-Klinik Berlin; [2]aktuell: Vivantes Humboldt Klinikum Berlin

©DGBS und DGPPN 2012

1.3 Methodik

Leitlinien im herkömmlichen Sinne stellten weitgehend Meinungen einer häufig eher kleineren Expertengruppe dar. In der Klassifizierung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) entspricht dies der Entwicklungsstufe 1 (S1). Bei der nächst höheren Entwicklungsstufe 2 (S2) erfolgt entweder eine formale Evidenzrecherche oder eine formale Konsensfindung. Die Entwicklungsstufe 3 (S3) als höchste Stufe verknüpft fünf Elemente der systematischen Leitlinienentwicklung: (1) Logik, (2) Evidenzbasierung, (3) Konsensus, (4) Entscheidungsanalyse (wo nötig und umsetzbar) und (5) Outcome-Analyse (AWMF und ÄZQ, 2001 (AWMF, 2001)). Dieses Niveau entspricht höchsten Ansprüchen an eine Leitlinienentwicklung (siehe auch (Eccles, 1996)), die heute auch international einheitlich definiert werden.

1.3.1 Leitlinienfragestellungen

Die Leitlinienfragestellungen wurden von der Steuergruppe formuliert und in den themenspezifischen Arbeitsgruppen bearbeitet. Als Basis wurden die Schlüsselfragestellungen der britischen Leitlinie des National Institute of Clinical Excellence (NICE) „Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care“ (O'Dowd, 2006) genutzt, welche, wo nötig, spezifiziert und erweitert wurden. Zu Themen, die nicht abgedeckt waren, wurden von der Steuergruppe eigene Fragen entwickelt.

1.3.2 Evidenzgrundlage und Empfehlungsgenerierung

1.3.2.1 Recherche und Bewertung publizierter Leitlinien

Die systematische Recherche nach aktuellen, bereits publizierten, deutsch- oder englischsprachigen Leitlinien zum Thema Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen wurde in der G.I.N. Database (http://www.g-i-n.net; Guidelines International Network) und in den Webseiten der medizinischen Fachgesellschaften (http://www.leitlinien.de) durchgeführt und über eine Handsuche im Internet und in Fachzeitschriften ergänzt. Die Recherche ergab acht internationale und zwei nationale Behandlungsleitlinien zum Thema Bipolarer Störungen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Nationale und Internationale Leitlinien zu Bipolaren Störungen

Leitlinie	Jahr
National	
• Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN): Behandlungsleitlinie Affektive Störungen	2000
• Universitätsklinik für Neuropsychiatrie des Kindes- und Jugendalters: Behandlungsleitlinie Affektive Störungen	1999
International	
• Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ): Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder.	2007
• National Institute for Clinical Excellence (NICE): Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care.	2006
• Canadian Network for Mood and Anxiety (CANMAT): Treatments Guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies.	2005
• The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP): Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders	2004
• Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (NZGG): Australia and New Zealand Clinical Practice Guidelines for the treatment of Bipolar Disorder.	2004
• British Association for Psychopharmacology (BAP Guidelines): Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology.	2003
• Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ): Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision).	2002
• Expert Knowledge Systems, LLC - Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder.	2000

©DGBS und DGPPN 2012

Die zehn Leitlinien wurden mit dem Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI) der AWMF beurteilt. Das Instrument DELBI stützt sich auf das Instrument der AGREE Collaboration (AGREE, 2001) und berücksichtigt neben der methodischen Qualität der Leitlinien auch die Anwendbarkeit der Leitlinien im deutschen Gesundheitssystem (AWMF und ÄZQ., 2005). Nach der Bewertung wurde entschieden, dass sich *keine* der Leitlinien für eine Adaptation (d.h. für eine Anpassung auf unseren Versorgungskontext) eignet. Um die Effizienz der systematischen Literaturrecherche zu erhöhen, wurde die Studienbasis der Leitlinie des britischen National Institute of Clinical Excellence (NICE) „Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care“ von 2006 [19] genommen, so dass die neuen Recherchen (mit Adaptierung der NICE-Suchstrategie in den Datenbanken MedLine, Embase, PsychInfo und CINAHL und PsychLit) auf den Publikationszeitraum ab Mitte 2005 und auf in der britischen Leitlinie nicht bearbeitete Fragen fokussiert werden konnten. Zusätzlich wurden auch Studientypen über klinische Studien hinaus berücksichtigt. Update-Recherchen erfolgten Anfang 2007, Ende 2008, Mitte 2009 und Mitte 2010 (letztere ausschließlich in MedLine). Neuere publizierte Daten konnten zur Empfehlungsgenerierung nicht mehr genutzt werden. Im Falle des Erscheinens relevanter Publikationen nach Mitte 2010 (das dem Entwicklerteam bekannt wird) werden diese auf der Leitlinien-Homepage mit einem Kurzkommentar versehen vorgestellt und in der geplanten Leitlinienüberarbeitung berücksichtigt.

Die Suchstrategie ist in Anhang A5 skizziert.

Nach Dokumentation der Trefferzahl, Abgleich der Treffer mit bereits vorhandener Literatur (aus der Evidenzbasis der NICE-Leitlinie 2006), Ausschluss von Duplikaten wurden Titel und Abstracts auf ihre Relevanz für die Leitlinie hin gesichtet. Dabei wurden Vollpublikationen kontrollierter klinischer Studien (einschließlich RCT) und kontrollierter Beobachtungsstudien, so relevant, eingeschlossen. Bei Studienpopulationen, die nicht nur bipolare Patienten umfassten, wurden separate Baseline- und Ergebnisdaten für diese Patientengruppe gefordert. Ausgenommen von dieser Forderung waren Studien, die unter 10% der Gesamtstichprobe unipolar depressive, schizoaffektive oder zyklothyme Patienten eingeschlossen hatten.
Meta-Analysen wurden nur berücksichtigt, wenn diese alle relevanten Studien zur Fragestellung berücksichtig hatte und unter den eingeschlossenen Studien keine von uns ausgeschlossene Studie war. Die folgenden Literaturquellen konnten zur Information genutzt werden, bildeten jedoch nicht die Evidenzgrundlage für die Empfehlungsgenerierung: Buch- oder Kongressbeiträge (inkl. Abstracts), unkontrollierte klinische und Beobachtungsstudien, systematische Reviews ohne Meta-Analyse. Unveröffentlichte Daten wurden nicht bei den Herstellern angefragt, im Rahmen eingeschlossener Meta-Analysen konnten sie in die Evidenzbasis eingehen.

Im Falle von Relevanz und Erfüllung der oben genannten Kriterien wurden die zugehörigen Volltexte bestellt (auch bei Unklarheit), und deren Qualität durch die Projektgruppe beurteilt.

1.3.2.2 Bewertung der Qualität der Studien

Zunächst war eine Nutzung der in der NICE-Leitlinie erfolgten Qualitätsbeurteilungen geplant. Diese waren jedoch ausschließlich für die Kriterien Randomisierung und Concealment eindeutig beschrieben. Daher erfolgte eine Neubewertung der Qualität der gesamten relevanten Studien mittels eigens erstellter Qualitätschecklisten mit bis zu 19 Hauptkriterien zur internen und externen Validität (siehe Anhang A6-1). Von der Vergabe eines Summenscores wurde abgesehen (auch gewichtete Summenscores sind nicht immer sinnvoll, siehe auch (Moher, 1999 696 /id) und (Juni, 1999 695 /id), da hiermit z. B. Defizite in entscheidenden Qualitätskriterien durch eine Anzahl guter Ergebnisse betreffend nachrangiger Punkte "ausgeglichen" werden können.

Die Projektgruppe wurde im Rahmen eines Projektgruppentreffens und in einer Telefonkonferenz bezüglich der Methodik zur Studienbewertung geschult worden. Darüber hinaus wurden pro Durchlauf zwei Studien parallel von mehreren Projektgruppenmitgliedern (A. P., B. W., H. S., D. S.,

©DGBS und DGPPN 2012

M. H.) bewertet und der Vergleich der Ergebnisse ausgewertet. Bei Unstimmigkeiten wurde die Originalliteratur erneut geprüft. Im Rahmen der Datenextraktion (s.u.) wurden die Bewertungen jeder Studie unabhängig überprüft.

1.3.2.3 Evidenzbewertung pro Studie

Anhand der Qualitätschecklisten wurde jede Studie in Anlehnung an das SIGN-Schema (Guidelines of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group, 1999) (Tabelle 2) (Keaney and Lorimer, 1999; Lowe and Twaddle, 2005) einem Evidenzlevel zugeordnet.

Tabelle 2: SIGN-Schema

Evidenz-Level	
1++	Qualitativ hochwertige Meta-Analysen oder systematische Reviews von „randomized controlled trials“ (RCTs), oder RCTs mit einem sehr geringen Risiko für Bias
1+	Gut durchgeführte Meta-Analysen oder systematische Reviews von RCTs, oder RCTs mit einem geringen Risiko für Bias
1-	Meta-Analysen oder systematische Reviews von RCTs oder RCTs mit einem hohen Risiko für Bias
2++	Qualitativ hochwertige systematische Reviews von Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem sehr geringen Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und einer hohen Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang kausal ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem geringen Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und einer moderaten Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang kausal ist
2-	Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und einem erheblichen Risiko, dass der Zusammenhang nicht kausal ist
3	Nicht-analytische Studien, zum Beispiel Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Vor Beginn der Bewertungen wurde festgelegt, welche Kriterien der Qualitätschecklisten für das Erreichen der Evidenzlevel erfüllt sein mussten: So wurde beispielsweise ein RCT von 1++ auf 1- abgewertet, wenn keine doppelte Verblindung (d.h. für Therapeut und Patient) oder keine Randomisierung vorlag oder die Baseline-Vergleichbarkeit der Patienten in den Studienarmen nur eingeschränkt beurteilbar war. Zu letzterem wurden Daten zu Alter bei Studienbeginn, Geschlecht, Schwere der Erkrankung in der Anamnese (operationalisiert z. B. durch die Anzahl der Vorepisoden oder der Hospitalisierungen) und Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn (operationalisiert z. B. durch den Punktwert in Symptomskalen) gefordert. Fehlten Angaben zu mindestens einer dieser Variablen, wurde Baseline-Vergleichbarkeit bei einer Fallzahl von 50 Patienten pro Studienarm angenommen (da dann bei adäquater Randomisierung davon ausgegangen werden kann, dass allenfalls kleinere Unterschiede bestehen sollten). War die Fallzahl pro Studienarm geringer, wurde die Studie als nicht-kontrollierte Studie betrachtet, was höchstens zu einem Evidenzlevel von 2- führen konnte. Zu einer Abwertung von 1++ auf 1+ kam es, wenn bspw. die Randomisierung nicht adäquat beschrieben worden war, kein validiertes Instrument zur Diagnosestellung genutzt wurde oder eine Diagnosestellung durch mindestens zwei unabhängige psychiatrisch erfahrene Personen erfolgt war oder keine statistische Auswertung im ITT (Intention-to-Treat)-Sample erfolgte. Alle genannten Festlegungen wurden in der Steuergruppe diskutiert und beschlossen.

In einem ersten Schritt wurden für die Arbeitsgruppen die Studien zusammengestellt, welche die Evidenzlevel 1++, 1+ oder 1- erreichten. Waren für eine Fragestellung keine Studien dieses Levels vorhanden, konnten auch Studien des Levels 2 abgefragt werden.

©DGBS und DGPPN 2012

1.3.2.4 Datenextraktion

Für die Arbeitsgruppenarbeit wurden aus den eingeschlossenen Studien die für die Einschätzung des Studiendesigns, der untersuchten Patientenklientel, der Interventionen und der Ergebnisse notwendigen Daten in eigens erstellte Vorlagen (siehe Anhang A6-2) extrahiert. Dies war mit einer Übersetzung ins Deutsche verbunden, damit auch Arbeitsgruppenmitglieder mit eingeschränkten Englischkenntnissen die Studiendaten einschätzen konnten.

Bei der Diskussion über die zu extrahierenden und später bei der Evidenzbewertung zu berücksichtigen Ergebnisse stellte sich die Frage nach der Relevanz berichteter Endpunkte. Hier wurden im Sinne einer Outcome-Analyse (siehe auch [2]) die folgenden Parameter als relevant definiert:

- Objektive Parameter:
  - Psychopathologie mit Schwere der Symptomatik durch Fremdratings (Remission, Response, Veränderung in Ratings)
  - Gesamtzahl der Studienabbrüche
  - Unerwünschte Wirkungen (Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Wirkungen, wesentliche unerwünschte Wirkungen)
- Subjektive Parameter:
  - Psychopathologie mit Schwere der Symptomatik durch Selbstratings (Remission, Response, Veränderung in Ratings)
  - Lebensqualität.

Der Endpunkt Erhalt bzw. Wiedererlangung sozialer Teilhabe (siehe Subkapitel …) wird in klinischen Studien nur unzureichend erfasst, so dass hier der Endpunkt Lebensqualität als Indikator genutzt werden musste, der jedoch in den Studien wiederum auch nur eher selten strukturiert erfasst wurde.

1.3.2.5 Bewertung der Evidenz pro Leitlinienfragestellung

Die (studienübergreifende) Evidenz pro Leitlinienfragestellung wurde in den Arbeitsgruppen in Anlehnung an GRADE ([1], www.gradeworkinggroup.org)) bewertet. Dabei wurde eingangs die Evidenz für die relevanten Outcomes Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen beurteilt. Dann wurde das Ausgangsniveau festgelegt, was für randomisierte Studien bei „hoch“ und für Beobachtungsstudien bei „niedrig“ lag. Dann wurden die folgenden Kriterien für die Effektivität und die unerwünschten Wirkungen separat eingeschätzt:

- Vorhandensein von Limitierungen der Studienqualität (schwerwiegende = Herabstufung um eine Stufe oder sehr schwerwiegende = Herabstufung um zwei Stufen)
- Vorhandensein wichtiger Inkonsistenzen (d.h. Abweichungen der Ergebnisse verschiedener Studien) (Herabstufung um eine Stufe)
- Vorhandensein von Unsicherheit bezüglich der Direktheit (d.h. inwieweit die Patientenklientel, die Studienfragestellung und die gewählten Interventionen und Endpunkte uns helfen konnten, unsere Frage für unsere Zielpopulation zu beantworten) (leicht = Herabstufung um eine Stufe oder gravierende = Herabstufung um zwei Stufen)
- Datenlage (unpräzise oder spärlich = Herabstufung um eine Stufe).

Somit konnte beispielsweise eine Evidenz aus drei RCT z.B. von eingangs „hoch“ auf „niedrig“ herabgestuft werden, wenn die Studienqualität der Studien als mit einem hohen Risiko für Bias (d.h. systematische Verzerrung) behaftet eingeschätzt worden war und die Ergebnisse der Studien inkonsistent, d.h. voneinander abweichend waren.

Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Reporting bias (d.h. systematische Verzerrungen durch eingeschränktes Berichten) wurde nicht eingeschätzt, da wir dies als für uns nicht möglich erachteten.

©DGBS und DGPPN 2012

Am Ende wurde die Evidenz pro Leitlinienfragestellung abschließend als „hoch“, „moderat“ oder „niedrig“ eingestuft (eine Unterscheidung in „niedrig“ und „sehr niedrig“ wurde nicht vorgenommen.

Siehe Anhang A6-3 für die Formatvorlage.

1.3.2.6 Empfehlungsgenerierung

Unter Nutzung der oben beschriebenen Einschätzung der Evidenz pro Fragestellung wurden Empfehlungsentwürfe generiert, welche der Konsensuskonferenz vorgelegt wurden. Hier wurde mittels eines formalen Konsensusverfahrens mit Moderation durch Mitarbeiter der AWMF versucht, Konsens herzustellen.

Aspekte, die zu einer Herauf- oder Herabstufung des vorgeschlagenen Empfehlungsgrades führen konnten, waren z.B. die gefundenen Effektstärken, das Nutzen-Risiko-Verhältnis, ethische Aspekte, Patienten- und Angehörigenpräferenzen sowie die Anwendbarkeit und Umsetzbarkeit der Empfehlungen. Dabei war eine Herauf- oder Herabstufung um mehr als einen Empfehlungsgrad nur in begründeten Ausnahmefällen zulässig.

Folgende Empfehlungsklassen wurden in Übereinstimmung mit den AWMF-Definitionen vergeben:

- A (starke Empfehlung) (hier wird formuliert: „soll“ eingesetzt o.ä. werden)
- B (einfache Empfehlung) (hier wird formuliert: „sollte“ eingesetzt o.ä. werden)
- 0 (Null) (Empfehlung offen) (hier wird formuliert: „kann“ eingesetzt o.ä. werden).
- Eine Empfehlung nach klinischem Konsens (KKP) wurde in Fällen formuliert, in denen z. B. Studien auf Grund ethischer Überlegungen nicht zu erwarten sind oder solche methodisch nicht umzusetzen sind. Der Empfehlungsgrad KKP ist als gleichwertig gegenüber den evidenzbasierten Empfehlungsgraden A bis 0 zu betrachten, die Art der Formulierung drückt dann die Stärke der Empfehlung aus.

Statements sind in Fällen formuliert worden, in denen z. B. keine adäquate Evidenz gefunden wurde, und dennoch eine Aussage festgehalten werden sollte.

In der Abstimmung wurde ein starker Konsens (≥ 95% der Stimmen) angestrebt. In Fällen mit schwachem (≥ 75%) oder keinem Konsens erfolgt die Überarbeitung der Empfehlung und die erneute Diskussion in der Konsensusrunde. In Fällen, in denen kein wenigstens schwacher Konsens erreicht werden konnte, wurde entschieden, wie mit dem Sachverhalt zu verfahren ist. In Fällen von Veto gegen eine Empfehlung wird dies unter der Empfehlung offengelegt.

Insgesamt wurden 232 Empfehlungen und Statements verabschiedet.

1.3.3 Aufgaben der Leitliniengruppen

In der *Projektgruppe* erfolgte die Bewertung vorhandener nationaler und internationaler Leitlinien, die Koordination und Durchführung der systematischen Literaturrecherchen, die Aufarbeitung der Publikationen aus der NICE-Guideline, die kritische Bewertung der Literatur anhand der oben genannten Qualitätschecklisten, die Datenextraktion, die Zusammenstellung der Evidenz mit Qualitätsbewertung für den Bewertungsprozess in den Arbeitsgruppen, die Überarbeitung der Empfehlungen und Statements nach den Konsensuskonferenzen und die Überarbeitung der Textbausteine für das Leitliniendokument.

In der *Steuergruppe* wurden das grundsätzliche methodische Vorgehen bei der Leitlinienerstellung, die Ziele und Inhalte und die klinischen Fragestellungen diskutiert und beschlossen.

In den *themenspezifischen Arbeitsgruppen* wurden, soweit vorhanden, die Evidenz pro Fragestellung in Anlehnung an GRADE bewertet und Entwürfe für Empfehlungen und Statements generiert.

©DGBS und DGPPN 2012

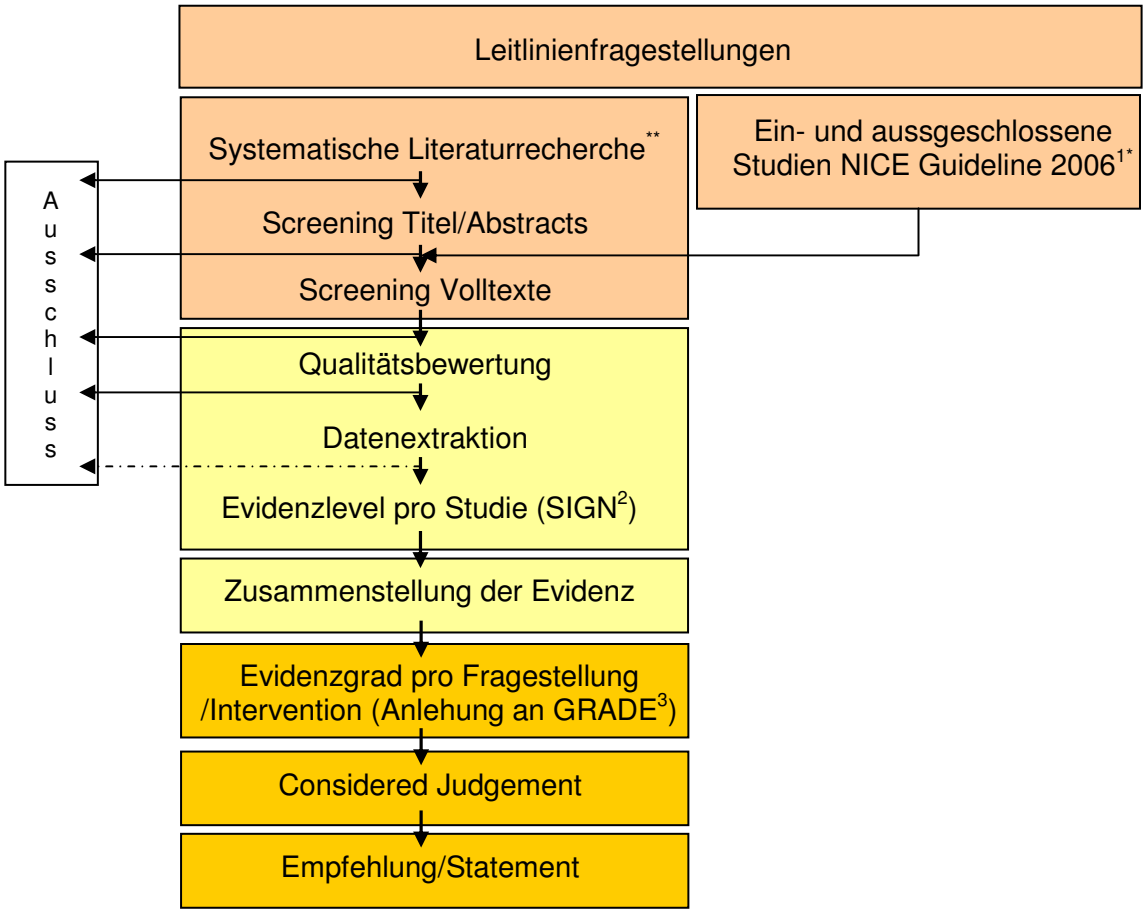
Die *Konsensuskonferenz* stimmte die Empfehlungsentwürfe aus den Arbeitsgruppen in einem formalen Konsensusverfahren (s.u.) ab.

Die *Reviewgruppe* erhielt die konsentierte Version der Leitlinie vor der Veröffentlichung und hatte die Möglichkeit, auf wesentliche Fehler hinzuweisen und Anregungen für Updates der Leitlinie zu geben.

Mitglieder des *Expertenpanels* konnten in allen Phasen der Leitlinienentwicklung um ihre Expertise gebeten werden. Einige wurden in andere Leitliniengruppen berufen. Im Rahmen des erweiterten Reviewprozesses erhielten die Mitglieder des Expertenpanels wie die Reviewgruppe die konsentierte Version der Leitlinie vor der Veröffentlichung und hatte die Möglichkeit, auf wesentliche Fehler hinzuweisen und Anregungen für Updates der Leitlinie zu geben.

In Abbildung 1 ist der Entwicklungsprozess nochmal skizziert.

Abbildung 1: Entwicklungsprozess von den Leitlinienfragestellungen bis zur Empfehlung:



Legende:
[1]The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care, NICE 2006, [2]Guidelines of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group, [3]Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation,
*Literatur bis Mitte 2005, **ab 2005 neue Recherche mit NICE-Suchkriterien + Recherche für zusätzliche Fragestellungen

©DGBS und DGPPN 2012

1.3.4 Limitationen

Bei der Nutzung der vorliegenden Leitlinie müssen entscheidende Limitationen berücksichtigt werden, die an verschiedenen Punkten im Entwicklungsprozess auf die Empfehlungsformulierung eingewirkt haben können. Die Wesentlichen werden im Folgenden beschrieben, wobei die Reihenfolge keine Gewichtung darstellt.

Die **Frage, welches Studiendesign das methodisch Hochwertigste für eine bestimmte Fragestellung ist**, lässt sich nicht immer leicht beantworten. In der vorliegenden Leitlinie wurde für die meisten Fragestellungen die randomisierte, kontrollierte Studie, die zusätzlich mindestens den Patienten und den Therapeuten verblindet hält, als mit dem geringsten Risiko für Bias behaftet angesehen und bevorzugt berücksichtigt. Hochwertige kontrollierte Beobachtungsstudien lagen weitestgehend nicht vor. Gerade in der Psychotherapie-Bewertung jedoch stießen wir an Grenzen der Einschätzbarkeit des Risikos für Verzerrungen bzw. dessen Wertigkeit gegenüber notwendigen Voraussetzungen für die Wirksamkeit der Interventionen: ist das Biasrisiko in einer kontrollierten, nicht-verblindeten Psychotherapiestudie hoch (wie wir es für eine pharmakologische Studie unterstellen), oder gefährdet die Verblindung die Wirksamkeit einer Intervention, bei der der Patient das Prinzip der Intervention verstehen und aktiv mitarbeiten muss? Der Wissenschaftliche Beirat Psychotherapie der Bundesärztekammer und der Bundespsychotherapeutenkammer hat zu diesen Fragestellungen 2010 ein revidiertes Methodenpapier vorgelegt, was für zukünftige Leitlinienentwicklungsprojekte und Updates der hier vorliegenden Leitlinie gesichtet werden sollte (WBP 2010).

Die **Abwägung von Nutzen und Risiken** einer Intervention stellte oft eine Herausforderung dar. Während die Qualität der Evidenz für die Nutzenbewertung über die letzten Jahre gestiegen ist, kann dies für die Evidenz zu Schadenspotentialen so nicht ausgesagt werden. In den meisten klinischen Studien werden keine Hypothesen zu potentiellen Schäden oder unerwünschten Ereignissen aufgestellt, und diese werden auch nicht in primären Endpunkten untersucht. Sowohl die Erfassung als auch die Publikationsqualität ist hier häufig unzureichend (siehe auch [24]). Gerade zur validen Erfassung seltener Ereignisse reicht die Beobachtungszeit und die Fallzahl oft nicht aus (siehe auch [6]). Qualitativ hochwertige kontrollierte Beobachtungsstudien mit einer ausreichend langen Laufzeit, die eine Erfassung ermöglichen und zudem eine bessere Generalisierbarkeit der Ergebnisse bieten würden, fehlten zu allen Fragestellungen. Register sind (wenn überhaupt vorhanden) freiwillig und keineswegs vollständig. Im Rahmen der Konsensfindung wurde versucht, das über die Angaben aus vorhandenen Studien hinaus bestehende Wissen zu Schäden und Risiken in die Empfehlungsgenerierung einfließen zu lassen.

Die Bewertung einer Studie wird von der **Publikationsqualität** beeinflusst. Rückfragen bei den Autoren der Publikationen nur sehr eingeschränkt möglich (u.a. aufgrund der zusätzlich erforderlichen Ressourcen und weil viele der als Korrespondenzverantwortliche angegebenen Autoren wegen Arbeitsplatzwechseln nicht mehr erreichbar waren). In den letzten Jahren hat sich die Publikationsqualität auch im Bereich von Studien zu psychiatrischen Interventionen, u. a. nach der Einführung der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT, (Altman, 2001 706 /id), Update (Schulz, 2010 707 /id)), verbessert. Es bestehen jedoch immer noch erhebliche Defizite auch im Reporting entscheidender und weiterhin relevanter Kriterien für die Bewertung der Methodik, der Charakterisierung der Studienpopulation und der Ergebnisaussage (Thornley, 1998 697 /id;Strech D, 2010 699 /id;Cipriani, 2007 694 /id). Dies führte dazu, dass Studien auf Grund des nicht einschätzbaren Risikos für systematische Fehler/Verzerrungen (Bias) in der Qualitätsbewertung heruntergestuft werden mussten (siehe oben).

Evidenzbasierte Empfehlungen sind umso wertvoller, je vollständiger und je weniger verzerrt die Evidenzbasis ist. Bei der Bewertung der vorhandenen Evidenz zu den Fragestellungen blieben **unpublizierte Daten** in der vorliegenden Leitlinie (aufgrund der sonst benötigten erheblichen Ressourcen) unberücksichtigt. Unpublizierte Daten können jedoch potentiell die Validität der

©DGBS und DGPPN 2012

Leitlinienempfehlungen erheblich beeinflussen. Turner et al. zeigten für 12 Antidepressiva, dass die Effektstärken deutlich geringer eingeschätzt wurden, wenn alle (und nicht nur die publizierten) Studienergebnisse berücksichtigt wurden (Turner, 2008 667 /id). Auch die abschließende Bewertung der Wirksamkeit von Reboxetin in der Akuttherapie depressiver Episoden durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit ist ein solches Beispiel ((Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2009 1949 /id). Prinzipiell könnte oben bereits angesprochenen Instrument der Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group ein Publikationsbias explizit gemacht werden und zu einer Abwertung der Qualität der Evidenz und damit ggf. auch der Empfehlungsstärke führen. Da den Leitlinienentwicklern die Einschätzung des jeweiligen Publikationsbias jedoch nur sehr schwer möglich war, wurde auf diese Möglichkeit verzichtet.

Unabhängig vom Publikationsbias kann ein **Sponsoreneinfluss** auf die Auswahl der in Studien untersuchten Interventionen, der veröffentlichten Ergebnisse und auf deren Interpretation bestehen. Bei einer vergleichsweise bescheidenen unabhängigen Förderung von Studienvorhaben bedingen Unterschiede im Vorhandensein wirtschaftlicher Interessen Unterschiede im Umfang und der Qualität der Evidenz. Moderne pharmakotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten werden deutlich häufiger untersucht und Ergebnisse publiziert als psychotherapeutische oder andere therapeutische Verfahren. Auch hier wurde im Rahmen der Konsensfindung versucht, z. B. auch Präferenzen der Patienten bezüglich Interventionen angemessen zu berücksichtigen.

Bei großen Fallzahlen können bereits kleinere **Effektstärken**, die nicht als klinisch relevant angesehen werden, als signifikanter Gruppenunterschied imponieren (unabhängig von der Frage, ob der individuelle Endpunkt von den Betroffenen als relevant empfunden wird (siehe Outcome-Analyse). Bei der Zusammenstellung der Evidenz pro Fragestellung für die Arbeitsgruppen wurden Effektstärken mitextrahiert oder zusätzlich berechnet, und als NNT/NNH dargestellt (auch im Leitlinientext). Es wurden jedoch keine Studienergebnisse aufgrund geringer Effektstärken ausgeschlossen. Welche Auswirkung die Effektstärken auf die Bewertung der Evidenz in den Arbeitsgruppen letztlich hatten, lässt sich individuell nur schwer abschätzen.

Entscheidend für die Anwendbarkeit einer Leitlinie ist auch ihre **Aktualität**. Aufgrund des komplexen und ressourcenaufwendigen Prozesses der Erstellung konnte eine systematische Literaturrecherche letztmals Mitte 2010 erfolgen. Im Falle des Erscheinens relevanter Publikationen nach Mitte 2010 (das dem Entwicklerteam bekannt wird) werden diese auf der Leitlinien-Homepage mit einem Kurzkommentar versehen vorgestellt und in der geplanten Leitlinienüberarbeitung berücksichtigt. Somit sollte bei der Nutzung der Leitlinie immer auch bedacht werden, dass nach Mitte 2010

©DGBS und DGPPN 2012

2 Epidemiologie, Ätiopathogenese, Prognose und Prävention

In dieser Leitlinie wird ein knapper Überblick über die Häufigkeit, Risikofaktoren, Ätiopathogenese, Prognose und präventive Ansätze präsentiert, für detailliertere Darstellungen wird auf Übersichtsarbeiten zum jeweiligen Thema verwiesen.

2.1 Häufigkeit

Bipolare Störungen treten mit einer Lebenszeitprävalenz (d. h. die Anzahl der bestehenden Erkrankungsfälle über den Lebensverlauf im Verhältnis zur Anzahl der Personen in der Bevölkerung in der gleichen Zeiteinheit) von etwa 3% häufiger auf als früher angenommen (Baldessarini et al. 2002, Kessler et al. 1994; Weissman et al. 1996; Jonas et al. 2003; Szadoczky et al. 1998; Faravelli et al. 1990; Levav et al. 1993; Meyer et al. 2000, Kessler et al. 2005, Merikangas et al. 2007).Werden die sogenannten Bipolar-Spektrumserkrankungen (von Dunner 1970 erstmals vorgeschlagen und von Klerman 1981 und Akiskal 1996 weiterentwickelt) mit berücksichtigt, so ist von einer Lebenszeitprävalenz von etwa 5% auszugehen (Weissman und Myers 1978; Oliver und Simmons 1985; Heun und Maier 1993; Szadoczky et al. 1998; Angst 1998, Merikangas et al. 2007).

Die Inzidenz (d. h. die Neuerkrankungen) betrugen in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe junger Menschen (bei Einschluss zwischen 14 und 24 Jahre alt) in einer Zeit von 10 Jahren kumulativ 2,9 % für manische, 4,0 % für hypomanische, 29,4 % für depressive und 19,0 % für subdepressive Episoden (Beesdo et al. 2009). Unipolar depressive und bipolare Erkrankungen begannen somit häufig bereits im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter.

2.2 Ursachen und Pathogenese

Die Frage nach den Ursachen für die Entstehung Bipolarer Störungen kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden. Wahrscheinlich ist eine multifaktorielle Genese. Neben einer relativ starken genetischen Komponente, welche wahrscheinlich Grundlage einer erhöhten Suszeptibilität (d. h. Sensibilität) für die Erkrankung ist, spielen Umwelteinflüsse (u. a. stress-vermittelt) und Persönlichkeitscharakteristika sicherlich eine entscheidende Rolle. Auch wenn zum Teil detaillierte Befunde einzelner Mechanismen bekannt sind, lässt sich ein die verschiedenen Forschungsergebnisse integrierendes ätiopathogenetisches Modell der Bipolaren Störungen nicht ableiten (für einen aktuellen Überblick siehe Haack et al. 2010).

2.3 Prognose

Bipolare Erkrankungen gehen mit einer hohen Rezidivrate einher, wobei der Verlauf individuell sehr variabel ist (Marneros and Brieger 2002). Ein größerer Teil der Patienten erleidet einige wenige Phasen, immerhin rund 10 % erleben jedoch mehr als 10 Episoden (APA Guidelines (APA 1994); Goodwin and Jamison 2007). Zudem zeigen viele Patienten eine Residualsymptomatik, die das Risiko für eine Wiedererkrankung zusätzlich erhöht (Benazzi 2001) und dauerhafte Beeinträchtigungen des sozialen Funktionsniveaus (auch im Sinne der „Behinderung“ gemäß dem deutschen Sozialrecht) bedeuten kann.

Eine besonders schwerwiegende Form der Erkrankung ist das Rapid Cycling, welches durch einen schnellen Wechsel von Phasen verschiedenen Typs gekennzeichnet ist und bis zu 20 % der Patienten, vor allem Frauen, betrifft.

©DGBS und DGPPN 2012

Die folgenden Risikofaktoren für einen schweren bzw. chronischen Verlauf der Erkrankung wurden beschrieben:
Für häufig wiederkehrende Episoden:
- Junges Ersterkrankungsalter
- Weibliches Geschlecht
- Gemischte Episoden
- Schwerwiegende Lebensereignisse
- Psychotische Symptome
- Insuffizientes Ansprechen auf die phasenprophylaktische Therapie
- Rapid Cycling.

Für einen chronischen Verlauf:
- Häufige Episoden
- Prämorbide Persönlichkeitsmerkmale mit inadäquaten Copingstrategien
- Insuffizientes Ansprechen auf die Akut- und phasenprophylaktische Therapie
- Schlechte Compliance
- Komorbider Substanzmissbrauch
- Komorbidität mit anderen psychischen und somatischen Erkrankungen.

Schwerwiegende psychische Störungen, wie die Bipolaren Störungen, führen in ihrer Konsequenz häufig zu bio-psycho-sozialen Beeinträchtigungen. Für die Betroffenen und die Angehörigen ist im Verlauf der Erkrankung der Erhalt bzw. die Wiedererlangung sozialer Teilhabe wesentliches Ziel. Bipolare Störungen sind jedoch mit einem hohen Maß an Arbeits- oder gar Erwerbsminderung- bzw. unfähigkeit und vorzeitiger Berentung assoziiert, was für die Betroffenen bedrückend ist, eine adäquate Teilhabe verhindert und wiederum den Erkrankungsverlauf negativ beeinflussen kann, und ungefähr 80% der enormen gesundheitsökonomischen Belastung der Gesellschaft ausmacht (siehe auch Runge und Grunze 2003). Der National Comorbidity Survey (Kessler et al. 2006) zeigte bspw., dass bipolare Patienten in den USA im Mittel 66 Tage pro Jahr arbeitsunfähig waren (im Gegensatz zu 28 Tagen pro Jahr bei unipolar depressiven Patienten). Auch die (noch) verbreitete Stigmatisierung der Patienten und ihrer Angehörigen bedingt eine Barriere für eine adäquate gesellschaftliche Teilhabe. Zur Bedeutung der bio-psycho-sozialen Betrachtungsweise im Kontext psychischer Störungen siehe International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF, 2001).

In den Kapiteln Diagnostik, Therapie und Versorgung der Leitlinie werden Statements und Empfehlungen dargestellt, die den Zielen der Patienten und ihrer Angehörigen bezüglich des Erhalts bzw. der Wiedererlangung sozialer Teilhabe dienen sollen.

2.4 Präventive Ansätze

Bipolare Erkrankungen manifestieren sich, wie oben bereits gezeigt, vornehmlich im jugendlichen- und jungen Erwachsenenalter. In der Regel werden Patienten mit bipolaren Erkrankungen erst 5 bis 10 Jahre nach Manifestation der Erkrankung erstmals korrekt diagnostiziert und adäquat behandelt (siehe auch Baldessarini 2003, Pfennig et al. 2011). In dieser Latenzzeit erleiden viele der Betroffenen mehrere Erkrankungsphasen und sind einen erheblichen Teil der Zeit krank, vor allem depressiv (Baldessarini 2003). Somit kommt dem frühzeitigen Erkennen und Einleiten einer adäquaten Behandlung eine bedeutende Rolle zu. Hier ist eine breite Aufklärung der Bevölkerung und spezifischer von mit möglichen Betroffenen in Kontakt stehenden Personen wichtig. Für den Themenbereich Suizidalität siehe den Punkt 6.9 in dieser Leitlinie für Bündnisse gegen Depression und Suizidalität sowie das Nationale Suizidpräventionsprogramm für Deutschland.

Spezifischer auf die Bipolaren Störungen bezogen siehe Punkt 4.4 dieser Leitlinie für Hinweise zum **Screening von Risikopersonen** für das Vorliegen Bipolarer Störungen und Punkt 4.9 für erste Initiativen zur **Früherkennung** Bipolarer Störungen.

©DGBS und DGPPN 2012

Ob die **Entstehung** psychischer und damit auch Bipolarer Störungen **verhindert** werden kann, kann aktuell nicht beantwortet werden. Initiativen zur Primärprävention im Bereich psychischer Störungen zielen u.a. auf das Erlernen günstiger Coping-Strategien und eine Stressreduktion ab (siehe auch Irrsinnig menschlich Leipzig e.V. 2011 und Munoz und Ying 1993).

©DGBS und DGPPN 2012

3 Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe

Hinweis: die genannte Evidenz bezieht sich *nicht ausschließlich* auf Patienten mit Bipolaren Störungen; für dieses Kapitel wurde auch Evidenz zu anderen psychiatrischen Erkrankungen gesichtet, wenn diese für unsere Fragestellungen relevant war und/oder keine Evidenz zu Patienten mit Bipolaren Störungen vorlag.

3.1 Trialog Patient-Angehörige-Behandler

Der Begriff „Trialog“ bezog sich ursprünglich auf Psychoseseminare, in welchen das Gespräch von Betroffenen, Angehörigen und professionellen Helfern auf neutralem Boden und auf gleicher Augenhöhe erfolgt. Dieses Vorgehen hat sich als Mittel zu einem besseren Verständnis aller Beteiligten bewährt. Das gemeinsame Gespräch bietet einen wechselseitigen Lernprozess an, der von allen Beteiligten gleichermaßen beeinflusst und genutzt werden kann. Diese Verständigung als Experten jenseits von Abhängigkeit, Verflechtung und zielgerichteter Veränderung hat für manche Patienten und Angehörige bereits eine heilsame Wirkung im Sinne von Empowerment (Therapie ohne Absicht) und dient der Verständigung innerhalb der Familie. Die Idee des trialogischen Prinzips kommt auch bei anderen psychischen Krankheitsbildern zur Anwendung, wie etwa der bipolaren Erkrankung, bei Borderline-Störungen oder Zwangserkrankungen und findet auf unterschiedliche Weise Eingang in die psychiatrische Praxis (z. B. Behandlungsvereinbarungen, „open dialog“ bei ersterkrankten Patienten). Darüber hinaus wurde dieses Konzept auf andere Ebenen übertragen (Lehre, Fortbildung, Qualitätssicherung, Beschwerdestellen, Öffentlichkeits- und Antistigmaarbeit, ansatzweise auch Forschung).
Inzwischen steht der Begriff „Trialog“ für eine selbstverständliche, gleichberechtigte Zusammenarbeit von betroffenen Patienten, Angehörigen und Professionellen. Betroffene Patienten sind „Experten in eigener Sache“, Angehörige haben eine wichtige Funktion bei der Alltagsbewältigung und Rückfallverhütung, und professionell Tätige verfügen über das therapeutische Know-how. Diese Kompetenzen gilt es durch den Trialog gemeinsam zu nutzen. Der Trialog zwischen den beteiligten Gruppen ist aus der modernen Psychiatrie nicht mehr wegzudenken, auch wenn dieser Gedanke leider immer noch nicht überall die gebührende Akzeptanz findet. Wenn es gelingt, eine möglichst gleichberechtigte Behandlungsbeziehung zu etablieren und Angehörige möglichst selbstverständlich einzubeziehen, können individuelle und familiäre Ressourcen besser genutzt werden. Ein günstiger Krankheitsverlauf wird wahrscheinlicher, u. U. auch im Sinne einer Bereitschaft bzw. Fähigkeit, „gesund mit Krankheit zu leben“. Eine in diesem Sinne trialogische Behandlungskultur ist regional unterschiedlich entwickelt; sie ist nicht nur von der Einstellung und Ausbildung der Therapeuten, sondern auch von der Bereitschaft sowie Fähigkeit aller Beteiligten und u. U. auch von der Krankheitsphase des Patienten abhängig. Insbesondere im ambulanten sowie im Home Treatment Setting ist sie unverzichtbar. Bipolare Patienten scheinen aufgrund ihrer Sensibilität für Selbstwertfragen und einen respektvollem Umgang besonders gut auf eine solche Behandlungskultur anzusprechen.

Auch die Antistigmaarbeit erfolgt heute weitgehend trialogisch in einer Form, die inzwischen weit über die Psychoseseminare oder Trialog-Foren hinausgewachsen ist. Beispielhaft sind hier Projekte wie „Irre menschlich“ in Hamburg (www.irremenschlich.de), „Irrsinnig menschlich Leipzig e. V.“ (www.irrsinnig-menschlich.de) und „Basta“ (das Bündnis für psychisch erkrankte Menschen in München, www.openthedoors.de) zu nennen; aber auch die gleichrangige Zusammenarbeit von Professionellen, betroffenen Patienten und Angehörigen in der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen e. V. (www.DGBS.de) sowie neuere Projekte wie „Experienced Involvement“ (www.ex-in.info/deutsch/) in welchen betroffene Patienten mit „Erfahrung“ als MitarbeiterInnen in psychiatrischen Bereichen tätig sein können. In Nürnberg gibt es ferner einen „Borderline Trialog“ (www.borderlinetrialog.de/).

©DGBS und DGPPN 2012

Auf der professionellen Seite setzt sich zunehmend die Erkenntnis durch, dass es hilfreich und letztlich sogar notwendig ist, nicht nur über, sondern mit den betroffenen Patienten und Angehörigen zu reden und sie als Experten aufgrund der eigenen Betroffenheit ernst zu nehmen und als gleichwertige Partner zu respektieren. Im Zusammenhang mit Bipolaren Störungen hat der Anspruch des Trialogs, auf Augenhöhe zu verhandeln und Angehörige selbstverständlich einzubeziehen, eine besondere Berechtigung: es gibt viele Angehörige – aus Primär- und Sekundärfamilie – die durch die Spannweite der Phasen oft stark involviert und belastet sind. Die trialogische Zusammenarbeit fördert daher das gegenseitige Verständnis für die mit der bipolaren Erkrankung verbundenen Probleme sowie die Generierung von allseitig akzeptierbaren Lösungen. Auf Seiten der Betroffenen stellt der Trialog zudem eine Option zu mehr Verantwortungsübernahme dar und hat eine aktive Selbstbestimmung und die Verbesserung der Fähigkeit zum Selbstmanagement zur Folge.

Statement	Empfehlungsgrad
Trialog1 Im Rahmen der Behandlung der Bipolaren Störung ist die trialogische Zusammenarbeit besonders wichtig. Sie ist eine wesentliche Voraussetzung für eine offene, vertrauensvolle und erfolgreiche Kooperation zwischen betroffenen Patienten, Angehörigen und anderen Bezugspersonen sowie Behandlern, auf deren Basis gemeinsame Interessen und Behandlungsziele verfolgt werden können. Ergebnisse der trialogischen Zusammenarbeit beschränken sich nicht nur auf die individuelle Therapiebeziehung, sondern haben Auswirkungen auf die angemessene Darstellung der Interessen der Patienten und Angehörigen in der Öffentlichkeit und Politik, auf die Qualitätsförderung und auf die Fortentwicklung der Versorgungsstrukturen.	**Statement**

3.2 Voraussetzungen für das trialogische Handeln

Trialogisches Handeln setzt eine Beziehungskultur und wechselseitigen Respekt von betroffenen Patienten, Angehörigen und professionellen Helfern voraus. Dies weiter zu fördern ist Aufgabe von trialogischen Foren, Fortbildungen und Tagungen. In professionellen Fortbildungen verdient der trialogische Aspekt noch mehr Berücksichtigung und die direkte Beteiligung engagierter Betroffener und Angehöriger sollte selbstverständlicher sein.

Die gemeinsame Aufklärungs- und Anti-Stigma-Arbeit hat dabei eine besondere Bedeutung. Je mehr es gemeinsam gelingt, gesellschaftliche und individuelle Ängste und Vorurteile zu reduzieren, desto leichter ist es auch, angemessene Hilfe in Anspruch zu nehmen und zu fordern, desto größer wird auch der Spielraum für trialogisches Handeln im psychiatrischen Alltag.

Darüber hinaus gibt es aber strukturelle Voraussetzungen, die eine gleichberechtigte Zusammenarbeit begünstigen oder behindern: In einer stark zersplitterten, von Beziehungsbrüchen gekennzeichneten Versorgung, kann wechselseitiges Vertrauen kaum wachsen. Notgedrungen dominieren allgemeine professionelle Standards und individuelle Behandlungsvereinbarungen haben nur geringe Chancen. Doch in einer gut koordinierten Versorgung mit möglichst kontinuierlichen Bezugstherapeuten, die möglichst unabhängig vom Behandlungsstatus zuständig sind, können wechselseitiges Vertrauen und Respekt für subjektive Erklärungsmodelle, individuelle Wünsche und soziale Ressourcen wachsen. Trialogisches Handeln wird demnach durch therapeutische Kontinuität begünstigt. Moderne Konzepte wie z. B. die von „Integrierter Versorgung“ können tendenziell die Partialisierung der Ressourcen überwinden helfen und so trialogisches Handeln erleichtern. Umgekehrt sind die dann möglichen neuen Behandlungsformen wie Home Treatment und Assertive Community Treatment auf eine solche veränderte Beziehungskultur gerade angewiesen, um wirksam sein zu können. Zu modernen Versorgungskonzepten siehe auch das Kapitel Versorgung in dieser Leitlinie (Kap. 7).

©DGBS und DGPPN 2012

Das Bemühen um Trialog kann und darf Datenschutzbestimmungen nicht aushebeln; doch dürfen diese umgekehrt auch nicht vorschnelle Bequemlichkeit legitimieren. Gerade Bipolare Störungen – mit ihrer besonderen Spannweite, Brisanz und höchst unterschiedlichen Episoden, Anforderungen und Belastungen – betreffen fast nie nur eine Person. Die jeweils spezifischen Belastungen und Konflikte möglichst aller unmittelbar Beteiligten in Primär- und Sekundärfamilie wahrzunehmen und zu berücksichtigen, kann deeskalierend wirken und den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen.

Statement	Empfehlungsgrad
Trialog2 In professionellen Fort- und Weiterbildungen soll der trialogische Aspekt besonders berücksichtigt werden. Die direkte Beteiligung engagierter Betroffener, Angehöriger und anderer Bezugspersonen soll selbstverständlich sein.	**Statement**

3.3 Partizipative Entscheidungsfindung

Neben dem Ansatz des Selbstmanagements (siehe unten) findet zunehmend auch das Modell der Partizipativen Entscheidungsfindung (engl.: shared decision making) Beachtung (Büchi et al. 2000, Dierks et al. 2001, Klemperer 2003), das auf der Grundlage einer gleichberechtigten Kommunikation die gemeinsame Entscheidungsfindung von Behandler und Patient beinhaltet. Damit wurde die herkömmliche Sichtweise im Sinne des „doctor knows best“ (im Deutschen sinngemäß „Der Arzt weiß schon, was richtig ist“) durch eine Kommunikation auf einer Ebene abgelöst. Dafür ist von Seiten des professionellen Helfers Transparenz und von Seiten des Patienten Krankheitseinsicht und die Bereitschaft zu kritischer Selbstbeobachtung notwendig.

In der S3-Leitlinie unipolare Depression (DGPPN 2009) wurde der beispielhafte Ablauf bei einer Partizipativen Entscheidungsfindung wie folgt beschrieben:

1. Aufklärung über Diagnose, Verlauf und Prognose der Erkrankung sowie Angebot einer Partizipativen Entscheidungsfindung
2. Gleichwertigkeit der möglichen Behandlungsoptionen betonen („Equipoise“)
3. Behandlungsmöglichkeiten und Risiken beschreiben
4. Explorieren von Verständnis, Gedanken und Befürchtungen des Patienten
5. Erwartungen und unterschiedliche Entscheidungspräferenzen erfassen
6. Entscheidung besprechen, treffen oder aufschieben
7. Folgevereinbarung treffen.

(nach Elwyn et al. 2001 und Härter et al. 2005).

In der S3-Leitlinie unipolare Depression (DGPPN 2009) wird weiterhin ausgeführt, dass diese Form der Entscheidungsfindung besonders geeignet ist, wenn mehrere Therapieoptionen zur Wahl stehen, wenn die Konsequenzen der Entscheidung bedeutsam für Patienten sind oder wenn Patienten sich Beteiligung ausdrücklich wünschen (Loh et al. 2007). In Situationen, in denen Patienten aufgrund des Schwere ihrer Erkrankung, z. B. sehr schwere Depression oder Manie, wahnhafte Depression oder Manie, Krisen- oder Notfallsituationen, in ihrer Einwilligungsfähigkeit eingeschränkt sind oder sich durch eine Beteiligung überfordert fühlen (Loh et al. 2007), kann sie dagegen weniger sinnvoll sein.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Trialog3 Über die gesetzlich vorgeschriebene Aufklärungspflicht hinaus soll mit dem Patienten im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung von Behandler, Patienten und, wenn zugestimmt, auch Angehörigen über mögliche Behandlungsstrategien und die damit verbundenen erwünschten Wirkungen und möglichen Risiken gesprochen und entschieden werden.	**KKP**

©DGBS und DGPPN 2012

3.4 Wissensvermittlung

Erwartungs- und Zufriedenheitsanalysen von psychiatrischen Patienten und ihren Angehörigen zeigen, dass Patienten wie Angehörige vorrangig eine offene, verständliche Aufklärung über die Erkrankung, Möglichkeiten der Therapie und ihre Nebenwirkungen, sowie über Rehabilitationsmöglichkeiten wünschen (Spießl et al. 2000; Spießl et al. 2004).

Der Bedarf an Information ist insbesondere zu Beginn der Erkrankung sehr hoch. *Diagnosespezifische psychoedukative Programme* wurden daher für die wesentlichen psychiatrischer Störungen bereits entwickelt (siehe auch Psychotherapie-Teile in den entsprechenden Therapie-Subkapiteln).

Neben diesen psychoedukativen Verfahren im engeren Sinne gibt es auch Schulungsprogramme für Betroffene bzw. Angehörige, in denen es vorrangig im Sinne des Selbstmanagements um die Vermittlung von Hilfen zur Selbsthilfe und Strategien zum Umgang mit der Erkrankung bzw. mit dem Erkrankten geht. Insbesondere in Großbritannien werden seit einigen Jahren bei bipolar Erkrankten Schulungsprogramme basierend auf dem Selbstmanagement-Ansatz mit Erfolg durchgeführt, welche gezielt von Patienten für Patienten entworfen und weiterentwickelt werden (http://www.mdf.org.uk).

In Selbstschulungsprogrammen werden zum Teil unterschiedliche Themenschwerpunkte gelegt. Folgende Bausteine sind jedoch in den meisten Selbsttrainings enthalten:

- Ziele des Kurses, persönliche Erwartungen der Teilnehmer
- Prinzipien des Selbstmanagementtrainings
- Symptome der Bipolaren Störungen
- Identifizierung von Auslösern und Warnzeichen der Bipolaren Störung
- Copingstrategien
- Hilfsmöglichkeiten, unterstützendes Netzwerk und Handlungspläne bzw. Krisenpläne
- Strategien für eine gesunde Lebensweise und Erkennen von Fortschritten
- Zukunftsplanung.

Ziele der Selbstmanagement-Trainingsprogramme sind:

- Verbesserung von Selbstvertrauen und Selbstwirksamkeit
- Aufbau einer besseren Stresstoleranz
- weniger und weniger schwere Stimmungsschwankungen
- freie konstruktive Lebensgestaltung
- Aufbau bzw. Erhaltung von persönlichen/familiären Beziehungen
- Verbesserung der Lebensqualität
- Begrenzung von negativen Folgen / Schaden insbesondere nach manischen
- Episoden
- Reduktion von Abhängigkeit von professionellen Helfern
- weniger Krankenhausaufenthalte
- bessere Chancen auf dem Arbeitsmarkt
- Reduktion der Kosten infolge der Erkrankung.

(nach: Course handbook of the Manic Depression Fellowship 2003).

Es existieren ebenfalls *Patienten- und Angehörigenratgeber* zur Bipolaren Störung, welche störungsspezifisches Wissen und praktische Alltagshilfen vermitteln (Bock T 2002; Bräunig 2004; Geislinger and Grunze 2002; Kasper and Hauk 2006; Meyer 2005) . Sie sind Informations- und Aufklärungshilfe und dienen auch der emotionalen Entlastung der Patienten bzw. Angehörigen. *Selbsthilfemanuale* gehen dagegen in ihrer Zielsetzung über Psychoedukation hinaus. Sie wollen

©DGBS und DGPPN 2012

den Patienten bzw. Angehörigen zur selbständigen Durchführung von therapeutischen Verfahren und Techniken anleiten. Angenendt 1995 beschreibt folgende Ziele und Funktionen von Patientenratgebern:

- *Wissen und Informationen über die Krankheit vermitteln*
  Symptome und unterschiedliche Erscheinungsformen der Erkrankung, Verbreitung in der Bevölkerung und möglicher Krankheitsverläufe, Ursachen und Bedingungen, wichtige Krankheitsmodelle/-konzepte, verschiedene Therapiemöglichkeiten, Möglichkeiten der Selbsthilfe, weitere praktische Hilfen (Erklärung wichtiger Fachbegriffe, Adressenverzeichnis psychosozialer Institutionen, weiterführende Literatur)
- *Emotionale Entlastung und Gewährung von Unterstützung*
  Abbau von Schuld-, Scham- und Angstgefühlen; Enttabuisierung, Entmystifizierung; Abbau von Demoralisierung und Resignation; Vermittlung realistischer Hoffnung auf Veränderbarkeit.
- *Aufzeigen von Wegen einer konstruktiven Auseinandersetzung mit der Störung*
  Sich informieren als erster aktiver Schritt; Ermutigung und Auseinandersetzung mit den individuellen Bedingungen der Erkrankung; Förderung einer differenzierten Selbstbeobachtung; Abbau möglicher Hemmschwellen zur Aufnahme einer angemessenen Behandlung.
- *Die Patient-Therapeut-Beziehung mit dem Ziel des "mündigen Patienten"*
  Patient als aktiver Mitgestalter der Behandlung; Information als Möglichkeit der Förderung von Compliance für therapeutische Maßnahmen nutzen.

Ergänzend zu dieser Beschreibung von Angenendt enthalten heute Ratgeber und Selbsthilfemanuale auch Anregungen und konkrete Sprachhilfen zur Verbesserung der Kommunikation zwischen Angehörigen und Patienten. Trialogische Interventionen übernehmen hier eine Vorreiterrolle und beinhalten nicht selten ein Kommunikationstraining für Patienten und ihre Angehörige. Das Konzept „expressed emotion“ (Brown et al. 1972; Vaughn and Leff 1976) ist inzwischen belegt und allgemein anerkannt, so dass auch von professioneller Seite die Bereitschaft zur Unterstützung in der Ausbildung von funktionalen Kommunikationsstrategien zwischen dem Patienten und seinen Angehörigen wächst.

In den letzten 15 Jahren sind zahlreiche Studien zur Analyse von Patienten- bzw. Angehörigenschulungen durchgeführt worden. Im Mittelpunkt stehen die Didaktik von Patientenschulungen sowie die Methodik bei der Schulungsevaluation (Dierks et al. 2001; Wilkening 2003). Wirksamkeitsnachweise von Schulungsprogrammen zur Bipolaren Störung in randomisierten kontrollierten Studien stehen jedoch noch aus. Dennoch ist die meist positive Wirkung von Patienten- bzw. Angehörigenratgebern sowie Selbstschulungsprogrammen heute anerkannt. Voraussetzung sind eindeutige und verständliche Informationen bzw. Handlungsanweisungen.

Statement	Empfehlungsgrad
Trialog4	**Statement**
Angemessene Informationsvermittlung hat Einfluss auf Kooperationsbereitschaft und Behandlungstreue (Adherence), aber auch auf Selbstbewusstsein und Lebensqualität.	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Trialog5	**KKP**
Patienten und Angehörige sollten auf eine mögliche Unterstützung in Form von Ratgebern, Selbsthilfemanualen, Schulungsprogrammen (z. B. Kommunikations-Trainings, Selbstmanagement-Trainings) hingewiesen werden, konkrete Literaturhinweise erhalten und zur Teilnahme an aktuellen Veranstaltungen ermuntert werden.	

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Trialog6 Ratgeber und Selbsthilfemanuale sollten unabhängig von kommerziellen Interessen, leicht verständlich und qualitativ hochwertig sein. Sie ersetzen keine Psychoedukation, sind jedoch eine sehr gute Ergänzung.	**Statement**

3.5 Evidenzbasierte Patienteninformationen

Eine wesentliche Voraussetzung für die aktive Teilnahme des Patienten an diagnostischen und therapeutischen Entscheidungsprozessen ist der Zugang zu Informationen über Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen. In Ergänzung zu Informations- und Aufklärungsgesprächen mit dem Behandler können Patienten und deren Angehörige auf evidenzbasierte Patienteninformationen zurückgreifen, wo sie verfügbar sind. Evidenzbasierte Patienteninformationen basieren auf wissenschaftlich untersuchten Aussagen zu Erkrankungen und deren Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten Sie sollen über die Ursachen einer Erkrankung informieren und Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen ausgewählter Untersuchungs- und Therapieverfahren sowie Alternativen darlegen (ÄZQ: Sänger 2006). Patienteninformationen können in die verschiedenen therapeutischen Settings (Einzel-, Familien-, Gruppentherapie) integriert erfolgen, Gegenstand spezieller psychoedukativer Kurse bzw. Gruppen sein oder in Trialogforen einfließen. Die Beteiligung von Patienten wird explizit angestrebt und als Qualitätskriterium vorgeschlagen, auch um die Verständlichkeit der Informationsdarbietung zu erhöhen (Steckelberg et al. 2005).

Derzeit ist in deutscher Sprache keine evidenzbasierte Patienteninformation spezifisch für Bipolare Störungen verfügbar. Dies sollte dringend geändert werden. Als ein Beitrag dazu wird im Rahmen des Entwicklungsprozesses dieser S3-Leitlinie als evidenzbasierte Informationsgrundlage eine Patienten- und Angehörigenversion der Leitlinie veröffentlicht werden.

3.6 Selbsthilfe

Der Nutzen von Selbsthilfe ist allgemein akzeptiert. Betroffene, deren Angehörige und andere Bezugspersonen profitieren direkt und indirekt von Selbsthilfeangeboten vor Ort und auch gemeinsamen Aktivitäten. So bilanzieren Glasgow J.N. et al. 2008, dass Selbsthilfe ein Schlüsselaspekt in der optimalen Behandlung von chronischen Erkrankungen ist. Selbsthilfe umfasst alle Hilfen, die Betroffene und Angehörige außerhalb des professionellen Hilfesystems erfahren, wobei ein Miteinander mit fließenden Übergängen statt eines Neben- oder Gegeneinanders sinnvoll und notwendig ist.

Zu unterscheiden sind dabei die folgenden Formen von Selbsthilfe:
- Individuelles Selbstmanagement
- Selbsthilfegruppen von Betroffenen (u. U. auch mit Angehörigen)
- Peer-Beratung und
- Familienhilfe.

3.6.1 Selbstmanagement

Als Selbstmanagement bzw. Selbstregulierung wird die Fähigkeit bezeichnet, die eigene Entwicklung weitgehend unabhängig von äußeren Einflussfaktoren zu gestalten bzw. voranzubringen. Voraussetzung hierfür ist eine kontinuierliche kritische Selbstbeobachtung. Gesundheitliche Selbstbeobachtung sollte dabei gleichwertig zu anderen therapeutischen Angeboten verstanden werden und ist ein wichtiger Stützpfeiler für die Betroffenen. Weitere wichtige Bausteine der Selbstregulierung sind die eigene Motivation, Zielsetzung, Planung und Organisation von Verhalten. Der Ansatz des Selbstmanagements beinhaltet ferner Lernfähigkeit

©DGBS und DGPPN 2012

und Erfolgskontrolle durch Feedback (siehe auch Kanfer et al. 2006). Alle Bausteine werden in Schulungsprogrammen für Betroffene und Angehörige konkret an Problemen infolge der psychischen Erkrankung dargestellt bzw. geübt. Problemlösestrategien sollen den (selbstverständlichen) Umgang mit Alltagsproblemen infolge der Erkrankung erleichtern und Lösungsmöglichkeiten aufzeigen als auch das Selbstvertrauen in die eigene Kompetenz und Ressourcen zur Lösung des Problems steigern. Für eine nachhaltige Krankheitsbewältigung ist effektives Selbstmanagement des Patienten wie der Angehörigen erforderlich und ermöglicht eine Beziehung des Patienten bzw. Angehörigen zum Therapeuten auf gleicher Augenhöhe. Selbstmanagement schließt Selbstbewusstsein für emotionale Prozesse, biographische Konflikte und soziale Rhythmen mit ein. Die Sensibilisierung für Frühwarnzeichen kann wichtige Voraussetzung für individuelle Selbsthilfe sein. Zu beachten ist jedoch, dass eine übertriebene und andauernde Selbstbeobachtung auch irritierend wirken und die Vitalität beeinträchtigen kann.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Trialog7 Selbstmanagement sollte im therapeutischen Prozess fortlaufend gefördert werden.	**KKP**

3.6.2 Selbsthilfegruppen

Die Kultur der Selbsthilfegruppen ist vielfältig: So gibt es geschlossene und offene Gruppen, wobei in letztere neue Mitglieder kontinuierlich aufgenommen werden können. Es gibt Gruppen ausschließlich für Patienten wie ausschließlich für Angehörige psychisch Kranker, aber auch gemischte Gruppen für Patienten und (ihre) Angehörige. In störungsspezifischen Gruppen kommen ausschließlich Patienten oder Angehörige von Patienten eines psychiatrischen Störungsbildes zusammen, in heterogenen Gruppen ist die Form der psychiatrischen Störung unerheblich.

Die *Inhalte von Selbsthilfegruppen* werden i. d. R. durch die Gruppenmitglieder bestimmt. Vorrangige Themen sind der Austausch der Gruppenmitglieder über die eigene Situation infolge der psychischen Erkrankung, über aktuelle Probleme oder positive Ereignisse. Dabei werden auch Antworten auf Fragen zur Diagnostik, zu Symptomen und Frühwarnzeichen der Erkrankung, Behandlungs- und Rehabilitationsproblemen sowie zur Krankheitsentstehung und möglichen Verläufen innerhalb der Gruppe gesucht. Breiten Raum nehmen emotionale Themen wie das subjektive Erleben der Symptome der Erkrankung, Angst-, Scham- und Schuldgefühle, Gefühle der Hoffnungslosigkeit und Enttäuschung infolge des „Auf und Ab“ im Verlauf der Erkrankung, aber auch Gefühle von Wut und Ärger ein. Unsicherheiten im Umgang mit den konkreten Symptomen der Erkrankung und dem bestmöglichen Umgang mit den professionellen Helfern in den Institutionen werden ebenso angesprochen wie die viele Angehörige belastenden Fragen (Kann der Erkrankte bestimmte Aufgaben infolge der Einschränkungen seiner Erkrankung tatsächlich (noch) nicht übernehmen und bedarf der Schonung, oder will der Erkrankte diese Aufgaben nicht übernehmen und drückt sich im Sinne eines sekundären Krankheitsgewinnes davor?).

Die Gruppenmitglieder erfahren i. d. R. emotionale Entlastung und konkrete Lebenshilfe sowie häufig eine Stärkung ihres Selbstbewusstsein und ihrer sozialen Integrität. Sie werden ferner durch „erfahrenere“ Gruppenmitglieder zum funktionalen Umgang mit der Erkrankung, zum Erkennen von Frühwarnzeichen ihrer Erkrankung, zum Aufbau bzw. zur Stabilisierung ihres sozialen Netzes sowie zum Aufbau eines individuellen Krisenetzes und Krisenplans angeleitet. Darüber hinaus verfolgen viele Selbsthilfegruppen auch das Ziel, die Öffentlichkeit für die Erkrankung zu sensibilisieren. Sie leisten Aufklärungsarbeit und vertreten die Belange ihrer Gruppenmitglieder nach außen bis hin zur politischen Interessenvertretung.

©DGBS und DGPPN 2012

Selbsthilfegruppen haben bei Bipolaren Störungen einen besonderen Stellenwert, denn:

- sie berücksichtigen und stärken die vorhandene soziale Kompetenz/Sensibilität.
- sie wirken der krankheitstypischen Selbstwertkränkung entgegen.
- sie wirken der krankheitstypischen Zeitwahrnehmungsstörung entgegen, dem Gefühl von „Ewigkeit“ in Depression und Manie („war immer so und wird immer so sein“) mit entsprechend gesteigerter Verzweiflung bzw. fehlender Vorsicht.

Trotz der unbestrittenen klinischen Bedeutung von Selbsthilfe ist ihre Evaluation noch unzureichend und die Forschung stark fragmentiert (Borgetto 2002). Es besteht dringender Forschungsbedarf, wobei die Forschungsförderung dürftig ist. Die folgenden Studienergebnisse sprechen jedoch für eine positive Wirkung auf die Befindlichkeit (und den Krankheitsverlauf) der Selbsthilfegruppenmitglieder:
So konnten Edmunson et al. 1982 zeigen, dass die Teilnahme an Selbsthilfegruppen zu einem signifikant kürzerem Klinikaufenthalt im Vergleich zur Nicht-Teilnahme führte (7 statt 25 Tage) sowie zu einer besseren Nutzung der Angebote des psychiatrischen Gesundheitswesens (53 % statt 23 %).

Es gibt weitere Belege dafür, dass die Gruppenteilnahme zu einem erhöhten Sicherheits- und Selbstwertgefühl beiträgt und Existenzängste minimiert.
Kurtz 1988 beobachtete, dass 82 % von insgesamt 129 Teilnehmern seit dem Eintritt in eine Selbsthilfegruppe besser mit ihrer Erkrankung zurechtkam. Die Betroffenen bewältigten den Umgang mit ihrer Erkrankung umso besser, je länger sie in der Gruppe waren und je mehr sie sich selbst in die Gruppe einbrachten. Besonders Selbsthilfegruppenteilnehmer mit affektiven Psychosen konnten ihre Erkrankung besser bewältigen und erlebten seltener Rezidive mit Krankenhausaufenthalt.

Die qualitative Studie von Leung and Arthur 2004 untersuchte die Effektivität von Selbsthilfegruppen im Rahmen der Rehabilitation psychisch Kranker und kam zu dem Ergebnis, dass die Teilnahme an einer Selbsthilfegruppe positive Erfahrungen der Betroffenen ermöglicht, welche zu Veränderungen im deren Lebensalltag führten und zur Rehabilitation der Betroffenen beitrugen.

Weiterhin gilt die Teilnahme an Selbsthilfegruppen als Prädiktor für erfolgreiches Krankheitsmanagement (Powell et al. 2000, Powell et al. 2001) .

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Trialog8 Betroffene und Angehörige sowie andere Bezugspersonen sollten zum Besuch von Selbsthilfegruppen ermutigt werden. Dabei ist die konkrete Nennung der (nächsten) Kontaktstellen (z. B. NAKOS, DGBS e. V., weitere Angehörigenverbände) hilfreich. Selbsthilfegruppen sollten als therapeutische Option mehr Beachtung finden. Neben der direkten Integration in das stationäre therapeutische Angebot ist auch eine kontinuierliche Kooperation mit regionalen Gruppen oder einer Kontaktstelle für Selbsthilfegruppen denkbar. Auf diese Weise können Selbsthilfegruppen als Element der Nachsorge zur Stabilisierung des Behandlungserfolgs genutzt werden.	**KKP**

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Trialog9 Selbsthilfegruppen sollen durch das professionelle Hilfesystem unterstützt werden durch : • Konkrete Ermutigung von Betroffenen zum Besuch von Selbsthilfegruppen, • Bereitstellung von Räumen in sozialen Einrichtungen, kirchlichen Räumen, psychiatrischen Kliniken /Praxen, • Aufnahme der Angebote der örtlichen Selbsthilfe in Aushänge, Flyer in sozialen Einrichtungen, kirchlichen Räumen, psychiatrischen Praxen, Kliniken, • Bewusst gestaltete Übergänge von professionellen- zu Selbsthilfegruppen • Angebot von andauernder Beratung und Unterstützung in Krisen.	**KKP**

Auch durch die neuen Medien wie beispielsweise Internetforen oder Chatrooms kann Selbsthilfe heute in unkomplizierter und entlastender Weise erfolgen (s. 7.4.1.4 Kapitel Versorgung).

3.6.3 Peer-Beratung

Das Konzept der Peer-Beratung meint den Einbezug von „erfahreneren“ Patienten in die Behandlung und Betreuung von psychisch erkrankten Menschen. Dies schließt eine qualifizierte Ausbildung dieser Patienten mit ein, wodurch sie befähigt werden, als Dozent oder Mitarbeiter in psychiatrischen Diensten tätig zu werden (Utschakowski et al. 2009); www.ex-in.info).

Beispielhaft soll das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) in diesem Kontext erwähnt werden, das gemeinsam mit der Fokus gGmbH aus Bremen an der Entwicklung des EU-geförderten „Experienced-Involvement-Curriculums“ beteiligt war und seitdem mehrere Generationen Peer-Berater/Genesungshelfer ausgebildet hat. Eine Übersichtsstudie von Davidson et al. 2006 über vier Studien zum Einsatz von „Experten durch Erfahrung“ zeigte neben ersten ermutigenden Teilergebnissen einzelner Studien den großen Forschungsbedarf auf. Eine quasiexperimentellen, nicht randomisierten longitudinalen Studie über Case-Management-Teams fand heraus, dass Klienten mit Peer-Support eine bessere Lebensqualität und dichtere Behandlungskontakte aufweisen als eine Vergleichsgruppe (Felton et al. 1995). Zu den besonderen Leistungen von „Peer-Experts“ gehört, auch mit schwer erreichbaren Patienten in Kontakt zu kommen (Sells et al. 2006). Die Effizienz von verschiedenen psychiatrischen Einrichtungen, insbesondere von niedrigschwelligen und aufsuchenden Angeboten wird durch die Integration von Peers demnach wesentlich gesteigert. Für die Beteiligten ergibt sich ein bemerkenswerter Empowerment-Prozess.

Statement	Empfehlungsgrad
Trialog10 Peer-Beratung sollte bei bipolaren Patienten erprobt und auf beiden Seiten (Patient und Peer) evaluiert werden.	**Statement**

©DGBS und DGPPN 2012

3.6.4 Familienhilfe

Die Unberechenbarkeit und Spannweite Bipolarer Störungen stellt für die unmittelbar beteiligten Angehörigen und anderen Bezugspersonen eine große Belastung dar. Dabei ist zu beachten, dass im Unterschied zu schizophrenen Patienten sehr viel häufiger Primär- und Sekundärfamilie (also sowohl Eltern und Geschwister als auch der Partner und die eigenen Kinder) betroffen sind (Ostacher et al. 2008). Manche Angehörige sind in dieser Situation bis zu 70 Stunden in der Woche belastet (Ohaeri 2003) und somit selbst in ihrer gesundheitlichen Stabilität gefährdet. Viele Partnerschaften halten der Belastung nicht Stand, Familien werden dysfunktional (Levkovitz et al. 2000; Tohen et al. 2000; Whisman 2007) oder zerbrechen. Insbesondere die Kinder sind vielfältigen Belastungen ausgesetzt – mit einem hohen Risiko, selbst zu erkranken (Akdemir and Gokler 2008; Miklowitz and Chang 2008; Rothen et al. 2009; Jones and Bentall 2008; Vance et al. 2008). Zugleich verbessert jedoch umgekehrt die familiäre Einbindung bipolarer Patienten den Krankheitsverlauf bzw. die Prognose (Miklowitz D.J. 2008; Hyde 2001; Newman C.F 2001). Und die Unterstützung eines kranken Familienmitglieds kann durchaus auch konstruktiv wirken und neben Belastung auch positive Entwicklungen hervorbringen (Schmid et al. 2007).

Die Art der Behandlungsgestaltung entscheidet mit, ob sich die beidseitige Belastung zu einem Teufelskreis verdichtet oder ob sich auf beiden Seiten Ressourcen mobilisieren lassen. Die Behandlung bipolarer Patienten ohne Berücksichtigung des familiären Zusammenhangs und ohne Einbeziehung der Angehörigen erscheint fragwürdig.

Die Einbeziehung der Angehörigen kann auf unterschiedliche Weise geschehen:
- Individuelle Einzelgespräche mit Angehörigen (ohne den Erkrankten)
- Familiengespräche (mit Erkrankten) im Sinne der Family-Focussed-Therapy (Miklowitz et al. 2007b)
- Gespräche in Mehr-Familien-Gruppen im Sinne der Multi-Family-groups (Solomon et al. 2008)
- Psychoedukative Angehörigengruppen (mit und ohne parallel laufenden Patientengruppen)
- Selbsthilfegruppen Angehöriger
- Angehörigen-Informationstage
- Angehörigenvisiten/Angehörigen-Sprechstunde
- „Trialog“-Gruppen, in denen sich oft Patienten und Angehörige unabhängig von gemeinsamer Geschichte begegnen
- Angehörigen-Briefe/Angehörigen-Entlassungsbriefe
- Angehörigen-Beiräte/Angehörigen-Gesamtvertretungen
- Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker e. V./Landesverbände
- Angehörigenaktivitäten der DGBS e. V.

Die Einbeziehung der Angehörigen hat insbesondere folgende Ziele:
- Erhebung fremdanamnestischer Angaben zum Erkrankungsverlauf
- Vermittlung von Wissen über die Symptome und Ursachen der Erkrankung sowie über Indikation, Wirkung und Nebenwirkungen von Behandlungsmaßnahmen wie mögliche Unterstützungsmöglichkeiten durch das Versorgungssystem
- Emotionale Entlastung durch die Möglichkeit zur Weitergabe ihrer Erfahrungen mit dem Erkrankten an die Behandler und Wertschätzung ihres Bemühens um den Erkrankten
- Erkennen, Lösen bzw. Mildern interaktioneller Konflikte zwischen Patienten und Angehörigen
- Rückfallverhütung.

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Trialog11 Aufgrund der starken Dynamik der bipolaren Erkrankung sind die nahen Angehörigen oft in besonderer Weise belastet. Gleichzeitig gibt es häufiger nicht nur Primär- (d. h. Eltern/Geschwister), sondern auch Sekundärfamilien (d. h. Partner/Kinder/andere Bezugspersonen). Der Erhalt dieser Beziehungen hat große prognostische Bedeutung.	**Statement**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Trialog12 Angehörige sollten von Beginn an und über alle Phasen der Behandlung des Erkrankten einbezogen werden.	**KKP**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Trialog13 Lehnt der Patient oder der Angehörige eine Einbeziehung ab, sollte im Interesse der Sicherung eines langfristigen Behandlungserfolges darauf hingearbeitet werden, das Vertrauensverhältnis zwischen Patienten und Angehörigen zu stärken.	**KKP**

©DGBS und DGPPN 2012

4 Klassifikation und Diagnostik inklusive Früherkennung

4.1 Einleitung

Die korrekte Diagnosestellung ist die Grundvoraussetzung für eine adäquate Behandlung des Patienten und somit für die Aufrechterhaltung eines höchstmöglichen Funktionsvermögens im beruflichen und sozialen Leben. Je eher die Diagnose feststeht, desto schneller kann die Information und Beratung des Patienten und, wenn gewünscht, seiner Bezugspersonen erfolgen, sowie eine adäquate Behandlung beginnen. Die Diagnostik Bipolarer Störungen ist nicht immer einfach, u. a. durch die im Erkrankungsverlauf häufig als erste Episode auftretende Depression und die oftmals fehlende Beeinträchtigung des Patienten durch hypomanische Symptome.

Im Verlauf der Behandlung muss die Diagnose zu geeigneter Zeit überprüft werden, komorbid auftretende Erkrankungen, die den Verlauf der Bipolaren Störung beeinflussen können, dürfen nicht übersehen werden.

Das ausführliche Kapitel zur Diagnostik in der vorliegenden Leitlinie soll der Bedeutung dieses Themas in der Versorgung der Patienten mit Bipolaren Störungen Rechnung tragen. Insbesondere ist es den Leitlinienentwicklern an dieser Stelle wichtig, die Rolle der Betroffenen und Angehörigen sowohl bei der Diagnostik zu Beginn der Erkrankung als auch, noch wichtiger, in der Verlaufsbeobachtung zu betonen. Je besser der Betroffene sich kennt und seine aktuelle Erkrankungsphase bzw. Befindlichkeit und ggf. auftretende unerwünschte Wirkungen im Rahmen einer Therapie beobachtet, desto eher wird er lernen, einzuschätzen, wann er Hilfe aufsuchen muss oder eigenständig vorher im Trialog abgesprochene Interventionen einsetzt. Die Angehörigen und weitere Bezugspersonen können, so gewünscht, bei dieser Einschätzung helfen, wenn das Verhältnis von Respekt und Vertrauen gekennzeichnet ist.

Neben der klassifikatorischen Diagnostik (4.2) werden auch Möglichkeiten zur dimensionalen Diagnostik (4.3) dargestellt. Letztere erlaubt die detaillierte Abbildung der Symptomausprägung und des Schweregrads. Zu bedenken ist an dieser Stelle, dass Klassifikationssysteme einem stetigen Wandel unterliegen. Derzeit liegen weder die finalen Versionen des ICD-11 (deren Entwicklung 2007 begonnen wurde und deren Inkrafttreten für 2015 avisiert wird) noch des DSM-V (dessen Inkrafttreten für Mai 2013 avisiert wird) vor, so dass das vorliegende Kapitel nach deren Inkrafttreten auf den neueren Stand gebracht werden wird.

Wie die Untersuchung von Personengruppen aussehen kann, welche ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Bipolaren Störung tragen, ist im Subkapitel 4.4 dargestellt. Ziel ist es, (unterschwellige) Symptome bzw. Veränderungen zu identifizieren, welche eine detaillierte diagnostische Abklärung verlangen.

Danach werden wesentliche differentialdiagnostisch zu berücksichtigende Erkrankungsbilder bzw. Situationen (4.5) sowie die häufigsten komorbid auftretenden psychiatrischen und somatischen Erkrankungen diskutiert (4.6).

Subkapitel 4.7 widmet sich der Verlaufsdiagnostik während der Behandlung. Die vor und während einer pharmakologischen Behandlung notwendigen diagnostischen Maßnahmen werden im Subkapitel 4.8 dargestellt.

Die Früherkennung Bipolarer Störungen, wenn möglich bereits in Vorstadien der Erkrankung, ist ein Thema, das in der Forschung aktuell international Beachtung findet. Daher wird in der vorliegenden Leitlinie auch zu diesem relativ jungen Thema Stellung genommen (4.9).

©DGBS und DGPPN 2012

Im Abschluss des Kapitels findet sich ein Diagnostikalgorithmus. Relevante Überschneidungen des Kapitels Diagnostik mit dem Kapitel Therapie und mit dem der Versorgung sind mit Verweisen gekennzeichnet. Insbesondere die Frage, welche Akteure in der Versorgung zu welchen Zeitpunkten im Verlauf der Diagnostik (und Therapie) aktiv werden sollten, wird auch im Kapitel Versorgung diskutiert.

4.2 Klassifikatorische Diagnostik

Bipolare Störungen sind durch das Auftreten von rezidivierenden affektiven Episoden gekennzeichnet. Deshalb werden in beiden gebräuchlichen Klassifikationssystemen (DSM-IV-TR (APA 2000); ICD-10 (WHO 2000)) zunächst Episoden operationalisiert und erst anschließend auf deren Basis affektive Störungen definiert. Entsprechend dieses Grundkonzepts werden im nächsten Abschnitt des Subkapitels die Episoden dargestellt, bevor die Bipolaren Störungen beschrieben werden.

Da in Deutschland die ICD-10 angewandt wird, ist diese ausführlich beschrieben, während das DSM-IV (welches im amerikanischen System angewandt wird) im Text knapper dargestellt wird. Dies scheint auch empirisch dadurch gerechtfertigt, dass die Übereinstimmung der Diagnoseentscheidung einer Bipolaren Störung (zumindest bei Vorliegen von Manien neben depressiven Episoden) nach DSM-IV und ICD-10 verglichen mit der Schizophrenie, mit schizoaffektiven Störungen und der unipolaren Depression hoch ist. Auch die Interrater-Reliabilität ist sowohl auf der Grundlage der ICD-10 als auch des DSM-IV für Bipolare Störungen vergleichsweise hoch (Cheniaux et al. 2009). Beide Klassifikationssysteme verfolgen eine Diagnostik anhand deskriptiver, operationalisierter Kriterien. Das bedeutet, dass für die Diagnose einer affektiven Episode eine bestimmte Anzahl an Kriterien, die nicht durch eine andere Störung erklärbar sind, für eine bestimmte Dauer gleichzeitig vorliegen müssen. Dabei sind Hauptkriterien und eine bestimmte Anzahl an Zusatzkriterien (Schwellenkriterium) zu erfüllen, das Zeitkriterium und Ausschlussklauseln sind zu beachten.

Erschwert ist die Diagnostik dadurch, dass einzelne Symptome für sich genommen nicht pathologisch sein müssen, dass einzelne Symptome auch bei anderen Störungen auftreten können, also keine spezifisch bipolaren Symptome darstellen, und dass kein Symptom auf jeden Fall vorhanden sein muss. Dies lässt eine Vielzahl an Symptomkombinationen zu, die trotz ihrer phänomenologischen Unterschiedlichkeit zur gleichen Diagnose führen.

Während die klassifikatorische Diagnostik einer dichotomen Einteilung folgt (liegt vor/liegt nicht vor), kann die dimensionale Erfassung des Schweregrads zusätzliche Hinweise für Behandlungsstrategien liefern. Methoden zur Schweregraderfassung werden im Abschnitt 4.3 dieses Kapitels beschrieben.

Für die Diagnose einer Bipolaren Störung nach ICD-10 müssen im Krankheitsverlauf mindestens zwei eindeutig voneinander abgrenzbare affektive Episoden identifizierbar sein. Daher ist die Diagnosestellung nur im Längsschnitt möglich und die Validität der Diagnose wird mit fortschreitendem Krankheitsverlauf steigen.

4.2.1 Episoden affektiver Störungen nach ICD-10

Im Unterschied zum DSM-IV sind in der ICD-10 einzelne affektive Episoden als solche kodierbar. Tabelle 3 gibt dazu eine Übersicht. Alle affektiven Episoden lassen sich durch Veränderungen im behavioralen, emotionalen, physiologischen, kognitiven und motivationalen Bereich beschreiben. Die genauen Kriterien unterscheiden sich nur geringfügig von denen des DSM-IV (auch wenn sie hier nicht eigens kodiert werden können).

©DGBS und DGPPN 2012

Tabelle 3: Kodierbare affektive Episoden inklusive Diagnoseschlüssel der ICD-10

F30	**Manische Episode**
.0	Hypomanie
.1	Manie ohne psychotische Symptome
.2	Manie mit psychotischen Symptomen
.20	mit synthymen psychotischen Symptomen
.21	mit parathymen psychotischen Symptomen
.3	Manische Episode, gegenwärtig remittiert
.8	Sonstige manische Episoden
.9	Nicht näher bezeichnete manische Episode
F32	**Depressive Episode**
.0	Leichte depressive Episode
.00	ohne somatisches Syndrom
.01	mit somatischem Syndrom
.1	Mittelgradige depressive Episode
.10	ohne somatisches Syndrom
.11	mit somatischem Syndrom
.2	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
.3	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
.30	mit synthymen psychotischen Symptomen
.31	mit parathymen psychotischen Symptomen
.4	Depressive Episode, gegenwärtig remittiert
.8	Sonstige depressive Episoden (atypische Depressionen)
.9	Nicht näher bezeichnete depressive Episode
F38.0	**Gemischte affektive Episode**

Manische Episoden sind durch eine der Situation unangemessene und dadurch auffällig gehobene, expansive oder gereizte Stimmung gekennzeichnet. Das Erregungsniveau ist deutlich erhöht und kann schnell in aggressive Erregung kippen. Antriebssteigerung, Rededrang, Ideenflucht, reduzierte soziale Hemmungen, vermindertes Schlafbedürfnis, überhöhte Selbsteinschätzung, Ablenkbarkeit, riskantes Verhalten und gesteigerte Libido sind weitere mögliche Symptome, von denen mindestens drei – bei gereizter Stimmung mindestens vier – im gleichen 1-Wochen-Intervall auftreten müssen. Für Details siehe klinisch-diagnostische Leitlinien und die daraus entwickelten Forschungskriterien der ICD-10 im Anhang A1.

Hypomanische Episoden unterscheiden sich hinsichtlich der geforderten Symptomdauer (vier Tage) sowie dem Vorliegen bestimmter Symptome von manischen Episoden. So sind Konzentrationsschwierigkeiten hier und Ideenflucht oder Gedankenrasen dort kennzeichnend. Die besonders auffälligen Manie-Symptome wie Verlust sozialer Hemmungen, überhöhte Selbsteinschätzung/Größenwahn, andauernder Wechsel von Aktivitäten und rücksichtsloses und tollkühnes Verhalten, ohne dessen Risiken zu erkennen, gehen eher schon über eine Hypomanie hinaus. Für Details siehe klinisch-diagnostische Leitlinien und die daraus entwickelten Forschungskriterien der ICD-10 im Anhang A1.

Depressive Episoden sind heterogen und bezeichnen eine mindestens zweiwöchige Episode, während derer gleichzeitig mindestens vier Symptome vorliegen müssen. Diese umfassen Hauptsymptome wie depressive Stimmung, Interesselosigkeit, Antriebsminderung (wovon mindestens zwei vorliegen müssen) und Zusatzsymptome wie Selbstwertverlust, unangemessene

©DGBS und DGPPN 2012

Schuldgefühle, wiederkehrende Gedanken an den Tod bzw. Suizidalität, kognitive Defizite, psychomotorische Veränderungen, Schlafstörungen und Appetitstörungen. Häufig gehen depressive Störungen mit weiteren körperlichen Symptomen (z. B. Schwitzen) sowie mit weiteren emotionalen Symptomen (z. B. Ängstlichkeit) einher, die jedoch nicht diagnoserelevant werden. Für Details siehe klinisch-diagnostische Leitlinien und die daraus entwickelten Forschungskriterien der ICD-10 im Anhang A1.

Bei der schweren depressiven sowie der manischen Episode muss bestimmt werden, ob sie **mit psychotischen Symptomen** einhergeht oder nicht. Dabei unterscheiden sich potentielle Wahnideen oder Halluzinationen von denen, die typischerweise bei einer Schizophrenie auftreten. Wahngedanken sind nicht bizarr oder kulturell unangemessen, Halluzinationen treten nicht in Form von kommentierenden Stimmen oder Reden in der dritten Person auf. Am häufigsten sind Größen-, Liebes-, Beziehungs- oder Verfolgungswahn bei der Manie bzw. Schuld-, hypochondrischer, nihilistischer, Beziehungs- oder Verfolgungswahn bei der Depression. Mit der fünften Stelle kann weiter angegeben werden, ob es sich um syn- oder parathyme psychotische Symptome handelt. Letztere treten vor allem in Form von Verfolgungs-/Beziehungswahn ohne affektiven Inhalt oder affektiv neutrale Halluzinationen auf.

Depressive Episoden **mit somatischem Syndrom** (siehe Tabelle 6, Zusatzkodierungen) zeichnen sich durch mindestens vier der folgenden Symptome aus: deutlichen Verlust von Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten oder Interessenverlust, mangelnde emotionale Reagibilität, Früherwachen (Aufwachen zwei oder mehr Stunden vor der gewohnte Zeit), Morgentief, beobachtbare psychomotorische Hemmung oder Erregung, deutlichen Appetitverlust, Gewichtsverlust (von mindestens 5 % des Körpergewichts über den Zeitraum der vergangenen vier Wochen), deutlichen Libidoverlust. Bipolare Depressionen gehen häufig mit somatischem Syndrom einher.

Gemischte Episoden sind durch eine Mischung oder einen raschen Wechsel (innerhalb weniger Stunden) von depressiven und (hypo)manischen Symptomen gekennzeichnet. Depressive und (hypo)manische Symptome müssen dabei gleichermaßen die meiste Zeit während einer mindestens zweiwöchigen Periode auftreten.

Tabelle 4 fasst die formalen Kriterien für die vier Episodenarten, die für die Diagnose einer Bipolaren Störung relevant sind, noch einmal zusammen. Die Erweiterung des bipolaren Spektrums auf leichtere und/oder kürzer auftretende Syndrome wird hinsichtlich klinischer Relevanz vielfach diskutiert (z. B. Angst and Gamma 2002; Youngstrom et al. 2008), bildet aktuell jedoch keine Basis für die Diagnosestellung.

Tabelle 4: Überblick über formale Kriterien der vier affektiven Episodenarten nach ICD-10

	Manische Episode	Hypomanische Episode	Depressive Episode	Gemischte Episode
Dauer	≥ 1 Woche	≥ 4 Tage	≥ 2 Wochen	≥ 2 Wochen
Hauptsymptome	Gehobene, expansive oder gereizte Stimmung	Gehobene oder gereizte Stimmung	Depressive Stimmung, Interessenverlust, Antriebsminderung	Depressive und (hypo)manische Symptome gemischt oder wechselnd
Anzahl notwendiger Symptome	3 von 9 weiteren Symptomen (4, falls Haupt-symptom „gereizte“ Stimmung)	3 von 7 weiteren Symptomen	4 von 10 (davon mind. 2 Haupt-symptome)	Keine Angabe

©DGBS und DGPPN 2012

Entgegen der in der ICD-10 proklamierten Stellung der Stimmungsveränderung als Kardinalsymptom stellt sich in der Praxis und Publikationen immer wieder heraus, dass die Aktivitäts- und Antriebsveränderung bei (hypo)manischen und bipolar-depressiven Episoden häufig das zentrale Merkmal darstellt, worauf dann in der Folge eine Änderung der Stimmung eintritt.

4.2.2 Klassifikation der Bipolaren Störungen nach ICD-10

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Bipolaren Störungen nach ICD-10.

Generell gilt, dass eine Bipolare Störung dann diagnostiziert werden kann, wenn mindestens zwei affektive Episoden vorliegen (davon mindestens eine hypomanische, manische oder gemischte Episode), in denen Stimmung und Antrieb bzw. Aktivitätsniveau so deutlich gestört sind, dass die im Anhang A1 beschriebenen Kriterien erfüllt sind. In diesem Falle wird unabhängig von der Art und Anzahl vergangener Episoden eine bipolare affektive Störung diagnostiziert, die unter Angabe der Art der aktuellen Episode (vierte Stelle) genauer beschrieben wird (F31.0 bis F31.7). Nur bei den „sonstigen bipolaren affektiven Störungen“, bei der Zyklothymia und der saisonalen affektiven Störung wird die Art der vergangenen Episoden berücksichtigt.

Tabelle 5: Kodierbare Bipolare Störungen nach ICD-10

F31	**Bipolare affektive Störung**
.0	gegenwärtig hypomanische Episode
.1	gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome
.2	gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen
.3	gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode
.4	gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
.5	gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
.6	gegenwärtig gemischte Episode
.7	gegenwärtig remittiert
.8	**Sonstige bipolare affektive Störungen (Anhang I der ICD-10)**
.80	Bipolar II Störung (Anhang I der ICD-10)
.81	Mit schnellem Phasenwechsel (Rapid Cycling) (Anhang I der ICD-10)
.82	Rezidivierende manische Episoden
.9	Nicht näher bezeichnete bipolare affektive Störung
F34.0	**Zyklothymia**
F38.11	**Saisonale affektive Störung (Anhang I der ICD-10)**

Im Anhang I der ICD-10 wird die Möglichkeit erläutert, die in der Forschung und im DSM-IV geläufige **Bipolar-II-Störung** zu diagnostizieren (F31.80). Sie ist dadurch gekennzeichnet, dass im Verlauf der Erkrankung mindestens eine hypomanische und zusätzlich mindestens eine depressive Episoden aufgetreten sind, jedoch keine manische Episode. Auch wenn in empirischen Studien häufig sowohl Patienten mit Bipolar-I- als auch -II-Störung untersucht werden, ohne die Ergebnisse für diese Subgruppen zu unterschieden, sprechen etliche Studien für die diagnostische Reliabilität und Validität auch der Bipolar-II-Störung (Simpson et al. 2002; Vieta and Suppes 2008).

Ein besonders episodenreicher Verlauf der Bipolaren Störung, das **Rapid Cycling,** kann mit F31.81 kodiert werden. Dafür müssen innerhalb von 12 Monaten mindestens vier voneinander abgrenzbare Episoden aufgetreten sein. Ein Krankheitsverlauf, in dem **ausschließlich manische Episoden** auftreten, wird in der ICD-10 ebenfalls unter der Kategorie der sonstigen bipolaren affektiven Störungen kodiert (rezidivierende manische Episoden, F31.82). Auf die Kategorie der **nicht näher bezeichneten bipolaren affektiven Störung** soll nur im Ausnahmefall zurückgegriffen werden, beispielsweise wenn die Art der Episode noch nicht angegeben werden

©DGBS und DGPPN 2012

kann oder die Symptome der aktuellen Episode die Kriterien für keine der affektiven Episode vollständig erfüllen. Für die Diagnose einer **Zyklothymia**, die nach ICD-10 streng genommen nicht zu den bipolar affektiven, sondern zu den anhaltenden affektiven Störungen zählt, gilt analog zur Dysthymia ein Zeitkriterium von mindestens 2 Jahren mit Stimmungsinstabilität, die jedoch zu keiner Zeit so stark ausgeprägt ist, dass die Kriterien einer Manie oder einer mindestens mittelgradigen depressiven Episode erfüllt sind.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die in der ICD-10 möglichen Zusatzkodierungen, welche leider in der Praxis wenig Verwendung finden, auch wenn sie prognostisch relevant und behandlungsleitend sind.

Tabelle 6: Gesamt-Überblick über Zusatzkodierungen für bipolare affektive Störungen bzw. affektive Episoden in deren Verlauf (ICD-10)

	Episodenbezogene Zusatzkodierungen			**Zusatzkodierungen Langzeitverlauf**					
	Schweregrad (4. Stelle)	Psychotisch (4. & 5. Stelle)[1]	Somatisches Syndrom (5. Stelle)	Remissionsgrad	Nur eine Art an Episode (6. Stelle)	Bipolar II Störung	Rapid Cycling	Saisonale bipolare St.	früher/später Beginn[2]
Hypomanie									
Manie		**X**							
Leichte/mittelgradige depressive Episode	**X**		**X**						
schwere depressive Episode	**X**	**X**							
Gemischte Episode									
Bipolar affektive Störung				**X**					
- gegenwärtig hypoman					**X**				
- gegenwärtig manisch		**X**			**X**				
- gegenwärtig depressiv	**X**	**X**	**X**		**X**				
- gegenwärtig gemischt					**X**				
Sonstige bipolare aff. Störung						**X**	**X**	**X**	
Anhaltende affektive Störungen - Zyklothymia									**X**

©DGBS und DGPPN 2012

[1] Mit der 4. Stelle wird angegeben, ob psychotische Symptome vorliegen und mit der 5. Stelle kann bei Vorliegen psychotischer Symptome angegeben werden, ob diese synthym oder parathym sind. [2] später Beginn: ≥ 30. Lj.

Um eine Bipolare Störung valide zu diagnostizieren, sind wichtige differenzialdiagnostische Erwägungen zu beachten, allen voran die Abgrenzung zu psychotischen Störungen und zu organisch oder substanzbedingten Störungen (siehe Subkapitel 5.5).

Da die Klassifikation nach **DSM-IV** nicht nur in der Publikationssprache sehr gebräuchlich geworden ist, werden die wichtigsten Unterschiede zur ICD-10 an dieser Stelle dargestellt. Generell basiert das DSM-IV auf einem breiteren Konzept der Bipolaren Störung, was genauere Möglichkeiten zur klinischen Beschreibung im Rahmen der Kodierung ermöglicht. Die Bipolar-I- und –II-Störung sind auf gleicher Hierarchieebene angesiedelt. Dadurch wird beispielsweise Rapid Cycling nicht zu einer (leicht übersehbaren) „Anhangsdiagnose“, sondern kann sowohl bei Bipolar-I- als auch BipolarII-Störung als Zusatzmerkmal kodiert werden. Generell sind mehr Zusatzkodierungen möglich. Die Hypomanie wird im DSM-IV gleichberechtigt und nicht als Untergruppe der manischen Episoden (F30) aufgeführt. Des Weiteren sind ätiologiebezogene Konzepte enthalten und nicht in ein anderes Kapitel ausgelagert (medizinischer Krankheitsfaktor, substanzinduziert). In der ICD-10 muss in diesem Fall auf die organische Bipolare Störung (F06.31) bzw. F1.x7, F1.x8 oder F1.x9 zurückgegriffen werden.

Folgende Entwicklungen wären in **künftigen Klassifikationssystemen** wünschenswert:

- Die Bipolar-II-Störung sollte besser definiert und als eigenständige Diagnose betrachtet werden (Vieta and Suppes 2008).
- Als praxisrelevante Zusatzmerkmale sollten das Alter bei Beginn der Erkrankung und die überwiegende Polarität der Episoden aufgenommen werden. Andere Zusatzmerkmale (wie Saisonalität, Schweregrad, psychotische Merkmale, Remission) sollten überarbeitet werden. Wieder andere Zusatzmerkmale sollten beibehalten und besser berücksichtigt werden (z. B. atypische oder melancholische Episode, Colom and Vieta 2009).
- Die Diagnose sollte aufgrund des Informationsverlusts nicht allein aus der Kategorisierung bestehen, sondern zusätzlich eine dimensionale Einschätzung einzelner Symptome sowie andere medizinische, psychologische und soziale Daten enthalten (Vieta and Phillips 2007).

Die Beschreibung eines bipolaren Verlaufs, der in der Regel durch multiepisodische oder chronische Krankheitsphasen gekennzeichnet ist, erfordert eine sorgfältige Erfassung der Anzahl und Häufigkeit affektiver Krankheitsphasen und des vergangenen und gegenwärtigen Episodenmusters. Zudem sind andere (z. B. schizoaffektive und organisch bedingte) Störungen auszuschließen. Erst dann kann eine genaue Diagnose gestellt und eine spezifische Behandlung geplant werden. Besondere Probleme ergeben sich hinsichtlich des Erkennens hypomanischer Phasen, differenzialdiagnostischer Aspekte (4.5), der retrospektiven Erfassung und ggf. aufgrund mangelnder Krankheitseinsicht, was die Fremdanamnese und Fremdbeurteilungsverfahren wichtig macht.

Als Unterstützung zur Klassifikation Bipolarer Störungen können u. a. die in Tabelle 7 aufgeführten Instrumente verwendet werden.

©DGBS und DGPPN 2012

Tabelle 7: Instrumente zur Klassifikation Bipolarer Störungen

Messinstrument	Autor & Jahr	Kennzeichen
Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV (SKID)	Original: First et al. 1996 Dt.: Wittchen et al. 1997	SKID-I: 60-90 min. SKID-II: 60-90 min. 117 Items
Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen (DIPS)	Original: Schneider et al. 2006	90-120 min.
Diagnostisches Kurzinterview bei psychischen Störungen (Mini-DIPS)	Original: Margraf et al. 1994	30 min.
Composite International Diagnostic Interview (CIDI bzw. DIA-X)	Original: WHO 1990 Dt: Wittchen et al. 1990 bzw. Wittchen et al. 1997	DIA-X: computergestützt 30-90 min. CIDI: computergestützt patientenabhängig bis zu 180 min.
Internationale Diagnose-Checklisten für ICD-10 (IDCL)	Original: Hiller et al. 1995	30 – 90 min.
Schedule for clinical Assessment in neuropsychiatry (SCAN)	Original: WHO 1993, van Gülick-Bailer et al. 1995	1872 Items in 28 Abschnitten, die Interviewdauer ist individuell von abgefragten Abschnitten abhängig

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik1 Es wird empfohlen, sich in der Diagnostik an die Kriterien und die Klassifikation des ICD-10 zu halten. Werden diagnostische Feststellungen getroffen, die mit Hauptkriterien des ICD-10 nicht abgedeckt sind, wie bspw. eine Bipolar-II-Störung, wird die Nutzung der Kategorie F31.8 empfohlen.	**KKP**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik2 Es wird empfohlen, die multiaxialen Möglichkeiten des ICD-10 zu nutzen und auch störungsrelevante somatische, psychologische und soziale Faktoren sowie die Funktionsbeeinträchtigung zu beschreiben.	**KKP**

Die International Society for Bipolar Disorders (ISBD, www.isbd.org) hat in einem Report der Leitlinien-Task Force mögliche Revisionen der aktuellen DSM-IV und ICD-10 Definitionen sowie Themenfelder mit Konsens und solche mit Dissens diskutiert und Definitionen formuliert, welche klinisch tätigen Kollegen als Leitfaden dienen können (Ghaemi et al. 2008).

4.3 Dimensionale Diagnostik

Neben der klassifikatorischen Diagnostik (4.2) werden in der klinischen Praxis weitere valide diagnostische Informationen für die Therapieplanung und die Verlaufs- und Erfolgskontrolle benötigt. Im Rahmen dieser *dimensionalen Diagnostik* zur Ausprägungs- und Schweregradbestimmung der bipolaren Symptomatik ist dringend ein *multimodales* Vorgehen zu empfehlen (Weiss et al., 2000), also eine Kombination verschiedener Erhebungsinstrumente unter Heranziehung mehrerer Datenquellen (Selbst- und Fremdbeurteilung, vgl. Mühlig, 2006). Im Folgenden werden international häufig eingesetzte Instrumente tabellarisch dargestellt. Dabei wird auch berichtet, ob Gütekriterien deutscher Versionen publiziert wurden.

©DGBS und DGPPN 2012

4.3.1 Selbstbeurteilung einer manischen Symptomatik

Für die Selbstbeurteilung manischer Symptomatik können u. a. die in Tabelle 8 aufgeführten Instrumente verwendet werden:

Tabelle 8: Instrumente zur Selbstbeurteilung manischer Symptomatik

Messinstrument	Autor & Jahr	Kennzeichen
Altman Self-Rating Scale (ASRM)	Original: Altman et al. 1997 Dt: Bernhard et al. 2011	5 Items
Manie-Selbstbeurteilungs-skala (MSS)	Original: Self-Report-Manic-Inventory (Shugar et al. 1992) Dt: Krüger et al. 1997	48 Items 3-5 Min.
Internal-State-Scale (ISS)	Original: Bauer et al. 1991 Dt: revidierte dt. Version von Hautzinger und Meyer, 2000 (Meyer und Hautzinger, 2004)	16 Items 5-10 Min., 10-15 Min.
Allgemeine Depression- und Manie-Skala (ADMS)	Original: Weiterentwicklung der Allgemeinen Depressionsskala (Hautzinger and Bailer 1993) Dt: Meyer and Hautzinger 2001	29 Items Kein Manual vorliegend

Statement	Empfehlungsgrad
Diagnostik3 Es gibt validierte Instrumente zur Selbstbeurteilung der Manie. Diese sind bislang jedoch wenig verbreitet. Ein vermehrter Einsatz ist wünschenswert.	**Statement**

4.3.2 Fremdbeurteilung einer manischen Symptomatik

Für die Fremdbeurteilung manischer Symptomatik können u. a. die in Tabelle 9 aufgeführten Instrumente verwendet werden:

Tabelle 9: Instrumente zur Fremdbeurteilung manischer Symptomatik

Messinstrument	Autor & Jahr	Kennzeichen
Young Mania Rating Scale (YMRS)	Original: Young et al. 1978 Dt: Hautzinger et al. 2002, Grunze et al., 2003; Richter, Saß und Sauer, 1990	11 Items 15-25 Min. Mehrere nicht- autorisierte Übersetzungen vorliegend
Bech Rafaelsen Manie Skala (BRMAS)	Original: Bech et al. 1978 Dt.: Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum 2005	11 Items <20 Min.

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Diagnostik4 Es gibt validierte Instrumente zur Fremdbeurteilung der Manie. Diese sind bislang jedoch wenig verbreitet. Ein vermehrter Einsatz ist wünschenswert.	**Statement**

4.3.3 Selbstbeurteilung einer depressiven Symptomatik

Für die Selbstbeurteilung depressiver Symptomatik können u. a. die in Tabelle 10 aufgeführten Instrumente verwendet werden:

Tabelle 10: Instrumente zur Selbstbeurteilung depressiver Symptomatik

Messinstrument	Autor & Jahr	Kennzeichen
Beck Depressions-Inventar-II (BDI-II)	Original: BDI, Beck et al. 1961, Beck and Steer 1987; BDI II, Beck et al. 1996 Dt: Hautzinger et al. 2006	21 Items 5-10 Min.
Allgemeine Depressionsskala (ADS)	Original: Weiterentwicklung der Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D Skala), Radloff, 1977 Dt: Hautzinger & Bailer, 1993	20/ 15 Items (Lang-/ Kurzversion) 5-10 min
Fragebogen zur Depressionsdiagnostik nach DSM-IV (FDD – DSM-IV)	Original: Inventory to Diagnose Depression unpubliziert, Zimmerman et al. 1986 Dt: Kühner 1997	Version A: 18 Items und Zusatzfrage pro Hauptkriterium, Version B: 18 Items 10-15 Min.
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	Original: Zigmond and Snaith 1983 Dt.: Herrmann-Lingen et al. 2005	14 Items 5 Min.
Geriatrische Depressionsskala (GDS)	Original: Yesavage et al. 1982 Dt.: Gauggel and Birkner 1999	30/15 Items (Lang-/Kurzform)

Die Skalen eignen sich wegen des Iteminhalts unterschiedlich gut, bipolar depressive Symptome zu erfassen (vgl. z. B. Hautzinger and Meyer 2002).

Statement	Empfehlungsgrad
Diagnostik5 Es gibt validierte Instrumente zur Selbstbeurteilung der Depression. Diese sind bislang jedoch wenig verbreitet. Ein vermehrter Einsatz ist wünschenswert.	**Statement**

4.3.4 Fremdbeurteilung einer depressiven Symptomatik

Für die Fremdbeurteilung depressiver Symptomatik können u. a. die in Tabelle 11 aufgeführten Instrumente verwendet werden:

©DGBS und DGPPN 2012

Tabelle 11: Instrumente zur Fremdbeurteilung depressiver Symptomatik

Messinstrument	Autor & Jahr	Kennzeichen
Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)	Original: Hamilton 1960 Dt.: Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum 2005	17/21/24 Items 30 Min.
Bech Rafaelsen Melancholie Skala (BRMES)	Original: Bech and Rafaelsen 1980 Dt.: Stieglitz et al. 1998	11 Items 15-25 Min.
Montgomery-Asberg Depression Scale MADR(A)S	Original: Montgomery and Asberg 1979 Dt.: Schmidtke et al. 1988	10 Items 15 Min.
(Rush-) Inventar depressiver Symptome, Clinician-Rated (IDS-C)	Original: Rush et al. 1986 Dt: Hautzinger et al. 1999; Grunze, 1998	28 Items (1999) 30 Items (1998) 20-30 Min. Parallelform zur Selbstbeurteilung depressiver Symptomatik (IDS-SR) vorhanden
Brief-Patient Health Questionnaire (B-PPH-9, PHQ)	Original: Spitzer et al. 1999 Dt: Löwe, Spitzer, Zipfel und Herzog, 2002	Für Erkennung und Diagnostik der häufigsten psychischen Störungen, man kann je nach Fragestellung auch nur einzelne Module verwenden 9 Items

Statement	Empfehlungsgrad
Diagnostik6 Es gibt validierte Instrumente zur Fremdbeurteilung der Depression. Diese sind bislang jedoch wenig verbreitet. Ein vermehrter Einsatz ist wünschenswert.	**Statement**

4.4 Screening von Risikopersonen mit Verdacht auf das Vorliegen einer Bipolaren Störung

Der Begriff Screening wird in unterschiedlichen medizinischen Settings verschieden definiert. Im Folgenden wird unter dem Begriff die Untersuchung von Personengruppen verstanden, welche ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Bipolaren Störung tragen. Ziel ist es, (unterschwellige) Symptome bzw. Veränderungen zu identifizieren, welche eine detaillierte diagnostische Abklärung verlangen. Keinesfalls ist im Folgenden eine breite Untersuchung von Bevölkerungsgruppen ohne Risikoprofil gemeint. Zur Untersuchung von möglichen Vorstufen Bipolarer Störungen bei Hochrisikopersonen, bei denen die Erkrankung jedoch (noch) nicht vorliegt, siehe Subkapitel Früherkennung (5.9).

©DGBS und DGPPN 2012

Für ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Bipolaren Störung sprechen folgende Faktoren:

- Familienanamnese für affektive und schizoaffektive Störungen
- Substanzabusus
- Suizidversuch in der Anamnese
- Frühes Erkrankungsalter bei depressiver Erkrankung
- Atypische depressive Symptomatik
- Mehrere depressive Episoden in Anamnese
- Temperamentsauffälligkeiten
- Hochnutzerverhalten beim Hausarzt bzw. ein somatisches Beschwerdeprofil ohne unmittelbar erkennbar somatische Ursache.

Als Screening-Instrument sind einfach anzuwendende, ökonomische Instrumente mit guter Sensitivität und ausreichender Spezifität geeignet. Für ein **Screening auf das Vorliegen einer Bipolaren Störung** können u. a. die in Tabelle12 aufgeführten Instrumente verwendet werden:

Tabelle12: Instrumente zum Screening auf Vorliegen einer Bipolaren Störung

Messinstrument	Autor & Jahr	Kennzeichen
Mood Disorders Questionnaire (MDQ)	Original: Hirschfeld et al. 2000 Dt: Hautzinger und Meyer 2002	Prüft, ob wahrscheinlich ist, dass je eine hypomane oder manische Episode vorlag 13 Fragen + 2 Fragen, die die klinische Relevanz prüfen Wert 7 optimal im Hinblick auf Sensitivität/Spezifität
Hypomania Checklist (HCL-32)	Original (Dt.): Angst et al. 2005	32 Items Gesamtscore von ≥14 gilt als auffällig
Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS)	Original: Ghaemi et al. 2005 keine deutsche Version vorhanden	19+1 Items

Statement	Empfehlungsgrad
Diagnostik7 Es gibt validierte Screeninginstrumente zum Screening auf das Vorliegen einer Bipolaren Störung im Lebenszeitverlauf. Diese sind bislang jedoch wenig verbreitet. Ein vermehrter Einsatz bei Risikopersonen ist wünschenswert.	**Statement**

Zum *Screening auf das Vorliegen depressiver Symptomatik* siehe entsprechendes Kapitel der S3-Leitlinie unipolare Depression (DGPPN 2009).

Zum aktuellen Zeitpunkt ist den Leitlinienverfassern kein Instrument bekannt, welches sich zum *Screening auf das Vorliegen manischer Symptomatik* ausreichend eignen würde.

Zu beachten ist jedoch, dass die Anwendung eines Screeninginstruments niemals ausreichend zur Diagnosestellung ist, so dass eine Diagnosesicherung erfolgen muss.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik8 Screeninginstrumente allein eigenen sich nicht zur Diagnosestellung. Bei positivem Screening sollte zur Diagnosesicherung ein Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie/für Nervenheilkunde hinzugezogen werden.	**KKP**

©DGBS und DGPPN 2012

Diese Empfehlung wird durch Empfehlung Versorgung7 im Kapitel Versorgung ergänzt, in der empfohlen wird, dass Hausärzte und andere Behandler (generell) bei Verdacht auf das Vorliegen einer bipolaren Erkrankung einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie/für Nervenheilkunde hinzuziehen sollten.

4.5 Differentialdiagnostik

Die bipolare Erkrankung ist eine komplexe psychische Störung. Differenzialdiagnostische Probleme können sich aus der psychopathologischen Vielgestaltigkeit der bipolaren Erkrankung im Rahmen akuter Querschnittssituationen, während des Verlaufes bipolarer Episoden, im Intervall zwischen akuten Episoden sowie im Langzeitverlauf über die Lebensspanne ergeben.

Während **der Frühphasen bipolarer Erkrankungen,** die häufig im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter auftreten, ist die symptomatologische und syndromale Varianz besonders breit und altersgemäß unspezifischer. Die symptomatologischen Fluktuationen bei Heranwachsenden betreffen die Emotionalität in Form von Angst, Depressivität und Instabilität, die Kognition in Form von Aufmerksamkeits- und Fokussierungsproblemen, die Motorik in Form von Unruhe und Hyperaktivität sowie das Verhalten in Form von Impulsivität, Disruptivität und einer frühen Neigung zu Suchtmittelkonsum mit einer Vermischung von bipolar- und substanzbedingten Symptomen und funktionellen Defiziten.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik9 Bei jungen Erwachsenen mit Störungen der Emotionsregulation (z. B. bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung, emotional-instabiler Persönlichkeitsstörung, komplexen Impulskontrollstörungen, und Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit) wird eine sorgfältige Differentialdiagnostik in Richtung einer Bipolaren Störung empfohlen.	**0**

Im Erwachsenenalter divergieren die differentialdiagnostischen Problemstellungen bei Bipolar-I- und Bipolar-II-Verläufen. Bipolar-I- und Bipolar-II-Störungen eint das häufige Vorkommen initialer depressiver Episoden, welche zunächst auf einen unipolar depressiven Krankheitsverlauf hindeuten. Die Differentialdiagnostik hat hier erhebliche praktische Relevanz, jedoch gibt es derzeit jedoch keine gut untersuchten, reliablen klinischen Merkmale, die eine unipolare von einer bipolaren Depression unterscheiden helfen. Die im Folgenden aufgeführten Risikofaktoren bzw. Prädiktoren könnten jedoch einen Anhalt zur Unterscheidung bieten:

Statement	Empfehlungsgrad
Diagnostik10 Folgende Risikofaktoren bzw. Prädiktoren für die Entwicklung einer Hypomanie oder Manie sind publiziert worden: • Positive Familienanamnese für Bipolare Störungen • Schwere, melancholische oder psychotische Depression im Kindes- oder Jugendalter • Schneller Beginn und/oder rasche Rückbildung der Depression • Vorliegen saisonaler oder atypischer Krankheitsmerkmale • Subsyndromale hypomanische Symptome im Rahmen depressiver Episoden und • Hypomanische oder manische Symptomentwicklung im zeitlichen Zusammenhang mit einer Therapie mit Antidepressiva oder bei Exposition gegenüber Psychostimulanzien.	**Statement**

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik11 Beim Auftreten eines oder mehrerer der oben genannten Risikofaktoren bzw. Prädiktoren ist besonders sorgfältig zu prüfen, ob die Depression im Rahmen einer Bipolaren Störung auftritt.	**0**

Zyklothymia markiert innerhalb des bipolaren Spektrums den Grenzbereich zu Temperaments- bzw. Persönlichkeitscharakteristika. Die Zyklothymia ist durch anhaltende, meist fluktuierende Stimmungsstörungen mit Hypomanien und depressiven Verstimmungen charakterisiert, welche nie die Kriterien einer manischen oder einer mittelgradigen oder schweren depressiven Episode erfüllen. Sie tritt häufig bei Verwandten von Patienten mit bipolarer Störung auf, einige Patienten entwickeln selbst eine Bipolare Störung.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik12 Die Zyklothymia (ICD-10 F34.0) ist durch Hypomanien und zeitlich getrennt davon auftretende depressive Symptome charakterisiert, die jedoch nicht die vollständigen Kriterien für eine mittelgradige oder schwere depressive Episode nach ICD-10 erfüllen. Bei dieser klinischen Konstellation darf die Diagnose Bipolar-II-Störung (ICD-10 Sonstige bipolare affektive Störungen – F31.8) nicht gestellt werden.	**KKP**

Manische und gemischte Episoden können insbesondere auf dem Höhepunkt der Symptomausprägung mit psychotischen Merkmalen einhergehen, die vielgestaltig und fluktuierend sind und die affektive Symptomatik maskieren können. Auf der anderen Seite können ausgeprägte affektive Symptome Kern-Symptome der Schizophrenie überdecken.
Aus dieser klinischen Problemlage ergibt sich die notwendige Differentialdiagnostik der Manie gegenüber schizophrenen und anderen psychotischen Störungen: 50 – 90 % der manischen Episoden gehen mit psychotischen Merkmalen einher, 10 – 20 % mit klassischen Symptomen der Schizophrenie. Beide Störungen können durch schwere psychotische Symptome wie Denkstörungen, Wahnsymptomatik und Halluzinationen charakterisiert sein. Typischerweise sind Wahnsymptomatik, Halluzinationen und Denkstörungen bei der Manie instabiler und fluktuierender sowie psychopathologisch vielgestaltiger und von kürzerer Ausprägungsdauer als bei der Schizophrenie.

Statement	Empfehlungsgrad
Diagnostik13* Die Abgrenzung der Manie von der Schizophrenie ist schwierig, besonders wenn die Entwicklung der initialen Hypomanie bzw. leichten Manie übersehen wurde und der Betroffene nur auf dem Höhepunkt der Erkrankung untersucht wird, wenn ausgedehnte Wahnideen, unverständliche Sprache und gewalttätige Erregung die grundlegende Störung des Affekts verdecken. *Zitat aus der ICD-10	**Statement**

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik14 Als Grundlage der Differenzialdiagnostik der Manie gegenüber der Schizophrenie ist eine sorgfältige Anamneseerhebung (Beachtung des bisherigen Krankheitsverlaufes) und eine ebenso sorgfältige Aktualanamnese mit Beachtung der Akuität der Symptomentwicklung und der Symptomatik im Frühstadium der aktuellen Episode zu empfehlen.	**0**

Die Diagnose **schizoaffektive Störung** sollte gewählt werden, wenn während eines Krankheitsverlaufes akute Episoden mehrheitlich von prädominanter psychotischer Symptomatik bestimmt werden und affektive Symptome zusätzlich, aber zeitlich deutlich kürzer auftreten.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik15 Die Differenzialdiagnose schizoaffektive Störung kann besonders schwierig bis unmöglich sein. Das Problem besteht in der geringen Zuverlässigkeit (d. h. Validität und Reliabilität) der Diagnosestellung sowohl gegenüber der Bipolaren Störung als auch der Schizophrenie. Die Diagnose schizoaffektive Störung sollte nur als Ausschlussdiagnose nach längerer Verlaufsbeobachtung gestellt werden.	**KKP**

Missbrauch und Abhängigkeit von Substanzen (z. B. Kokain, Ecstasy oder Amphetamine) kann zu manischen oder manie-ähnlichen Symptomen führen. Im Unterschied zur manischen Symptomatik bilden sich die substanzinduzierten manischen oder manie-ähnlichen Symptome jedoch innerhalb kürzerer Zeit nach Substanzentzug zurück. Insbesondere bei jugendlichen Patienten und bei Erstmanifestation bipolarer Episoden verdient dieser differentialdiagnostische Aspekt besondere Beachtung, da Substanzmissbrauch bei bipolarer Störung eine häufige Komorbidität ist (siehe hierzu auch Subkapitel 5.6). Obwohl die Diagnose Bipolare Störung positiv auf der Grundlage der Schwere und Dauer der Symptomatik gestellt werden sollte, sollte auch bei einer Anamnese ohne vorangehende hypomanische, manische oder gemischte Episoden an die Möglichkeit gedacht werden, dass die aktuelle Episode eine durch Substanzen getriggerte Erstmanifestation einer bipolaren Erkrankung sein könnte.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik16 Abhängigkeit und Missbrauch von Substanzen (z. B. von Kokain, Ecstasy oder Amphetaminen) sind in der Differenzialdiagnostik der Hypomanie und Manie zu beachten, deshalb sollte bei entsprechendem Verdacht eine ausführliche Eigen- und Fremdanamnese sowie gegebenenfalls ein Drogenscreening durchgeführt werden.	**KKP**

Hirnorganische Erkrankungen, wie Epilepsien, Enzephalitiden und Demyelinisierungen mit Läsionen der weißen Hirnsubstanz (wie sie z. B. bei multipler Sklerose und HIV-Infektionen vorkommen), sind ebenso differentialdiagnostisch zu beachten wie Folgen zerebrovaskulärer Erkrankungen und beginnende frontotemporale Demenzen. An die Differenzialdiagnostik organischer Hirnerkrankungen ist insbesondere bei Jugendlichen mit atypischer bipolarer Symptomatik, aber auch bei Menschen mit Spätmanifestation manischer Episoden zu denken. Schilddrüsen- und Nebennierenrindenerkrankungen sowie Hypophysentumoren können hypomanische oder manische Symptomatik imitieren. In Tabelle13 sind potenzielle organische Ursachen aufgelistet.

©DGBS und DGPPN 2012

Tabelle13: Potenzielle organische Ursachen

Potenzielle organisch Ursache
Neurosyphilis
Frontalhirntumor
Morbus Pick
Multiple Sklerose
Epilepsie
Morbus Cushing
Thyreotoxikose

nach Laux 2008

Folgende immunologische und neuroendokrinologische Parameter sollten zum Ausschluss organischer Ursachen bestimmt werden: basales TSH, Syphilis-Serologie und CRP. Bei klinischem Verdacht auf einen Morbus Cushing sollte eine Bestimmung des freien Cortisols im 24h-Urin erfolgen. Für die weiterführende Diagnostik bei Auffälligkeit dieser Parameter siehe entsprechende Leitlinien (S1-Leitlinie Neurosyphilis, letzte Überarbeitung 2008 (www.awmf.org); S1-Leitlinie Cushing-Syndrom 2010 (www.awmf.org), Leitlinien zur Schilddrüsendiagnostik 2003, www.nuklearmedizin.de).

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik17 Bei Auftreten eines klinischen Verdachts sollte zum Ausschluss oder zur Verifizierung einer organisch bedingten Manie/Hypomanie neben dem Ganzkörperstatus und der neurologischen Untersuchung eine weiterführende Diagnostik erfolgen, z. B.: • eine bildgebende Diagnostik (MRT oder CCT) und/oder • ein EEG und/oder • eine neuropsychologische Diagnostik und/oder • die Bestimmung neuroendokrinologischer Parameter.	**KKP**

Iatrogen verursachte Hypomanien oder Manien können in Folge einer Behandlung mit Glukokortikoiden, Schilddrüsen- oder Sexualhormonen auftreten, aber auch durch eine Behandlung mit L-Dopa und Stimulanzien. Unter der Therapie mit Antidepressiva kann es bei manchen Patienten zu einem Switch in die Hypomanie oder Manie kommen, auch bei Patienten mit einer bipolaren Prädisposition. Siehe Tabelle14 für potenzielle pharmakogene Ursachen.

Tabelle14: Potenzielle pharmakogene Ursachen

Potenzielle pharmakogene Ursache
Dextromethorphan
Kortison, ACTH
L-Dopa, Bromocriptin, Amantadin
ACE-Hemmer
Tuberkulostatika
Gabapentin
Gyrasehemmer
Zytostatika
Antidepressiva

nach Laux 2008

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Diagnostik18 Bei einer ganzen Reihe von Substanzen, die therapeutisch verordnet werden, kann es zum Auftreten von Hypomanien oder Manien kommen. Dies betrifft z. B. Hormonsubstitutionstherapien oder -behandlungen, Dopaminagonisten, Stimulanzien, Antidepressiva.	**Statement**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik19 Es wird empfohlen, eine detaillierte Medikamentenanamnese und ggf. einen Absetzversuch durchzuführen.	**KKP**

Gerade ältere Patienten scheinen aufgrund des hohen Risikos für Multimorbidität mit daraus auch folgender multipler pharmakologischer Interventionen (bei bestehenden pharmakokinetischen Besonderheiten im Alter) besonders prädestiniert für differenzialdiagnostisch zu beachtende sekundäre Manien zu sein. Siehe hierzu auch das Subkapitel zu altersspezifischen Besonderheiten bei der Behandlung Bipolarer Störungen (5.5.3).

Ein Überblick zu differentialdiagnostischen Gesichtspunkten bei Bipolaren Störungen findet sich in Tabelle15.

©DGBS und DGPPN 2012

Tabelle15: Differentialdiagnose Bipolarer Störungen

Differentialdiagnose Bipolarer Störungen			
	Kindheit und Jugend	**Erwachsenenalter**	
		mittleres Lebensalter	**höheres Lebensalter**
Psychische Erkrankungen			
Affektive Störungen	unipolare Depression rekurrente kurzdauernde Depression	unipolare Depression rekurrente kurzdauernde Depression Dysthymia	
Persönlichkeits-störungen	Borderline-PS Narzistisch, antisozial	Borderline-PS	
Andere Störungen	ADHS Schizophrenie Verhaltensstörungen	Schizophrenie Schizoaffektive Episode	
Somatische Erkrankungen			
Internistische Erkrankungen	Hyperkortisolismus	Schilddrüsenerkrankungen	
Neurologische Erkrankungen	Epilepsie	Epilepsie Encephalomyelitits disseminata Frontalhirntumoren	M. Pick Neurolues
Pharmakologische Ursachen, Substanzen			
	Antidepressiva Psychostimulantien, (z. B. Kokain, Amphetamine, Ecstasy)	Antidepressiva Psychostimulantien Antihypertensiva (z. B. ACE-Hemmer, etc.) Hormonpräparate (z. B. Kortison, ACTH)	Antiparkinsonmittel

4.6 Komorbidität

Der Begriff Komorbidität wird im Folgenden für zusätzlich zur Bipolaren Störung auftretende Erkrankungen verwendet. Dabei ist neben der Angabe zur Häufigkeit (Prävalenz) der Vergleich der Auftretenswahrscheinlichkeiten zu einer Kontrollpopulation wichtig (Angabe der Odds Ratios oder Relativen Risiken), um zu sehen, ob Patienten mit Bipolaren Störungen über z. B. die Allgemeinbevölkerung hinaus zusätzliche Risiken tragen.

Aufgrund der Studiendesigns kann oftmals keine Aussage zum zeitlichen Zusammenhang des Auftretens der Erkrankungen getroffen werden. Eine ausführliche Diskussion über potentielle Ursachen der auftretenden Komorbiditäten ist im Rahmen der Leitlinie nicht möglich, hier werden Literaturverweise angeboten.

©DGBS und DGPPN 2012

4.6.1 Psychische Komorbidität

Bei Bipolaren Störungen besteht eine besonders ausgeprägte Komorbidität mit unterschiedlichen anderen psychischen Störungen, die für den Verlauf und die Prognose und damit für die Therapieplanung der Primärstörung von entscheidender Bedeutung sein können.

Die epidemiologisch wichtigsten komorbiden psychiatrischen Erkrankungen bei Patienten mit bipolarer Störung sind in Tabelle16: Komorbide psychiatrische Erkrankungen aufgeführt.

Tabelle16: Komorbide psychiatrische Erkrankungen

Komorbide Erkrankung	Komorbidität Bipolar I/Bipolar II Patienten über die Lebenszeit: % (SE)	Odds Ratio Bipolar I Patienten gegenüber psychiatrisch gesunden Kontrollen: OR (95 %CI)*	Odds Ratio Bipolar I Patienten gegenüber Personen ohne diese Diagnose: OR (95 %CI)
Angststörungen	86,7 (3,9)/ 89,2 (3,3)		14,1 (6,9-28,8)
Agoraphobie ohne Panik			5,2 (2,1-13,0)
Panikstörung			9,4 (5,9-15,1)
PTSD			6,6 (4,2-10,4)
GAD			9,4 (6,2-14,2)
Spezifische Phobie			6,5 (4,5-9,4)
Soziale Phobie			7,9 (4,9-12,8)
Substanzmissbrauch und -abhängigkeit	60,3 (4,2)/ 40,4 (3,7)		8,8 (5,9-13,1)
Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit		19,63 (17,59-21,90)*	
Alkoholmissbrauch			8,6 (5,9-12,4)
Alkoholabhängigkeit			11,6 (6,8-19,7)
Missbrauch und Abhängigkeit von illegalen Drogen		42,91 (37,83-48,66)*	
Missbrauch von illegalen Drogen			10,1 (7,0-14,4)
Abhängigkeit von illegalen Drogen			13,7 (8,9-21,1)
Impulskontrollstörung	71,2 (5,1)/ 70,4 (6,7)		8,3 (5,2-13,2)
ADHS	40,6 (5,9)/ 42,3 (7,5)		10,0 (6,1-16,1)
Essstörungen	33,2**		
Persönlichkeitsstörungen	28,8		

SE: Standardfehler, CI: Konfidenzintervall
*adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnort, Anzahl der nicht mit psychiatrischen Erkrankungen zusammenhängenden Arzttermine/Krankenhausaufenthalte
ORs aus Carney et al. 2006 und aus Merikangas et al. 2007, Prävalenzen aus Merikangas et al. 2007, George et al. 2003 (Persönlichkeitsstörungen) und Hudson et al. 2007 (Essstörungen)
**OR für Bipolare Störung bei Patienten mit Anorexia nervosa 0,8 (95 %CI 0,2-3,7) gegenüber denen ohne, mit Bulimia nervosa 4,7 (2,1-10,8; signifikant), mit Binge Eating 3,6 (2,1-6,3; signifikant)

Mantere und Kollegen konnten in Analysen prospektiver Komorbiditätsdaten zeigen, dass sich sowohl Angst und Bipolare Störung, Substanzmissbrauch und Bipolare Störung und Essstörungen und Bipolare Störung im Verlauf wechselseitig beeinflussten (Mantere et al. 2010).

Zur Feststellung komorbider psychischer Störungen ist zunächst die Anwendung eines standardisierten Klinischen Interviews auf Basis der Klassifikationssysteme ICD-10 oder DSM-IV zu empfehlen, also z. B.: SKID, CIDI, DIPS (siehe 5.2).

Die Komorbiditätsdiagnostik sollte nach Möglichkeit in Remissionsphasen bzw. nach ausreichendem Symptommanagement erfolgen, da insbesondere die manische Symptomatik ansonsten stark mit der anderer Störungsbilder interferieren kann (Brown et al., 2001; Levine et al, 2004; Myrick et al., 2004).

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Diagnostik20 Bei Bipolaren Störungen kommen eine oder mehrere psychische Störungen häufig komorbid vor. Die epidemiologisch häufigsten Störungen sind: • Angst- und Zwangsstörungen • Substanzmissbrauch und -abhängigkeit • Impulskontrollstörungen und Essstörungen sowie Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD) • Persönlichkeitsstörungen.	**Statement**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik21 Komorbide psychische Störungen sollten bei Bipolaren Störungen zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung bei Bipolaren Störungen sorgfältig diagnostiziert und in Therapie und Verlaufsbeobachtung berücksichtigt werden	**B**

4.6.2 Somatische Komorbidität

Patienten mit schweren psychischen Störungen und somit auch Patienten mit Bipolaren Störungen weisen eine erhöhte Morbidität und Mortalität im Vergleich zu gesunden Personen auf. Dies ist (abgesehen von Suizid) vor allem auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 zurückzuführen (Newcomer et al. 2006; McIntyre et al. 2005).

Patienten mit Bipolaren Störungen haben ein höheres Risiko, mehrere komorbide somatische Erkrankungen zu haben als psychiatrisch gesunde Kontrollpersonen (Carney et al. 2006). Einige häufige komorbide somatische Erkrankungen sind in Tabelle17 aufgeführt. Dabei ist zu beachten, dass diese wahrscheinlich teilweise miteinander assoziiert sind, so wird beispielsweise das häufigere Auftreten von Adipositas einen Teil des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen inklusive Schlaganfall und für Diabetes mellitus mit Komplikationen verantwortlich sein.

©DGBS und DGPPN 2012

Tabelle17: Komorbide somatische Erkrankungen

Komorbide Erkrankung	Komorbidität Lebenszeit: % (SE)	Odds Ratio Bipolar I Patienten gegenüber psychiatrisch gesunden Kontrollen: OR (95 %CI)*
Kardiovaskuläre Erkrankungen	26 (4-49)	
Arrhythmien		1,62 (1,32-2,00)
Periphere Gefäßerkrankung		2,16 (1,55-3,01)
Hypertonie	24 (10-33)	1,23 (1,11-1,37)
Schlaganfall	3	2,85 (2,18-3,72)
Endokrinologische Erkrankungen	29	
Diabetes mellitus	11 (2-26)	1,54 (1,16-2,03)**
Hypothyreose		2,57 (2,27-2,91)
Adipositas	18 (3-33)	2,63 (2,21-3,12)
Muskuloskeletale Erkrankungen	63 (50-75)	
Arthritis	19 (16-21)	1,62 (1,37-1,90)
Rückenschmerzen		1,51 (1,39-1,63)
Renale Erkrankungen	7	
Nierenversagen		2,31 (1,56-3,40)
Gastrointestinale Erkrankungen	35 (11-56)	
Lebererkrankung		3,97 (2,84-5,55)
Pankreatitis	2	2,53 (1,62-3,96)
Neurologische Erkrankungen	35 (17-53)	
Kopfschmerzen/Migräne	9 (15-44)	2,47 (2,25-2,71)
Lungenerkrankungen	25	
Chronische Lungenerkrankung		2,32 (2,08-2,59)
Asthma	18 (6-35)	2,67 (2,32-3,06)
Infektionen		
AIDS		9,53 (3,84-23,64)
Chronische Eierstockentzündung		2,17 (1,84-2,57)

SE: Standardfehler, CI: Konfidenzintervall
*adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnort, Anzahl der nicht mit psychiatrischen Erkrankungen zusammenhängenden Arzttermine/Krankenhausaufenthalte
**mit Komplikationen (ohne Komplikationen: 1,08 (0,90-1,29))
% Komorbidität aus McIntyre et al. 2008, ORs aus Carney und Jones 2006.

Statement	Empfehlungsgrad
Diagnostik22 Bei Bipolaren Störungen kommen eine oder mehrere somatische Erkrankungen häufig komorbid vor. Die epidemiologisch bedeutsamsten Störungen sind: • Kardiovaskuläre Erkrankungen • Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus • Muskuloskeletale Erkrankungen • Migräne.	**Statement**

Die sorgfältige Erfassung komorbider somatischer Erkrankungen ist nötig, da die Komorbidität Therapieentscheidungen, den Verlauf der Erkrankung und Versorgungsbedürfnisse beeinflusst.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik23 Komorbide somatische Erkrankungen sollten zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung bei Bipolaren Störungen sorgfältig diagnostiziert und in Therapie und Verlaufsbeobachtung berücksichtigt werden.	**KKP**

Siehe Subkapitel Behandlung spezifischer Patientengruppen und in speziellen Situationen (5.5) für Empfehlungen bezüglich der Behandlung bei Komorbidität.

©DGBS und DGPPN 2012

4.7 Verlaufsdiagnostik

Die Verlaufsdiagnostik hat zum Ziel, den individuellen Verlauf der bipolaren Erkrankung bei dem jeweiligen Patienten insbesondere bezüglich des Erreichens definierter Behandlungsziele zu dokumentieren.

Voraussetzung einer reliablen und validen Verlaufsdiagnostik ist eine möglichst genaue Aufzeichnung mittels der entsprechenden unter 5.3 aufgeführten Instrumente. Unabdingbar ist hierbei die Nutzung zumindest jeweils eines Fremdbeurteilungsinstruments zur Erfassung depressiver als auch manischer Symptome seitens des Behandlers. Die Frequenz, mit der die jeweiligen Fremdbeurteilungsinstrumente zum Einsatz kommen sollten, ist abhängig von der jeweiligen Behandlungsphase und Schwere der Symptomatik. Generell gilt, dass je akuter und schwerer ausgeprägt die jeweilige Symptomatik ist, desto engmaschiger sollte die Dokumentation erfolgen. Als im Alltag praktikabel hat sich die routinemäßige Anwendung im Rahmen der jeweiligen Therapiesitzungen erwiesen, wobei eine Frequenz von mehr als einmal wöchentlich im Allgemeinen nicht notwendig erscheint.

Zusätzlich ist das kontinuierliche, d. h. am günstigsten tägliche Führen eines sogenannten „Stimmungstagebuchs“, wie es zum Beispiel vom National Institute of Mental Health (NIMH) entwickelt wurde („Life Charting Method“, LCM) durch den Patienten Voraussetzung für eine möglichst umfassende Verlaufsdiagnostik. Hier können neben der Stimmung auch die aktuelle Medikation, die Schlafqualität, das Aktivitätsniveau sowie Ereignisse bzw. Stressoren erfasst werden. Die Anwendung eines Stimmungstagebuchs sollte dem Patienten erläutert werden. Bewährt hat sich die Aufforderung zum Ausfüllen jeweils zur selben Zeit am selben Ort, präferentiell am Abend oder vor dem Schlafengehen. Der Patient sollte die Stimmungstagebücher zu den jeweiligen Behandlungsterminen mitbringen, der Behandler sollte sich diese routinemäßig ansehen und sich hierüber mit dem Patienten austauschen. Neben der Papierversion sind mittlerweile mehrere elektronische Versionen von Stimmungstagebüchern verfügbar, die ermöglichen, dass Patient und Behandler Informationen unabhängig von Therapiesitzungen austauschen (z. B. PLC - Palm Life Chart/NIMH-LCM-p; (Denicoff et al. 2002) oder ChronoRecord (www.chronorecord.org; Bauer et al. 2004; Bauer et al. 2005). Lieberman et al. haben eine internetbasierte Version des Life-Chart getestet, bei der die Patienten täglich eine Erinnerungs-Email erhielten, worüber dann die Informationen auch unmittelbar eingegeben werden konnten. Dies erhöhte die Adhärenz gegenüber des papierbasierten Stimmungstagebuchs, sicher auch auf Grund der Erinnerungsfunktion über die E-Mail (Lieberman et al. 2010).

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik24 Empfohlen wird die sorgfältige Dokumentation des psychischen Befindens des Patienten im Verlauf einer bipolaren Erkrankung mit Hilfe bewährter Fremdbeurteilungsinstrumente seitens des Behandlers als auch mit Hilfe eines vom Patienten möglichst täglich auszufüllenden Stimmungstagebuchs.	**KKP**

Zusätzlich sollte zur Verlaufsdiagnostik der bipolaren Erkrankung ein Monitoring des Verlaufs komorbider psychischer als auch körperlicher Symptome bzw. Erkrankungen erfolgen. Weiterhin sind die etwaigen Nebenwirkungen jeglicher therapeutischer Interventionen aufzuzeichnen. Hierfür ist entsprechend der von den jeweiligen Fachgesellschaften bzw. Herstellern als geeignet angesehenen (und in den entsprechenden Abschnitten dieser Leitlinie skizzierten) Vorgehensweise zu verfahren (siehe auch Subkapitel 4.8).

©DGBS und DGPPN 2012

Die Aufrechterhaltung eines höchstmöglichen psychosozialen Funktionsvermögens ist das primäre Ziel der Diagnostik und Behandlung. Da Patienten mit Bipolaren Störungen gerade in frühen Stadien oftmals (noch) nicht insgesamt stark in ihrem Funktionsvermögen beeinträchtigt sind, sondern sich die Beeinträchtigungen auf einzelne Funktionsbereiche beschränken, sollten differenzierte, und trotzdem effizient einsetzbare, Instrumente zur Beurteilung herangezogen werden. Diese sollten im Verlauf der Erkrankung wiederholt eingesetzt werden, um Veränderungen im Funktionsvermögen abbilden und ggf. therapeutisch positiv beeinflussen zu können.

Für die Beurteilung des psychosozialen Funktionsvermögens zu Beginn der Behandlung und im Behandlungsverlauf können u. a. die in Tabelle18 aufgeführten Instrumente verwendet werden:

Tabelle18: Instrumente zur Beurteilung des psychosozialen Funktionsniveaus

Messinstrument	Autor & Jahr	Kennzeichen
Functioning Assessment Short Test (FAST)	Original: Rosa et al, 2007 Rosa et al. 2007	Interviewer-kontrolliertes Instrument zur Erfassung von 6 spezifischen Funktionsbereichen (Einschätzung für den Zeitraum der letzten 15 Tage), 24 Items mit 4-stufiger Ratingskala
Personal and Social Performance Scale (PSP)	Original: Morosini et al. 2000	Beurteilung des Funktionsniveaus des Patienten in 4 Funktionsbereichen im letzten Monat im Gespräch mit dem Patienten, 6-stufige Ratingskala
Global Assessment of Functioning (GAF)	Original: Wittchen et al. 1997	Einschätzung auf Skala von 0-100

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik25 Empfohlen wird die sorgfältige Dokumentation des psychosozialen Funktionsvermögens des Patienten im Verlauf einer bipolaren Erkrankung, z. B. mit Hilfe bewährter Fremdbeurteilungsinstrumente.	**KKP**

Selbstmonitoring (Selbstbeobachtung) kann die Kenntnisse über die Erkrankung und die Fähigkeiten steigern, mit sich selbst und im sozialen Umfeld gut zu Recht zu kommen. Selbstdiagnostik kann helfen, Patienten für Frühwarnsymptome zu sensibilisieren. Ziel ist ein eigenes Selbstmanagement aufzubauen und zu stabilisieren.

Wie bereits ausgeführt helfen Stimmungstagebücher den Patienten, einen Überblick über den Erkrankungs- und Therapieverlauf zu bekommen. Für Psychoedukation und Schulungsprogramme zur Anleitung zum Selbstmonitoring siehe Kapitel Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe und Kapitel Psychotherapie dieser Leitlinie.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik26 Menschen mit Bipolaren Störungen wird empfohlen, Life-charts/Stimmungstagebücher zu führen und ihre Selbstwahrnehmung zu schulen, und diese Informationen für Gespräche untereinander und mit den Behandlern nutzen.	**KKP**

©DGBS und DGPPN 2012

4.8 Somatische und laborchemische Diagnostik vor und während einer Pharmakotherapie

4.8.1 Diagnostik vor Beginn einer Pharmakotherapie

Die **Baseline-Diagnostik vor** Beginn einer Pharmakotherapie dient der Erfassung von Risikokonstellationen, welche substanzspezifisch sowie alters- und komorbiditätsabhängig sind. In der Baseline-Diagnostik sollen entsprechend somatische Auffälligkeiten, somatische und psychiatrische Komorbiditäten sowie etwaige Kontraindikationen vor Beginn einer Therapie erfasst werden. Im Sinne der klinischen Diagnostik gehören dazu eine Anamnese, ein internistischer und neurologischer Untersuchungsbefund sowie die Erfassung soziodemographischer und biologischer Daten, die einen Einfluss auf die geplante Pharmakotherapie haben. Hierzu zählen insbesondere Alter, Geschlecht und Körpergewicht. Da in der akuten klinischen Situation eine zügige Behandlung im Vordergrund steht, sollte die Baseline-Diagnostik so schnell wie möglich nachgeholt werden.

Die notwendige **Labordiagnostik vor** Beginn einer Pharmakotherapie ist substanzspezifisch (siehe Tabelle 18) und richtet sich auch nach der Wirkstoffgruppe, die angewendet werden soll (Antidepressivum, Neuroleptikum, Lithium, Benzodiazepin oder Antiepileptikum).

Bei *Frauen* ist darüber hinaus eine weiterführende Diagnostik vor der Pharmakotherapie erforderlich und beinhaltet insbesondere die Erfassung etwaiger gynäkologischer Auffälligkeiten, wie das Vorbestehen polyzystischer Ovarien (Cave: Valproinsäure) sowie die Abklärung einer bestehenden oder geplanten Schwangerschaft, aktuell angewandter Kontrazeption und von Zyklusunregelmäßigkeiten.

4.8.2 Diagnostik während einer Pharmakotherapie

Eine **allgemeine Diagnostik während** einer Pharmakotherapie sollte abhängig von der Wirkstoffklasse (Antidepressivum, Neuroleptikum, Lithium, Benzodiazepin oder Antiepileptikum) und unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Eigenschaften auch eine regelmäßige Messung des Medikamentenspiegels beinhalten (siehe Tabelle 18). Die allgemeine Diagnostik beinhaltet des Weiteren die Erfassung der allgemeinen Verträglichkeit und Sicherheit der Pharmakotherapie. Dazu gehören abhängig von der pharmakologischen Substanzklasse die im Folgenden beschriebenen Bestimmungen:

- *Gewichtsveränderungen* sind ein häufiges Problem unter der Pharmakotherapie der Bipolaren Störung. Insbesondere unter der Therapie mit Valproat, Lithium, einigen Antidepressiva und mit Neuroleptika ist eine regelmäßige Kontrolle des Gewichts und Ermittlung des BMI (body mass index) notwendig.
- *Nierentoxizität* ist ein Risiko, welches unter der Therapie mit Lithium auftreten kann. Das Spektrum reicht von leichten Funktionseinschränkungen bis hin zu Diabetes insipidus, nephrotischem Syndrom oder Nierenversagen. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion ist häufig mit einer hohen Lithiumserumkonzentration korreliert, so dass unter Berücksichtigung einflussnehmender Komedikation regelmäßige Kontrollen von Lithiumspiegel, Serumkreatinin und die Bestimmung der Kreatinin-Clearance zur Erfassung und Änderung der glomerulären Filtrationsrate notwendig sind. *Cockcroft-Gault-Formel:* Näherungsformel zur Berechnung der Kreatinin-Clearance (ohne die Notwendigkeit des Sammelns von Urin); C_{Cr} = (140 - Alter) x Gewicht / 72 x S_{Cr} x (0,85 falls weiblich)

©DGBS und DGPPN 2012

- *Hämatologische Veränderungen (benigne und reversible Leukopenien und Thrombopenien)* und Veränderungen der *hepatischen Funktion* können unter der Behandlung mit Antikonvulsiva vorkommen. Veränderungen des Blutbildes (Leukopenie) finden sich auch bei einigen Neuroleptika, insbesondere bei Clozapin, welches bei Therapieresistenz im Einzelfall weiterhin zur Anwendung kommt. Aus diesem Grund sind regelmäßige Differentialblutbildbestimmungen und Leberenzymbestimmungen notwendig.
- *Kardiovaskuläre Veränderungen*, insbesondere eine Verlängerung des QTc-Intervalls sind unter der Therapie mit Neuroleptika und Antidepressiva beschrieben. Ein erhöhtes Risiko stellt hier auch das Alter des Patienten dar (> 65 J.). Unter der Therapie mit Lithium kann es zu Repolarisationsstörungen, Arrhythmien und EKG-Veränderungen kommen. Aus diesem Grund sind regelmäßige EKG-Kontrollen notwendig.
- *Endokrinologische Veränderungen* können unter der Therapie mit Lithium vorkommen. Zu finden sind vor allem Hypothyreosen mit Strumabildung. Selten wird ein Hyperparathyreoidismus beobachtet. Regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenparameter und der Elektrolyte einschließlich Kalzium sind entsprechend erforderlich. Unter der Therapie mit Valproinsäure und Lithium wurde ein erhöhtes Auftreten von Menstruationsstörungen und bei Valproinsäure ein erhöhtes Auftreten von polyzystischen Ovarien (PCOS) gefunden; entsprechende gynäkologische Untersuchungen und Laborkontrollen sind bei klinischem Verdacht durchzuführen. Der Prolaktinspiegel im Blut kann sich unter der Therapie mit Antipsychotika erhöhen (und erhöht bleiben). Um langfristige Nebenwirkungen zu vermeiden, sind bei klinischen Symptomen Kontrollen notwendig.
- *Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit* können während der Therapie mit Lithium vorkommen. Zum Teil stehen diese im Zusammenhang mit einer supprimierten Schilddrüsenfunktion. Bei Verdacht sind entsprechende Untersuchungen und Laborkontrollen umzusetzen; eine medikamentöse Umstellung kann erwogen werden.
- *Neurologische Nebenwirkungen und extrapyramidal motorische Nebenwirkungen* können unter Antikonvulsiva, Lithium und Neuroleptikatherapie vorkommen. Extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen sind vor allem unter Antipsychotikatherapie zu beobachten. Bei Auftreten ist eine entsprechende medikamentöse Umstellung zu erwägen.
- Eine Beeinflussung *metabolischer Parameter*, insbesondere hyperglykämische oder hyperlipoproteinämische Stoffwechsellagen sind unter der Therapie mit Neuroleptika, Antiepileptika, einigen Antidepressiva und Lithium zu beachten, weil es hier häufig zur Entwicklung einer diabetischen und/oder hyperlipoproteinämischen Stoffwechselsituation kommen kann. Entsprechend sind regelmäßige Nüchternblutglukose- und Nüchternblutfettbestimmungen durchzuführen.

Einen Überblick zur notwendigen Diagnostik vor und während einer pharmakologischen Therapie gibt Tabelle19.

©DGBS und DGPPN 2012

Tabelle19: Empfohlene Diagnostik vor und während einer Pharmakotherapie bei Patienten mit einer Bipolaren Störung

Diagnostik für alle Patienten			Substanzspezifische Diagnostik			
			Neuroleptika	**Lithium**	**Valproat**	**Carbamazepin**
Untersuchung	Allgemeine somatische Befunderhebung	Jährliche somatische Befunderhebung				
Leberfunktion	Ja				Zu Beginn und nach 6 Monaten	Zu Beginn und nach 6 Monaten
Nierenfunktion	Ja			Am Beginn der Behandlung und dann alle 6 Monate. Wenn eine Minderung der Nierenfunktion gemessen wird häufigere Kontrollen notwendig (Cave: Begleitmedikation beachten (NSAR, ACE-Hemmer, Diuretika u. a.))		Alle 6 Monate Kontrolle von Harnstoff und Elektrolyten
Schilddrüsenfunktion	Ja	Ja[a]		Am Beginn der Behandlung und dann alle 6 Monate. Wenn eine Minderung der Schilddrüsenfunktion gemessen wird sind häufigere Kontrollen notwendig		
Blutbild	Ja		Zu Beginn, nach 6 und 12 Wochen und dann halbjährlich	Nur bei klinischer Indikation	Zu Beginn und nach 6 Monaten	Zu Beginn und nach 6 Monaten
Blutglukose	Ja	Ja	Zu Beginn der Behandlung, nach 3 Monaten und danach jährlich. Bei der Anwendung von Olanzapin und Clozapin monatliche Kontrollen Wenn Hinweis für Erhöhung vorliegt häufigere Kontrollen Klinische Zeichen einer		Zu Beginn, nach 6 Monaten und danach jährlich	

©DGBS und DGPPN 2012

Diagnostik für alle Patienten			Substanzspezifische Diagnostik			
			Neuroleptika	**Lithium**	**Valproat**	**Carbamazepin**
			Hyperglykämie sollten erfragt werde: Polydipsie, Polyurie, unerklärter Gewichtsverlust und unerklärte Somnolenz, Verwirrung			
Blutfette	Ja	Ja	Zu Beginn der Behandlung, nach 3 Monaten und dann jährlich Wenn Hinweise für Erhöhungen vorliegen häufigere Kontrollen		Wenn Risikofaktoren	
Blutdruck	Ja	Ja				
EKG	Ja		Zu Beginn und regelmäßige Kontrollen wenn Risikofaktoren vorliegen oder eine kardiovaskuläre Erkrankung besteht (z. B. anamnestische Synkopen, Arrhythmie, Herzgeräusch, früherer familiärer Herztod, etc.)	Zu Beginn und regelmäßige Kontrollen wenn Risikofaktoren vorliegen oder eine kardiovaskuläre Erkrankung besteht		
Prolaktin			Bei klinischer Symptomatik Zu Beginn der Behandlung und nach 6 Monaten. Häufigere Kontrollen wenn klinischer Hinweis auf Hyperprolakterinämie Hypo/Amenorrhoe (Frauen), Brustspannen/-schmerzen, Libidoverlust, Gynäkomastie (Männer), erektile Dysfunktion (Männer), Anorgasmie			

©DGBS und DGPPN 2012

Diagnostik für alle Patienten			Substanzspezifische Diagnostik			
			Neuroleptika	**Lithium**	**Valproat**	**Carbamazepin**
Gewicht	Ja	Ja	Zu Beginn der Behandlung, monatlich für die ersten drei Monate und danach jährlich	Zu Beginn der Behandlung und nach 3 Monaten und jährlich	Zu Beginn der Behandlung und jährlich	Zu Beginn der Behandlung und nach 6 Monaten
Bildgebende Diagnostik	Bei Verdacht auf organische Genese					
EEG	Bei Verdacht auf organische Genese					
Medikamentenspiegel				Erste Woche nach Therapiebeginn und dann wöchentlich nach jeder Dosisänderung bis die Spiegel konstant sind; anschließend alle 3-6 Monate oder bei Zeichen von Ineffektivität, geringer Adhärenz oder Intoxikation	Bei Ineffektivität, geringer Adhärenz oder Intoxikation	Alle 6 Monate[b]

* In Kombination mit Lamotrigin ist eine jährliche somatische Befunderhebung empfohlen

[a] Alle 6 Monate bei Patienten mit Rapid-cycling Verlauf

[b] Cave: geringe therapeutische Breite zwischen Therapiespiegel und Intoxikationsspiegel sowie Verminderung von Blutspiegeln allen hepatisch metabolisierenden Substanzen (Ausnahmen: Paliperidon, Ziprasidon, Lithium, Gabapentin

©DGBS und DGPPN 2012

4.8.3 Empfehlungen zur somatischen und laborchemischen Diagnostik vor und während einer Pharmakotherapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik27 Die Erfassung und Bestimmung der folgenden Parameter **vor Beginn** einer Psychopharmakotherapie ist **obligat**: • Differentialblutbild • Elektrolyte • Leberenzyme • Nüchternglukosespiegel • Serum-Kreatinin • Blutdruck und Puls • Körpergewicht und Körpergröße • Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter • Als apparative Diagnostik ein Elektrokardiogramm (EKG).	**KKP**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik28 **Individuell** ist die Erfassung und Bestimmung der folgenden Parameter **vor Beginn** einer Psychopharmakotherapie **zusätzlich** indiziert. Für Therapie mit: • Lithium: TSH, T3, T4, SD-Sonographie (bei geplanter Langzeittherapie), Kreatinin-Clearance • Valproat: Bilirubin, Lipase, Gerinnungshemmer (PPT und Quick oder PTT und INR) • Zugelassene Atypika: Cholesterin gesamt, LDL-Cholesterine, Triglyzeride	**KKP**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik29 Das **allgemeine Monitoring während** einer Psychopharmakotherapie sollte abhängig von der Wirkstoffklasse und unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Eigenschaften auch eine regelmäßige Messung des Medikamentenspiegels (besonders bei Lithium, aber auch bei Valproat und Carbamazepin) beinhalten. Des Weiteren müssen die Verträglichkeit und Sicherheit der Pharmakotherapie erfasst werden.	**KKP**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik30 Bei der Behandlung mit atypischen Antipsychotika soll **im Behandlungsverlauf** ein Monitoring der Stoffwechsellage wegen möglicher hyperglykämischer und hyperlipidämischer Veränderungen erfolgen. Siehe auch: **(1)** Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil 2007;14(Suppl. 2):E1–40 und **(2)** de Hert et al. 2009. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Psychiatry. 2009 Sep; 24(6):412-24.	**KKP**

©DGBS und DGPPN 2012

Obwohl im Allgemeinen als weniger problematisch angesehen, treten nicht selten auch unter atypischen Neuroleptika extrapyramidal-motorische Symptome (**EPMS**) auf. Bipolare Störungen scheinen zudem mit einem erhöhten Risiko für EPMS einherzugehen (Pierre et al. 2005; Shirdazi et al. 2006). Die größte Potenz für das Auftreten von EPMS besteht unter den atypischen Neuroleptika Risperidon, Ziprasidon und Aripiprazol (welche eine hohe D2-Bindungsaffinität besitzen), eine mittlere Potenz weist Olanzapin auf, die geringste besteht unter Clozapin und Quetiapin (welche eine geringe D2-Bindungsaffinität besitzen) (Shirdazi et al. 2006). Zudem ist das Risiko für EPMS abhängig von der Rate von Dosiserhöhungen, der Zieldosierung und individuellen Susuzeptibilitätsfaktoren (Weiden et al. 2007).

Frühdyskinesien und akute Dystonien treten typischerweise innerhalb der ersten Behandlungswoche auf, ein Parkinsonoid in den ersten zehn Wochen, Akathisie und Tasikinese in den ersten sieben Wochen, Spätdyskinesien im Zeitraum von 3 Monaten bis mehreren Jahren und das Maligne Neuroleptische Syndrom in den ersten zwei Wochen. Dementsprechend sollten regelmäßige Untersuchungen des neurologischen Status erfolgen, zur Schweregradermittlung kann auch ein Instrument wie die Simpson-Angus Extrapyramidal side effects scale (Simpson et al. 1970) genutzt werden.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Diagnostik31 Bei der Behandlung mit Neuroleptika soll im Behandlungsverlauf auf das mögliche Auftreten extrapyramidal-motorischer Symptome geachtet werden.	**KKP**

Bei Gabe von Lithium sind initial und im Verlauf der Kreatininwert, die Kreatinin-Clearance, die Elektrolyte und das Erfassen der Schilddrüsengröße sowie der TSH-Wert wichtig. Wegen der möglichen Gewichtszunahme sind Gewichtskontrollen wichtig. Siehe auch Anwendungsempfehlungen zur Lithiumtherapie ((DGPPN 2009), Anhang 9).

4.9 Früherkennung

Die ersten Symptome Bipolarer Störungen treten bei den meisten der Patienten bereits im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter auf (siehe Bauer et al. 2008). Führen diese zu einer Beeinträchtigung des psychosozialen Funktionsvermögens, so trifft dies eine hochsensible Phase in der Entwicklung der Betroffenen (z. B. Beendigung der Schule, Aufnahme der Ausbildung/des Studiums, erste Partnerschaften, Familiengründung). Da, wie bereits in Kapitel Epidemiologie, Ätiopathogenese, Prognose und Prävention (3) dargelegt, zwischen dem Beginn erster Symptome und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und nachfolgenden adäquaten Behandlung aktuell im Durchschnitt immer noch Jahre vergehen, kommt dem möglichst frühen Erkennen, der Aufklärung und der bedarfsgerechten Frühintervention eine große Bedeutung zu.

Ziele der Früherkennung und bedarfsgerechten Frühintervention sind:

- Reduktion der frühen Symptomatik
- Verbesserung oder zumindest die Stabilisierung des funktionellen Status auf einem möglichst hohen Niveau
- Verhinderung oder zumindest Verzögerung der Erkrankungsmanifestation
- Minimierung des Erkrankungsschweregrades
- Verkürzung unbehandelter Krankheitsphasen sowie
- Positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs, falls eine Verhinderung der Vollmanifestation einer Bipolaren Störung nicht möglich ist.

(Bauer et al. 2008; Berk et al. 2007; Hauser et al. 2007; Correll et al. 2007b).

©DGBS und DGPPN 2012

Während die Früherkennung von Psychosen bereits seit einigen Jahren beforscht wird und auch in Deutschland einzelne Früherkennungszentren etabliert wurden, steckt die Früherkennung Bipolarer Störungen aktuell noch in den Anfängen. Vorläufige, retrospektive Studien geben Hinweise darauf, dass der Manifestation der Bipolaren Störung eine Phase dynamischer Symptomentwicklung vorausgeht (sogenanntes Prodrom, Correll et al. 2007b; Conus et al. 2008, Özgürdal et al. 2009, für eine Zusammenfassung siehe auch Leopold et al. 2011). Diese Phase scheint hinsichtlich der relevanten Dauer, die Frühidentifikation und -Intervention ermöglicht, und depressiver Symptome dem Prodromalstadium der Schizophrenie ähnlich, obwohl Stimmungsschwankungen häufiger im bipolaren Prodrom und attenuierte, positive psychotische Symptome (bis eventuell kurz vor dem Vollbild der Manie) häufiger im schizophrenen Prodrom auftreten (Correll et al. 2007a). Inwieweit es sich bei diesen Symptomen um erste subsyndromale Manifestationen der Erkrankung, oder auch z. T. um vorbestehende und nach Ersterkrankungsbeginn weiterbestehende Komorbiditäten handelt, ist derzeit aufgrund fehlender Datenlage ungeklärt. Unklar ist derzeit ebenfalls, welche Symptome oder Symptomkomplexe sich am besten eignen, um reliabel Patienten vor Beginn einer Manie zu identifizieren, ob Früherkennung einer Bipolar-II-Störung möglich ist, und ob und inwieweit sich Prodromi in Patientenuntergruppen unterscheiden, abhängig vom Vorliegen von z. B. familiärer Belastung, psychotischen Vollsymptomen, Erkrankungsalter, spezifischen Komorbiditäten, etc.

Nach dem die ersten deutschen Früherkennungszentren Bipolare Störungen in den Fokus gesetzt hatten (Dresden: www.ddfruehdran.de, Bochum: BoFit, http://kundenserver1-zwex.de/kunden/psychiatrie-bochum.de/upload/Bofit/index.html) wurde im Jahr 2008 für Deutschland ein Netzwerk für Früherkennung und –intervention bei Bipolaren Störungen gegründet, um die Arbeit in spezialisierten Früherkennungszentren zu standardisieren, gemeinsam Diagnoseinstrumente zu entwickeln (welche international derzeit nicht verfügbar sind), diese in Studien auf ihre Güte zu testen und gemeinsam klinische Studien zur Frühintervention durchzuführen (Network for Early Recognition and Intervention in Bipolar Disorders, NERIBID, Anfragen an Prof. Dr. Dr. Michael Bauer). Eine erste gemeinsame randomisierte, kontrollierte Studie zur kognitiven Verhaltenstherapie bei Hochrisikopersonen für Bipolare Störungen wurde 2010 gestartet, im Rahmen derer auch zwei sich ergänzende spezifische Früherkennungsinstrumente angewandt und untersucht werden (die Bipolar Prodrome Symptom Scale-Prospective, BPSS-P, C. Correll, weitere Informationen über den Autor; und das Early Phase Inventory for Bipolar Disorders, EPI*bipolar*, A. Pfennig und K. Leopold 2010, Leopold et al. 2011).

Selbstverständlich muss die klinische Arbeit unter den oben skizzierten aktuell noch spärlich oder gar nicht evidenzbasierten Bedingungen umso mehr um eine möglichst hohe individuelle Nutzen-Risiko-Balance bemüht sein. Sie muss verantwortungsvoll mit dem Risiko einer fehlerhaften Diagnosezuschreibung oder unnötiger Medikamentengabe mit möglichen Nebenwirkungen umgehen, ohne den Betroffenen eine frühe, eventuell schwerwiegende Konsequenzen vermindernde Behandlung vorzuenthalten. Diagnostische und therapeutische Entscheidungen müssen wie im Kapitel Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe dargestellt partizipativ und idealerweise unter Einbeziehung von Familienmitgliedern und anderen für den Betroffenen wichtige Menschen getroffen werden, eine umfassende Beratung ist dafür Voraussetzung. Unabdingbar ist zudem eine standardisierte Nachbeobachtung so lange wie möglich, um valide Erkenntnisse über den Verlauf der Symptomatik bzw. der Erkrankung zu gewinnen.

Statement	Empfehlungsgrad
Diagnostik32 Das frühe Erkennen, die ausführliche Beratung und eine ggf. rechtzeitige adäquate Behandlung Bipolarer Störungen sind wichtig zur Verhinderung oder zumindest Minderung schwerwiegender Einschränkungen des psychosozialen Funktionsvermögens.	**Statement**

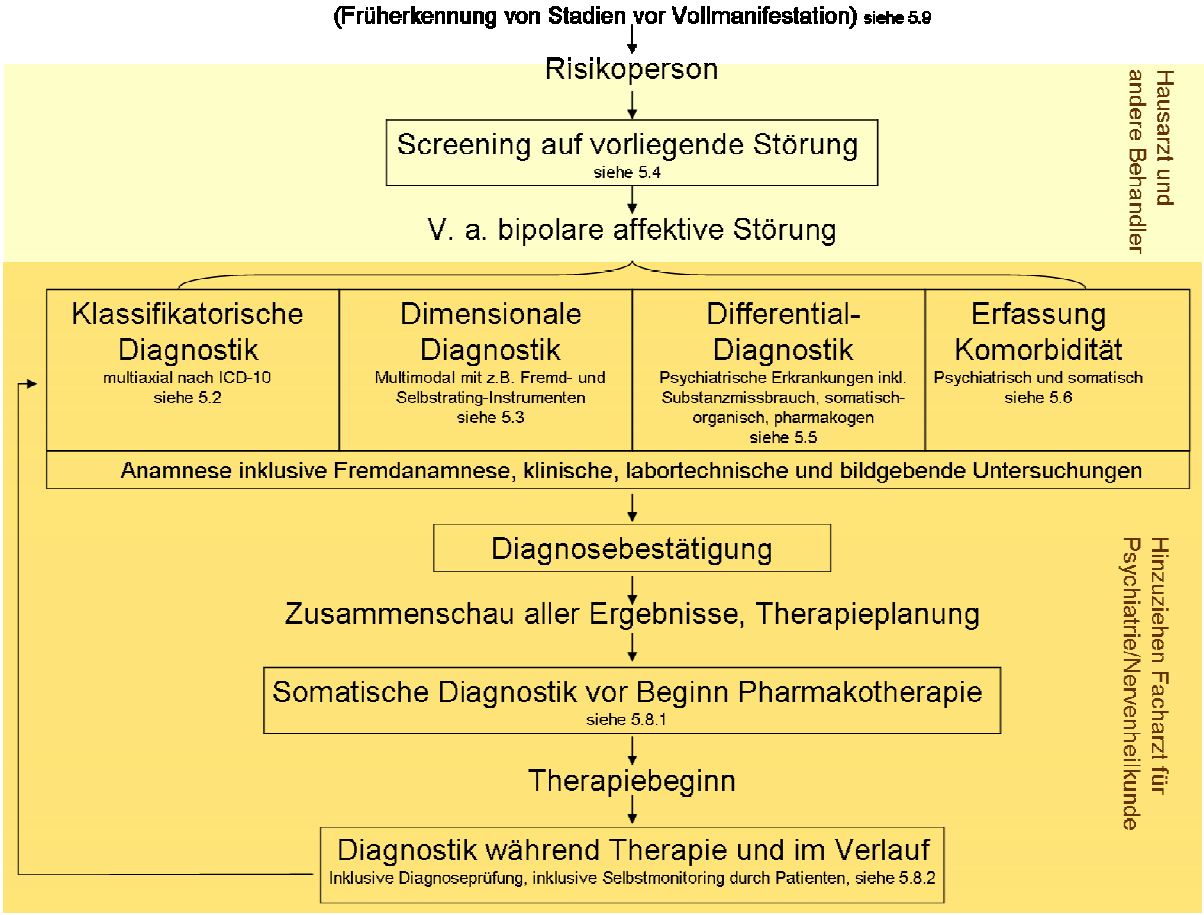
©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Diagnostik33 Da bislang keine validierten Screening- und Diagnoseinstrumente für die Prodromalphase Bipolarer Störungen existieren und Therapieoptionen nicht in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht wurden, erfolgen Diagnostik und Behandlung in der Prodromalphase Bipolarer Störungen derzeit experimentell. Eine prospektive, langfristige klinische Verlaufsforschung ist notwendig.	**Statement**

4.10 Algorithmus

Im Folgenden ist der Verlauf der diagnostischen Maßnahmen ausgehend von der Identifizierung einer Person dargestellt, welche ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Bipolaren Störung trägt. Im oberen Abschnitt wird der Gesamtablauf skizziert, im zweiten Abschnitt wird der Bereich der Diagnosestellung inklusive der Differentialdiagnostik und Erfassung möglicher Komorbidität detaillierter dargestellt. Farblich gekennzeichnet ist, von wem die diagnostischen Maßnahmen durchgeführt werden sollten, bzw. ab wann ein Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie/für Nervenheilkunde hinzugezogen werden sollte (siehe auch Kapitel Versorgung). Für Details ist der Verweis auf die jeweiligen Subkapitel angegeben.

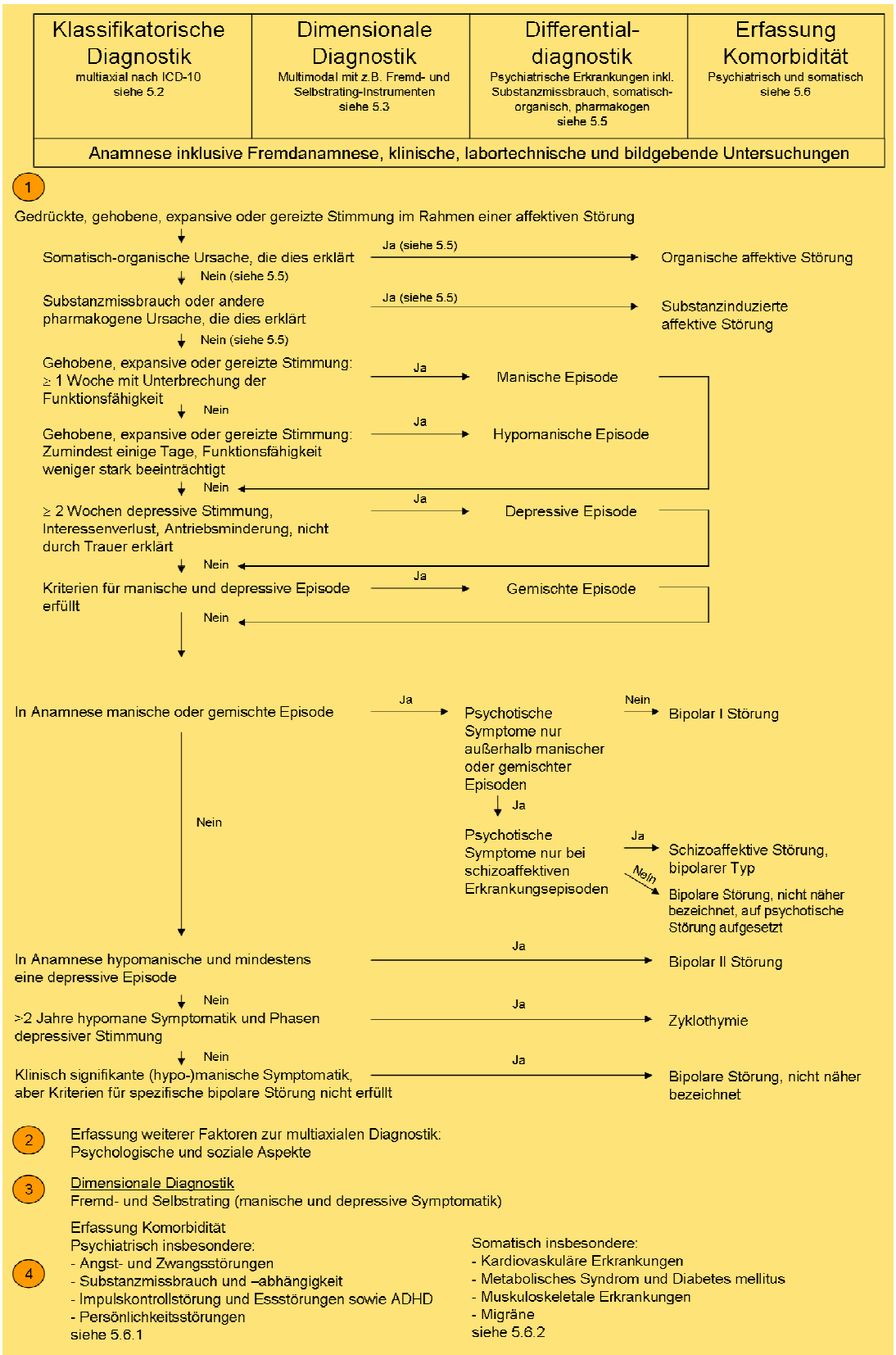
Algorithmus 1: Diagnostik I



Im Detail wird nachfolgend der Schritt Diagnosestellung (klassifikatorische Diagnostik, dimensionale Diagnostik, Differentialdiagnostik und Erfassung möglicher Komorbidität) dargestellt.

©DGBS und DGPPN 2012

Algorithmus 2: Diagnostik II



Schritt 1 ist angelehnt an Appendix A DSM-IV-TR

©DGBS und DGPPN 2012

5 Therapie

Im Folgenden wird unter 5.1 zunächst ein Überblick über den Verlauf der Behandlung einer Bipolaren Störung, inklusive Voraussetzungen und Ziele zu Beginn und im Verlauf einer Behandlung, gegeben. Dabei werden verschiedene Behandlungsmöglichkeiten dargestellt, die das Setting (ambulant, (teil-)stationär), die Behandlungsphase (Akutbehandlung, Phasenprophylaxe) und die Art der Behandlung (Pharmakotherapie, Psychotherapie, nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren, komplementäre Behandlungsverfahren) beinhalten.

Im Weiteren (5.2 bis 5.4) werden – separat für jede Art der Therapie (Pharmakotherapie, Psychotherapie, nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren, unterstützende Therapieverfahren) – zunächst Empfehlungen für die Behandlung einer akuten affektiven Episoden (Behandlung der Manie, Behandlung der Hypomanie, Behandlung der depressiven Episode, Behandlung der gemischten Episode) gegeben, danach folgt die Darstellung der Behandlung in der Phasenprophylaxe. Im Anschluss daran werden Behandlungsoptionen spezifischer Patientengruppen und in speziellen Situationen dargestellt (5.5).

5.1 Grundsätzliches zur Behandlung und Behandlungsoptionen

5.1.1 Allgemeine Aspekte

Ziel dieses Abschnitts ist die Darstellung eines Überblicks über den Behandlungsverlauf einer Bipolaren Störung. Dazu gehören Aspekte, die:

- *vor* einer Behandlung (Voraussetzungen für die Behandlung),
- *zu Beginn* einer Behandlung und
- *während* der Behandlung

berücksichtigt werden sollten.

Voranzustellen ist, dass jede Behandlung individuell ausgestaltet werden muss, wobei die im Folgenden genannten Ziele und Entscheidungsfaktoren als Leitschnur genutzt werden können.

5.1.1.1 Ziele der Behandlung

Bei der Behandlung Bipolarer Störungen können kurzfristige und langfristige Ziele der Behandlung unterschieden werden. Kurzfristige Ziele betreffen insbesondere eine Reduktion der depressiven bzw. (hypo-)manischen Symptome (*Akutbehandlung*). Langfristige Ziele beinhalten u. a. die Reduktion bzw. Vermeidung weiterer affektiver Episoden (*Phasenprophylaxe*).

Übergeordnetes Ziel einer jeden Behandlung muss die Aufrechterhaltung eines möglichst hohen psychosozialen Funktionsniveaus des Patienten sein, was dann wiederum in erheblichem Maße seine gesundheitsbezogene Lebensqualität bestimmt und die Möglichkeit adäquater soziale Teilhabe wesentlich mitbestimmt.

Mit wachsendem Wissensstand zur Behandlung Bipolarer Störungen, und des damit verbundenen Erkennens der Komplexität der Erkrankung, ist immer deutlicher geworden, wie wichtig es ist, die **Akutbehandlung bereits unter Berücksichtigung einer gegebenenfalls notwendigen Phasenprophylaxe** zu **gestalten**. Neben der akuten Symptomatik müssen dafür der anamnestische Verlauf der Erkrankung sowie Risiko- bzw. prädiktive Faktoren für den weiteren Verlauf berücksichtigt werden.

©DGBS und DGPPN 2012

Risiko- bzw. prädiktive Faktoren, die den Verlauf der Erkrankung wesentlich beeinflussen können, sind u. a.:

- Anzahl anamnestischer Episoden (insbesondere solche mit schwergradiger Symptomatik)
- Suizidversuche in der Anamnese
- Komorbide psychische und somatische Erkrankungen
- Familienanamnese für affektive oder schizoaffektive Störungen
- Anamnestisches oder aktuelles Ansprechen auf Behandlungsversuche
- Selbstkompetenz/Potentiale des Patienten
- Soziale Einbindung des Patienten/Unterstützungssysteme.

Für die Auswahl der langfristigen Behandlung ist zudem von Bedeutung, ob es sich um eine Bipolare Störung mit manischen Episoden (Bipolar-I-Störung) oder mit „nur" hypomanischen Episoden, dafür jedoch häufig mit vielen depressiven Episoden (Bipolar-II-Störung) handelt (siehe Kapitel Diagnostik).

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Grundsätzliches1 Die Akutbehandlung einer Episode der bipolaren Erkrankung muss bereits unter Berücksichtigung einer ggf. notwendigen Phasenprophylaxe gestaltet werden. Neben der akuten Symptomatik müssen dafür der anamnestische Verlauf der Erkrankung sowie Risiko- bzw. prädiktive Faktoren für den weiteren Verlauf berücksichtigt werden.	**KKP**

5.1.1.1.1 Voraussetzungen für die Behandlung

Die Behandlung der Bipolaren Störung setzt Kenntnisse über folgende Aspekte voraus:

- Gesicherte Diagnose, inklusive Differentialdiagnostik, dabei auch Abgrenzung gegenüber einer unipolaren Depression (siehe Kapitel Diagnostik)
- Kenntnis über Verlauf der Erkrankung (Erkrankungsbeginn, Anzahl und Frequenz der vorhergehenden Phasen, Verhältnis der depressiven/(hypo-) manischen Phasen, Erkrankungsbeginn) (siehe Kapitel Diagnostik)
- Kenntnis weiterer diagnostischer Aspekte wie z. B. Vorliegen von Komorbiditäten oder Besonderheiten der Patienten, z. B. Schwangerschaft (siehe Kapitel Diagnostik)
- Klärung der Ziele der Behandlung im Trialog im Einvernehmen mit Betroffenem (siehe Kapitel Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe)

Ziele der Behandlung, die neben der Reduktion der affektiven Symptome und der Vermeidung weiterer affektiver Episoden im Behandlungsplan berücksichtigt werden müssen, sind:

- Die Verhinderung bzw. Reduktion sozialer Folgen der Erkrankung bzw. Stabilisierung und Aufbau sozialer Kontakte
- Die berufliche Rehabilitation
- Folgernd aus dem Vorgenannten: eine höchstmögliche gesundheitsbezogene Lebensqualität und Teilhabe.

©DGBS und DGPPN 2012

5.1.1.1.2 Ziele zu Beginn einer Behandlung

Therapieziele bei Behandlungsbeginn sind u. a.:

- Aufbau einer therapeutischen Beziehung
- Einbeziehung von Angehörigen und Bezugspersonen im Einvernehmen mit den Betroffenen (siehe Kapitel Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe)
- Aufklärung über Krankheits- und Behandlungskonzepte
- Verhinderung und Behandlung von Selbst- und Fremdgefährdung
- Zielvereinbarung (s. u.)
- Partizipative Entscheidungsfindung (siehe Kapitel Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe), dabei Berücksichtigung des gesamten Krankheitsverlaufs inklusive einer ggf. nötigen Phasenprophylaxe.

Behandlungsmöglichkeiten sind im Folgenden aufgelistet und werden in den nachstehenden Subkapiteln detailliert untersucht:

- *Setting*: stationäre, teilstationäre oder ambulante Behandlung
  Die Entscheidung beeinflussende Faktoren sind u. a.:
  - Vorliegen von akuter Eigen- oder Fremdgefährdung
  - Schwere/Ausmaß der Symptomatik
  - Soziales Umfeld des Patienten.

  (siehe auch Kapitel Versorgung)

- *Behandlungsstrategie*: Akutbehandlung und Phasenprophylaxe
  Die Entscheidung beeinflussende Faktoren sind u. a.:
  - Anzahl der vorhergehenden Episoden
  - Positive Familienanamnese
  - Suizidversuche in der Anamnese.

  Wie in Empfehlung G1 dargelegt, greifen die Akutbehandlung und die Phasenprophylaxe bereits ineinander.

- *Behandlungsverfahren* (siehe Therapiekapitel):
  - Pharmakotherapie
  - Psychotherapie
  - Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren (wie bspw. Lichttherapie oder EKT)
  - Unterstützende Therapieverfahren (wie bspw. Ergotherapie, Kunst- und Musiktherapie)
  - Selbstmanagement, Selbsthilfegruppen
  - Kombinationen aus den oben genannten Verfahren.

  Die Entscheidung beeinflussende Faktoren sind u. a.:
  - Vorhergehende Phasen
  - Phasenverlauf (Verhältnis depressiver zu (hypo-)manischen Phasen)
  - Häufigkeit der auftretenden Phasen (bis zum Vorliegen von Rapid cycling)
  - Akutbehandlung und/oder Phasenprophylaxe notwendig
  - Soziales Unterstützungssystem
  - Grad der Einschränkung in der Teilhabe inklusive berufliche/Erwerbssituation.

©DGBS und DGPPN 2012

5.1.1.1.3 Ziele im weiteren Verlauf einer Behandlung

Therapieziele im weiteren Behandlungsverlauf sind u. a.:

- Festigung der therapeutischen Beziehung
- Verstärkte Einbeziehung der Angehörigen und anderer Bezugspersonen in Aufklärung, Behandlung und Rückfallprävention im Einvernehmen mit den Betroffenen
- Regelmäßige Überprüfung und Berücksichtigung folgender Aspekte in der Behandlung:
  - Ziele der Behandlung
  - Verlauf der Erkrankung
  - Behandlungsalternativen
  - Komorbiditäten/Risikofaktoren
  - Präferenzen

(siehe auch Kapitel Diagnostik).

Für die Erreichung dieser Ziele sind eine kontinuierliche, an die Bedürfnisse angepasste Behandlung, sowie eine gute Erreichbarkeit der Behandler mit der Möglichkeit einer kurzfristigen Terminvergabe sowie örtlicher Nähe wichtig.

Empfehlung zu Zielen der Behandlung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Grundsätzliches2 Ziele der Behandlung sollen nach Möglichkeit gemeinsam von Patient, Behandler und, wenn vereinbart, den Angehörigen definiert werden. Entscheidungen sollen partizipativ gefunden werden. Die Zielerreichung muss im Verlauf beobachtet werden, ggf. müssen Ziele angepasst werden.	**KKP**

5.1.2 Behandlungsoptionen

Wie bereits ausgeführt, stehen verschiedene Therapieoptionen in Mono- oder Kombinationstherapie zur Verfügung, die in unterschiedlichen Settings angeboten werden können. Im Folgenden werden die einzelnen Optionen kurz beschrieben und anschließend in den Subkapiteln phasenspezifische Behandlung und Phasenprophylaxe ausführlich dargestellt.

5.1.2.1 Pharmakotherapie

Die Einteilung der bei bipolaren Erkrankungen eingesetzten Pharmaka in verschiedene Gruppen oder Klassen ist problematisch, da unterschiedliche Einteilungsprinzipien verwendet werden, Überlappungen vorliegen und häufig auf die Nomenklatur für andere Indikationen zurückgegriffen wird. Insbesondere der Begriff „Stimmungsstabilisierer“ ist ungenau, da hierunter zumeist sehr heterogene Substanzen zusammengefasst werden. Diese Leitlinie lehnt sich in der Terminologie dennoch an die verbreiteten Termini an und definiert diese wie folgt:

- Antidepressiva: Hierzu zählt eine Gruppe von ca. 30 Wirkstoffen, die zur Akutbehandlung der unipolaren Depression zugelassen sind, wie sie in den Tabellen A2a-c im Anhang A2 aufgezählt sind. Etliche Antidepressiva haben weitere Indikationen und Zulassungen, jedoch selten explizit die bipolare Depression. Die Antidepressiva werden nach dem vorrangigen Wirkmechanismus in Untergruppen eingeteilt (siehe Tabelle A2a). Zu möglichen unerwünschten Wirkungen siehe Tabelle A2c.

©DGBS und DGPPN 2012

- Stimmungsstabilisierer: Stimmungsstabilisierer im Sinne dieser Leitlinie sind Lithium sowie die Antikonvulsiva Carbamazepin, Valproinsäure und Lamotrigin. Siehe Tabellen A2d-e im Anhang A2. Zu möglichen unerwünschten Wirkungen siehe Tabelle A2e.
  Neuroleptika, insbesondere atypische Neuroleptika, die ebenfalls zum Teil zur Stimmungsstabilisierung oder Phasenprophylaxe eingesetzt werden, werden gesondert erwähnt.

- Atypische Neuroleptika: Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Substanzen, die zumindest auch eine Indikation für die Behandlung psychotischer (in der Regel schizophrener) Erkrankungen besitzt, als pharmakologische Eigenschaft unter anderem eine dopaminrezeptor-blockierende Wirkung aufweist, und von so genannten typischen Neuroleptika abgegrenzt werden. Gerade die Unterscheidung zwischen so genannten typischen und atypischen Neuroleptika ist sehr umstritten, da verschiedene Kriterien zugrunde gelegt werden, die von den meisten als atypisch bezeichneten Neuroleptika aber nicht alle erfüllt werden. Atypische Neuroleptika im Sinne dieser Leitlinie sind Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Sertindol, Quetiapin, Risperidon, und Ziprasidon (siehe Tabellen A2f-h im Anhang A2), ohne dass die Leitlinie hiermit intendiert, diesen Substanzen hiermit besondere Eigenschaften in Abgrenzung zu den übrigen Neuroleptika zuzuschreiben. Zu möglichen unerwünschten Wirkungen siehe Tabelle A2h.

Für detaillierte Informationen siehe entsprechende Einträge in der Roten Liste und Fachinformation.

Vor Beginn einer Pharmakotherapie wird empfohlen, folgende Inhalte mit dem Patienten und bei Einverständnis auch mit seinen Angehörigen zu besprechen:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Grundsätzliches3	**KKP**
Eine intensive, wiederholte Aufklärung des Patienten und mit Einverständnis des Patienten auch seiner Angehörigen über angeratene Pharmakotherapiemöglichkeiten soll erfolgen, auch um die Zusammenarbeit von Patient und Arzt zu verbessern. Wichtige Inhalte dieser Aufklärungsgespräche sind: Erläuterung der Ziele und Inhalte einer Akuttherapie und ggf. einer Phasenprophylaxe, Erörterung von Bedenken gegenüber den Medikamenten, Erläuterung biologischer Wirkmechanismen, Hinweis auf Wirklatenzen, Information über Wechselwirkungen und Nebenwirkungen, Erläuterung der angestrebten Behandlungsdauer bereits zu Beginn der Therapie. Bei medikamentöser Phasenprophylaxe sollte auch eine Aufklärung zu Langzeitnebenwirkungen erfolgen.	

Aufgrund der möglichen Nebenwirkung der Gewichtszunahme (mit der möglichen Folge der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, eines metabolischen Syndroms und/oder eines Diabetes mellitus) sollten bei Behandlung mit mindestens den folgenden Wirkstoffen regelmäßige Gewichtskontrollen erfolgen, um frühzeitig Veränderungen feststellen und ggf. auf eine andere Behandlungsstrategie umstellen zu können:

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Grundsätzliches4 Regelmäßige Gewichtskontrollen sollten wegen einer möglichen Gewichtszunahme insbesondere bei Behandlung mit Mirtazapin, trizyklischen Antidepressiva, Lithium, Valproinsäure, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Zotepin durchgeführt werden.	**KKP**

Siehe Kapitel Somatische und laborchemische Diagnostik vor und während einer Pharmakotherapie (4.8) und jeweiliger Wirkstoff in den Subkapiteln phasenspezifische Behandlung und Phasenprophylaxe.

5.1.2.2 Psychotherapie

Psychotherapie ist die Behandlung von Individuen auf der Basis einer Einwirkung mit überwiegend psychologischen Mitteln. In Anlehnung an Strotzka 1975 lässt sich Psychotherapie als ein bewusster und geplanter interaktioneller Prozess zur Beeinflussung von Störungen und Leidenszuständen verstehen, der zu einem nach Möglichkeit gemeinsam erarbeiteten Ziel führen soll (z. B. zu Symptomminderung, Autonomie, Bewusstseinsbildung, Lebensqualität, Rückfallprophylaxe). Psychotherapie setzt überwiegend auf psychologische Mittel, kann zu einem großen Teil über lehrbare Techniken beschrieben werden und bezieht sich auf ein (theoretisch und empirisch begründbares) Verständnis psychischer Entwicklungen und Störungen/Abweichungen. Als wichtigste Voraussetzung für den Erfolg einer Psychotherapie gilt eine tragfähige emotionale Bindung.

Psychotherapie beeinflusst psychische und somatische Prozesse über kognitive, affektive, soziale und behaviorale Interventionen. Psychotherapeutische Verfahren unterscheiden sich vor allem hinsichtlich der Rahmenbedingungen und des Settings (Einzel-, Gruppen-, Familien-, Paartherapie, ambulant, stationär), der Wirkebene (Schwerpunkt Verhalten und Kognitionen, emotionale Erfahrungen und affektiver Ausdruck, biographische Erfahrungen und Neustrukturierung der Persönlichkeit, familiäre und soziale Systeme) und der damit verbundenen Zielsetzungen.

5.1.2.2.1 Besonderheiten einer Psychotherapie bei Bipolaren Störungen

Psychotherapie bei Bipolaren Störungen wird im Rahmen der Akutbehandlung, zur Erhaltung und Stabilisierung und vor allem zur Verhinderung neuer Krankheitsepisoden eingesetzt. Als Teil eines Gesamtbehandlungsplans kommen manchmal zusätzlich Ergo-, Kunst-, Musik- oder Tanztherapie sowie Körperarbeit oder Sport als Erfahrungserweiterungen, zur Erlebensaktivierung und zur Kompetenzerweiterung zum Einsatz.

Psychotherapie bei Bipolaren Störungen wird im Regelfall als Ergänzung und nicht als Alternative zur Medikation (Psychopharmakotherapie) anzusehen sein. Keine angemessene akute und/oder phasenprophylaktische Pharmakotherapie anzubieten, ist aus aktueller Sicht therapeutisch nicht vertretbar (z. B. Goodwin and Jamison 2007; Benkert et al. 2008. Andererseits können die Nebenwirkungen der Medikamente subjektiv unerwünschte Auswirkungen haben, was die Motivation, diese zu nehmen, gefährdet. Das Thema „Medikamente“, deren Nutzen und Gefahren, ihr „Für und Wider“ nimmt daher einen großen Raum in der begleitenden Psychoedukation und Psychotherapie ein. Dies erfordert von Psychotherapeuten gute und aktuelle Kenntnisse über die Psychopharmakotherapie Bipolarer Störungen und die Bereitschaft zur multiprofessionellen Zusammenarbeit.

Trotz angemessener Medikation ist die Wirkung auf die akute Symptomatik und die Phasenprophylaxe meist unzureichend bzw. unbefriedigend. Ebenso verhindert auch konsequente

©DGBS und DGPPN 2012

und angemessene medikamentöse Phasenprophylaxe in den meisten Fällen nicht weitere Rückfälle (Thase et al. 2008). Hier kommt den psychosozialen und psychotherapeutischen Hilfen eine besondere und eigenständige Bedeutung zu.

Obwohl die Bedeutung biologischer Prozesse bei der Entstehung und dem Verlauf Bipolarer Störungen unzweifelhaft ist (Duffy et al. 2007; Chang 2008), nehmen die persönliche Biographie, die Sozialisation und Entwicklung, Lebensereignisse, familiäre und psychosoziale Faktoren, eigenes Verhalten und krankheitsbezogene Einstellungen auf die Ausprägung, die Erscheinungsform, die Intensität, die Häufigkeit und das Ansprechen auf eine Therapie wesentlich Einfluss (Jones and Bentall 2006; Alloy et al. 2005, siehe auch Kapitel Ätiologie).

Patienten mit einer Bipolaren Störung sind durch ihre Krankheitserfahrung und ihre emotionale Instabilität besonders leicht aus der Balance zu bringen, leicht kränkbar und in ihrem Selbstwert verletzt. Ihr Selbstkonzept ist oft instabil und sie orientieren sich bei der Selbsteinschätzung an anderen und fremden, eventuell überfordernden Maßstäben. Entsprechend sind sie für soziale Belastungen, mangelnde Struktur, Unregelmäßigkeiten und Unzuverlässigkeiten anfällig.

Eine weitere Besonderheit in der Behandlung dieser Patientengruppe ergibt sich aus der wechselhaften oder anfangs sogar fehlenden Motivation, psychotherapeutische Hilfe in Anspruch zu nehmen. Hypomanien werden selten als belastend oder bedrohlich, eher positiv und erwünscht bewertet. Manien bzw. Bipolar-I-Störungen werden häufig erst dann als Problem wahrgenommen, wenn die Konsequenzen sehr dramatisch sind (z. B. große Schulden; polizeilich durchgeführte Klinikunterbringung; Arbeitsplatzverlust; Diskussion um gerichtlich bestimmte Betreuung).

Bipolare Störungen bedeuten eine besondere Belastung nicht nur für die Patienten selbst, sondern auch für alle unmittelbar Beteiligten, insbesondere die mit ihnen zusammenlebenden Angehörigen (eigene Familie, Partner, Schwiegerfamilie, Kinder usw.). Hilfestellungen und Einbezug von Angehörigen in die Behandlung haben sich als günstig für den Behandlungserfolg, die Rückfallprophylaxe und damit den Krankheitsverlauf erwiesen (siehe auch Kapitel Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe).

Aus dem Gesagten wird klar, dass beide Professionen, Psychotherapeuten und Ärzte, über die Notwendigkeit, Zielsetzung und den Ablauf der jeweils begleitenden Therapien informiert sein und eine hohe Bereitschaft zur multiprofessionellen Zusammenarbeit aufbringen müssen.

Psychotherapie Bipolarer Störungen kann zu verschiedenen Zeitpunkten mit unterschiedlichen Zielsetzungen beginnen. Häufig zielt sie darauf ab, den gebesserten bzw. remittierten (euthymen) Zustand zu erhalten, somit neue Krankheitsepisoden zu verhindern und setzt somit nach Abklingen einer akuten depressiven bzw. (hypo-)manischen Episode ein. Doch viele Patienten (insbesondere mit einer Bipolar II Störung) suchen vor allem im Rahmen einer akuten depressiven Phase um psychotherapeutische Hilfe nach. Psychotherapie zielt hierbei auf die Überwindung der Depression und die Besserung der depressiven Symptomatik. Psychotherapie in (hypo-)manischen Phasen ist meist erfolgreicher, wenn bereits vorher eine stabile Vertrauensbasis in der Psychotherapie geschaffen werden konnte. Im Rahmen einer oft teil- bzw. vollstationären Behandlung trägt Psychotherapie gerade bei (hypo-)manischen Episoden wesentlich zur Deeskalierung und Symptomreduktion bei. Angehörige fragen oft auch in manischen Phasen nach Hilfe. Hier kann Psychotherapie zunächst für Entlastung sorgen, um dann den Weg zur akuten psychiatrischen Behandlung und späteren (ambulanten) Psychotherapie zu bahnen.

Einerseits scheinen Patienten mit einer Bipolaren Störung am meisten von einer Psychotherapie profitieren, wenn sie sich in einem zumindest teilremittierten Zustand befinden (siehe Subkapitel Phasenprophylaxe). Andererseits zeigen Erfahrungen auch, dass es möglich ist, während einer bereits laufenden (ambulanten) Psychotherapie auftretende depressive und (hypo-)manische Symptome erfolgreich zu lindern bzw. zu behandeln und möglicherweise notwendige stationäre

©DGBS und DGPPN 2012

Aufenthalte zu verkürzen (siehe auch Subkapitel Behandlung der Depression und der Manie). Hinzu kommt, dass das Auftreten akuter Symptome erlaubt, das in der Psychotherapie Erlernte und Erarbeitete anzuwenden und gemeinsam in der Therapie die Erfahrungen damit zu besprechen und zu evaluieren.

Um das Ziel der Verhinderung von Rückfällen und Rezidiven zu erreichen, sollten Betroffene im eigenen Interesse lernen, ihr eigenes Verhalten, Denken und Fühlen besser zu beobachten und bei Veränderungen in Richtung (hypo-)manischer oder depressiver Zustände angemessen und flexibel zu reagieren. Das Neulernen und die Verbesserung der Adaptionsfähigkeit erfordert Zeit und sollte nicht massiert in einem kurzen Zeitraum erfolgen. Günstiger ist es nach anfänglichen wöchentlichen Kontakten (in Krisen sogar mehrmals wöchentlich), die Psychotherapiekontakte über mehrere Monate, über ein Jahr oder sogar auf mehrere Jahre zu verteilen.

Psychotherapie mit bipolaren Patienten im ambulanten Rahmen erfolgt meist als *Individualtherapie*, wobei auch *Gruppentherapien* angeboten werden. In Gruppen besteht die Chance des wechselseitigen Lernens, der Verbesserung der Selbstwahrnehmung durch Rückmeldungen, der sozialen Unterstützung, des Kontaktaufbaus und der Überleitung in Selbsthilfegruppen. Vorteile des Gruppensettings sind außerdem, dass die Patienten untereinander Hilfen, Hilfsangebote und krankheitsbezogene Informationen besser annehmen, sich bezüglich der Erlebnisse während depressiven und manischen Episoden austauschen können und dass sie erfahren, mit der Erkrankung nicht allein da zu stehen.

Auf der anderen Seite gibt es Patienten, die eine Gruppentherapie und den dort stattfindenden Austausch als belastend empfinden und eine individuelle Klärung ganz persönlicher Erfahrungen bevorzugen. Im ambulanten Rahmen ist zudem die Verwirklichung einer Gruppentherapie oft mit zahlreichen, v. a. organisatorischen Schwierigkeiten verbunden. Zum Beispiel kann es sich organisatorisch äußerst schwierig gestalten, in ländlichen Gegenden störungsspezifische Gruppentherapien anzubieten. In der Familien- oder Paartherapie werden Angehörige, Partner, oder die Familie direkt und über den gesamten Therapieverlauf oder für eine umrissene Anzahl von Sitzungen einbezogen. Auch die separate Durchführung von eigenen Angehörigengruppen erweist sich in vielen Fällen als entlastend. Die Entscheidung für ein bestimmtes Einzel-, Gruppen- oder Familiensetting sollte vor allem die Prioritäten der Teilnehmer berücksichtigen, da die jeweiligen Vor- und Nachteile individuell sehr unterschiedlich beurteilt werden.

Angesichts des Fehlens von kontrollierten Studien zum Vergleich des Therapiesettings, also Einzel- versus Gruppenpsychotherapie bei Bipolaren Störungen, sind evidenzbasierte Aussagen dazu nicht möglich.

5.1.2.2.2 Psychotherapie in Deutschland

Als sogenannte „Richtlinienverfahren“, sprich psychotherapeutische Verfahren, die von der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) finanziert werden, stehen den Patienten in Deutschland die Verhaltenstherapie, die tiefenpsychologisch fundierte und analytische Psychotherapie zur Verfügung.

Unter dem Begriff Verhaltenstherapie oder Kognitiver Verhaltenstherapie werden verschiedene *kognitive* und *behaviorale Therapieansätze* zusammengefasst. Gemeinsam ist ihnen der Grundgedanke, dass es entscheidend ist, am konkreten Verhalten und der Art und Weise, wie Individuen sich, ihre Umwelt und ihre Zukunft wahrnehmen und interpretieren, anzusetzen, um therapeutisch Veränderungen zu erzielen. In der klinischen Praxis werden eher verhaltensbezogene und eher kognitive Therapiebausteine inzwischen meistens integrativ eingesetzt (s. u. im Hinblick auf Bipolare Störungen)

Psychodynamische Verfahren, wie beispielsweise die Richtlinienverfahren analytische und tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie, finden auch bei Patienten mit Bipolaren Störungen

©DGBS und DGPPN 2012

Anwendung. Ziele sind die Bearbeitung dysfunktionaler Beziehungsmuster, unbewusster Konflikte und die Verbesserung struktureller Defizite im Rahmen einer Halt gewährenden therapeutischen Beziehung. In Abhängigkeit von der Symptomatik und unter Berücksichtigung der Krankheitsphasen soll die Möglichkeit einer therapeutischen Ich-Spaltung geschaffen werden, was den Patienten in die Lage versetzen soll, sein Erleben und seine Handlungen zu reflektieren. Zielsetzung ist die Verbesserung der Selbststeuerung. Diese Ansätze werden häufig durch psychoedukative Elemente ergänzt. Leider muss ein Mangel an kontrollierten, randomisierten Studien für einen Wirksamkeitsnachweisen im Bereich Bipolarer Störungen konstatiert werden (Böker et al. 2002). Bislang liegen lediglich Fallstudien für psychodynamische Einzel- und wenige unkontrollierte Studien für Gruppentherapie bei Bipolaren Störungen vor (Abbass, 2002; Jones 2004; Gonzalez et al. 2007; Fonagy et al. 2005; für eine Übersicht über psychoanalytische Therapieansätze bei Bipolaren Störungen siehe auch Etzersdorfer und Schell 2002 und 2006).

Andere Verfahren wie z. B. die Interpersonelle Psychotherapie oder die Gesprächspsychotherapie (GT) werden von den Gesetzlichen Krankenkassen nicht erstattet. Eine Form der Interpersonellen Psychotherapie, die als Adaption für Bipolare Störungen entwickelt und evaluiert wurde, wird im weiteren Text etwas genauer vorgestellt (s. u.). Elemente der GT werden in vielen Psychotherapien integriert, weil sie den Aufbau einer sicheren und vertrauensvollen therapeutischen Beziehung sehr begünstigen. Deswegen soll ihr Ansatz kurz charakterisiert werden. Was die GT betrifft, so konzentriert sie sich auch bei der Behandlung von Patienten mit Bipolaren Störungen vor allem auf den Aspekt des verletzten Selbstwerts und auf die Auswirkungen einer übermäßigen Orientierung der Patienten an fremden Maßstäben. Die Patienten werden in der Therapie darin unterstützt, ihre Gefühle und bisher ängstigende und bedrohliche Erfahrungen möglichst unverzerrt wahrzunehmen und in ihr Selbstkonzept zu integrieren. Die GT geht davon aus, dass Patienten dazu in der Lage sind, wenn sie sich vom Therapeuten empathisch verstanden und bedingungslos akzeptiert fühlen. Deshalb hat eine therapeutische Beziehung, in der sich der Patient sicher und aufgehoben fühlen kann, in der Gesprächspsychotherapie einen ganz besonderen Stellenwert. Der Wissenschaftliche Beirat PsychThG hat den wissenschaftlichen Nachweis der Wirksamkeit der Gesprächspsychotherapie unter anderem für den Bereich der affektiven Störungen festgestellt.

5.1.2.2.3 Formen evidenzbasierter Psychotherapie von Patienten mit bipolaren Störungen

Die zurzeit am besten bewährten und evaluierten Psychotherapien in der Rezidivprophylaxe bipolar Störungen sind die Psychoedukative Therapie (Colom und Vieta, 2006), die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT, Meyer und Hautzinger 2004b), die familienfokussierte Therapie (FFT, Miklowitz and Goldstein 1997) und die Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie (IPSRT, Frank 2005). In Kliniken bzw. Institutsambulanzen werden immer häufiger spezifische und vereinfachte Psychoedukationsangebote implementiert, die den Patienten neben einer Psychoedukation bestenfalls einen ersten Einblick in die Psychotherapie bieten, dadurch jedoch zu einer weiterführenden Therapie oder aktiven Teilnahme in einer Selbsthilfegruppe motivieren.

5.1.2.2.3.1 Psychoedukation: einfache Psychoedukation und ausführliche und interaktive Psychoedukation

Psychoedukation bedeutet Information und Aufklärung der Betroffenen und ihrer Angehörigen über ihre Erkrankung, deren Ursachen, Verlauf und Behandlungsmöglichkeiten. Psychoedukative Elemente finden sich inzwischen in den meisten psychotherapeutischen Angeboten und Settings.

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Grundsätzliches5 Obwohl entsprechende qualitativ hochwertige Studien fehlen, spricht die klinische Erfahrung und Rückmeldung von Betroffenen dafür, Psychoedukationsgruppen problem- oder störungsspezifisch durchzuführen. Eine Vermischung von Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen wird nicht empfohlen.	**Statement**

Unter „einfacher Psychoedukation“ verstehen wir jegliche zeitlich umrissene und im Idealfall individualisierte Aufklärung und Information der Betroffenen und Angehörigen im Einzel- oder Gruppensetting (meistens mit weniger als 10 thematisch abgrenzbaren Sitzungen), die ggf. auch von nicht-ärztlichen oder nicht-psychologischen Fachkräften durchgeführt werden.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Grundsätzliches6 Auch wenn es keine klaren Wirksamkeitsnachweise gibt, sollte die einfache Psychoedukation das Minimum sein, das in jeder ärztlichen, psychologischen oder psychosozialen Behandlung mit Patienten mit Bipolaren Störungen durchgeführt wird.	**Statement**

Ausführliche und interaktive Psychoedukation geht über diese einfache (da inhaltlich, interaktionell und zeitlich begrenzte) Psychoedukation hinaus. Die ausführliche und interaktive Psychoedukation wurde von Colom und Vieta (2006) vorgestellt und in verschiedenen kontrollierten Studien erfolgreich eingesetzt. Auch das von Frank et al. 2005 untersuchte sog. „Intensive Clinical Management“ deckt sich weitgehend mit der ausführlichen und interaktiven Psychoedukation. Der Interaktionsstil und das therapeutische Verhalten sind geprägt durch die Vermeidung eines belehrenden, vortragsähnlichen Stils, die Schaffung einer vertrauensvollen Atmosphäre und Beziehung, das Anknüpfen an die bisherigen krankheitsbezogenen Erfahrungen des Patienten, die Herausarbeiten eines psychobiologischen Krankheitsmodells anhand der biographischen und anamnestischen Informationen, der Herausarbeitung und Bearbeitung von individuellen Problemen und Schwierigkeiten, durch Geduld und die Bereitschaft zu Redundanzen bzw. Wiederholungen.

Typische Maßnahmen und Inhalte der ausführlichen und interaktiven Psychoedukation sind:

- Informationen zur Bipolaren Störung, zu deren Symptomatik und Verlauf, den möglichen Ursachen und zur Bedeutung der zuverlässigen Einnahme von Psychopharmaka, insbesondere der Phasenprophylaktika;
- die Anleitung zur Selbstbeobachtung von Stimmung, Aktivitäten, Alltagsereignissen, Schlaf-Wach-Rhythmus, um daraus den Zusammenhang von Stimmungsschwankungen und eigenem Verhalten, Medikamentencompliance, sozialem Leben und Schlaf-Wach-Verhalten aufzuzeigen;
- Förderung einer für das ausgeglichene, normale Befinden günstige Alltagsstruktur;
- die Reduktion von Belastungen;
- das Erkennen von Frühsymptomen und Warnzeichen sowie die Sammlung persönlich hilfreicher und machbarer Maßnahmen, um bei Krisen und Frühsymptomen gegensteuernde Maßnahmen zu ergreifen und die Eskalation in eine depressive bzw. manische Phase zu verhindern. Dabei werden Selbstbeobachtungsprotokolle, Schaubilder und Materialen eingesetzt.

©DGBS und DGPPN 2012

5.1.2.2.3.2 Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

Inzwischen liegen mehrere Manuale zur Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) bei Bipolaren Störungen vor. Sie weichen nur in Details und der Betonungen einzelner Aspekte voneinander ab. Das kognitiv-verhaltenstherapeutische Programm von Meyer und Hautzinger 2004a stellt eine an deutsche Verhältnisse angepasste Version des von Basco und Rush 1996 vorgestellten Konzepts dar. Das Programm umfasst 20 individuelle Sitzungen, die zunächst über drei Monate wöchentlich, dann zweiwöchentlich und schließlich monatlich angeboten werden.

Ähnlich wie die anderen psychotherapeutischen Verfahren zur Behandlung von Bipolaren Störungen gliedert sich die KVT in vier Phasen:

- Durch die gemeinsame Erarbeitung und Vermittlung eines konsensuellen Wissenstandes, bei dem der Bezug zur individuellen Biographie heraus gearbeitet wird, sollen dysfunktionale und irrationale Vorstellungen von der eigenen Erkrankung modifiziert und ein biopsychosoziales Krankheitsverständnis gefördert werden. Dies stellt die Basis für einen verantwortungsbewussten Umgang mit der Erkrankung und für die aktive Mitarbeit in der pharmakologischen wie psychotherapeutischen Behandlung dar.
- Das selbständige Erkennen von potentiellen Prodromalsymptomen und Auslösern für erneute depressive und manische Phasen, die Differenzierungsfähigkeit zwischen normalen Stimmungsschwankungen und Krankheitssymptomen, ist entscheidend, um adäquat mit entsprechenden Warnsymptomen umgehen zu können. Mit Hilfe der bei der Bedingungsanalyse identifizierten Auslöser affektiver Symptome und den individuellen Prodromalsymptomen werden konkrete Bewältigungsfertigkeiten aufgebaut. Ein therapiebegleitendes Tagebuch dient sowohl der Informationssammlung als auch der Selbstbeobachtung. Im therapeutischen Rahmen eignet sich ein solches Stimmungstagebuch dazu, sich gemeinsam mit dem Patienten bzw. der Patientin einen Überblick über den aktuellen Zustand zu verschaffen und entsprechende Rückmeldungen zu geben.
- Der Umgang mit individuellen Kognitionen und Verhaltensweisen, die im Rahmen von depressiven und manischen Episoden auftreten, steht im Zentrum der dritten Behandlungsphase. Die Unterbrechung der Gedanken-Gefühle-Verhaltens-Teufelskreise wird als eine Möglichkeit erachtet, ein Aufschaukeln (hypo-)manischer oder depressiver Symptome zu verhindern. In dieser Phase können verschiedene Techniken zum Einsatz kommen, wobei es sowohl um die Bearbeitung dysfunktionaler Kognitionen als auch um balancierte Alltagsstruktur und Lebensrhythmus gehen kann.
- Neben dem Erstellen eines Krisen- und Notfallplans, geht es in der Schlussphase um die Bearbeitung individueller Probleme und interpersoneller Konflikte, um darüber das Belastungsniveau zu reduzieren. Hierbei können auch Fertigkeiten- und Kommunikationsübungen zum Einsatz kommen.

5.1.2.2.3.3 Familienfokussierte Therapie (FFT)

Die familienfokussierte Therapie (FFT) nach Miklowitz und Goldstein 1997 beinhaltet eine kognitiv-verhaltenstherapeutisch orientierte Familientherapie. Das Besondere an diesem Programm ist, dass es von Anfang an die Integration der Familie, der Partner oder anderer zentraler Bezugspersonen vorsieht und sich primär an junge Erkrankte richtet.

Die FFT sieht 21 Sitzungen vor und umfasst neben einem psychoedukativen Teil ein Training von Kommunikations- und Problemlösefertigkeiten aller Beteiligten. Miklowitz and Goldstein 1997 empfehlen die Sitzungen mit 2 Therapeuten in der häuslichen Umgebung der Betroffenen mit ihren Angehörigen abzuhalten, um so die Beteiligung der gesamten Familie zu erlauben und den Transfer in den Alltag zu erleichtern.

Im ersten Behandlungsmodul (Psychoedukation) ist es das Ziel, dysfunktionale Vorstellungen aller Familienmitglieder über die Störung abzubauen und dadurch eine Basis für das Kommunikations-

©DGBS und DGPPN 2012

und Problemlösetraining zu schaffen. Die Familie soll das Gefühl bekommen, dass sie eine gewisse Kontrolle über die Situation hat und auf potentiell schwierige Situationen in der Zukunft durch das Erlernen bestimmter Strategien vorbereitet ist. Außerdem wird ein Rückfallpräventionsplan anhand der identifizierten Prodromalsymptome erarbeitet und geklärt, welche Rolle jedes einzelne Mitglied in der Familie einnehmen kann, wenn sich Frühwarnsignale andeuten. In den folgenden Sitzungen steht das Erlernen kommunikativer Fertigkeiten, wie z. B. das Ausdrücken positiver Gefühle, Feedback geben und aktives Zuhören im Zentrum. Die verbleibenden Sitzungen dienen primär dem Umgang mit auftretenden Problemen. Neben dem allgemeinen Problemlöseansatz werden die Angehörigen in den Prozess integriert und die Problemlösung wird von allen Beteiligten getragen.

5.1.2.2.3.4 Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie (IPSRT)

Die Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie (IPSRT) ist eine strukturierte und manualgeleitete Einzelintervention (Frank 2005, Frank et al. 2005). Sie stellt eine Erweiterung und Modifikation der Interpersonellen Psychotherapie für unipolare Depressionen Schramm 1998 dar. Die IPSRT versucht über drei Mechanismen eine Phasenprophylaxe und ein Symptommanagement zu erreichen: Erstens durch einen verantwortungsbewussten Umgang mit Medikamenten, zweitens durch eine Stabilisierung der sozialen Rhythmen bzw. eine Erhöhung der Regelmäßigkeit des täglichen Lebensführung (z. B. Tagesstruktur, Schlaf-Wach-Rhythmus, soziale Stimulation) und drittens durch eine Reduktion interpersoneller Schwierigkeiten.

Die IPSRT besteht aus vier Phasen:

- Die *Initialphase*, die auch direkt im Anschluss an eine akute Episode einsetzen kann, umfasst vier Sitzungen. Die wöchentlich stattfindenden Sitzungen dienen dazu, die Krankheitsgeschichte unter besonderer Berücksichtigung von Veränderungen oder Unterbrechungen der alltäglichen Routine sowie interpersonellen Aspekten zu erfassen, die Betroffenen über die Erkrankung aufzuklären, die wichtigsten Problembereiche (Trauer über Verluste, zwischenmenschliche Konflikte, Rollenwechsel oder interpersonelle Defizite) zu identifizieren und der Einführung eines Selbstbeobachtungsinstruments zur Erfassung des sozialen Rhythmus („Social Rhythm Metric"). Ziel der „Social Rhythm Metric" ist, den alltäglichen Lebensrhythmus zu erfassen, um dann später darauf aufbauend entsprechende Interventionen abzuleiten.
- In der *zweiten Phase*, geht es um Symptommanagement und interpersonelle Problembereiche. Bei der Entwicklung des Symptommanagements liegt der Fokus auf einer Stabilisierung des Alltags (z. B. Schlafenszeiten, Arbeitszeiten etc.), Identifikation von Unterbrechungen des alltäglichen Rhythmus (z. B. Ausmaß sozialer Stimulation, Arbeitsanhäufung) sowie Aufrechterhalten einer Balance. Bei der Bearbeitung des interpersonellen Problembereichs kommen unterschiedliche Interventionen (z. B. Rollenwechsel, Problemlösen, Kommunikation) zur Anwendung.
- In der *dritten Therapiephase* stehen Stabilisierung und Stärkung der Selbstwirksamkeitsüberzeugungen im Fokus, sowie die selbständige Anwendung des Erlernten außerhalb des Therapierahmens.
- Die *Schlussphase* befasst sich mit der Planung für die Zukunft, Krisen und Notfällen. Es werden monatliche oder vierteljährliche Auffrischsitzungen vereinbart, die sich über mehrere Jahre erstrecken können.

5.1.2.2.4 Gemeinsamkeiten und verfahrensübergreifende Wirkfaktoren von Psychotherapie

Die Qualität der therapeutischen Beziehung bzw. des Arbeitsbündnisses von Patient und Therapeut trägt signifikant zur Erklärung positiver Therapieeffekte bei und gilt als einer der wichtigsten, unspezifischen Behandlungsfaktoren (Narcoss 2002; Orlinsky et al. 2004). Der zentrale Befund einer systematischen Übersicht (Churchill et al. 2001) war, dass der Effekt von Psychotherapie zu einem beträchtlichen Teil auf nicht für das jeweilige Psychotherapieverfahren

©DGBS und DGPPN 2012

spezifische Faktoren, sondern auf die therapeutische Beziehung zurückzuführen war. Insofern können auch andere als die erwähnten Psychotherapien möglicherweise hilfreich sein, doch liegen dazu keine Untersuchungen unter Einschluss von Patienten mit einer Bipolaren Störung vor.

Dabei ist es von entscheidender Bedeutung, dass das Team der Behandler die Beziehung zum Patienten möglichst phasenübergreifend hält und gestaltet.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Grundsätzliches7 Eine phasenübergreifende tragfähige therapeutische Beziehung trägt wesentlich zum Behandlungserfolg in der Akut- und prophylaktischen Therapie bei.	**Statement**

Überhaupt scheinen verfahrensübergreifende, sogenannte „unspezifische“ Faktoren eine sehr wichtige Rolle für die Wirksamkeit von Psychotherapie zu spielen, die zum Teil über die Rolle verfahrensspezifischer Techniken hinausgehen. Neben der therapeutischen Beziehung sind vor allem folgende Wirkfaktoren empirisch gut belegt (Grawe 2005; Lambert and Ogles 2004):

- *Ressourcenaktivierung:* Individuelle Merkmale und Eigenschaften, die Patienten in die Therapie einbringen, werden als positive Ressourcen für das therapeutische Vorgehen genutzt. Psychotherapie nutzt also zur Problembewältigung vorhandene motivationale Bereitschaften und Fähigkeiten der Patienten.
- *Problemaktualisierung:* Schwierigkeiten, die in der Therapie verändert werden sollen, werden durch psychotherapeutische Interventionen dem Patienten unmittelbar erfahrbar gemacht. Z. B. werden reale Situationen aufgesucht oder hergestellt (Verhaltenstherapie), Personen in die Therapie einbezogen, die an den Problemen beteiligt sind (u. a. Familien-, Paartherapie), oder die therapeutische Beziehung und die in ihr auftretenden Konflikte und Gefühle genutzt (psychodynamische/psychoanalytische Therapie und Gesprächspsychotherapie).
- *Problembewältigung:* Patienten werden im Rahmen von Psychotherapie mit bewährten problemspezifischen Maßnahmen oder konfliktorientierten Beziehungsangeboten aktiv handelnd oder emotional verstehend darin unterstützt, positive Bewältigungserfahrungen im Umgang mit ihren Problemen im Sinne einer korrigierenden emotionalen Erfahrung zu machen.
- *Motivationale Klärung:* Therapien fördern mit geeigneten Maßnahmen das Ziel, dass Patienten Einsichten in ihr konflikthaftes Erleben und Verhalten gewinnen (z. B. Förderung von Introspektion und Selbstreflektionsfähigkeit, Konfrontation mit und Deutung von Abwehrmechanismen, Hinweis auf und Veränderung von dysfunktionalen Kognitionen und Beziehungsmustern).

Die evidenzbasierten Psychotherapien sind in den Behandlungszielen, den Behandlungsvorschlägen, den Behandlungsphasen und den eingesetzten Materialien und (Interventions-) Methoden nahezu identisch, wenngleich die Zielgruppen und der Therapierahmen (z. B. richtet sich FFT vor allem an jüngere Patienten, die noch im Familienrahmen leben) oder die theoretischen Behandlungsgrundlagen sich unterscheiden (z. B. IPSRT nutzt eine eher interpersonellen theoretischen Ansatz als Begründung für die Behandlung, während KVT kognitive Aspekte wie Bewertungen und Schemata in den Vordergrund stellt).

©DGBS und DGPPN 2012

Alle bislang untersuchten Psychotherapien mit bipolaren Patienten, sei es als Einzel-, Paar-, Gruppen- oder Familientherapie enthalten folgende Inhalte und Interventionen:

- Psychoedukation, Krankheits- und Medikamenteninformation
- Selbstbeobachtung und Erkennen des Zusammenhangs von Befindensschwankungen, Erlebensveränderungen, Verhalten, Denken und Ereignissen
- Hilfen zur Unterscheidung von ‚Normalbefinden' und gestörtem Erleben,
- Wissen und Erkennen von Warnzeichen für affektive Episoden und Rückschläge
- Erlernen von Kompetenzen zur Selbststeuerung von Stimmungsschwankungen
- Stabilisierung des Lebensrhythmus, Ausgleich und Balance von Anforderungen und Entlastung, geregelter und gleichmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus, Vermeidung von Drogen und extremen Belastungen
- Klärung von zwischenmenschlichen Konflikten, Erwerb von interpersonellen Fertigkeiten mit dem Angebot des Einbezugs von Angehörigen, Familie und Partner,
- Steuerung, Überprüfung und Veränderung von Einstellungen, Annahmen und automatisch ablaufenden Gedanken
- Vorbereitung auf Krisen und Notfallplanung.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Grundsätzliches8 Effiziente Psychotherapie bei Bipolaren Störungen umfasst zumindest: • Psychoedukation • Selbstbeobachtung von Stimmungsveränderungen, Ereignissen, Verhalten und Denken • Reflexion von Erwartungen und Maßstäben • Förderung von Kompetenzen zum Selbstmanagement von Stimmungsschwankungen und Frühwarnzeichen • Normalisierung und Stabilisierung von Schlaf-Wach- und sozialem Lebensrhythmus • Stressmanagement • Aktivitätenmanagement • Steigerung der Selbstwirksamkeitsüberzeugung • Einbezug der Angehörigen • Vorbereitung auf Krisen und Notfälle (Rückfälle).	**Statement**

Effiziente Psychotherapie bei Bipolaren Störungen umfasst – wie oben ausgeführt – etliche Bereiche und erfolgt meistens phasenübergreifend, sprich fokussiert je nach Zustand der Betroffenen eher auf aktuelle affektive und assoziierte Symptome und deren Bewältigung oder eher auf die rezidivprophylaktischen Aspekte wie z. B. Identifikation von Frühwarnsymptomen, Erarbeitung von Strategien für zukünftige Krisen etc. Dies impliziert, dass die Behandlungsfrequenz und -dauer sehr variabel sein kann. Es kann sich je nach Bedarf um wöchentliche Sitzungen handeln, oder auch um häufigere und dafür kürzere Termine in Krisenzeiten (z. B. beim Auftreten manischer Symptome). Oft empfiehlt sich zu Beginn ein engerer und regelmäßigerer wöchentlicher Kontakt, der je nach Bedarf und Absprache mit den Betroffenen dann in größere zeitliche Abstände (z. B. 14-tägig) übergehen kann. Im Idealfall sollten Auffrischungssitzungen, sog. Booster-Sessions, angeboten werden. Eine solche längerfristige Anbindung an die jeweiligen Therapeuten erleichtert das gemeinsame Erkennen und Umgehen mit erneut auftretenden Symptomen oder anderen Problemen.

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Grundsätzliches9 Die Dauer und Frequenz psychotherapeutischer Behandlungen Bipolarer Störungen muss sich am aktuellen Zustand und den Bedürfnissen der Betroffenen sowie den Zielen der Behandlung orientieren.	**Statement**

Wenn in den folgenden Subkapiteln meist nur von „Psychotherapie“ gesprochen wird, dann sind Interventionen gemeint, die diese Elemente enthalten. Bei einzelnen Empfehlungen wird jedoch insbesondere auf die empirisch überprüften Verfahren, also KVT, FFT, ausführliche und interaktive Gruppenpsychoedukation oder IPSRT, eingegangen.

5.1.2.3 Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren

5.1.2.3.1 Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) ist ein nichtpharmakologisches biologisches Behandlungsverfahren, dessen Wirksamkeit auch bei Bipolaren Störungen belegt werden konnte. Bei der EKT werden gezielt generalisierte cerebrale Krampfanfälle durch uni- oder bilaterale elektrische Stimulation ausgelöst. Eine Behandlungsserie umfasst dabei meist 6-12 Behandlungen. Es ist obligatorisch, die Behandlung unter kontrollierten Bedingungen in Allgemeinanästhesie und bei Muskelrelaxation durchzuführen. Abweichungen von diesem Vorgehen sind obsolet.

Vor Durchführung einer EKT sind sicherheitsrelevante somatische und psychiatrische Voruntersuchungen sowie das informierte Einverständnis des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters obligatorisch. Im Hinblick auf die z. T. noch kritische Bewertung der EKT ist darüber hinaus ein Konsens mit den Angehörigen, bzw. den engen Bezugspersonen des Patienten wünschenswert, um den Patienten eine möglichst hohe Sicherheit zu bieten.

Die Ansprechraten sind bei der EKT oft deutlich höher als bei pharmakotherapeutischen Interventionen. Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung sind durch umfangreiche Modifikationen der Stimulationstechnik, sowie durch die umfassenden Fortschritte der Anästhesiologie in den letzten Jahren stetig verbessert worden. Trotzdem können vor allem kurzzeitige reversible Störungen, insbesondere des Kurzzeitgedächtnisses, auftreten. Eine speziell bei der Behandlung von Depressionen im Rahmen einer Bipolaren Störung mögliche unerwünschte Wirkung ist die Induktion einer kurzfristigen hypomanen oder manischen Phase. Diese kann bei Durchführung einer EKT ähnlich wie bei stark wirksamen antidepressiven Pharmakotherapien auftreten. Vital bedrohliche Zwischenfälle sind extrem selten und das Risiko hierfür entspricht dem Narkoserisiko (1:25.000 – 1:50.000).

Nach erfolgreicher Akuttherapie ist meist neben der obligatorischen psychotherapeutischen Betreuung eine pharmakologische Rezidivprophylaxe erforderlich, um frühzeitige Erkrankungsrezidive zu verhindern. Bei erneuter Verschlechterung trotz Erhaltungstherapie kann u.U. auch eine Erhaltungs-EKT durchgeführt werden. Für spezifische Empfehlungen siehe entsprechende Subkapitel.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Grundsätzliches10 Neben der obligaten Aufklärung und Einwilligung der Patienten oder des gesetzlichen Vertreters zur EKT sollen, im Falle des Einverständnisses der Patienten, Angehörige ebenfalls hinzugezogen werden, ein gemeinsamer Konsens ist anzustreben.	**KKP**

©DGBS und DGPPN 2012

5.1.2.3.2 Neue Hirnstimulationsverfahren

In den letzten 20 Jahren wurden verschiedene invasive und nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren entwickelt, die ganz neue Möglichkeiten für die neurowissenschaftliche Grundlagenforschung und therapeutische Anwendungen eröffnen. Dementsprechend wurden diese Verfahren auch in der Psychiatrie als wirkliche Innovation aufgegriffen und werden gegenwärtig bezüglich einer therapeutischen Anwendung bei verschiedenen psychischen Erkrankungen, u. a. unipolaren Depressionen und bipolaren Erkrankungen untersucht. Zu unterscheiden sind dabei invasive Stimulationsverfahren mit implantierten Elektroden und mehr oder weniger kontinuierlicher Stimulation, nämlich die Vagusnervstimulation (VNS) und die tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation, DBS). Dem stehen die nicht-invasiven transkraniellen Hirnstimulationsverfahren gegenüber, in erster Linie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), aber auch die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) und die Magnetkonvulsionstherapie (MKT). Im Folgenden soll auf die rTMS und die VNS näher eingegangen werden, da nur für diese beiden Verfahren Daten bei bipolaren Erkrankungen vorliegen.

5.1.2.3.2.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Die rTMS ist ein mittlerweile in der neurophysiologischen Forschung gut etabliertes Verfahren zur fokalen Stimulation des menschlichen Kortex und beruht auf dem Prinzip einer elektromagnetisch vermittelten Stimulation kortikaler Neuronen. Mittels einer Stimulationsspule, um die sich durch einen Stromfluss in der Spule ein Magnetfeld von bis zu zwei Tesla für Millisekunden aufbaut, können Neuronen im Kortex depolarisiert werden. Am Motorkortex wird durch einen solchen Stimulus ein peripher ableitbares motorisch evoziertes Potential bzw. eine sichtbare Muskelantwort hervorgerufen. Durch eine wiederholte und rhythmische Stimulation mit bestimmten Frequenzen und Stimulationsmustern ist es darüber hinaus möglich, auch nicht-motorische Kortexareale funktionell zu modulieren. Für therapeutische Anwendungen werden in der Regel solche rTMS Sequenzen täglich und über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen.

Am besten untersucht ist die therapeutische rTMS in der Behandlung depressiver Erkrankungen. Primärer Stimulationsort ist hier der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC). Der DLPFC wird für die rTMS als Zugangsregion zu verschiedenen kortiko-subkortikalen Netzwerken angesehen, die u. a. für bestimmte kognitive Funktionen, die Entstehung und Regulation von Emotionen und pathophysiologische Veränderungen bei Depressionen wesentlich sind. Mittlerweile liegen über 40 kleine placebokontrollierte Studien bei zumeist unipolaren Depressionen vor, die auch nach Meta-Analysen in der Summe eine signifikante Überlegenheit einer Verum- im Vergleich zu einer Placebostimulation ergaben (Übersicht bei: Padberg and George 2009; Herrmann and Ebmeier 2006). Überwiegend wurde dabei der linke DLPFC mit hochfrequenter rTMS (5–20 Hz) stimuliert, einige positive Studien liegen jedoch auch zur niederfrequenten rTMS (1 Hz) des rechten DLPFC vor. Die Stimulationsintensitäten lagen in den Studien der letzten Jahre im Bereich oder etwas oberhalb der sog. Motorschwelle als individueller Messgröße. Zwei große randomisierte Multicenterstudien O'Reardon et al. 2007und George et al. 2010, in den eine 10 Hz rTMS des linken DLPFC untersucht wurde, bestätigen die Ergebnisse der früheren Studien und sprechen für eine gute Verträglichkeit und hohe Sicherheit dieses Ansatzes. Die Datenlage führte mittlerweile dazu, dass die rTMS im Oktober 2008 von der U.S. Food and Drug Administration zur Behandlung von depressiven Episoden zugelassen wurde, die auf eine erste Behandlung mit einem Antidepressivum nicht angesprochen hatten. Während die Ergebnisse bei unipolaren Depressionen klar für eine Überlegenheit der rTMS im Vergleich zu einer Placebostimulation sprechen, wird die klinische Relevanz der therapeutischen Effekte noch kontrovers diskutiert. Insbesondere sprechen die bisherigen Daten gegen einen Einsatz bei sehr schweren oder gar psychotischen Depressionen und die Wirkstärke der rTMS bei Depressionen erscheint geringer als die der EKT.

©DGBS und DGPPN 2012

Eine Variante der rTMS ist die Magnetkonvulsionstherapie (MKT), bei der mittels höherintenser und -frequenter Stimulationsparameter, die nur mit speziellen Stimulatoren erreicht werden, ein generalisierter cerebraler Krampfanfall ausgelöst wird. Dementsprechend wird die MKT v. a. als Alternative zur EKT gesehen, wobei die MKT möglicherweise aufgrund ihrer höheren Fokalität weniger kognitive Nebenwirkungen besitzt. Während erste Studien antidepressive Effekte nahelegen, fehlen bislang noch Studien zu depressiven Episoden bei bipolaren Erkrankungen.

Die Sicherheit der rTMS wird u. a. nach einem aktuellen Konsensuspapier internationaler TMS-Arbeitsgruppen positiv beurteilt. Insgesamt ist die rTMS nebenwirkungsarm. Häufigere Nebenwirkungen sind unmittelbare Begleiterscheinungen der Stimulation (Reizung von Gesichtsnerven und Muskeln in unmittelbarer Spulenumgebung bis zu Kopfschmerzen). Seltenere Nebenwirkungen sind vorübergehende Kopfschmerzen nach der Stimulation bis zur Auslösung von Migräneattacken, eine vorübergehende Erhöhung der Hörschwelle und vagale Reaktionen auf die z. T. als aversiv empfundene Stimulation. Eine sehr seltene Nebenwirkung stellt ein unter Stimulation auftretender epileptischer Anfall dar, der jedoch unter Einhaltung aktueller Sicherheitskriterien nur noch in Einzelfällen beobachtet wurde (Rossi et al. 2009). Auch psychische Nebenwirkungen (z. B. Switch in ein maniformes Bild und Auftreten psychotischer Symptome) wurden berichtet (Rossi et al. 2009). Die auf der Grundlage von 53 placebokontrollierten Studien ermittelte Switchrate bei Depressionen lag für die rTMS nicht über Placeboniveau (Xia et al. 2008). Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass spezifische Untersuchungen zur Switchrate bei bipolaren Patienten noch fehlen. Für die Durchführung der rTMS gelten die aktuellen Sicherheitskriterien, in denen Sicherheitsgrenzen bezüglich der Stimulationsparameter und Kontraindikationen definiert werden (Rossi et al. 2009). Diese sollten sowohl bei experimentellen als auch bei klinischen Anwendungen beachtet werden.

5.1.2.3.2.2 Vagusnervstimulation (VNS)

Die VNS wurde methodisch für die Epilepsietherapie entwickelt und wurde in den 1990er Jahren zur Behandlung therapieresistenter fokaler Epilepsien zugelassen. Im Rahmen der Untersuchungen bei Epilepsiepatienten wurden positive Effekte der VNS auf die Stimmung der Patienten beobachtet (Elger et al. 2000), die neben theoretischen Überlegungen dazu führten, dass die VNS bezüglich ihrer Wirksamkeit bei depressiven Episoden in einem von der Herstellerfirma initiierten Forschungsprogramm untersucht wurde.

Das Prinzip der VNS beruht auf der peripheren Stimulation des linken Nervus vagus mit Hilfe eines Schrittmachers und implantierter Elektroden, wobei vagale Afferenzen als Zugangsweg zu einem von monoaminergen Kerngebieten aufsteigenden und bis in den Kortex reichenden System angesehen werden, über das sowohl antikonvulsive als auch antidepressive Effekte vermittelt werden könnten. Im Gegensatz zur rTMS handelt es sich bei der VNS nicht um eine kurzzeitige, sondern um eine kontinuierliche Stimulation (z. B. Stimulation für 30 Sekunden alle fünf Minuten über 24 Stunden). Als invasives Verfahren erscheint die VNS im Vergleich zur rTMS weniger gut verträglich und an relevanten Nebenwirkungen wurden Heiserkeit, Husten, Atemnot, Schmerzen im Stimulationsbereich und Parästhesien berichtet.

Nach einer positiven Pilotstudie mit therapieresistenten depressiven Patienten wurde die VNS im Rahmen einer 10-wöchigen, doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Multicenterstudie bei 235 Patienten untersucht. Anschließend erfolgte eine langfristige Weiterbehandlung der Patienten, zu der mittlerweile Ergebnisse über mehrere Jahre vorliegen. In der placebokontrollierten Akutphase zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der VNS- und der Placebogruppe Rush et al. 2005a. Im Verlauf über ein Jahr wurden die Patienten dann weiterbehandelt und die Stimulationsparameter optimiert, wobei auch die Medikation verändert wurde. Als Vergleichsgruppe zu den mit VNS behandelten Patienten wurden Patienten rekrutiert, die eine Routinebehandlung (Treatment als usual - TAU) erhielten. Bei 29,8 %, der mit VNS behandelten Patienten wurde eine klinisch relevante Response gefunden, jedoch nur bei

©DGBS und DGPPN 2012

12,5 % des TAU-Armes. Die Remissionsrate wurde bei 17,1 % der mit VNS behandelten Patienten im Vergleich zu 6,7 % unter TAU angegeben.

Zur Anwendung der VNS bei bipolaren Erkrankungen siehe entsprechende Subkapitel.

5.1.2.3.2.3 Tiefe Hirnstimulation (THS)

Ähnlich wie die anderen neuen Stimulationsverfahren wurde auch die tiefe Hirnstimulation (THS) zunächst in der neurologischen Forschung entwickelt. Das zugrunde liegende Prinzip ist die kontinuierliche Stimulation in tiefer gelegenen Hirnregionen mittels implantierter Stimulationselektroden, die wiederum an einen in die Thoraxwand implantierten Stimulator angeschlossen sind. In der Neurologie ist die THS in der Neurologie zur Behandlung des Morbus Parkinson und des essenziellen Tremors als Therapieoption zugelassen, und es liegen vielversprechende Daten zu therapierefraktären Epilepsien, Dystonien und chronischem Clusterkopfschmerz vor. Ähnlich wie bei der VNS führten die im Rahmen der neurologischen Anwendung beobachteten psychischen Begleiterscheinungen (Induktion von depressiven und hypomanen Zustandsbildern) zu einem zunehmenden Interesse an Anwendungen im psychiatrischen Bereich. Aufgrund der Erfahrungen mit psychochirurgischen Interventionen in bestimmten Hirnregionen einerseits und der zur Pathophysiologie psychischer Erkrankungen vorliegenden Bildgebungsuntersuchungen andererseits sowie der damit verbundenen funktional-anatomischen Konzepte wurden auch bei psychischen Erkrankungen verschiedene spezifische Stimulationsorte gewählt.

Im Spektrum psychischer Erkrankungen wurde die THS seit 1999 zunächst bei therapieresistenten Zwangsstörungen eingesetzt. In den letzten fünf Jahren wurden mehrere Pilotstudien zur Anwendung der THS bei schweren therapieresistenten Depressionen veröffentlicht. In offenen Studien und Kasuistiken wurden verschiedene Stimulationsorte untersucht: Sugenualer Gyrus cinguli (Lozano et al. 2008), die ventrale Capsula interna/das ventrale Striatum (Malone et al. 2009), der Nucleus accumbens (Bewernick et al. 2010) und die laterale Habenula (Sartorius et al. 2010). Die klinischen Effekte waren durchaus beeindruckend, auch wenn aufgrund noch fehlender placebokontrollierter Studien die Wirksamkeit noch nicht abschließend beurteilt werden kann. Bei bipolaren Patienten liegen zur THS bislang keine Studien vor, so dass die THS auch nicht in der Evidenzaufarbeitung berücksichtigt werden konnte.

5.1.2.3.2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation

Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) handelt es sich um ein Anfang 2000 wiederentdecktes Verfahren zur nicht-invasiven Hirnstimulation, das bereits in den 60er und 70er Jahren des letzten Jahrhunderts bezüglich möglicher antidepressiver Effekte untersucht wurde. Im Gegensatz zu den anderen Hirnstimulationsverfahren basiert die tDCS nicht auf Serien von Einzelstimuli, sondern es wird mittels eines einfachen technischen Gerätes ein konstanter schwacher Gleichstrom (1–2 mA) über Elektroden von außen an der Kopfoberfläche angelegt. Dabei handelt es sich um eine unterschwellige Stimulation, die wahrscheinlich nicht Neuronen depolarisiert, aber eine Verschiebung der Ruhemembranpotentiale mit Zu- oder Abnahme der spontanen neuronalen Aktivität führt. Die Positionen von Anode und Kathode bestimmen dabei den Stimulationsort und die Richtung der Effekte. Für die Depressionsbehandlung wird eine besondere Bedeutung der anodalen tDCS über dem linken DLPFC

Zur Anwendung der tDCS bei Depressionen wurden mehrere kontrollierte Pilotstudien durchgeführt, deren zunächst vielversprechende Ergebnisse jedoch bislang nicht repliziert werden konnten (Loo et al. 2010). Wie bei der THS liegen auch hier keine Untersuchungen bei bipolaren Patienten vor, so dass die tDCS in der Evidenzaufbereitung ebenfalls nicht weiter verfolgt wurde.

5.1.2.3.3 Lichttherapie

©DGBS und DGPPN 2012

Bei der Lichttherapie (Phototherapie) wird das weiße Licht einer Leuchtstoffröhre eingesetzt. Patienten sehen hierbei, in der Regel morgens, mit geöffneten unverdeckten Augen bei einem Abstand von 50 bis 80 cm 1 bis 2 mal pro Minute direkt in eine Lichtquelle mit einer Lichtintensität von 2500 bis 10 000 Lux. Die Dauer der Einzelsitzung verringert sich mit höheren Lichtintensitäten und liegt zwischen 30 und 120 Minuten. Die gesamte Behandlungsdauer beträgt in der Regel mehrere Wochen.

Die antidepressive Wirksamkeit einer Lichttherapie (Phototherapie) ist vor allem für die Behandlung depressiver Episoden gut belegt, sofern deren Verlauf einem saisonalen Muster folgt Golden et al. 2005. Bei hierfür typischem Verlauf mit gehäuftem Auftreten depressiver Symptome in den Wintermonaten kann die Lichttherapie unter regelmäßiger längerer Anwendung eine vollständige Remission bewirken, jedoch auch reversible manische und hypomane Zustände bei zugrundeliegender unipolarer Depression hervorrufen. Für depressive Erkrankungen ohne saisonale Abhängigkeit liegen hingegen weniger gesicherte Erkenntnisse vor, auch wenn Metaanalysen für eine gewisse Wirksamkeit sprechen (Tuunainen et al. 2004). Bei bipolaren Patienten gehen manche Autoren eher von einer besseren Wirksamkeit der Lichttherapie als bei unipolar depressiven Patienten aus Colombo et al. 2000, obgleich dies nicht durch Studienergebnisse klar belegt werden kann. Für eine Augmentation antidepressiver Effekte anderer Behandlungsformen durch Lichttherapie gibt es auch bei nicht saisonalen Verlaufsformen Hinweise (Colombo et al. 2000).

Aufgrund der häufigen Rezidive bei Unterbrechen der Lichttherapie in den Wintermonaten sowie der guten Verträglichkeit wird eine Behandlung häufig über die gesamte Dunkelperiode durchgeführt. Es sind derzeit keine absoluten Kontraindikationen für eine Lichttherapie bekannt. Generell sind keine getönten Brillen o.ä. notwendig, da die Lichtquelle durch einen Plastikschirm abgeblendet ist bzw. das Licht zerstreut wird. Allerdings können durch den ungeschützten Blick in die Lichtquelle lichtempfindliche Augen gereizt werden, so dass bei bekanntem Augenleiden oder aktuellen Beschwerden des Sehapparates eine augenärztliche Konsultation empfohlen wird. Ebenso muss eine erhöhte Photosensibilität, wie sie durch entsprechende Medikamente oder Naturprodukte ausgelöst werden kann, bei der Kombination mit anderen Therapieverfahren berücksichtigt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen einer Lichttherapie in klinischen Studien sind überanstrengte Augen, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Agitation oder Übelkeit, Sedierung oder sehr selten hypomanische oder manische Symptome (vgl. DGPPN 2009).

5.1.2.3.4 Dunkeltherapie

„Dunkeltherapie“ stellt gewissermaßen das Gegenstück von Lichttherapie dar. Der Schlaf-Wach- bzw. Hell-Dunkel-Rhythmus soll durch das verlängerte Aufhalten in einem abgedunkelten Raum kontrolliert werden. Die in der Pilotstudie von Barbini et al. 2005 untersuchte „Dunkeltherapie“ besteht aus 14 Stunden Nachtruhe, von 18 Uhr abends bis 8 Uhr morgens, über einen Zeitraum von insgesamt drei Tagen.

Bislang fehlen Studien mit ausreichend hoher Qualität, die die „Dunkeltherapie“ bei bipolaren Patienten untersucht haben, es liegt nur die Pilotstudie von Barbini et al. 2005 vor. Zudem erscheint die klinische Praktikabilität dieses Ansatzes fraglich.

5.1.2.3.5 Wachtherapie (Schlafentzugstherapie)

Bei Patienten mit bipolarer Störung gehören Schlafstörungen, v. a. mit vermindertem Schlafbedarf, zu den diagnostischen Kriterien, parallel weisen die Patienten regelmäßig auch circadiane Rhythmusstörungen auf. Ob die Schlafreduktion einen pathogenetischen prodromalen oder prognostischen Faktor für eine Manie darstellt, ist ungeklärt ebenso wie es für die antidepressive Wirkung von Schlafentzug nur vorläufige Hypothesen gibt - etwa ein Homöostase- oder ein Hyperarousal-Modell, die Hypothese von der potentiell depressiogenen Wirkung des REM-Schlafs

©DGBS und DGPPN 2012

oder die Annahme einer Veränderung der zentralnervösen monoaminergen, v. a. serotonergen Aktivität einschließlich erster Hinweise auf genetisch bedingte Einflüsse.

Wachtherapie (WT) bzw. Schlafentzugstherapie (SE) führt zu einer deutlichen, allerdings vorübergehenden Verbesserung depressiver Zustandsbilder bei 40–60 % der Patienten. Jedoch ist dieses rasche und hohe Ansprechen gewöhnlich durch einen umgehenden Rückfall nach folgendem Schlaf gekennzeichnet (Wu and Bunney 1990). Nach einer durchwachten Nacht gilt es generell, tagsüber das kurze Einnicken („nap“) oder längeren Tagesschlaf zu vermeiden, da hierdurch die therapeutische Wirkung aufgehoben werden kann (Wiegand et al. 1987). Die Aufklärung über diesen Zusammenhang ist zentral für den Erfolg der WT.

Im Konsensusprozess der Leitlinienentwicklung wurde dem Begriff „Wachtherapie“ aus zwei Gründen der Vorzug gegenüber „Schlafentzug“ gegeben:

1) Da viele depressive Patienten besonders unter Schlafstörungen leiden, wird Schlafentzug häufig als die Situation möglicherweise noch verschlechternde zusätzliche Belastung empfunden. Der Begriff „Wachtherapie“ ist für die Patienten hingegen weniger angstbesetzt.

2) Der therapeutische Ansatz der Wachtherapie sollte bewusst von Schlafentzug im Allgemeinen, der gerade bei bipolaren Patienten einen Switch in ein hypomanes oder maniformes Bild auslösen kann, abgegrenzt werden.

Das Behandlungsprotokoll umfasst zwei bis drei Wachperioden innerhalb einer Woche mit kompletter WT über je 36 - 40 Stunden (beispielsweise von 7:00 bis 21:00 Uhr der Folgenacht). Hierbei erfolgt auf eine Schlafentzugsnacht in der anschließenden Nacht der sogenannte Erholungsschlaf. Am dritten bzw. fünften Tag der Woche wird dieses Vorgehen wiederholt. Ähnlich einer kompletten WT besitzt auch eine partielle WT (Nachtschlaf beispielsweise von 21:00 - 1:00 Uhr und anschließende Wachtherapie in der 2. Nachthälfte) eine antidepressive Wirkung. Beide Verfahren sind bezüglich ihrer Wirksamkeit als gleichwertig anzusehen und können sowohl stationär als auch ambulant durchgeführt werden.

In der Beeinflussung der circadianen Rhythmik führt die Kombination eines einmaligem SE mit anschließender Schlafphasenvorverlagerung („sleep phase advance“, SPA, d. h. einer abendlichen Vorverschiebung des Nachtschlafes um jeweils zwei Stunden z. B. ab dem Folgetag um 17:00 - 24:00 Uhr, am Tag 3 um 19:00 - 2:00 Uhr bis Tag 5 23:00 - 6:00 Uhr) zu einem antidepressivem Effekt (siehe auch Benedetti et al. 2001a).

Patienten mit bekannten zerebralen Anfallserkrankungen sollten i. d. R. keinen Schlafentzug durchführen, da sich hierdurch das Risiko epileptischer Anfälle erhöht. Weitere Einschränkungen in der Indikationsstellung ergeben sich für multimorbid körperlich erkrankte Patienten oder bei akut suizidalem und psychotischem Syndrom, da Schlafentzug zu vegetativen Veränderungen und weiterer psychischer Symptomexazerbation führen kann.

5.1.2.4 Unterstützende Therapieverfahren

Unterstützende Therapieverfahren (wie Entspannungs- und Bewegungstherapie sowie Ergo-, Kunst- und Musik-/Tanztherapie) werden im stationären, teilstationären und ambulanten Bereich in der Regel als Bestandteile eines integrierten Konzepts angeboten.

Untersuchungen zur Wirksamkeit, die zwischen Störungsgruppen differenzieren, liegen weitgehend nicht vor. Vorhandene Effizienzstudien beziehen sich somit häufig auf sogenannte „schwere psychische Erkrankungen“, die u. a. Patienten mit Bipolaren Störungen mit einschließen. Hierzu verweisen wir auf die aktuell in der Fertigstellung befindliche S3-Leitlinie der DGPPN für „Psychosoziale Therapien bei Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen“, welche sich

©DGBS und DGPPN 2012

detailliert mit der Evidenz für diese unterstützenden Verfahren beschäftigt haben (S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien 2012).

Im Hinblick auf Bipolare Störungen können kreative und handlungsorientierte Verfahren eine Bedeutung haben im Zusammenhang mit:

- der Wiederherstellung und dem Erhalt von Handlungsfähigkeit, Teilhabe und Lebensqualität
- der Unterstützung von Tages- und Wochenstruktur
- der Entwicklung von Selbstbewusstsein und Reduktion der Auswirkungen von (Selbst-) Stigmatisierung
- dem Unterbrechen depressiver Wahrnehmungsmuster und der Relativierung manischer Selbstüberschätzung
- einer Verbesserung des Zugangs zu Gefühlen und der Körperwahrnehmung.

5.1.2.4.1 Entspannungsverfahren

Entspannungsverfahren werden häufig im stationären und ambulanten Bereich als Methoden eingesetzt, um mit verschiedensten Belastungssituationen umzugehen. Auch wenn kontrollierte Studien fehlen, die spezifisch und ausschließlich die Effekte von Entspannungsverfahren bei Patienten mit Bipolaren Störungen evaluierten, spricht nichts gegen den Einsatz von Entspannungsverfahren im Rahmen einer Behandlung von Bipolaren Störungen aufgrund der nachgewiesenen Effekte auf spezifische Symptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Anspannung, Schmerz oder Schlafstörungen. Nachweise der Wirksamkeit finden sich insbesondere für die Progressive Relaxation (Jacobson et al. 1929) und die verkürzte Version (Bernstein et al. 1973). Eine sinnvolle Anwendung ergibt sich in der Regel primär im Rahmen eines umfassenden Behandlungskonzepts und daher in Kombination mit anderen Behandlungsmaßnahmen wie z. B. Kognitive Verhaltenstherapie (Doubrawa et al. 2006). Von einer kurzfristigen und alleinigen Anwendung vom Tonträger seien hingegen kaum anhaltende Wirkungen zu erwarten. Für Übersichtsarbeiten siehe Doubrawa et al. 2006 und Grawe et al. 1994.

5.1.2.4.2 Sport- und Bewegungstherapie

Eine weitere unterstützende Maßnahme stellt die Sport- bzw. Bewegungstherapie dar. Die genauen Wirkmechanismen, die den Zusammenhang zwischen physischer Aktivität und psychischem Befinden erklären, sind bislang unklar. Allerdings werden verschiedene Faktoren diskutiert, die dabei eine Rolle spielen können. So scheint Sport bzw. Bewegung durch Ablenkung von negativen Stimuli, Erfahrung von Selbstwirksamkeit sowie die häufig mit Sport assoziierte soziale Interaktion zu einer Stimmungsverbesserung zu führen. Des Weiteren werden physiologische Vorgänge mit dem Effekt der Sport- und Bewegungstherapie auf das psychische Befinden in Zusammenhang gebracht: Eine verstärkte Monoamin-Transmission sowie Endorphin-Ausschüttung scheinen die Verbesserung der Stimmung zu beeinflussen (Peluso et al. 2005).

Bislang liegen keine Studien mit hoher methodischer Qualität vor, die den Effekt des Sports bzw. der Bewegung bei der Behandlung der Bipolaren Störung untersucht haben. Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs von Sport und Depression liegen vor, allerdings weisen diese häufig methodische Mängel auf (Übersichtsarbeiten: Martinsen et al. 2008; Lawlor et al. 2001).

5.1.2.4.3 Ergotherapie

Ergotherapie zielt auf den Erhalt oder die Wiederherstellung von Handlungsfähigkeit, Teilhabe und Lebensqualität in für den Einzelnen wichtigen Lebensbereichen (z. B. Selbstversorgung, Haushaltsführung, wirtschaftliche Eigenständigkeit, Beruf und Ausbildung sowie Freizeitgestaltung) ab (nach DVE 2008).

©DGBS und DGPPN 2012

In der Literatur ist eine Vielzahl von **Methoden** dokumentiert, die auch bei Menschen mit bipolarer Störung in der Ergotherapie eingesetzt werden:

- Für den Klienten bedeutsame Alltagsaktivitäten wie z. B. das Erarbeiten arbeitsrelevanter Fertigkeiten am Computer (Hatchard et al. 2003; Hirsekorn et al. 2003; Mack et al. 2001; Robertson et al. 2006)
- Kompetenzzentrierte Methode (eher ergebnisorientierter Einsatz alltäglicher, handwerklicher, gestalterischer oder kreativer Aktivitäten in Einzel- oder Gruppentherapie) (Hirsekorn et al. 2003; Reuster et al. 2006)
- Ausdruckszentrierte Methode (eher prozessorientierter Einsatz künstlerischer, handwerklicher, kreativer bzw. gestalterischer Aktivitäten) (Hirsekorn et al. 2003; Linroth et al. 1996; Moos et al. 2004)
- Kognitives Training in den Bereichen Konzentration, Wahrnehmung, Gedächtnis und Merkfähigkeit, Informationen analysieren, verarbeiten und Handeln, vorausplanendes Denken, Lern- und Arbeitsstrategien, mit verschiedenen Methoden, z.B. COGPACK, IPT usw. (Kemna 2004, Moos et al. 2004)
- Arbeitstherapie (inkl. Herstellung von Kontakten zu extramuralen Einrichtungen, Identifizierung und Vermittlung geeigneter Arbeitsplätze, Job Coaching/Supported Employment an geschützten Arbeitsplätzen, im Bereich freiwilliger Arbeit und auf dem freien Arbeitsmarkt, ergotherapeutischer Leistungsdiagnostik und Belastungserprobung, Anpassung des Arbeitsplatzes inkl. Beratung von Arbeitgebern und Kollegen) (Bozzer et al. 1999, Moos et al. 2004, Rätzel-Kürzdörfer 2004, Rebeiro-Gruhl und Laporte 2008, Tse 2002, Tse und Walsh 2001, Tse und Yeats 2002)
- Zeitmanagement; Strukturierung der Tages-, Arbeits- und/oder Lebenszeit (Linroth et al. 1996, Rebeiro-Gruhl und Laporte 2008)
- Umweltanpassung (Anpassung der physischen oder sozialen Umwelt, z. B. Arbeitsplatz-/Wohnraumanpassung, Angehörigenberatung und -training)
- Des Weiteren werden auch Methoden der Psychotherapie (wie die interaktionelle Methode, kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansätze, Psychoedukation) sowie Case Management und Methoden zur Rückfallprävention eingesetzt. (DVE 2008).

Der Einsatz einer Ergotherapie bei **Patienten mit Bipolaren Störungen** ist im Rahmen eines stationären, teilstationären und ambulanten Settings dokumentiert worden:

- im (akut-)stationären Bereich (Hirsekorn et al. 2003; Kemna et al. 2004; Reuster et al. 2006)
- im teilstationären/ambulanten Bereich (Hirsekorn et al. 2003).

Die bis dato einzige randomisierte, kontrollierte Studie mit separaten Ergebnissen zur Subgruppe der bipolaren Patienten haben Reuster et al. 2006 publiziert (siehe Evidenz in den Subkapiteln Therapie der Depression und der Manie).

Zu **Indikationen und Kontraindikationen** finden sich insgesamt wenige Angaben. Laut Deutschem Verband der Ergotherapeuten e.V. kann Ergotherapie bei den Patienten (unabhängig von der Diagnose) notwendig sein, bei denen manifeste oder drohende Einschränkungen der Handlungsfähigkeit in den oben genannten Lebensbereichen vorliegen. Die Indikation im Einzelfall ist im interdisziplinären Team bzw. mit dem behandelnden Arzt oder Psychotherapeuten abzustimmen (DVE 2008). Als mögliche Kontraindikation benennt der Verband eine eingeschränkte Absprachefähigkeit oder akute Suizidalität (DVE 2008). Bei manischen Phasen sollte die Therapie (sofern kein geeigneter reizarmer Raum zur Verfügung steht) wegen drohender Reizüberflutung erst beginnen, wenn die manische Symptomatik abzuklingen beginnt (Hirsekorn et al. 2003).

©DGBS und DGPPN 2012

5.1.2.4.4 Kunsttherapie und Musik- und Tanztherapie

Künstlerische Therapien verwenden verschiedene künstlerische Medien mit dem Ziel die psychische Gesundheit von Patienten zu fördern oder wiederherzustellen.

Kunsttherapie kann in einem integrierten Behandlungskonzept eine wichtige ergänzende Funktion haben und sowohl der Rehabilitation als auch der Rückfallprophylaxe dienen, indem sie Affektregulation, Selbstwertgefühl und soziale Kompetenz fördert. Zum Einsatz von Kunsttherapie bei schweren psychischen Erkrankungen gibt es inzwischen sowohl Grundlagenliteratur als auch empirische Studien und spezifische Fachtexte. Doch bis auf Erfahrungsberichte finden sich keine störungsspezifischen Untersuchungen. Aufgrund der eher begleitenden und unterstützenden Funktion dieser Therapieform stand dieser Aspekt bisher auch nicht im Fokus der Untersuchungen.

In der **Tanztherapie** geht es vor allem um das differenzierte Wahrnehmen, Ausdrücken, Regulieren, Modulieren und Verstehen von Affekten über die Bewegung (Willke et al. 2007, S. 56-57) und nicht – wie häufig formuliert –nur um kathartische Entladung.

Durch die **Musiktherapie** kann Zugang zu Gefühlen, Ausdruck von Stimmungen und Zuwachs an Selbstbewusstsein erzielt werden, wie in einem Review inkl. Metaanalyse zur Frage einer dosisabhängigen Wirkung von Musiktherapie bei schweren psychischen Störungen Gold et al. 2009 berichtet wird. Zur Anwendung von Musiktherapie gibt es bisher ebenfalls keine störungsspezifischen Studien.

Insgesamt ist bislang unklar, inwieweit Musiktherapie durch die angenommene Förderung der Affektregulation, des Selbstwertgefühls und der sozialen Kompetenz in einem integrierten Behandlungskonzept eine ergänzende Funktion im Hinblick auf die Rehabilitation und Rückfallprophylaxe hat. Ähnliches gilt für die Tanztherapie.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Grundsätzliches11 Unterstützende Therapieverfahren (wie z. B. Entspannungs-, Bewegungs, Ergo-, Kunst- oder Musik-/Tanztherapie) sollten Bestandteil des individuellen integrierten Behandlungsplans sein. Die spezifischen Behandlungsziele sollten in Absprache mit allen Beteiligten festgelegt und im Verlauf überprüft werden.	**KKP**

©DGBS und DGPPN 2012

5.2 Phasenspezifische Behandlung der akuten Manie/Hypomanie

5.2.1 Pharmakotherapie

5.2.1.1 Hintergrund

Zur Behandlung einer akuten manischen Episode spielt die Pharmakotherapie häufig eine zentralere Rolle als bei anderen Therapieindikationen im Rahmen bipolar affektiver Erkrankungen. Insbesondere Psychotherapie ist auf eine aus einem Leidensdruck entstehende Veränderungsmotivation des Patienten angewiesen und auf damit einhergehendes Krankheitsgefühl und Krankheitseinsicht. Diese Aspekte sind während einer manischen Krankheitsphase aber häufig nur gering ausgeprägt. Gleichwohl stellt eine professionelle Beziehungsgestaltung und die Schaffung therapeutisch günstiger Umweltbedingungen die Basis für die Maniebehandlung noch vor dem Einsatz eines Medikaments dar.

Im Langzeitverlauf bipolar affektiver Erkrankungen sind manische Zeiten selten. Manien sind im Durchschnitt kürzer als depressive Phasen und treten seltener auf. Vor diesem Hintergrund ist es bemerkenswert, wie viele Substanzen zur Maniebehandlung untersucht und zugelassen sind. Hierbei handelt es sich um Psychopharmaka aus höchst unterschiedlichen Substanzgruppen, wie z. A. Antiepileptika, konventionelle Antipsychotika, nahezu alle Antipsychotika der zweiten Generation, sowie Lithium. Lithium ist das älteste antimanische Medikament und diese 1948 vom australischen Psychiater John Cade entdeckte Wirkung war auch die erste systematisch genutzte psychopharmakologische Eigenschaft des Elements, noch vor Entdeckung seiner phasenprophylaktischen und seiner antidepressiv-augmentativen Wirkung.

Die Vielzahl der verfügbaren Medikamente stellt Patient und Behandler vor die Aufgabe, nicht nur eine Substanz, sondern zunächst eine Substanzklasse zu wählen. Angesichts der Vielzahl der in Frage kommenden Substanzen, die auf den folgenden Seiten dieser Leitlinie ausführlich dargestellt werden, wird es nur wenigen Behandlern möglich sein, umfangreiche eigene Erfahrungen in der Verordnung aller antimanischer Pharmaka zu sammeln. Auswahlkriterien sind spezifische Vorerfahrungen und Wunsch des Patienten, die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile, der Bedarf nach einem sedierenden oder nicht-sedierenden Pharmakon und die Eignung eines Antimanikums zur anschließenden Fortführung als Phasenprophylaktikum. Immer wieder wird darauf hingewiesen, dass bipolar erkrankte Patienten besonders schnell mit extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen auf Antipsychotika reagieren.

Die Verfügbarkeit von Medikamenten aus verschiedenen Substanzklassen bietet theoretisch die Möglichkeit einer pharmakologisch sinnvollen Kombination. Wie den nachfolgenden systematischen Darstellungen entnommen werden kann, ist die wissenschaftliche Datenlage zu Verträglichkeit und Wirksamkeit von Kombinationsbehandlungen jedoch äußerst dürftig, so dass die Leitlinie eine pharmakologische Monotherapie als primäres Therapieziel empfiehlt. Wie auch in anderen Bereichen, wurde die große Mehrzahl der kontrollierten Wirksamkeitsstudien von den Herstellerfirmen durchgeführt und finanziert, worauf diese Leitlinie jeweils konkret hinweist.

Im Folgenden werden die Wirkstoffe pro Wirkstoffgruppe bzw. Wirkmechanismus alphabetisch geordnet dargestellt. Innerhalb der Tabellen pro Wirkstoff werden die placebokontrollierten Studien vor den nicht-placebokontrollierten Studien präsentiert. Innerhalb dieser Gruppen werden die Studien nach Qualitätsbewertung (SIGN) sortiert (das höchste Level zuerst).

©DGBS und DGPPN 2012

5.2.1.2 Stimmungsstabilisierer

5.2.1.2.1 Carbamazepin

Eingeschlossene Studien:
Zwei randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Studien (Weisler et al. 2004, Weisler et al. 2005), eine randomisierte doppelt verblindete 3-armige Studie mit Placeboarm (Zhang et al. 2007) und eine randomisierte, doppelt verblindete Studie gegen die aktive Vergleichssubstanz Haloperidol (Brown et al. 1989) wurden eingeschlossen.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Zhang et al. 2007 (#1567)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode (Patienten mit depressiver Episode siehe entsprechendes Subkapitel) stationär	12 Wo	Carbamazepin (IR) – initial 300mg/d; ggfs. Aufdosierung auf 800 mg/d N= 43 (41 in Auswertung)	Placebo N= 22 (21 in der Auswertung)	Carbamazepin + Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) Carbamazepin – initial 300 mg/d; ggf. Aufdosierung auf 800 mg/d FEWP – 36 g/d N= 46 (43 in Auswertung)	Nicht explizit getrennt	1+
Weisler et al. 2004 (#640)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo	Carbamazepin (ER) -initial 400 mg/d; ggf. tägliche Erhöhung um 200 mg/d, finale Dosis 200 mg/d - 1600 mg/d N= 101	Placebo N= 103	-	Symptom-schwere-Abnahme im YMRS-Score	1-
Weisler et al. 2005 (#641)	randomisiert, doppelt verblindet (5-tägige einfach-blind-Phase)	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo	Carbamazepin (ER) initial 400 mg/d; ggf. tägliche Erhöhung um 200 mg/d, finale Dosis 200 mg/d - 1600 mg/d N= 122	Placebo N= 117	-	Symptom-schwere-Abnahme im YMRS-Score	1-
Brown et al. 1989 (#2015)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. Manie (DSM-III)	6 Wo	Carbamazepin (IR) -initial 2x 200 mg/d, danach Adjustierung (max. 1600 mg/d) N= 8	Haloperidol - initial 2x 10 mg/d, danach Adjustierung (max. 80 mg/d) N= 9	-	Symptom-schwere Abnahme YMRS-Score Response, YMRS: (YMRS-Score ≤10 bei Tag 28)	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

©DGBS und DGPPN 2012

Ergebnisse:
Zwei randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Studien belegen die Evidenz für eine antimanische Wirkung von Carbamazepin in Monotherapie. In den Studien Weisler et al. 2004 und Weisler et al. 2005 fand sich kein Unterschied der Wirkung zwischen manischen (79 % der Probanden) und gemischten (21 %) Probanden. Eine 3-armige randomisierte, doppelt verblindete Studie, die Carbamazepin plus die chinesische Mixtur Free and Easy Wanderer Plus (FEWP, genaue Beschreibung der Mixtur siehe 5.2.1.5.4) gegen Carbamazepin allein sowie Placebo über 12 Wochen vergleicht (Zhang et al. 2007), unterstützt die Evidenz für die antimanische Wirkung von Carbamazepin. Carbamazepin war wirksamer als Placebo (signifikant in den Endpunkten Veränderung der Symptomschwere in der YMRS und Response). Eine randomisierte, kontrollierte Studie gegen Haloperidol (Brown et al. 1989) zeigte eine gleich gute Wirksamkeit von Carbamazepin und Haloperidol, jedoch waren die Studienabbrüche in der Haloperidolgruppe mit 7 von 9 Probanden deutlich häufiger als in der Carbamazepingruppe mit 2 von 8 Probanden.

Die „Number needed to treat“ (NNT) für Response lag bei drei und 12 Wochen Behandlung gegenüber Placebo bei 4 (berechnet auf Basis von Weisler et al. 2005 und Zhang et al. 2007) das heißt, es müssten 4 Patienten mit Carbamazepin anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Response (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) zu erzielen.

Carbamazepin war in den Studien insgesamt ganz gut verträglich. Im Vergleich zu Placebo traten unter Carbamazepin häufiger unerwünschte Wirkungen als unter Placebo auf (Zhang et al. 2007, Weisler et al. 2004, Weisler et al. 2005). So kam es häufiger zu Schwindel, Ausschlag, Kopfschmerzen, Müdigkeit/Schläfrigkeit, Übelkeit und Obstipation (Zhang et al. 2007, Weisler et al. 2004, Weisler et al. 2005) Die Studienabbruchrate aufgrund der unerwünschten Wirkungen war im Trend höher unter Carbamazepin (Weisler et al. 2004). Die beobachteten Laborveränderungen unter Carbamazepin wurden als nicht klinisch relevant eingestuft.
Im Vergleich mit Haloperidol trat unter Carbamazepin keine EPMS auf. Sonst war das Profil der unerwünschten Wirkungen (bis auf das Auftreten von Übelkeit einzig unter Carbamazepin) vergleichbar (Brown et al. 1989).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Zhang et al. 2007 gegen Placebo war nicht herstellerfinanziert (sondern durch das Stanley Medical Research Institute). Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte fehlt.
Die Studien von Weisler et al. 2004 und Weisler et al. 2005 wurden vom Hersteller des Carbamazepin-Präparats (Shire) finanziell unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte ist vorhanden.
Die Studie gegen Haloperidol (Brown et al. 1989) wurde vom Hersteller des Carbamazepin-Präparats (Ciba-Geigy) finanziell und koordinatorisch unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte fehlt.

Zusammenfassung:
Vier Studien belegen die antimanische Wirksamkeit von Carbamazepin gegenüber Placebo und eine vergleichbare Wirksamkeit im Vergleich mit der untersuchten aktiven Vergleichssubstanz Haloperidol. Carbamazepin war insgesamt relativ gut verträglich, wobei unerwünschte Wirkungen häufiger als unter Placebo auftraten und im Trend zum häufigeren Studienabbruch führten.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (nur eine der drei placebokontrollierten Studien war mit einem moderaten Risiko für Bias behaftet (SIGN 1+), die Studie mit ausschließlich aktiver Vergleichssubstanz war mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-), insgesamt war keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias behaftet (das wäre SIGN 1++ gewesen); daher final: moderat.

©DGBS und DGPPN 2012

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für den Empfehlungsgrad B wurde durch die möglichen Nebenwirkungen von Carbamazepin, insbesondere Sedierung, und das hohe Interaktionsrisiko (Details siehe Subkapitel Grundsätzliches zur Therapie und Anhang A2) unterstützt, welche die klinische Anwendbarkeit erheblich einschränken.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie1 Carbamazepin (Retard) sollte als Monotherapie zur Behandlung der Manie oder von Mischzuständen eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Off-Label-Use: Carbamazepin ist nicht zur Behandlung akuter Manien zugelassen. Mögliche Nebenwirkungen, insbesondere Sedierung und hohes Interaktionsrisiko, sind zu beachten.	**B**

5.2.1.2.2 Lamotrigin

Eingeschlossene Studien:
Eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Pilotstudie wurde eingeschlossen (Ichim et al. 2000), in der Lamotrigin gegenüber Lithium untersucht wurde.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Ichim et al. 2000 (#518)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	4 Wo	Lamotrigin - Woche 1: 25 mg/d, Woche 2: 50 mg/d, ab Woche 3: 100 mg/d N= 15	Lithium - 2 x 400 mg/d (BID) (mittlerer Plasmelevel 0,743 mmol/l) N= 15	-	Nicht explizit getrennt	1+

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Lamotrigin war in dieser Pilotstudie vergleichbar gut antimanisch wirksam wie Lithium. Da zu den Messzeitpunkten keine Unterschiede zwischen den Gruppen vorhanden waren, schien die nötige langsame Aufdosierung von Lamotrigin kein unmittelbarer Nachteil zu sein.

Signifikante unerwünschte Wirkungen traten laut Publikation nicht auf, insbesondere kein Ausschlag unter Lamotrigin. Die Berichterstattung hierzu ist als sehr spärlich einzuschätzen (ein Satz).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie war nicht herstellerfinanziert, hier wurden nur die Lamotrigin-Dosen durch den Hersteller des Lamotrigin-Präparats (GlaxoWellcome) gestellt.

©DGBS und DGPPN 2012

Zusammenfassung:
Bei Fehlen placebokontrollierter Studien wurde für Lamotrigin in einer Studie eine vergleichbare antimanische Wirksamkeit mit Lithium gezeigt. Signifikante unerwünschte Wirkungen wurden nicht berichtet.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen der spärlichen Datenlage (nur eine Studie, kein Placebo-Vergleich) und eines weiteren Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (es lag keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias vor (das wäre SIGN 1++ gewesen); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
In der Konsensuskonferenz wurde beschlossen, ein Statement zu formulieren, da keine Empfehlung formuliert werden konnte.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie2 Aufgrund der spärlichen Datenlage mit nur einer Studie mit geringer Fallzahl und ohne Placebo-Kontrolle kann aktuell zum Einsatz von Lamotrigin zur Behandlung der Manie keine Empfehlung formuliert werden.*	**Statement**

*Off-Label Use: Lamotrigin ist nicht zur Akutbehandlung der Manie zugelassen.

5.2.1.2.3 Lithium

Eingeschlossene Studien:
Zwei randomisierte, kontrollierte 3-armige Studien gegen Placebo und eine aktive Substanz (vs. Quetiapin Bowden et al. 2005 und vs. Aripiprazol Keck et al. 2009) sowie sechs randomisierte kontrollierte Studien gegen aktive Vergleichssubstanzen (vs. Lamotrigin Ichim et al. 2000, vs. Valproat Revicki et al. 2005 und Bowden et al. 2008, vs. Olanzapin Berk et al. 1999 und Niufan et al. 2008, vs. Quetiapin Li et al. 2008 und vs. Verapamil Walton et al. 1996) wurden eingeschlossen.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Bowden et al. 2005 (#512)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	12 Wo	Lithium - initial: 900 mg/d, ab Tag 5 ggf. Aufdosierung auf 0,6 – 1,4 mEq/L N= 98	Quetiapin initial: 100 mg/d, Tag 2 200 mg/d, Tag 3: 300 mg/d, Tag 4: 400 mg/d, dann ggf. Aufdosierung auf bis zu 600 mg am Tag 5 und danach bis zu 800 mg/Tag N= 107	Placebo N= 95	Veränderung Symptomschwere Manie, YMRS, an Tag 21	1-
Keck et al. 2009 (#3077)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo (mit Placebovergleich) 12 Wo (Aripiprazol-Lithium-Vergleich)	Lithium – initial 900 mg/d, ab Tag 4 ggf. Aufdosierung auf 1200 mg/d, ab Tag 7 auf bis zu 1500mg/d (serum level 0.60–1.20 mEq/L)	Aripiprazol – initial 15 mg/d, nach Tag 4 ggf. Aufdosierung auf 30 mg/d, ggf. danach Reduktion auf 15 mg/d	Placebo N=165	Veränderung Symptomschwere Manie (Baseline zu Woche 3) YMRS	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
				N=160	N= 155			
Ichim et al. 2000 (#518)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	4 Wo	Lithium - 2 x 400 mg/d (BID) (mittlerer Plasmelevel 0,743 mmol/l) N= 15	Lamotrigin - Woche 1: 25 mg/d, Woche 2: 50 mg/d, ab Woche 3: 100 mg/d N= 15	-	Nicht explizit getrennt	1+
Berk et al. 1999 (#501)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie	4 Wo	Lithium - 400g b.i.d. N= 15	Olanzapin - 10 mg/d N= 15	-	Symptom-schwere (BPRS) Symptom-schwere (CGI) Symptom-schwere (MAS)	1+
Revicki et al. 2005 (#1692)	randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	52 Wo	Lithium – bis 1800 mg/d bei akuter Behandlung; 900-1200 mg/d bei Maintenance-Therapie N=97	Valproat – initial 15-20mg/ kg/d oder entsprechend der üblichen psychiatrischen Praxis; ggf. Adjustierung N=104	-	Dauer ohne manische oder depressive Symptome (gemittelte Monate, DSM-IV-Level) mentale Komponente des SF-36 (MCS) medizinische Gesamt-kosten	1-
Bowden et al. 2008 (#2090)	randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. Manie	12 Wo	Lithium – 400 mg/d, ab Tag 4 Adjustierung (0.8 bis 1.2 mmol/l, Schritte: 200 bis 400 mg) N=149	Valproat – 20 mg/kg/d, ab Tag 4 Adjustierung (50 bis 150 µg/ml, Schritte: 250 bis 500 mg/d) N= 149	-	Remission bei Studienende (mit Hilfe der YMRS und des CGI-BP-Scores)	1-
Niufan et al. 2008 (#2131)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär und ambulant	4 Wo	Lithiumcarbonat – initial: 300-600 mg/d, dann Adjustierung 600-1800 mg/d N=71	Olanzapin – initial: 15 mg/d, dann Adjustierung auf 5-20 mg/d N=69	-	Symptom-schwere-Veränderung CGI-BP	1-
Li et al. 2008 (#2150)	randomisiert, Rater verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	4 Wo	Lithium – initial 250-500 mg/d, ab Tag 4 500-2000 mg/d, Adjustierung Tag 5-28 (max. 2000mg/d; Serum Lithium Konzentration von	Quetiapin – initial 100-200 mg/d, ab Tag 4 200-600 mg/d, Tag 5-28 Adjustierung (max. 800mg/d) N=77	-	Response (Abnahme YMRS Score ≥ 50 %) Remission (1. YMRS Score ≤ 12, 2. YMRS Score ≤ 12 und MADRS Score ≤ 8 und 3. YMRS	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
				0.6 bis 1.2 mmol/L) N=77			Score ≤ 8)	
Walton et al. 1996 (#1073)	randomisiert, einfach verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	4 Wo	Lithium – initial 750 mg/d, ggf. Adjustierung auf 500-100 mg/d N= 21	Verapamil – initial 120 mg/d, Aufdosierung auf 240-360 mg/d N=19	-	Nicht explizit getrennt	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Die beiden randomisierten, kontrollierten 3-armigen Studien gegen Placebo und eine aktive Substanz sowie die sechs randomisierten kontrollierten Studien gegen aktive Vergleichssubstanzen unterstützen die Evidenz für die akute antimanische Wirkung von Lithium. Eine Studie gegen Valproat als aktive Vergleichssubstanz über 12 Monate (#1692) belegt eine vergleichbare Wirkung beider Substanzen in der Akut- und Langzeittherapie.
Die „Number needed to treat" (NNT) für Remission lag bei drei Wochen Behandlung gegenüber Placebo bei 4 (berechnet auf Basis von Bowden et al. 2005) und 9 (berechnet auf Basis der Daten von Keck et al. 2009), das heißt, es müssten 4 bzw. 9 Patienten mit Lithium anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Remission (YMRS score ≤ 12) zu erzielen. Die entsprechenden NNTs für Reponse (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) waren ebenfalls 4 und 9.

Lithium war in den Studien insgesamt gut verträglich. Im Vergleich zu Placebo trat unter Lithium Übelkeit, Obstipation und Tremor häufiger auf (Bowden et al. 2005, Keck et al. 2009). Im Vergleich zu Quetiapin trat unter Lithium Tremor häufiger auf (Bowden et al. 2005). Im Vergleich zu Aripiprazol traten unter Lithium EPMS seltener auf (Keck et al. 2009). Im Vergleich zu Olanzapin traten unter Lithium signifikant weniger UAW auf (gastrointestinale Symptome, Schläfrigkeit, EPMS, allgemeine Unruhe; Niufan et al. 2008). Gegenüber Verapamil gab es bis auf mehr Patienten mit leichtem Tremor unter Lithium keine berichteten Unterschiede (Walton et al. 1996). Im Vergleich zu Valproat wurde unter Lithium signifikant häufiger Tremor berichtet, hingegen signifikant weniger Fatigue (Bowden et al. 2008).
Unter Lithium traten die bekannten Veränderungen der Nieren- und Schilddrüsenfunktionsparameter auf, die jedoch nicht zu Komplikationen führten.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Beide Studien gegen Quetiapin (Bowden 2005 und Li 2008) wurden vom Hersteller des Quetiapin-Präparats (AstraZeneca) unterstützt. Bei Bowden 2005 waren drei der Co-Autoren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt. Bei Li 2008 waren zwei der Co-Autoren Firmenangestellte, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie gegen Aripiprazol (Keck 2009) wurde von Herstellern des Aripiprazol-Präparats (Bristol-Myers Squibb und Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) finanziert, wobei Erstgenannter wesentlich am Design, der Auswertung und Interpretation sowie der Publikation beteiligt war. Drei der Co-Autoren waren Firmenangestellte der finanzierenden Firmen. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Eine der Studien gegen Olanzapin wurde vom Hersteller des Olanzapin-Präparats (Eli Lilly) finanziert. Vier der Co-Autoren waren Firmenangestellte der finanzierenden Firma und in wesentliche Schritte im Verlauf der

©DGBS und DGPPN 2012

Studiendurchführung wie Design und statistische Auswertung involviert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Eine Studie gegen Valproat (Bowden 2008) wurde vom Hersteller des Valproat-Präparats (Sanofi-Aventis) finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Eine weitere Studie gegen Valproat (Revicki 2005) wurde durch einen Grant des Herstellers des Valproat-Präparats (Abbott Laboratories) unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie gegen Lamotrigin (Ichim 2000) war nicht herstellerfinanziert, hier wurden nur die Lamotrigin-Dosen durch den Hersteller des Präparats (GlaxoWellcome) gestellt. Ebenso war es einer der Studien gegen Olanzapin (Berk et al. 1999), bei der die Olanzapin-Dosen von Eli Lilly gestellt wurden. Die Studie gegen Verapamil (Walton 1996) war ebenfalls nicht herstellerfinanziert, hier wurden die Verapamil-Dosen durch den Hersteller des Präparats (Knoll Pharmaceuticals) gestellt, der auch die statistische Datenanalyse unterstützte. Bei den drei letztgenannten Studien fehlt eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten.

Zusammenfassung:
Die antimanische Wirksamkeit von Lithium wurde sowohl gegenüber Placebo als auch im Vergleich zu aktiven Vergleichssubstanzen durch eine Vielzahl von Studien belegt. Lithium war insgesamt gut verträglich und sicher, jedoch traten häufiger unerwünschte Wirkungen als unter Placebo auf und Tremor war häufiger als unter aktiven Vergleichssubstanzen zu finden.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (alle placebokontrollierten Studien waren mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-) und nur zwei der sieben Studien mit ausschließlich aktiven Vergleichssubstanzen waren mit einem moderaten Risiko für Bias behaftet (SIGN1+), insgesamt war keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias behaftet (das wäre SIGN 1++ gewesen); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Limitierende Faktoren wie die doch eher komplizierte Handhabbarkeit, insbesondere bei akut manischen Patienten (ausschließlich orale Verfügbarkeit; Erfordernis von Blutkontrollen vor Therapiebeginn und unter der Behandlung), der enge Dosisbereich und Risiken bei Überdosierung sowie die begrenzte Aufdosierungsgeschwindigkeit unterstützten die Entscheidung für den Empfehlungsgrad B. Gleichwohl ist die gut belegte Langzeitwirkung (siehe Subkapitel Phasenprophylaxe) ein Argument, Lithium bereits bei der Akutbehandlung bevorzugt zu berücksichtigen.

Update (letzte Recherche in Medline):
Eine randomisierte, offene Studie gegen Valproat (Bowden et al. 2010) wurde nach der letzten systematischen Literaturrecherche publiziert und eingeschlossen.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Bowden et al. 2010 (#4008)	randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär und ambulant	12 Wo	Lithium Startdosis 800 mg/d (600 – 900) ab Tag 6 Adjustierung (0,8 – 1,2 mmol/l) N = 138	Valproat Start 20 mg/kg/d ab Tag 6 Adjustierung (70 – 125 µg/ml) N = 130	-	Unterschied in Veränderung Symptomschwere Manie (YMRS)	1-

Ergebnisse:
Im primären Endpunkt (Unterschied in der Veränderung der Symptomschwere zwischen den Gruppen) fand sich kein signifikanter Unterschied.
Unter Lithium traten häufiger Mundtrockenheit und Tremor als unter Valproat auf. Unter Lithium traten die bekannten Veränderungen der Nieren- und Schilddrüsenfunktionsparameter auf, die jedoch nicht zu Komplikationen führten.
Die Studie war mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-).

©DGBS und DGPPN 2012

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde von einem Hersteller des Valproat-Präparats (Sanofi-Aventis) finanziert. Einer der Co-Autoren war Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie3 Lithium sollte als Monotherapie zur Behandlung der Manie eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Folgende Faktoren sind zu beachten: komplizierte Handhabbarkeit, insbesondere bei akut manischen Patienten (ausschließlich orale Verfügbarkeit; Erfordernis von Blutkontrollen vor Therapiebeginn und unter der Behandlung); enger Dosisbereich und Risiken bei Überdosierung; begrenzte Aufdosierungsgeschwindigkeit.	**B**

5.2.1.2.4 Oxcarbazepin

Eingeschlossene Studien:
Eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Studie wurde eingeschlossen (Kakkar et al. 2009), in der bei 18-50 jährigen Patienten Oxcarbazepin gegenüber Valproat untersucht wurde.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Kakkar et al. 2009 (#3068)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	12 Wo	Oxcarbazepin - initial 300 mg/d, Aufdosierung bis 2400 mg/d N=30	Valproat - initial 750 mg/d; Aufdosierung bis 2000 mg/d N=30	-	Symptom-schwere (YMRS)	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Im Vergleich zu Valproat fand sich kein Wirksamkeitsunterschied, beide Substanzen waren vergleichbar gut wirksam.
Unter Oxcarbazepin traten signifikant seltener unerwünschte Wirkungen auf. Patienten berichteten unter Oxcarbazepin vor allem über Übelkeit und Erbrechen.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Es wurden keine Angaben über die Finanzierung und potentielle Interessenkonflikte gemacht. Alle Autoren waren an akademischen Institutionen angestellt.

Zusammenfassung:
Bei Fehlen placebo-kontrollierter Studien wurde für Oxcarbazepin in einer Studie eine vergleichbare antimanische Wirksamkeit mit Valproat bei signifikant weniger unerwünschten Wirkungen gezeigt.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen der spärlichen Datenlage (nur eine Studie, kein Placebo-Vergleich) und eines weiteren Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (es

©DGBS und DGPPN 2012

lag keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias vor (das wäre SIGN 1++ gewesen); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
In der Konsensuskonferenz wurde beschlossen, ein Statement zu formulieren, da keine Empfehlung formuliert werden konnte.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie4 Aufgrund der spärlichen Datenlage mit nur einer Studie mit geringer Fallzahl und ohne Placebo-kontrolle kann aktuell zum Einsatz von Oxcarbazepin zur Behandlung der Manie keine Empfehlung formuliert werden.	**Statement**

*Off-Label Use: Oxcarbazepin ist nicht zur Akutbehandlung der Manie zugelassen.

5.2.1.2.5 Valproat

Eingeschlossene Studien:
Drei placebokontrollierte Studien (Pope 1991, Bowden et al. 2006, Tohen et al. 2008 – hier zusätzlich vs. Olanzapin) und mehrere kontrollierte Parallelgruppenstudien gegen aktive Substanzen (zwei vs. Olanzapin Tohen et al. 2002; mit zusätzlichen Auswertungen Tohen et al. 2003b und Suppes et al. 2005; Zajecka et al. 2002, eine vs. Haloperidol McElroy et al. 1996; zwei vs. Lithium Bowden et al. 2008, Revicki et al. 2005; eine vs. Oxcarbazepin Kakkar et al. 2009) wurden eingeschlossen.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Bowden et al. 2006 (#1582)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo	Valproat ER – initial 25 mg/kg Körpergewicht (aufgerundet auf die nächsten 500 mg); Tag 3 Erhöhung um 500 mg; ggf. Adjustierungen am Tag 7, 12 und 17. Zielwert: Serum-konzentration zwischen 85 und 125 g/mL N= 187	Placebo N= 177	-	Veränderung Symptomschwere Manie, (MRS) aus (SADS-C)	1+

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Pope 1991 (#1154)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie (DSM-III-R) Keine Response auf Lithium oder Lithium nicht toleriert stationär	3 Wo	Valproat - initial 259 mg/d, dann ggf. Anpassung an 50-100 mg/L N=20	Placebo N= 23	-	Prozentuale Punktwert-veränderung Manie (YMRS)	1-
Tohen et al. 2008 #3066)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode ohne psychotische Symptome stationär und ambulant	12 Wo	Valproat 500-2500 mg/d N=105	Olanzapin 5-20 mg/d N=215	Placebo N=105	Veränderung Symptomschwere (YMRS) Woche 3	1-
Tohen et al. 2002 (#1133)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode Stationär	3 Wo	Valproat – initial 750 mg/d, ggf. Adjustierung auf 500-2500 mg/d N=126	Olanzapin – initial 15 mg/d; ggf. Adjustierung auf 5-20 mg/d N= 125	-	Veränderung Symptomschwere Manie, (YMRS)	1+
Tohen et al. 2003b (#1131)	*randomisiert, doppelt verblindet*		*47 Wo*					
Suppes et al. 2005 (#1660)	*randomisiert, doppelt verblindet*		*47 Wo*					
Zajecka et al. 2002 (#628)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	12 Wo	Valproat – initial: 20 mg/kg/d, dann ggf. Aufdosierung bis max. 20 mg/kg/d + 1000 mg/d N= 63	Olanzapin – initial: 10 mg/d, dann ggf. Aufdosierung auf 20 mg/d N= 57	-	Symptom-schwere-Veränderung Manie (YMRS) Symptom-schwere-Veränderung psychisch (BPRS) Symptom-schwere-Veränderung Depression (HAM-D) Symptom-schwere-Veränderung klinisch (CGI-S)	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Bowden et al. 2008 (#2090)	randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. Manie	12 Wo	Valproat – 20 mg/kg/d, ab Tag 4 Adjustierung (50 bis 150 µg/ml, Schritte: 250 bis 500 mg/d) N= 149	Lithium – 400 mg/d, ab Tag 4 Adjustierung (0.8 bis 1.2 mmol/l, Schritte: 200 bis 400 mg) N=149	-	Remission bei Studienende (mit Hilfe der YMRS und des CGI-BP-Scores)	1-
Revicki et al. 2005 (#1692)	randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	52 Wo (Akutphase bis Entlassung aus KH)	Valproat – initial 15-20mg/ kg/d oder entsprechend der üblichen psychiatrischen Praxis; ggf. Adjustierung N=104	Lithium – bis 1800 mg/d bei akuter Behandlung; 900-1200 mg/d bei Maintenance-Therapie N=97	-	Dauer ohne manische oder depressive Symptome (gemittelte Monate, DSM-IV-Level) mentale Komponente des SF-36 (MCS) medizinische Gesamt-kosten	1-
Kakkar et al. 2009 (#3068)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	12 Wo	Valproat -initial 750 mg/d; Aufdosierung bis 2000 mg/d N=30	Oxcarbazepin -initial 300 mg/d, Aufdosierung bis 2400 mg/d N=30	-	Symptom-schwere (YMRS)	1-
McElroy et al. 1996 (#1125)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode mit psychotische Symptomen stationär	1 Wo	Valproat – initial 20 mg/kg/d, dann ggf. Aufdosierung N= 21	Haloperidol – initial: 0,2 mg/kg/d, dann ggf. Aufdosierung N= 15	-	Veränderung Symptom-schwere Manie (YMRS)	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Drei placebokontrollierte Studien (Pope 1991, Bowden et al. 2006, Tohen et al. 2008 – zusätzlich vs. Olanzapin) und mehrere kontrollierte Parallelgruppenstudien gegen aktive Substanzen (zwei vs. Olanzapin Tohen et al. 2002 mit zusätzlichen Auswertungen Tohen et al. 2003b und Suppes et al. 2005; Zajecka et al. 2002, eine vs. Haloperidol McElroy et al. 1996, zwei vs. Lithium Bowden et al. 2008, Revicki et al. 2005; eine vs. Oxcarbazepin Kakkar et al. 2009) unterstützen die Evidenz für die antimanische Wirkung einer Valproat-Monotherapie bei der akuten Manie. Im Vergleich zu Haloperidol (McElroy et al. 1996), Lithium (Bowden et al. 2008, Revicki et al. 2005) und Oxcarbazepin (Kakkar et al. 2009) fand sich kein Wirksamkeitsunterschied. Im Vergleich zu Olanzapin fand sich in einer Studie kein Unterschied (Zajecka et al. 2002), während in einer anderen Studie Olanzapin wirksamer war, sowohl in der Akut- (Tohen et al. 2002) als auch in der Langzeitbehandlung (Tohen et al. 2003b). Bei dieser Studie war Valproat bei Patienten ohne Rapid Cycling-Verlauf weniger wirksamer als Olanzapin, hingegen bei Patienten mit Rapid-Cycling-Verlauf gleich wirksam (Suppes et al. 2005). Die Wirksamkeit war bei Patienten mit psychotischen

©DGBS und DGPPN 2012

Symptomen vergleichbar mit Olanzapin, bei Patienten ohne psychotische Symptome war die Wirksamkeit schlechter als unter Olanzapin (Tohen et al. 2002). Eine differenzierte Analyse von Patienten mit manischen oder gemischten Episoden wurde nicht durchgeführt (Bowden et al. 2006; Tohen et al. 2002; McElroy et al. 1996).

Die „Number needed to treat" (NNT) für Remission lag bei drei Wochen Behandlung gegenüber Placebo bei 8 (berechnet auf Basis von Bowden et al. 2006) und 21 (berechnet auf Basis der Daten von (Tohen et al. 2008), das heißt, es müssten 8 bzw. 21 Patienten mit Valproat anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Remission (YMRS score ≤ 12) zu erzielen. Die entsprechenden NNTs für Reponse (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) waren 8 und 12.

Valproat war in den Studien insgesamt gut verträglich. Im Vergleich zu Placebo brachen signifikant mehr Patienten die Studie wegen unerwünschter Wirkungen ab. Dabei traten signifikant häufiger Schläfrigkeit, Übelkeit, Dyspepsie, Schwindel, Erbrechen, Bauchschmerzen und Pharyngitis als unter Placebo auf. Es wurden zwei Fälle von Pankreatitis unter Valproat berichtet. (Bowden et al. 2006). Im Vergleich zu Olanzapin (Tohen et al. 2008, Tohen et al. 2002) wurde unter Valproat signifikant häufiger Übelkeit angegeben. Demgegenüber traten unter Valproat signifikant seltener Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Appetitsteigerung, Tremor, Sprachauffälligkeiten, Nackensteife, Schlafstörungen und ein Zungenödem auf (Tohen et al. 2002, auch bei Zajecka et al. 2002).
Gegenüber Lithium wurden unter Valproat signifikant seltener Tremor, jedoch häufiger Fatigue berichtet (Bowden et al. 2008). Gegenüber Oxcarbazepin traten signifikant häufiger unerwünschte Wirkungen unter Valproat auf (Kakkar et al. 2009). Vor allem wurden häufiger Bauchschmerzen und Gewichtszunahme beklagt. Bei einem Patienten trat unter Valproat rezidivierendes Nasenbluten auf, eine wahrscheinlich medikamentenassoziierte Thrombozytopenie wurde festgestellt.
Gegenüber Haloperidol wurden unter Valproat keine EPMS berichtet, während dies bei der Hälfte der Patienten unter Haloperidol der Fall war (McElroy et al. 1996).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Pope 1991 wurde vom National Institute of Mental Health (NIMH), dem Phlilip S. Weld, Jr. Memorial Fund des McLean Hospitals und dem Hersteller des Valproat-Präparats (Abbott) finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte fehlt. Die Studie von Bowden et al. 2006 wurde vom Hersteller des Valproat-Präparats (Abbott Lab.) finanziert. Drei der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte ist vorhanden. Die Studie von Tohen et al. 2008 wurde vom Hersteller des Olanzapin-Präparats (Eli Lilly) finanziert. Drei der Co-Autoren inklusive des Erstautors waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte ist vorhanden. Die Studie von Tohen et al. 2002 wurde ebenfalls vom Hersteller des Olanzapin-Präparats (Lilly Research Lab.) finanziert. Bei der Haupt- und einer Zusatzpublikation war der Erstautor Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte fehlt. Die Studie von Zajecka et al. 2002 wurde durch den Hersteller des Valproat-Präparats (Abbott Lab.) finanziert. Zwei der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte ist vorhanden. Eine Studie gegen Lithium (Bowden 2008) wurde vom Hersteller des Valproat-Präparats (Sanofi-Aventis) finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte ist vorhanden. Eine weitere Studie (Revicki 2005) wurde durch einen Grant des Herstellers des Valproat-Präparats (Abbott Lab.) unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte fehlt. Die Studie von McElroy et al. 1996 wurde durch den Hersteller des Valproat-Präparats (Abbott Lab.) und die Theodore and Vada Stanley Foundation finanziell unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte fehlt. Die Studie von Kakkar et al. 2009 war nicht herstellerfinanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte fehlt.

Zusammenfassung:
Die Evidenz ist durch mehrere Studien, die die antimanische Wirksamkeit von Valproat belegen, als hoch einzustufen. Valproat war insgesamt relativ gut verträglich, wobei unerwünschte Wirkungen häufiger als unter Placebo auftraten und gegenüber aktiven Vergleichssubstanzen vor allem gastrointestinale Beschwerden und Fatigue sowie selten, aber ernstzunehmend, eine Thrombopenie berichtet wurde.

©DGBS und DGPPN 2012

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (nur eine von drei placebokontrollierten Studien und eine von sechs Studien mit ausschließlich aktiven Vergleichssubstanzen waren mit einem moderaten Risiko für Bias behaftet (SIGN 1+), insgesamt war keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias behaftet, das wäre SIGN 1++ gewesen) und Inkonsistenz der Ergebnisse; daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für den Empfehlungsgrad B wurde dadurch unterstützt, dass die Substanz wegen der Teratogenität und des Risikos polyzistischer Ovarien nicht für Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen wird.

Update (letzte Recherche in Medline):
Zwei placebokontrollierte randomisierte, doppelt verblindete Studien (McElroy et al. 2010a und Hirschfeld et al. 2010) und eine randomisierte, doppelt verblindete Studie gegen eine aktive Vergleichssubstanz (vs. Lithium, Bowden et al. 2010) wurden nach der letzten systematischen Literaturrecherche publiziert und eingeschlossen.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
McElroy et al. 2010a (#4012)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I oder II Störung oder Bipolar NOS, ggw. hypomanische, leichte manische oder gemischte Episode ambulant	8 Wo	Valproat ER Startdosis 15mg/kg/d später bis zu 30 mg/kg/d N = 31	Placebo N = 31		Veränderung YMRS	1++
Hirschfeld et al. 2010 (#4009)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo	Valproat Startdosis 20 mg/kg/d N = 147	Placebo N = 78		Veränderung YMRS	1+
Bowden et al. 2010 (#4008)	Randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär und ambulant	12 Wo	Valproat Start 20 mg/kg/d ab Tag 6 Adjustierung (70 – 125 µg/ml) N = 130	Lithium Startdosis 800 mg/d (600 – 900) ab Tag 6 Adjustierung (0,8 – 1,2 mmol/l) N = 138		Veränderung YMRS	1-

Ergebnisse:
McElroy et al. 2010a: unter Valproat signifikant stärkere Symptomreduktion als unter Placebo. Die „Number needed to treat“ (NNT) für Response lag bei 8 Wochen bei 10, das heißt, es müssten 10 Patienten mit Valproat anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Reponse (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) zu erzielen.
Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen war numerisch höher unter Valproat, zum Studienabbruch führten Thrombozytopenie, Übelkeit, menstruelle Unregelmäßigkeiten und Ausschlag.

Hirschfeld et al. 2010: kein signifikanter Unterschied in der Symptomreduktion zwischen den Gruppen. Schläfrigkeit und Diarrhoe waren numerisch häufiger unter Valproat zu finden. Ein

©DGBS und DGPPN 2012

Patient wurde depressiv, einmal kam es zu einer Überdosierung. Die Autoren diskutieren methodische und Dosierungsgründe für den nicht gefundenen Unterschied.

Bowden et al. 2010: kein signifikanter Unterschied in der Symptomreduktion zwischen Valproat und Lithium. Übelkeit wurde in beiden Gruppen am häufigsten als unerwünschte Wirkung angegeben. Schläfrigkeit kam häufiger unter Valproat vor (einmal trat unter Valproat eine Hypersomnolenz auf, welche als medikamentenassoziiert deklariert wurde), dagegen waren Mundtrockenheit, Tremor, Obstipation und Diarrhoe seltener als unter Lithium.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von McElroy et al. 2010a war ein Investigator-initiated Trial, der in Teilen durch den Hersteller des Valproat-Präparats (Abbott Lab) finanziell unterstützt wurde. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte ist vorhanden. Die Studie von Hirschfeld et al. 2010 war herstellerfinanziert durch den Hersteller des Valproat-Präparats (Abbott Lab.). Drei der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte ist vorhanden. Die Studie von Bowden et al. 2010 war ebenfalls herstellerfinanziert durch den Hersteller des Valproat-Präparats (Sanofi-Aventis). Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte ist vorhanden.

Fazit
Studienlage durch neue Evidenz nicht mehr limitiert, (eine der drei Studien mit moderatem (SIGN 1+), eine mit geringem Risiko für Bias (SIGN 1++). Trotzdem bleibende Inkonsistenz, daher immer noch Punktabzug.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie5 Valproat sollte als Monotherapie zur Behandlung der Manie eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Mögliche Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinale Beschwerden und Fatigue, sowie selten Thrombozytopenien, sind zu beachten. Einschränkend ist zu beachten, dass Valproat wegen der Teratogenität und des Risikos polyzistischer Ovarien *nicht* für Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen wird.	**B**

An dieser Stelle wird auf das Subkapitel zu spezifischen Patientengruppen hingewiesen (5.5), in welchem die Situation von Frauen in gebärfähigem Alter detailliert aufgearbeitet ist.

5.2.1.2 Atypische Neuroleptika

5.2.1.2.1 Aripiprazol

Eingeschlossene Studien:
Vier randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Studien (Keck, Jr. et al. 2003; Sachs et al. 2006; Keck et al. 2009; Young et al. 2009) wurden eingeschlossen. Zwei dieser Studien enthielten außerdem einen Vergleichsarm mit einer aktiven Substanz: Lithium (Keck et al. 2009), Haloperidol (Young et al. 2009). Darüber hinaus wurde eine randomisierte, doppelt verblindete Studie gegen Haloperidol eingeschlossen (Vieta et al. 2005).

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Keck, Jr. et al. 2003 (#595)	randomisiert, doppelt verblindet (2 Wochen, 3. Woche open label),	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo (bei Non-Response Ende Wo 2 Ende doppelt verblindete Phase und weiter offen Aripiprazol)	Aripiprazol – 30 mg/d; ggf Reduktion auf 15 mg/d N= 130	Placebo N= 132	-	Veränderung Symptom-schwere Manie YMRS	1-
Sachs et al. 2006 (#607)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo	Aripiprazol – 30 mg/d; ggf Reduktion auf 15 mg/d N= 137	Placebo N= 135	-	Symptomschwere Manie (YMRS)	1-
Keck et al. 2009 (#3077)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo (mit Placebo-vergleich) 12 Wo (Aripiprazol-Lithium-Vergleich)	Aripiprazol – initial 15 mg/d, nach Tag 4 ggf. Aufdosierung auf 30 mg/d, ggf. danach Reduktion auf 15 mg/d N= 155	Lithium – initial 900 mg/d, ab Tag 4 ggf. Aufdosierung auf 1200 mg/d, ab Tag 7 auf bis zu 1500mg/d (serum level 0.60–1.20 mEq/L) N=160	Placebo N=165	Veränderung Symptomschwere Manie (Baseline zu Woche 3) YMRS	1-
Young et al. 2009 (#3074)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo (mit Placebo-vergleich) 12 Wo (Aripiprazol-Haloperidol-Vergleich)	Aripiprazol initial 15 mg/d; ab 4. Tag bis zu 30 mg/d N= 167	Haloperidol initial 5 mg/d; ab 4. Tag bis zu 10 mg/d; ab 7.Tag bis zu 15 mg/d N=165	Placebo N= 153	Symptom-schwere (YMRS)	1-
Vieta et al. 2005 (#625)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär und ambulant	12 Wo	Aripiprazol – initial: 15 mg/d → Ende 1. oder 2. Woche: bei mangelnder Response Erhöhung auf 30 mg/d möglich (bei Unverträglichkeit der höheren Dosis → Reduktion auf 15 mg/d) (bei Unver-träglichkeit der 15 mg/d → Abbruch der Studie) → ab 4. Woche: Reduktion auf 15 mg/d möglich, keine Erhöhung mögl. N= 175	Haloperidol – initial: 10 mg/d → Ende 1. oder 2. Woche: bei mangelnder Response Erhöhung auf 15 mg/d möglich (bei Unverträglichkeit der höheren Dosis → Reduktion auf 10 mg/d) (bei Unver-träglichkeit der 10 mg/d → Abbruch der Studie) → ab 4. Woche: Reduktion auf 10 mg/d möglich, keine Erhöhung mögl. N= 172	-	Response (zu Woche 12 weiterhin unter Medikation und Reduktion des YMRS um ≥ 50 % im Vergleich zu Baseline)	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Studie bei agitierten Patienten wurde eingeschlossen, welche die Kurzzeitgabe von Aripiprazol i. m. vs. Lorazepam i. m. und Placebo verglich (Zimbroff et al. 2007).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Zimbroff et al. 2007 (#1519)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode, Agitiertheit stationär	2-24 Stunden	Aripiprazol – 9,75 mg pro i. m. Injektion N=78 Und: Aripiprazol – 15 mg pro i. m. Injektion N=78	Lorazepam – 2 mg pro i. m. Injektion N=70	Placebo 3. Injektion Aripiprazol (APL) – 9,75 mg N=75	Symptom-schwere Unruhe (PANSS-PEC score)	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Vier placebokontrollierte und eine kontrollierte Parallelgruppenstudie gegen die aktive Vergleichssubstanz Haloperidol über mindestens drei Wochen für die orale Formulierung, sowie eine placebokontrollierte Kurzzeitstudie für die intramuskuläre Formulierung unterstützen die Evidenz für antimanische Wirkung einer Aripiprazol-Monotherapie der akuten Manie. Post-hoc Analysen zeigen eine signifikante Wirkung bei Mischzuständen. Drei Studien (Vieta et al. 2005, Keck et al. 2009 und Young et al. 2009) zeigen die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit über 12 Wochen.
Bei der Vergleichsstudie gegen Haloperidol bestehen methodologische Probleme insbesondere mit der Vergleichsstudie von Vieta et al. 2005 bezüglich des kombinierten Outcome-Kriteriums (die Patienten mussten zu 12 Wochen noch unter Medikation sein und eine Symptomreduktion von mind. 50 % zeigen) und des Verbots der zusätzlichen Einnahme von Anticholinergika. Dies kann einen Vorteil zugunsten von Aripiprazol bedeutet haben.

Die „Number needed to treat“ (NNT) für Response lag bei 3 Wochen bei 5 (berechnet auf Basis von Keck, Jr. et al. 2003 und Sachs et al. 2006), 9 (berechnet auf Basis von Keck et al. 2009) und 12 (berechnet auf Basis von Young et al. 2009), das heißt, es müssten 5, 9 bzw. 12 Patienten mit Aripiprazol anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Reponse (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) zu erzielen. Die entsprechenden NNTs für Remission lagen bei 9 (berechnet auf Basis von Keck et al. 2009) und 14 (berechnet auf Basis von Young et al. 2009).

Für die Einschätzung der Verträglichkeit sind die eingeschlossenen Studien nur bedingt geeignet. Aripiprazol war in den Studien insgesamt gut verträglich.
Im Vergleich zu Placebo traten Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Wirkungen vergleichbar häufig auf. Häufig wurden Schlafstörungen berichtet. Von den EPMS unter Aripiprazol traten Akathisie und Tremor am häufigsten auf, es wurden keine Gewichtszunahme und keine Veränderung des Prolaktinspiegels und der QTc-Zeit im EKG gefunden (Keck, Jr. et al. 2003, Sachs et al. 2006). Im Vergleich zu Lithium traten unter Aripiprazol häufiger EPMS auf (Keck et al. 2009). Im Vergleich zu Haloperidol traten unter Aripiprazol seltener EPMS auf (Young et al. 2009,

©DGBS und DGPPN 2012

Vieta et al. 2005), es kam seltener zu Prolaktinerhöhungen (Young et al. 2009), die Gewichtsveränderungen waren vergleichbar (Young et al. 2009).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Alle eingeschlossenen Studien waren herstellerfinanziert durch die Hersteller der Aripiprazol-Präparate (Bristol-Myers Squibb und Otsuka Pharmaceuticals). Bei Keck, Jr. et al. 2003 fehlt eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte. Ob ein Autor Angestellter eines finanzierenden Unternehmens ist, wurde nicht angegeben, aus einer Folgepublikation ist jedoch zu entnehmen, dass ein Co-Autor Angestellter von Bristol-Myers Squibb war. Bei Sachs et al. 2006 fand sich keine Angabe zur Finanzierung der Studie, da bis auf den Erstautor jedoch alle Co-Autoren Angestellte der oben genannten Unternehmen waren, ist von einer Finanzierung durch diese Firmen auszugehen. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt. Bei Keck et al. 2009 hat Bristol-Myers Squibb an Studiendesign, Analyse und Interpretation der Daten, Vorbereitung und Einreichen der Publikation mitgewirkt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden. Fünf der Co-Autoren waren Firmenangstellte. Bei Young et al. 2009 wurde ebenfalls zu potentiellen Interessenkonflikten Stellung genommen, sieben der Co-Autoren waren Firmenangstellte. Bei Vieta et al. 2005 fehlt eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten. Sieben der Co-Autoren waren Firmenangstellte. Bei Zimbroff et al. 2007 ist eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten vorhanden. Sechs der Co-Autoren waren Firmenangstellte.

Zusammenfassung:
Es liegen vier placebokontrollierte, randomisierte Studien vor, welche die Wirksamkeit von Aripiprazol (in Tablettenform) in der akuten Manie belegen. Eine weitere Kurzzeitstudie zeigt, wiederum im Placebovergleich, die Wirksamkeit einer Aripiprazol Lösung zur intramuskulären Injektion. Auftretende unerwünschte Wirkungen waren vor allem Schlafstörungen und Akathisie, es wurden keine substantiellen Veränderungen des Gewichts, des Prolaktinspiegels und der QTc-Zeit im EKG gefunden.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (alle placebokontrollierten Studien und auch die Studie mit ausschließlich aktiver Vergleichssubstanz waren mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-), insgesamt war keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias behaftet, das wäre SIGN 1++ gewesen); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für den Empfehlungsgrad B wurde durch die limitierenden Faktoren unterstützt, insbesondere kann die Akathisie den Nutzen deutlich limitieren.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie6	**B**
Aripiprazol sollte als Monotherapie zur Behandlung der Manie und von Mischzuständen eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Im Placebovergleich treten vermehrte Schlafstörungen, Unruhe und Akathisie mit Aripiprazol auf. Akathisie ist häufig und kann den Nutzen deutlich limitieren.	

5.2.1.2.2 Asenapin

Bis zur letzten systematischen Literaturrecherche konnte keine randomisierte, vergleichende Studie eingeschlossen werden.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

©DGBS und DGPPN 2012

Update (letzte Recherche in Medline):
Zwei randomisierte, doppelt verblindete Studien gegenüber Placebo und der aktiven Vergleichssubstanz Olanzapin wurden nach der letzten systematischen Literaturrecherche publiziert und eingeschlossen (McIntyre et al. 2009 und McIntyre et al. 2010). Die Studienpopulationen waren verschieden, das Design der Studien gleich.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
McIntyre et al. 2009 (#4004)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode	3 Wo	Asenapin 20 mg am Tag 1; danach 10 oder 20 mg N = 194	Olanzapin 15 mg am Tag 1; danach 5 - 20 mg N = 191	Placebo N=104	Veränderung der Symptomschwere (YMRS) nach 3 Wochen vs. Baseline	1-
McIntyre et al. 2010 (#4005)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode	3 Wo	Asenapin 20 mg am Tag 1; danach 10 oder 20 mg N = 185	Olanzapin 15 mg am Tag 1; danach 5 - 20 mg N = 205	Placebo N=98	Veränderung der Symptomschwere (YMRS) nach 3 Wochen vs. Baseline	1-

Ergebnisse:
Beide Studien zeigen die antimanische Wirksamkeit von Asenapin gegenüber Placebo. Während in einer Studie (McIntyre et al. 2009) der Vergleich von Asenapin zu Olanzapin nicht berichtet wurde (die NNTs waren vergleichbar), zeigt sich in einer der posthoc-Analysen der zweiten Studie (in der LOCF-Analyse) (McIntyre et al. 2010)) eine signifikant bessere antimanische Wirksamkeit von Olanzapin im Vergleich zu Asenapin nach drei Wochen (gemessen am Unterschied der Veränderung der Symptomschwere). Beide Studien waren jedoch nicht angelegt, den direkten Vergleich der aktiven Substanzen zu untersuchen.

Die „Number needed to treat“ (NNT) lag bei 3 Wochen bei 6 (berechnet auf Basis von McIntyre et al. 2009) und 12 (berechnet auf Basis von McIntyre et al. 2010), das heißt, es müssten 6 bzw. 12 Patienten mit Asenapin anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Reponse (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) zu erzielen. Die entsprechende NNTs für Remission (YMRS score ≤ 12) lagen bei 6 und 22.

Asenapin war eher gut verträglich. Unter Asenapin traten im Wesentlichen Sedierung, Schwindel, Schläfrigkeit, Fatigue und orale Hypoästhesie häufiger als unter Placebo auf. EPMS traten häufiger unter Asenapin als unter Placebo auf. Verglichen mit Olanzapin waren sie in einer Studie vergleichbar häufig (McIntyre et al. 2009), in der anderen etwas häufiger (McIntyre et al. 2010). Die Gewichtszunahme war stärker unter Asenapin als unter Placebo (1,6 bzw.0,9 vs. 0,3 bzw. 0,1 kg in 3 Wochen), die unter Olanzapin noch stärker (1,9 bzw. 2,6 kg in 3 Wochen, erste Angabe immer McIntyre et al. 2009). Einzelne klinisch relevante EKG-Veränderungen traten unter Asenapin auf: ST-T-Veränderungen und Rechtsschenkelblock (McIntyre et al. 2009) sowie supraventrikuläre Tachykardie und QTc-Verlängerung (McIntyre et al. 2010).
In der Studie McIntyre et al. 2010 gab es einen Suizid in der Asenapin-Gruppe, der als möglicherweise mit der Studienmedikation assoziiert bewertet wurde. Auch in der Olanzapin-Gruppe der Studie ereignete sich ein Suizid, der jedoch als eher nicht mit der Studienmedikation assoziiert bewertet wurde.

Patienten mit Rapid Cycling wurden in die Studien nicht eingeschlossen. Eine getrennte Auswertung von rein manischen und gemischten manischen Episoden war nicht Inhalt der vorliegenden Originalpublikationen.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:

©DGBS und DGPPN 2012

Die Studien wurden vom Hersteller des Asenapin-Präparats (Schering-Plough und Pfizer, Inc bzw. Merck und Pfizer, Inc.) finanziert. Jeweils fünf der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (beide Studien waren mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-), insgesamt war keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias behaftet, das wäre SIGN 1++ gewesen); daher final: moderat.

Bemerkung:
Aufgrund der geringen Studienanzahl und der noch geringen Möglichkeit der Abschätzung der längerfristigen Nebenwirkungen Herabstufung um ein Grad.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie7 Asenapin kann als Monotherapie zur Behandlung der Manie eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Es liegen aktuell nur zwei Studien mit kurzer Laufzeit vor. Das Risiko für unerwünschte metabolische Veränderungen scheint in dieser Kurzzeitbehandlung eher gering zu sein. Daten zur Langzeitbehandlung liegen nur aus einer Studie vor (siehe Kapitel Phasenprophylaxe), so dass im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen bei längerfristiger Einnahme noch Studienbedarf besteht.	**0**

5.2.1.2.3 Clozapin

Es konnten keine randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz von Clozapin zur Behandlung der Manie eingeschlossen werden.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Zum Einsatz von Clozapin bei Therapieresistenz siehe Subkapitel 5.5.5.

5.2.1.2.4 Olanzapin

Eingeschlossene Studien:
Drei mindestens dreiwöchige, randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Studien wurden eingeschlossen (Tohen et al. 1999 – zusätzliche Auswertung der Patienten mit Rapid Cycling: Sanger et al. 2003, Tohen et al. 2000), Tohen et al. 2008. Mehrere kontrollierte Parallelgruppenstudien gegen aktive Substanzen (vs. Haloperidol, Tohen et al. 2003a – zusätzliche Auswertung Shi et al. 2002; vs. Risperidon, Perlis et al. 2006; vs. Lithium, Niufan et al. 2008, Berk et al. 1999; und vs. Valproat, Tohen et al. 2002 – zusätzliche Auswertungen: Tohen et al. 2003b und Suppes et al. 2005, Zajecka et al. 2002) wurden eingeschlossen.

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Tohen et al. 2000 (#620)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär und ambulant	4 Wo	Olanzapin 15 mg für Tag 1, ggf. Aufdosierung auf max. 20 mg oder Abdosierung bis min. 5 mg N=55	Placebo N=60	-	Veränderung Symptomschwere Manie (YMRS) nach 4 Wo im Vergleich zu Baseline	1++
Tohen et al. 1999 (#615)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo	Olanzapin Beginn: 10 mg/d, danach Anpassung von 5-20 mg/d N=70	Placebo N=69	-	Symptom-schwere (YMRS)	1-
Sanger et al. 2003 (#616)	*randomisiert, doppelt verblindet*	*Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode, Rapid Cycling* *stationär*	*3 Wo*	*Olanzapin* *Beginn: 10 mg/d, danach Anpassung von 5-20 mg/d* *N=19*	*Placebo* *N=26*	-	*Symptom-schwere (YMRS)*	*1-*
Tohen et al. 2008 (#3066)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode ohne psychotische Symptome stationär und ambulant	12 Wo	Olanzapin 5-20 mg/d N=215	Valproat 500-2500 mg/d N=105	Placebo N=105	Veränderung Symptomschwere (YMRS) Baseline zu Woche 3	1-
Tohen et al. 2002 (#1133) *Tohen et al. 2003b (#1131)* *Suppes et al. 2005 (#1660)*	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	2 Wo *47 Wo* *47 Wo*	Olanzapin – initial 15 mg/d; ggf. Adjustierung auf 5-20 mg/d N= 125	Valproat – initial 750 mg/d, ggf. Adjustierung auf 500-2500 mg/d N=126	-	Veränderung Symptomschwere Manie, (YMRS)	1+
Berk et al. 1999 (#501)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	4 Wo	Olanzapin 10 mg/d N= 15	Lithium - 400g b.i.d. N= 15	-	Nicht explizit getrennt	1+

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Zajecka et al. 2002 (#628)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	3-12 Wo	Olanzapin – initial: 10 mg/d, dann ggf. Aufdosierung auf 20 mg/d N= 57	Valproat – initial: 20 mg/kg/d, dann ggf. Aufdosierung bis max. 20 mg/kg/d + 1000 mg/d N= 63	-	Symptom-schwere-Veränderung Manie (MRS) Symptom-schwere-Veränderung psychisch (BPRS) Symptom-schwere-Veränderung Depression (HAM-D) Symptom-schwere-Veränderung klinisch (CGI-S)	1-
Niufan et al. 2008 (#2131)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode	4 Wo	Olanzapin – initial: 15 mg/d, dann Anpassung zw. 5-20 mg/d N=69	Lithium carbonat – initial: 300-600 mg/d, dann Anpassung zw. 600-1800 mg/d) N=71	-	Symptom-schwere-Veränderung CGI-BP	1-
Perlis et al. 2006 (#1594)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode ohne psychotische Symptome stationär	3 Wo	Olanzapin – initial 15 mg/d; ggf. Adjustierung auf 5-20 mg/d N= 165	Risperidon – initial 2 mg/d; Tag 2: 3 mg/d; ggf. Adjustierung auf 1-6 mg/d N= 164	-	Veränderung Symptom-schwere Manie (YMRS)	1-
Tohen et al. 2003a (#609)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär und ambulant	12 Wo	Olanzapin – initial: 15 mg/d, danach ggf. Auf- oder Abdosierung (5, 10, 15 oder 20 mg/d) N= 234	Haloperidol – initial: 10 mg/d, danach ggf. Auf- oder Abdosierung (3, 5, 10 oder 15 mg/Tag) N= 219	-	Remission von Manie und Depression (YMRS score ≤ 12 + HAM-D score ≥ 8) Rückfall-Rate nach 6. Woche bei voran-gehender Remission (YMRS ≥ 15 und/oder HAMD-21 ≥15) Zeit bis zur ersten Remission	1-
Shi et al. 2002 (#608)	*randomisiert, doppelt verblindet*		*12 Wo*					

Weiterhin wurde eine placebokontrollierte Kurzzeitstudie (24 Stunden) mit intramuskulär verabreichbarem Olanzapin eingeschlossen (Meehan et al. 2001). Diese enthielt einen Vergleichsarm mit Lorazepam.

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Meehan et al. 2001 (#566)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	24 Stunden	Olanzapin - erste und zweite intramuskuläre Injektion jeweils 10 mg; dritte Injektion 5 mg N= 99	Lorazepam - erste und zweite intramuskuläre Injektion jeweils 2 mg; dritte Injektion 1 mg N= 51	Placebo - erste und zweite intramuskuläre Injektion jeweils Placebo; dritte Injektion Olanzapin 10 mg N= 51	Veränderung Symptom-schwere (PANSS-EC)	1+

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Drei placebokontrollierte (Tohen et al. 1999, Tohen et al. 2000, Tohen et al. 2008 und Meehan et al. 2001) und mehrere kontrollierte Parallelgruppenstudien gegen aktive Substanzen (vs. Haloperidol, Tohen et al. 2003a, vs. Risperidon, Perlis et al. 2006; vs. Lithium, Niufan et al. 2008, Berk et al. 1999; und vs. Valproat, Tohen et al. 2002 – zusätzliche Auswertungen Tohen et al. 2003b und Suppes et al. 2005, Zajecka et al. 2002) unterstützen die Evidenz für die antimanische Wirkung einer oralen Olanzapin-Monotherapie der akuten Manie. Eine placebokontrollierte Kurzzeitstudie ist Evidenz für die Wirksamkeit der intramuskulären Formulierung von Olanzapin (Meehan et al. 2001). Post-hoc Analysen zeigen eine signifikante Wirkung bei Mischzuständen. Eine Studie (Zajecka et al. 2002) zeigt die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit über 12 Wochen. Positive Langzeitdaten bis zur Dauer von 18 Monaten existieren.

Die „Number needed to treat“ (NNT) für Response lag bei 4 Wochen bei 5 (berechnet auf Basis von Tohen et al. 2000), bei 3 Wochen bei 5 (berechnet auf Basis von Tohen et al. 1999) und 11 (berechnet auf Basis von Tohen et al. 2008), das heißt, es müssten 5 bzw. 11 Patienten mit Olanzapin anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Reponse (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) zu erzielen. Die entsprechenden NNT für Remission (YMRS score ≤ 12) lag bei 14 (berechnet auf Basis von Tohen et al. 2008).

Olanzapin war in den Studien insgesamt relativ gut verträglich. Im Vergleich zu Placebo vergleichbar häufig Studienabbruch aufgrund unerwünschter Wirkungen. Signifikant mehr Schläfrigkeit unter Olanzapin. Signifikant höhere Gewichtszunahme (2,1 vs. 0,5 kg in 4 Wochen). EPMS selten und mit vergleichbarer Häufigkeit (Tohen et al. 2000). Diese Ergebnisse bestätigen die bei Tohen et al. 1999 gefundenen und wurden später von Tohen et al. 2008 bestätigt.
Verglichen mit Valproat traten numerisch häufiger unerwünschte Ereignisse unter Olanzapin auf. Unter Olanzapin wurden signifikant häufiger Schläfrigkeit und höhere Gewichtszunahme (2,3 vs. 0,5 kg in 12 Wochen) sowie signifikant häufiger Erhöhung der Laborparameter Nüchternglukose, Triglyzeride, Cholesterol, Harnsäure und Prolaktin beobachtet. Dagegen waren Übelkeit und Erbrechen seltener (Tohen et al. 2008).
Gegenüber Lithium traten signifikant häufiger medikamenten-assoziierte unerwünschte Wirkungen unter Olanzapin als Lithium auf, u.a. eine signifikant höhere Gewichtszunahme unter Olanzapin (1,9 vs. 0,7 kg, Niufan et al. 2008). Bei Berk et al. 1999 fanden keine Unterschiede im Auftreten von EPMS, die Berichterstattung war hier jedoch nicht detailliert.
Im Vergleich zu Valproat (Tohen et al. 2008, Tohen et al. 2002) wurde unter Olanzapin signifikant seltener Übelkeit angegeben. Demgegenüber traten unter Olanzapin signifikant häufiger Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Appetitsteigerung, Tremor, Sprachauffälligkeiten, Nackensteife, Schlafstörungen und ein Zungenödem auf (Tohen et al. 2002, auch bei Zajecka et al. 2002).

©DGBS und DGPPN 2012

Gegenüber Risperidon (Perlis et al. 2006) fand sich signifikant höhere Gewichtszunahme unter Olanzapin (2,5 vs. 1,6 kg in 3 Wochen), Prolaktinerhöhung und sexuelle Dysfunktion waren signifikant seltener als unter Risperidon. Unter Olanzapin wurden Anticholinergika wegen EPMS numerisch seltener eingenommen.
Im Vergleich zu Haloperidol (Tohen et al. 2003a) zeigten signifikant weniger Patienten unter Olanzapin EPMS, jedoch fand sich eine signifikant höhere Gewichtszunahme unter Olanzapin (2,8 vs. 0,2 kg in 12 Wochen).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Bis auf die Studie von Berk et al. 1999 sind alle eingeschlossenen Studien herstellerfinanziert. Bis auf die Studie von Zajecka handelt es sich dabei um den Hersteller des Olanzapin-Präparats (Eli Lilly), die Studie von (Zajecka et al. 1148-55) wurde durch den Hersteller des Valproat-Präparats (Abbott Lab.) finanziert.
Bei Tohen et al. 2000, Tohen et al. 1999, Tohen et al. 2002 und Meehan et al. 2001 fehlt eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten. Bis zu zehn Co-Autoren inklusive der Erstautoren waren Firmenangestellte. Bei Tohen et al. 2008 wurde zu potentiellen Interessenkonflikten Stellung genommen. Drei der Co-Autoren inklusive des Erstautors Firmenangestellte. Bei Niufan et al. 2008 wurde ebenfalls zu potentiellen Interessenkonflikten Stellung genommen. Vier der Co-Autoren inklusive des Corresponding Authors waren Firmenangestellte. Auch bei Perlis et al. 2006 wurde zu potentiellen Interessenkonflikten Stellung genommen. Fünf der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Bei Tohen et al. 2003a wurde die Finanzierung nicht explizit angegeben, da sechs der Co-Autoren inklusive des Erstautors Firmenmitarbeiter von Eli Lilly waren, ist eine Finanzierung durch diese Firma wahrscheinlich. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden. Bei Zajecka et al. 2002 wurde ebenfalls zu potentiellen Interessenkonflikten Stellung genommen, zwei der Co-Autoren waren Firmenangestellte.
Wie oben angemerkt war die Studie von Berk et al. 1999 nicht herstellerfinanziert, Eli Lilly stellte nur die Studienmedikation Olanzapin. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Zusammenfassung:
Die Studienlage, basierend auf placebokontrollierten Untersuchungen und direkten Vergleichsstudien, darf als Beleg für die antimanische Wirksamkeit von Olanzapin angesehen werden. Die Behandlung der akuten Episode ist jedoch häufig gleichzeitig der Beginn einer längerfristigen Therapie, so dass die bei längerer Einnahme auftretenden unerwünschten Wirkungen eine Rolle spielen. Während metabolische Nebenwirkungen in der Kurzzeittherapie eine eher untergeordnete Rolle spielen, können diese die langfristige Einsatzmöglichkeit von Olanzapin erheblich einschränken.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; keine Abzüge (auch nicht wegen Limitierungen der Studienqualität, da hier zumindest eine placebokontrollierte Studie mit einem geringen Risiko für Bias behaftet war (SIGN 1++)); daher final: hoch.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Der Empfehlungsgrad wurde auf B festgelegt (Herabstufung), da der limitierende Faktor der möglichen Gewichtszunahme mit dessen längerfristigen möglichen Folgen die Einsatzmöglichkeiten erheblich einschränkt.

Update (letzte Recherche in Medline):
Zwei randomisierte, doppelt verblindete Studien mit gleichem Design wurden nach der letzten systematischen Literaturrecherche publiziert, in welchen Olanzapin als aktive Vergleichssubstanz genutzt wurde, der Schwerpunkt lag auf dem Vergleich von Asenapin und Olanzapin vs. Placebo, nicht im Vergleich beider aktiver Substanzen (McIntyre et al. 2009, McIntyre et al. 2010).

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
McIntyre et al. 2009 (#4004	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo	Olanzapin 15 mg am Tag 1; danach 5 - 20 mg N = 191	Asenapin 20 mg am Tag 1; danach 10 oder 20 mg N = 194	Placebo N=104	Unterschied in Veränderung der Symptomschwere (YMRS) Woche 3 vs. Baseline zwischen Asenapin bzw. Olanzapin und Placebo	1-
McIntyre et al. 2010 (#4005)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo	Olanzapin 15 mg am Tag 1; danach 5 - 20 mg N = 205	Asenapin 20 mg am Tag 1; danach 10 oder 20 mg N = 185	Placebo N=98	Unterschied in Veränderung der Symptomschwere (YMRS) Woche 3 vs. Baseline zwischen Asenapin bzw. Olanzapin und Placebo	1-

Ergebnisse:
Während in einer Studie (McIntyre et al. 2009) der Vergleich von Asenapin vs Olanzapin nicht berichtet wurde (die NNTs waren vergleichbar), zeigt sich in einer der posthoc-Analysen der zweiten Studie (in der LOCF-Analyse) (McIntyre et al. 2010)) eine signifikant bessere antimanische Wirksamkeit von Olanzapin vs Asenapin nach drei Wochen (gemessen am Unterschied der Veränderung der Symptomschwere). Beide Studien waren jedoch nicht angelegt, den direkten Vergleich der aktiven Substanzen zu untersuchen. Patienten mit psychotischer Manie oder rapid cycling wurden in die Studien nicht eingeschlossen. Eine getrennte Auswertung von rein manischen und gemischten manischen Episoden ist nicht Inhalt der vorliegenden Originalpublikationen.
Die „Number needed to treat“ (NNT) lag bei 3 Wochen bei 5 (berechnet auf Basis von McIntyre et al. 2009 und McIntyre et al. 2010), das heißt, es müssten 5 Patienten mit Olanzapin anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Reponse (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) zu erzielen. Die entsprechenden NNT für Remission (YMRS score ≤ 12) lagen bei 6 und 7.

Bei (McIntyre et al. 2009) war die Gewichtszunahme unter beiden aktiven Substanzen vergleichbar (1,9 kg unter Olanzapin und 1,6 kg unter Asenapin), auch die Rate an EPMS war vergleichbar. Bei McIntyre et al. 2010 waren beide Outcomes schlechter unter Olanzapin (Gewichtszunahme: 2,6 kg unter Olanzapin und 0,9 kg unter Asenapin).

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studien wurden von den Herstellerfirmen der Asenapin-Präparate (Schering-Plough bzw. Merck und Pfizer, Inc.) finanziert. Fünf der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie8 Olanzapin sollte als Monotherapie zur Behandlung der Manie eingesetzt werden. Limitierender Faktor: Das bei längerer Einnahme festgestellte häufigere Auftreten einer signifikanten Gewichtszunahme und die damit assoziierten Risiken müssen beachtet werden.	**B**

©DGBS und DGPPN 2012

5.2.1.2.5 Paliperidon

Paliperidon ist der aktive Hauptmetabolit 9-Hydroxyrisperidon von Risperidon, welcher höchstwahrscheinlich nicht extensiv in der Leber metabolisiert und hauptsächlich über die Niere eliminiert wird.

Bis zur letzten systematischen Literaturrecherche konnte keine randomisierte, vergleichende Studie eingeschlossen werden.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Update (letzte Recherche in Medline):
Zwei randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Studien wurden nach der letzten systematischen Literaturrecherche publiziert und eingeschlossen (Berwaerts et al. 2010, Vieta et al. 2010), wobei letztere zusätzlich Quetiapin als aktive Vergleichssubstanz enthielt.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Berwaerts et al. 2010 (#4000)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode	3 Wo (+1 Wo für Sicherheits-endpunkte)	Paliperidon 3 mg N = 112 Paliperidon 6mg N = 120 Paliperidon 12 mg N = 115	Placebo N= 122		Veränderung Symptomschwere Manie (YMRS) nach 3 Wochen vs. Baseline	1++
Vieta et al. 2010 (#4007)	randomisiert, doppelt verblindet		3+9 Wochen	Paliperidon Flexible Dosierung 3-12 mg/Tag N=195	Quetiapin Flexible Dosierung 400-800mg/Tag N=193	Placebo N=105	Unterschied in Veränderung Symptomschwere Manie (YMRS) nach 3 Wochen vs. Baseline zwischen Paliperidon und Placebo	1+

Ergebnisse:
Paliperidon in flexibler Dosierung zwischen 3 und 12 mg/d war in der Studie von Vieta et al. 2010 gegenüber Placebo nach 3 Wochen signifikant wirksamer. Gegenüber Quetiapin fand sich nach 12 Wochen kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit von Paliperidon (Nicht-Unterlegenheit gezeigt). Die „Number needed to treat“ (NNT) lag bei 3 Wochen bei 5, das heißt, es müssten 5 Patienten mit Paliperidon anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Reponse (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) zu erzielen. Die entsprechende NNT für Remission (YMRS score ≤ 12) lag ebenfalls bei 5.

Gegenüber Placebo traten im Wesentlichen häufiger Schläfrigkeit, Akathisie, Hypertonie, Obstipation und Dyspepsie auf. EPMS traten häufiger unter Paliperidon als unter Placebo und Quetiapin auf. Unter Paliperidon kam es zu einer höheren Gewichtszunahme als unter Placebo (1,5 vs. 0,6 kg in 12 bzw. 3 Wochen bei Placebo) aber einer weniger starken Gewichtszunahme verglichen mit Quetiapin (2,0 kg in 12 Wochen).
Sowohl in der Placebo/Paliperidon als auch in der Quetiapin-Gruppe trat je ein Suizid auf, die beide als möglicherweise mit der Studienmedikation assoziiert bewertet wurden.

©DGBS und DGPPN 2012

In der Festdosisstudie von Berwaerts et al. 2010 unterschied sich nur die Gruppe mit hoher Dosis (12 mg/d) signifikant von der Placebogruppe, die niedrigeren Dosierungen (3 und 6 mg/d) unterschieden sich nicht signifikant. Die „Number needed to treat" (NNT) lag bei 3 Wochen bei -27 für Paliperidon 3 mg, 36 für 6 mg und 9 für 12 mg (berechnet auf Basis von Berwaerts et al. 2010), das heißt, es müssten 36 Patienten mit Paliperidon 6 mg und 9 Patienten mit Paliperidon 12 mg anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Reponse (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) zu erzielen. Die entsprechende NNTs für Remission (YMRS score ≤ 12) lagen bei -172, 23 und 13. Paliperidon 3 mg war numerisch schlechter als Placebo, daher sind die NNTs negativ.

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen war dosisabhängig, auch bei EPMS. Prolaktinspiegelerhöhungen unter Paliperidon traten auf, auch potentiell daraus resultierende Symptome.

Patienten mit Rapid Cycling wurden in die Studien nicht eingeschlossen. Eine getrennte Auswertung von rein manischen und gemischten manischen Episoden war nicht Inhalt der vorliegenden Originalpublikationen.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studien wurden vom Hersteller des Paliperidon-Präparats (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development) finanziert. Bei der Studie von Berwaerts et al. 2010 war der Sponsor verantwortlich für oder involviert in das Studiendesign, die Erhebung, Analyse und Interpretation der Daten, in das Schreiben des Abschlussberichts und die Entscheidung, die Publikation einzureichen. Alle Co-Autoren inklusive des Erstautors waren Firmenmitarbeiter (Berwaerts et al. 2010). Bei Vieta et al. 2010 waren sechs der Co-Autoren inklusive des Corresponding Authors Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; die Studien waren mit einem geringen Risiko für Bias (Berwaerts et al. 2010, SIGN 1++) bzw. mit einem moderaten Risiko für Bias behaftet (Vieta et al. 2010, SIGN 1+), Abzug eines Punktes wegen noch spärlicher Datenlage; daher final: moderat.

Bemerkungen:
Herabstufung um einen Empfehlungsgrad, u.a. wegen erheblicher Zuzahlungslast bei Patienten und wegen aktuell schwer einschätzbarer längerfristiger Nebenwirkungen.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie9 Paliperidon kann als Monotherapie zur Behandlung der Manie eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Off-Label-Use: Paliperidon ist nur für die Behandlung der Schizophrenie und manischer Symptome bei schizoaffektiven Störungen zugelassen. Gesetzlich krankenversicherte Patienten in Deutschland müssen bei einer ambulanten Behandlung mit Paliperidon erhebliche Zuzahlungen leisten, da nur das Festbetragsniveau von Risperidon übernommen wird (die Höhe der Zuzahlung ist abhängig von Dosierung und Packungsgröße). Weiteres: Es liegen aktuell nur zwei Studien mit kurzer Laufzeit vor. Die minimal effektive Dosis ist noch nicht hinreichend geklärt. Die Dosis von 12 mg/d, welche Placebo in der Wirksamkeit signifikant überlegen war, war mit einem erhöhten Risiko für EPMS assoziiert. Daten zur Langzeitbehandlung liegen nicht vor, so dass im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen bei längerfristiger Einnahme keine Aussage möglich ist.	**0**

©DGBS und DGPPN 2012

5.2.1.2.6 Quetiapin

Eingeschlossene Studien:
Zwei randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Studien wurden eingeschlossen, welche zusätzlich aktive Vergleichssubstanzen untersuchten (vs. Haloperidol McIntyre et al. 2005, vs. Lithium Bowden et al. 2005). Des Weiteren wurde eine randomisierte Studie mit verblindetem Rater eingeschlossen, in der Quetiapin gegen Lithium untersucht wurde (Li et al. 2008).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
McIntyre et al. 2005 (#599)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	12 Wo	Quetiapin – initial 100 mg/d; dann Aufdosierung um jeweils 100 auf 400 mg/d an Tag 4, dann auf 600 mg/d an Tag 5, ab Tag 6: 800 mg/d N= 102	Haloperidol – initial: 2 mg/d, dann Aufdosierung auf 3 mg/d an Tag 3 und 4 mg/d an Tag 4, dann individuelle Dosis zwischen 2 und 6 mg/d an Tag 5 sowie zwischen 2 und 8 mg/d ab Tag 6, je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit N= 99	Placebo N= 102	Veränderung Symptom-schwere Manie (YMRS)	1-
Bowden et al. 2005 (#512)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	12 Wo	Quetiapin - initial: 100 mg/d, Tag 2 200 mg/d, Tag 3: 300 mg/d, Tag 4: 400 mg/d, dann ggf. Aufdosierung auf bis zu 600 mg an Tag 5 und danach bis zu 800 mg/Tag N= 107	Lithium - initial: 900 mg/d, ab Tag 5 ggf. Aufdosierung auf 0,6 – 1,4 mEq/L N= 98	Placebo N= 95	Unterschied in Veränderung Symptom-schwere Manie (YMRS) Tag 21 vs. Baseline zwischen den Gruppen	1-
Li et al. 2008 (#2150)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	4 Wo	Quetiapin – initial 100-200 mg/d, ab Tag 4 200-600 mg/d, Tag 5-28 Adjustierung (max. 800mg/d) N=77	Lithium – initial 250-500 mg/d, ab Tag 4 500-2000mg/d, Adjustierung Tag 5-28 (max. 2000mg/d; Serum Lithium Konzentration von 0.6 bis 1.2 mmol/L) N=77	-	Response (Abnahme YMRS Score ≥ 50 %) Remission (1. YMRS Score ≤ 12, 2. YMRS Score ≤ 12 und MADRS Score ≤ 8 und 3. YMRS Score ≤ 8)	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

©DGBS und DGPPN 2012

Ergebnisse:
Eine 12-wöchige randomisierte, kontrollierte Studie gegen Placebo mit der aktiven Vergleichssubstanz Haloperidol unterstützt die gute Wirksamkeit der beiden aktiven Substanzen nach 3 und 12 Wochen. Ein direkter Vergleich der aktiven Substanzen wurde nicht berechnet (McIntyre et al. 2005). Die Ergebnisse sind allerdings aufgrund der hohen Abbruchraten in beiden Studienarmen nur eingeschränkt verwertbar. Die 3-wöchige randomisierte, kontrollierte Studie gegen Lithium und Placebo mit einer 9-wöchigen Verlängerung ohne Placeboarm unterstützt ebenso die Wirksamkeit beider aktiver Substanzen gegenüber Placebo (Bowden et al. 2005). Es bestand kein signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen den aktiven Substanzen. Die Abbruchraten waren niedrig. Gegenüber dem Ergebnis von Bowden et al. 2005 zeigte sich in einer 4-wöchigen randomisierten, kontrollierten Studie gegen Lithium eine signifikant höhere Responserate unter Quetiapin. (Li et al. 2008).

Die „Number needed to treat“ (NNT) lag für 3 Wochen bei 4 (berechnet auf Basis von Bowden et al. 2005) und 13 (berechnet auf Basis von McIntyre et al. 2005 und für 12 Wochen bei 4 (berechnet auf Basis von Bowden et al. 2005) und 5 (berechnet auf Basis von McIntyre et al. 2005, das heißt, es müssten 4 bzw. 13 und 4 bzw. 5 Patienten mit Quetiapin anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Reponse (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) zu erzielen. Die entsprechenden NNTs für Remission (YMRS score ≤ 12) lagen für 3 Wochen bei 5 und 27 und für 12 Wochen bei 3 und 5.

Quetiapin war in den Studien insgesamt gut verträglich. Gegenüber Placebo und auch Haloperidol fand sich eine signifikant höhere Gewichtszunahme (2,1 vs. -0,1 und 0,2 kg nach 12 Wochen). Es traten signifikant weniger EPMS als unter Haloperidol auf (McIntyre et al. 2005). Auch bei Bowden et al. 2005 fand sich unter Quetiapin eine signifikant höhere Gewichtszunahme als unter Placebo und Lithium (2,6 vs. -0,1 and 0,7 kg in 12 Wochen).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Alle drei Studien wurden durch den Hersteller des Quetiapin-Präparats (AstraZeneca) finanziert. Bei den Studien von McIntyre et al. 2005 und Bowden et al. 2005 fehlt eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten. vier bzw. acht der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Bei Li et al. 2008 waren zwei der Co-Autoren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Zusammenfassung:
Durch die Studien wird die antimanische Wirksamkeit gegen aktive Vergleichssubstanzen gezeigt. Quetiapin war in den Studien insgesamt gut verträglich, allerdings zeigte sich eine höhere Gewichtszunahme als unter Placebo und den Vergleichssubstanzen Lithium und Haloperidol.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (beide placeobkontrollierten Studien und auch die Studie mit ausschließlich aktiver Vergleichssubstanz waren mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-), insgesamt war keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias behaftet, das wäre SIGN 1++ gewesen) und auf Grund der zum Teil hohen Studienabbruchraten; daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für den Empfehlungsgrad B wurde durch den Umstand unterstützt, dass der limitierende Faktor der möglichen Gewichtszunahme mit dessen längerfristigen möglichen Folgen die Einsatzmöglichkeiten erheblich einschränkt.

©DGBS und DGPPN 2012

Update (letzte Recherche in Medline):
Zwei randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Studien wurden nach der letzten systematischen Literaturrecherche publiziert (McElroy et al. 2010a, zusätzlich vs. Paliperidon Vieta et al. 2010). In die Studie von McElroy et al. 2010a wurden ambulante Patienten mit Erkrankungen des Bipolaren Spektrums sowie Hypomanie und leichter Manie eingeschlossen.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
McElroy et al. 2010a #4002	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I oder II Störung oder NOS, ggw. hypomanisch oder leicht manisch (YMRS<21) inkl. gemischt* ambulant	8 Wo	Quetiapin 50 mg Tag 1, 100 mg Tag 2, 150 mg Tag 3, 200 mg Tag 4, danach flex.bis 800 mg/d N=21 (ITT 19)	Placebo N=20	-	Unterschied in Veränderung der Symptomschwere Manie (YMRS) Woche 8 vs. Baseline zwischen den Gruppen	1++
Vieta et al. 2010 (#4007)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3+9 Wo	Quetiapin flexible Dosierung 400-800mg/Tag N=193	Paliperidon flexible Dosierung 3-12 mg/Tag N=195	Placebo N=105	Unterschied in Veränderung Symptomschwere Manie (YMRS) nach 3 Wochen vs. Baseline zwischen Paliperidon und Placebo	1+

*Prozent Patienten in Quetiapin- bzw. Placebo-Arm nach Diagnose: Bipolar-I: 74 bzw. 55 %, Bipolar-II: 21 und 25 %, NOS: 5 und 20 %; und nach Episodentyp: Manie 21 und 10 %, gemischte Manie: 11 und 10 %, Hypomanie: 37 und 35 %, gemischte Hypomanie: 32 und 45 %

Ergebnisse:
Gegenüber Paliperidon fand sich in der 12-wöchigen Studie von Vieta et al. 2010 kein signifikanter Unterscheid in der Wirksamkeit von Quetiapin, Quetiapin war gegenüber Placebo nach 3 Wochen wie in den oben aufgeführten Studien signifikant wirksamer. Die „Number needed to treat“ (NNT) lag für 3 Wochen bei 7 für Response (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) und 6 für Remission (YMRS score < 12), das heißt, es müssten 7 bzw. 6 Patienten mit Quetiapin anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Reponse) bzw. Remission zu erzielen.

In der Studie von McElroy et al. 2010a war die Veränderung der Symptomschwere unter Quetiapin numerisch, jedoch nicht signifikant größer verglichen mit Placebo. Die „Number needed to treat“ (NNT) lag für 8 Wochen bei 5 für Response (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) und 2 für Remission (YMRS score < 7), das heißt, es müssten 5 bzw. 2 Patienten mit Quetiapin anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Reponse bzw. Remission zu erzielen.

In Bezug auf unerwünschte Wirkungen trat Müdigkeit unter Quetiapin signifikant häufiger auf und führte zudem zu einer signifikant höheren Gewichtszunahme (2,5 vs. 1,2 kg in 8 Wochen). Einschränkend für die Ergebnisinterpretation sind die geringe Fallzahl und die doch hohe Abbruchrate mit 32 % bzw. 40 % zu vermerken.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von McElroy et al. 2010a war ein Investigator-initiated Trial und wurde in Teilen durch den Hersteller des Quetiapin-Präparats AstraZeneca finanziell unterstützt. Keiner der Autoren war Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie von Vieta et al. 2010 wurde vom Hersteller des Paliperidon-Präparats Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development finanziert. Sechs der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

©DGBS und DGPPN 2012

Fazit:
keine Limitation auf Grund der Datenlage mehr (eine Studie mit geringem (SIGN 1++) und eine mit moderatem (SIGN 1+) Risiko für Bias), jedoch zeigt die Studie mit geringem Biasrisiko keine signifikanten Vorteil vs. Placebo, hat jedoch auch nur n=20/Gr (Power nicht berechenbar, da exakte Angaben in der Publikation fehlen, es sieht aber nach einer Power < 80 % aus)

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie10 Quetiapin sollte in der Behandlung der Manie eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Mögliche Nebenwirkungen wie Sedierung, extrapyramidale Nebenwirkungen und metabolische Veränderungen bei längerfristiger Behandlung sind zu beachten.	**B**

5.2.1.2.7 Risperidon

Eingeschlossene Studien:
Drei randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Studien (Hirschfeld et al. 2004, Smulevich et al. 2005, Khanna et al. 2005 – Zusatzpublikation Gopal et al. 2005), davon eine Studie mit einem zusätzlichen Vergleich zu Haloperidol (Smulevich et al. 2005) sowie eine randomisierte, doppelt verblindete Vergleichsstudie gegen Olanzapin (Perlis et al. 2006) wurden eingeschlossen.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Hirschfeld et al. 2004 (#594)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	3 Wo	Risperidon N= 134	Placebo N= 125	-	Veränderung Symptom-schwere Manie (YMRS) nach 3 Wo im Vergleich zu Baseline	1-
Khanna et al. 2005 (#597) *Gopal et al. 2005 (#598)*	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo	Risperidon 1-6 mg/d N= 146	Placebo N= 144	-	Symptom-schwere (YMRS)	1-
Smulevich et al. 2005 (#611)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	3+9 Wo	Risperidon N= 154	Haloperidol N= 144	Placebo N= 125	Symptomschwere Manie (YMRS)	1-
Perlis et al. 2006 (#1594)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode ohne psychotische Symptome stationär	3 Wo	Olanzapin – initial 15 mg/d; ggf. Adjustierung auf 5-20 mg/d N= 165	Risperidon – initial 2 mg/d; Tag 2: 3 mg/d; ggf. Adjustierung auf 1-6 mg/d N= 164	-	Veränderung Symptom-schwere Manie (YMRS) nach 3 Wo im Vergleich zu Baseline	1-

Zusätzlich wurde die Metaanalyse Scherk et al. 2007 über die Studien Hirschfeld et al. 2004, Khanna et al. 2005 und Smulevich et al. 2005 berücksichtigt.

©DGBS und DGPPN 2012

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Drei placebokontrollierte Parallelgruppenstudien (eine Studie mit zusätzlichem Vergleich zu Haloperidol) und eine Studie gegen die aktive Vergleichssubstanz Olanzapin kontrollierte lieferten Evidenz für die antimanische Wirkung der Risperidon-Monotherapie der akuten Manie einschließlich psychotischer Manien. Eine Studie (Smulevich et al. 2005) zeigt Aufrechterhaltung der Wirksamkeit über 12 Wochen.

Die „Number needed to treat" (NNT) lag für 3 Wochen bei 3 (berechnet auf Basis von Khanna et al. 2005), 6 (berechnet auf Basis von Hirschfeld et al. 2004) und 7 (berechnet auf Basis von Smulevich et al. 2005) für Response (Veränderung YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) und 6 (berechnet auf Basis von Hirschfeld et al. 2004) für Remission (YMRS score < 12), das heißt, es müssten 3, 6 bzw. 7 Patienten mit Risperidon anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Reponse zu erzielen, und 6, um eine zusätzliche Remission zu erzielen.

Die Metaanalyse von Scherk et al. 2007 über die Studien Hirschfeld et al. 2004, Khanna et al. 2005 und Smulevich et al. 2005 belegt die Evidenz zur besseren Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo zusammenfassend (signifikant bessere antimanische Wirksamkeit von Risperidon im Vergleich zu Placebo; SMD (95 % CI): –0.66 (–0.84 to –0.48)).

Risperidon war in den Studien insgesamt relativ gut verträglich. Unter Risperidon trat am Häufigsten Schläfrigkeit auf. Gegenüber Placebo kam es unter Risperidon zu einer signifikant stärkeren Verschlechterung der EPMS. Zudem fand sich eine Erhöhung des Prolaktins (vor allem bei Frauen). Die Gewichtszunahme unter Risperidon war signifikant höher (1,6 vs. -0,3 kg in 3 Wochen) (Hirschfeld et al. 2004). Khanna et al. 2005 fanden die stärkere Verschlechterung der EPMS unter Risperidon im Vergleich zu Placebo ebenso, wobei hier die Berichterstattung über unerwünschte Wirkungen wenig detailliert war. Auch Smulevich et al. 2005 fanden einen Trend für stärkere EPMS unter Risperidon verglichen mit Placebo. Im Vergleich zu Haloperidol fanden sie jedoch signifikant weniger starke EPMS unter Risperidon. De Prolaktinerhöhung war höher unter Risperidon, es traten auch mehr wahrscheinlich mit dieser Erhöhung assoziierte unerwünschte Ereignisse (wie z. B. Brustschmerzen, Dysmenorrhoe und verminderte Libido) auf. Die Gewichtszunahme numerisch stärker unter Risperidon (1,4 vs. 0,8 kg in 12 Wochen). Bei Perlis et al. 2006 kam es verglichen mit Olanzapin unter Risperidon zu signifikant weniger Mundtrockenheit und Gewichtszunahme (2,5 vs. 1,6 kg in 3 Wochen), aber signifikant häufiger zu Prolaktinerhöhung und sexueller Dysfunktion.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Drei der vier Studien wurden durch den Hersteller des Risperidon-Präparats (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development) finanziell unterstützt (Hirschfeld et al. 2004, Khanna et al. 2005, (Smulevich et al. 75-84)). Bei Hirschfeld et al. 2004 wurde nicht angegeben, ob Autoren Firmenangestellte waren, aus anderen Publikationen zum Thema war jedoch ersichtlich, dass mindestens drei der Co-Autoren Firmenangestellte waren. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt. Auch bei Khanna et al. 2005 waren vier der Co-Autoren Firmenangestellte, auch hier fehlt eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten. Gleiches ist bei Smulevich et al. 2005, bei dem von den vier Co-Autoren, die Firmenangestellte waren, eine Corresponding Author war.
Die Studie von Perlis et al. 2006 wurde durch den Hersteller des Olanzapin-Präparats (Lilly Research Laboratories) finanziell unterstützt. Fünf der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

©DGBS und DGPPN 2012

Zusammenfassung:
Durch drei placebokontrollierte (inklusive eine Studie mit zusätzlichem Vergleich zu Haloperidol) und eine Vergleichsstudie gegen die aktive Substanz Olanzapin ist die antimanische Wirksamkeit belegt. Risperidon war in den Studien insgesamt relativ gut verträglich, es zeigte sich jedoch verglichen mit Placebo eine höhere Rate EPMS, eine stärkere Gewichtszunahme und eine stärkere Prolaktinerhöhung mit wahrscheinlich assoziierten unerwünschten Wirkungen. Gegenüber Haloperidol war die EPMS-Rate geringer, gegenüber Olanzapin die Gewichtszunahme. Gegenüber Olanzapin war die Prolaktinerhöhung größer.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (alle placebokontrollierten Studien und auch die Studie mit ausschließlich aktiver Vergleichssubstanz waren mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-), insgesamt war keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias behaftet, das wäre SIGN 1++ gewesen); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für den Empfehlungsgrad B wurde durch die limitierenden Faktoren (mögliche Gewichtszunahme mit dessen längerfristigen möglichen Folgen, Prolaktinerhöhung und EPMS in höheren Dosierungen) unterstützt.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie11 Risperidon sollte als Monotherapie zur Behandlung der Manie eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Mögliche Nebenwirkungen, wie Gewichtszunahme, Prolaktinerhöhung und EPMS in höheren Dosierungen, sind zu beachten.	**B**

5.2.1.2.8 Ziprasidon

Eingeschlossene Studien:
Drei randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Studien über drei Wochen wurden eingeschlossen (Vieta et al. 2010b, Keck, Jr. et al. 2003b und Potkin et al. 2005). Zusätzlich wurde in einer Studie (Vieta et al. 2010b) Haloperidol als aktive Vergleichssubstanz eingesetzt.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Vieta et al. 2010b (Epub 2008) (#4105)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3+9 Wo	Ziprasidon 80-160 mg/d in ersten 3 Wo N=178	Haloperidol 8-30 mg/d in ersten 3 Wo N=172	Placebo N=88	Veränderung der Symptomschwere Manie (MRS) nach 3 Wochen im Vergleich zu Baseline (Ziprasidon vs. Placebo)	1+
Keck, Jr. et al. 2003b (#596)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo	Ziprasidon 80-160 mg/d N= 140	Placebo N= 70	-	Veränderung Symptomschwere Manie (MRS) und des Gesamteindrucks (CGI-Schwere) nach 3 Wochen im Vergleich zu Baseline	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Potkin et al. 2005 (#601)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo	Ziprasidon 80-160 mg/d N= 66	Placebo N= 66	-	Veränderung Symptomschwere Manie (MRS) nach 3 Wochen im Vergleich zu Baseline	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
In der Studie von Vieta et al. 2010b fand sich eine signifikant stärkere Verbesserung der Symptomschwere der Manie unter Ziprasidon verglichen mit Placebo, jedoch eine signifikant schwächere Verbesserung verglichen mit Haloperidol. Der antimanische Effekt blieb über die 9 Wochen der weiteren Behandlung erhalten. Auch in den Studien von Keck, Jr. et al. 2003b und Potkin et al. 2005 war die signifikant stärkere Verbesserung der Symptomschwere der Manie unter Ziprasidon verglichen mit Placebo zu finden.

Die „Number needed to treat" (NNT) lag bei 3 Wochen bei 6 (berechnet auf Basis von (Vieta et al. 2010b und Potkin et al. 2005) und 7 (berechnet auf Basis von Keck, Jr. et al. 2003b), das heißt, es müssten 6 bzw. 7 Patienten mit Ziprasidon anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Reponse (Veränderung MRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) zu erzielen. NNTs für Remission waren nicht berechenbar.

Ziprasidon war in den Studien insgesamt relativ gut verträglich. In der Studie von Vieta et al. 2010b war die Studienabbruchrate sehr hoch (am höchsten unter Haloperidol). EPMS traten signifikant seltener unter Ziprasidon verglichen mit Haloperidol auf. Bei Keck, Jr. et al. 2003b waren unerwünschte Wirkungen, die unter Ziprasidon häufiger als unter Placebo zu finden waren, Schläfrigkeit, Schwindel, Bluthochdruck und Akathisie. Die Schwere der EPMS veränderte sich numerisch, jedoch nicht signifikant unter Ziprasidon. In der Studie von Potkin et al. 2005 suizidierte sich ein Patient der Ziprasidon-Gruppe (Ziprasidon war aufgrund von Unruhe am 9. Tag abgesetzt worden, Topiramat und später Sertralin und Quetiapin wurden angesetzt, der Suizid ereignete sich am 21. Tag), das Ereignis wurde als der Erkrankung zuzuschreiben gewertet. In *keiner* der Studien kam es bei Patienten zu einer QTc-Zeit-Verlängerung auf ≥ 500 ms.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Alle drei eingeschlossenen Studien wurden vom Hersteller des Ziprasidon-Präparats (Pfizer Inc.) finanziell unterstützt. Bei Vieta et al. 2010b waren alle fünf Co-Autoren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden. Ob bei Keck, Jr. et al. 2003b Firmenangestellte Co-Autoren waren, ist nicht angegeben, aus einer anderen Publikation zum Thema ist jedoch zu entnehmen, dass mindestens eine Co-Autorin Firmenangestellte war. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt. Bei Potkin et al. 2005 waren zwei Co-Autoren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Zusammenfassung:
Drei placebokontrollierte RCT unterstützen die antimanische Wirkung einer Ziprasidon-Monotherapie. Ziprasidon war in den Studien insgesamt relativ gut verträglich. Vor allem Schläfrigkeit und Unruhe traten häufiger als unter Placebo auf, EPMS insgesamt jedoch seltener als unter Haloperidol.

©DGBS und DGPPN 2012

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (nur eine der drei placebokontrollierten Studien war mit einem nur moderaten Risiko für Bias behaftet (SIGN 1+), insgesamt war keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias behaftet, das wäre SIGN 1++ gewesen); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für den Empfehlungsgrad B wurde durch den limitierenden Faktor unterstützt, da die vermehrte Unruhe (Akathisie) und die initialen Hinweise auf kardiale Probleme die Einsatzmöglichkeiten erheblich einschränken.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie12 Ziprasidon sollte als Monotherapie zur Behandlung der Manie eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Mögliche Nebenwirkungen, wie vermehrte Unruhe (fraglich Akathisie), sind zu beachten. Ziprasidon ist Mittel der nachgeordneten Wahl aufgrund initialer Hinweise auf kardiale Problem (QTc-Verlängerung).	**B**

5.2.1.2.9 Zotepin

Es konnten keine randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz von Zotepin in Monotherapie zur Behandlung der Manie eingeschlossen werden.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

5.2.1.3 Haloperidol

Eingeschlossene Studien:
Vier randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Studien, in denen zusätzlich weitere aktive Vergleichssubstanzen genutzt wurden (vs. Ziprasidon Vieta et al. 2010b, vs. Quetiapin McIntyre et al. 2005, vs. Risperidon Smulevich et al. 2005, vs. Aripiprazol Young et al. 2009), wurden eingeschlossen. Zudem wurden drei randomisierte, doppelt verblindete Studien mit ausschließlich aktivem Vergleichspartner eingeschlossen (vs. Olanzapin Tohen et al. 2003a; vs. Aripiprazol Vieta et al. 2005 und vs. Carbamazepin Brown et al. 1989).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Vieta et al. 2010b (Epub 2008) (#4105)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3+9 Wo	Haloperidol 8-30 mg/d in ersten 3 Wo N=172	Ziprasidon 80-160 mg/d in ersten 3 Wo N=178	Placebo N=88	Veränderung der Symptomschwere Manie (MRS) nach 3 Wochen im Vergleich zu Baseline (Ziprasidon vs. Placebo)	1+

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
McIntyre et al. 2005 (#599)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	12 Wo	Haloperidol – initial: 2 mg/d, dann Auf-dosierung auf 3 mg/d an Tag 3 und 4 mg/d an Tag 4, dann individuelle Dosis zw. 2 und 6 mg/d an Tag 5 sowie zw. 2 und 8 mg/d ab Tag 6, je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit N= 99	Quetiapin – initial 100 mg/d; dann Aufdosierung um jeweils 100 auf 400 mg/d an Tag 4, dann auf 600 mg/d an Tag 5, ab Tag 6: 800 mg/d N= 102	Placebo N= 102	Veränderung Symptom-schwere Manie (YMRS)	1-
Smulevich et al. 2005 (#611)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	3+9 Wo	Haloperidol N= 144	Risperidon N= 154	Placebo N= 125	Symptomschwere Manie (YMRS)	1-
Young et al. 2009 (#3074)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär	3 Wo (mit Placebo-vergleich) 12 Wo (Aripiprazol-Haloperidol-Vergleich)	Haloperidol initial 5 mg/d; ab 4. Tag bis zu 10 mg/d; ab 7.Tag bis zu 15 mg/d N=165	Aripiprazol initial 15 mg/d; ab 4. Tag bis zu 30 mg/d N= 167	Placebo N= 153	Symptom-schwere (YMRS)	1-
Tohen et al. 2003a (#609) *Shi et al. 2002 (#608)*	randomisiert, doppelt verblindet stationär und ambulant *randomisiert, doppelt verblindet*	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode	12 Wo *12 Wo*	Haloperidol – initial: 10 mg/d, danach ggf. Auf- oder Abdosierung (3, 5, 10 oder 15 mg/Tag) N= 219	Olanzapin – initial: 15 mg/d, danach ggf. Auf- oder Abdosierung (5, 10, 15 oder 20 mg/d) N= 234	-	Remission von Manie und Depression (YMRS score ≤ 12 + HAM-D score ≥ 8) Rückfall-Rate nach 6. Woche bei voran-gehender Remission (YMRS ≥ 15 und/oder HAMD-21 ≥15) Zeit bis zur ersten Remission	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Vieta et al. 2005 (#625)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär und ambulant	12 Wo	Haloperidol – initial: 10 mg/d → Ende 1. oder 2. Woche: bei mangelnder Response Erhöhung auf 15 mg/d möglich (bei Unverträglichkeit der höheren Dosis → Reduktion auf 10 mg/d) (bei Unverträglichkeit der 10 mg/d → Abbruch der Studie) → ab 4. Woche: Reduktion auf 10 mg/d möglich, keine Erhöhung möglich N= 172	Aripiprazol – initial: 15 mg/d → Ende 1. oder 2. Woche: bei mangelnder Response Erhöhung auf 30 mg/d möglich (bei Unverträglichkeit der höheren Dosis → Reduktion auf 15 mg/d) (bei Unverträglichkeit der 15 mg/d → Abbruch der Studie) → ab 4. Woche: Reduktion auf 15 mg/d möglich, keine Erhöhung möglich N= 175	-	Response (zu Woche 12 weiterhin unter Medikation und Reduktion des YMRS um ≥ 50 % im Vergleich zu Baseline)	1-
Brown et al. 1989 (#2015)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. Manie (DSM-III)	6 Wo	Haloperidol - initial 2x 10 mg/d, danach Adjustierung (max. 80 mg/d) N= 9	Carbamazepin (IR) -initial 2x 200 mg/d, danach Adjustierung (max. 1600 mg/d) N= 8	-	Symptom-schwere Abnahme YMRS-Score Response, YMRS: (YMRS-Score ≤10 bei Tag 28)	1-

Zusätzlich wurde eine Kurzzeit-Studie von 7 Tagen vs. Valproat eingeschlossen, in der die Schnelligkeit des Wirkungseintritts im Fokus stand (McElroy et al. 1996).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
McElroy et al. 1996 (#1125)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode mit psychotische Symptomen stationär	1 Wo	Haloperidol – initial: 0,2 mg/kg/d, dann ggf. Aufdosierung N= 15	Valproat – initial 20 mg/kg/d, dann ggf. Aufdosierung N= 21	-	Veränderung Symptom-schwere Manie (YMRS)	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

©DGBS und DGPPN 2012

Ergebnisse:
Gegenüber Placebo war Haloperidol signifikant wirksamer in der Verminderung der Symptomschwere (Vieta et al. 2010b, McIntyre et al. 2005, Smulevich et al. 2005, Young et al. 2009). In Posthoc-Analysen fand sich die signifikant bessere Wirksamkeit auch bei psychotischen Patienten mit Manie (McIntyre et al. 2005).
Gegenüber Ziprasidon war Haloperidol ebenfalls signifikant wirksamer in der Verminderung der Symptomschwere (Vieta et al. 2010b). Gegenüber Quetiapin war die Wirksamkeit nicht signifikant unterschiedlich (McIntyre et al. 2005), auch nicht gegenüber Risperidon (Smulevich et al. 2005), Aripiprazol (Young et al. 2009), Olanzapin (Tohen et al. 2003a) und Carbamazepin (Brown et al. 1989).

Die „Number needed to treat" (NNT) lag bei 3 Wochen bei 3 (berechnet auf Basis von (Vieta et al. 2010b), 5 (berechnet auf Basis von McIntyre et al. 2005), 8 (berechnet auf Basis von Smulevich et al. 2005) und 9 (berechnet auf Basis von (Young et al. 40-48)), das heißt, es müssten 3, 5, 8 bzw. 9 Patienten mit Haloperidol anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Reponse (Veränderung MRS/YMRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) zu erzielen. Die entsprechenden NNTs für Remission (YMRS score ≤12) waren 8 (berechnet auf Basis von McIntyre et al. 2005) und 12 (berechnet auf Basis von Young et al. 2009).

Gegenüber Placebo häufiger Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Wirkungen. Häufig war unter Haloperidol eine Dosisreduktionen oder ein zeitweiliges Aussetzen der Medikation nötig. Häufigste unerwünschte Wirkungen waren EPMS und Schläfrigkeit. EPMS traten signifikant häufiger unter Haloperidol als unter Placebo und Ziprasidon auf (35 % vs. 2 3 % in den Wochen 4-12, unter Placebo 8 % in 3 Wochen). Auch gegenüber Quetiapin war das EPMS-Risiko signifikant größer (60 % vs. 12 %, McIntyre et al. 2005), das Gleiche galt für den Vergleich mit Risperidon (Smulevich et al. 2005) und Aripiprazol (53 % vs. 24 %, Young et al. 2009). Auch gegenüber Olanzapin traten unter Haloperidol häufiger EPMS auf, was wiederum wesentlich die berichtete schlechtere Lebensqualität gegenüber den mit Olanzapin behandelten Patienten erklärt (Tohen et al. 2003a, Shi et al. 2002). Gewichtsveränderungen spielen unter Haloperidol keine wesentliche Rolle.

In der Studie von Vieta et al. 2010b kam es zu einem Suizid in der Haloperidol-Gruppe, der jedoch als eher nicht mit der Studienmedikation assoziiert bewertet wurde.

Gegenüber Valproat zeigte sich in der einwöchigen Studie von McElroy et al. 1996, dass es zu einer vergleichbaren Wirkung kam, die auch zeitlich vergleichbar schnell einsetzte. Die Häufigkeit von EPMS war jedoch unter Haloperidol signifikant höher.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie gegen Ziprasidon (Vieta et al. 2010b) wurde vom Hersteller des Ziprasidon-Präparats (Pfizer Inc.) finanziell unterstützt. Alle fünf Co-Autoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie gegen Quetiapin (McIntyre et al. 2005) wurde durch den Hersteller des Quetiapin-Präparats (AstraZeneca) finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt. Vier der Co-Autoren waren Firmenangestellte.
Die Studie gegen Risperidon (Smulevich et al. 2005) wurde durch den Hersteller des Risperidon-Präparats (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development) finanziell unterstützt. Vier Co-Autoren waren Firmenangestellte, davon eine Corresponding Author. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
Die Studien gegen Aripiprazol waren herstellerfinanziert durch die Hersteller der Aripiprazol-Präparate (Bristol-Myers Squibb und Otsuka Pharmaceuticals). Bei Young et al. 2009 wurde zu potentiellen Interessenkonflikten Stellung genommen, sieben der Co-Autoren waren Firmenangstellte. Bei Vieta et al. 2005 fehlt eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten, sieben der Co-Autoren waren Firmenangstellte.
Die Studie gegen Olanzapin (Tohen et al. 2003a) wurde wahrscheinlich vom Hersteller des Olanzapin-Präparats (Eli Lilly) finanziert. Die Finanzierung nicht explizit angegeben, da sechs der Co-Autoren inklusive des Erstautors

©DGBS und DGPPN 2012

Firmenmitarbeiter von Eli Lilly waren, ist eine Finanzierung durch diese Firma wahrscheinlich. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie gegen Carbamazepin (Brown et al. 1989) wurde vom Hersteller des Carbamazepin-Präparats (Ciba-Geigy) finanziell und koordinatorisch unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
Die Studie gegen Valproat (McElroy et al. 1996) wurde durch den Hersteller des Valproat-Präparats (Abbott Lab.) und die Theodore and Vada Stanley Foundation finanziell unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Zusammenfassung:
Vier randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Studien bestätigen die antimanische Wirkung einer Haloperidol-Monotherapie einschließlich der Behandlung psychotischer Manien und von Mischzuständen (Post-hoc-Analysen). Alle vier Studien zeigen eine Aufrechterhaltung der Wirksamkeit über 12 Wochen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Schläfrigkeit und EPMS. Unter Haloperidol traten signifikant häufiger EPMS auf als unter atypischen Neuroleptika.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (nur eine der vier placebokontrollierten Studien waren mit einem nur moderaten Risiko für Bias behaftet (SIGN 1+), insgesamt war keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias behaftet, das wäre SIGN 1++ gewesen) und auf Grund der zum Teil hohen Studienabbruchraten; daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für den Empfehlungsgrad B wurde durch den limitierenden Faktor unterstützt, da das hohe Risiko für EPMS die Einsatzmöglichkeiten erheblich einschränken. Dieses Risiko führte auch zur Entscheidung, es einschränkend vor allem für den Einsatz in Notfallsituationen und zur Kurzzeitbehandlung zu empfehlen.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie13 Haloperidol sollte als Monotherapie zur Behandlung der Manie in der Kurzzeittherapie eingesetzt werden. Limitierender Faktor: Der guten Evidenzlage für Wirksamkeit steht die hohe Nebenwirkungsrate (EPMS) gegenüber.	**B**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie14 Haloperidol sollte vor allem in der Notfallsituation und zur Kurzzeittherapie genutzt werden.	**KKP**

5.2.1.4 Weitere Wirkstoffe

Weitere Antiepileptika, wie beispielsweise Phenytoin, Zonisamid, Retigabin, Topiramat, Gabapentin, Pregabalin und Tiagabin, sowie Substanzen wie Chlorpromazin, Tamoxifen, Calciumantagonisten und Memantin wurden als potentiell antimanisch diskutiert. Aufgrund fehlender eingeschlossener Studien oder solcher mit nur unzureichender Qualität können bezüglich dieser Substanzen gegenwärtig keine Empfehlungen formuliert werden.

5.2.1.5 Kombinationstherapien und zusätzliche Medikation

Im Folgenden sind jeweils zu einer Fragestellung, wenn vorhanden, erst Kombinationsstudien im eigentlichen Sinne (d. h. beide Kombinationspartner wurden im Rahmen der Studie neu angesetzt) und anschließend Kombinationsstudien im erweiterten Sinne dargestellt (d. h. Studien, bei denen

©DGBS und DGPPN 2012

ein Wirkstoff *zusätzlich* zu einer bereits bestehenden Medikation angesetzt wurde (zusätzliche Medikation)).

5.2.1.5.1 Stimmungsstabilisierer und atypisches Neuroleptikum

5.2.1.5.1.1 Stimmungsstabilisierer und Amisulprid

Eingeschlossene Studie:
Eine randomisierte, offene Studie wurde eingeschlossen, welche die *Kombination* aus Valproat mit Amisulprid gegenüber der mit Haloperidol untersuchte (Thomas and Vieta 2008).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Thomas and Vieta 2008 (#2217)	randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	12 Wo	Valproat +Amisulprid Valproat: initial Tschechien 10-15 mg/kg/d, Frankreich 20 mg/kg/d, Polen 5-15 mg/kg/d, Slowakei 10-15 mg/kg/d , Spanien 20-30 mg/kg/d, dann Adjustierung auf Plasma-Level auf 40-100 µg/mL Amisulprid: initial 600 mg/d, dann Adjustierung auf 400-800 mg/d N= 62	Valproat +Haloperidol Valproat: initial Tschechien 10-15 mg/kg/d, Frankreich 20 mg/kg/d, Polen 5-15 mg/kg/d, Slowakei 10-15 mg/kg/d , Spanien 20-30 mg/kg/d, dann Adjustierung auf Plasma-Level auf 40-100 µg/mL Haloperidol: initial 10 mg/d, dann Adjustierung auf 5-15 mg/d N= 58	-	Response (zu Woche 12 weiterhin unter Medikation und Reduktion des YMRS um ≥ 50 % im Vergleich zu Baseline)	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie untersuchte die Kombination von Valproat mit Amisulprid im Vergleich zu Haloperidol (Thomas and Vieta 2008). Es fand sich kein Wirksamkeitsunterschied bezüglich Symptomverbesserung, sowie Response- und Remissionsraten zwischen beiden Untersuchungsgruppen. Auch in dieser Studie ist das methodologische Problem bezüglich des kombinierten Outcome-Kriteriums (die Patienten mussten zu 12 Wochen noch unter Medikation sein und eine Symptomreduktion von mind. 50 % zeigen) zu beachten, welches einen Vorteil für Amisulprid bedeutet haben kann.

Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse traten signifikant seltener unter der Kombination mit Amisulprid als mit Haloperidol auf (11 % vs. 25 %). Insbesondere EPMS inklusive Akathisie waren signifikant seltener unter der Kombination mit Amisulprid.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

©DGBS und DGPPN 2012

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde vom Hersteller des Amisulprid- und Valproat-Präparats Sanofi-Aventis finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden, keiner der Autoren war Firmenmitarbeiter. Die Autoren haben über ein Steering-Committee Beratungsfunktion für Design und Implementierung der Studie gegenüber dem Sponsor eingenommen, haben die Ergebnisse mit diskutiert und interpretiert sowie Vorschläge für weitere Analysen unterbreitet. Der Corresponding Author hatte immer Zugriff auf alle Daten und war für die Entscheidung zur Einreichung der Publikation verantwortlich.

Zusammenfassung:
Es existieren keine placebokontrollierten Studien. In einer Studie wurde kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen der Kombination von Valproat mit Amisulprid und mit Haloperidol bei geringerer Rate unerwünschter Wirkungen unter der Kombination mit Amisulprid gefunden.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen der spärlichen Datenlage und eines zusätzlichen Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (die einzige eingeschlossene Studie war mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung gegen eine Empfehlungsformulierung wurde auf Grund der fehlenden Placebokontrolle (und damit fehlenden direkten Wirksamkeitsnachweises der Kombination mit oder zusätzlichen Gabe von Amisulprid beim gleichzeitig bestehendem Risiko für unerwünschte Wirkungen getroffen. Die vergleichbare Wirksamkeit mit der Kombination mit Haloperidol bei günstigerem Profil unerwünschter Wirkungen soll erwähnt werden.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie15 Für Amisulprid zur Behandlung der Manie liegt *kein* Wirksamkeitsnachweis aus placebo-kontrollierten Studien vor. In einer randomisierten Vergleichsstudie mit Haloperidol zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit.	**Statement**

5.2.1.5.1.2 Stimmungsstabilisierer und Aripiprazol

Eingeschlossene Studien:
Eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Studie wurde eingeschlossen, in der Patienten, welche bereits länger oder seit der vorbereitenden Studienphase mit Lithium oder Valproat behandelt wurden, *zusätzlich* Aripiprazol oder Placebo erhielten (Vieta et al. 2008).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Vieta et al. 2008 (#2080)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode Partielle Non-Response auf Lithium bzw. Valproat*	6 Wo	Lithium bzw. Valproat + Aripiprazol 15 mg/d N=253	Lithium bzw. Valproat + Placebo N= 131	-	Veränderung Symptomschwere Manie (YMRS)	1-

*YMRS ≥ 16 während Phase 1 (3-28d Screening, Absetzen aller Komedikation neben Lithium bzw. Valproat oder Ansetzen von Lithium bzw. Valproat) und am Ende von Phase 2 (2 Wo offen Lithium oder Valproat), mit einer Verringerung des Scores von ≤ 25 % zwischen den Phasen

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

©DGBS und DGPPN 2012

Ergebnisse:
Die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Studie zeigte die Wirksamkeit der *zusätzlichen* Gabe von Aripiprazol zu einer bestehenden Behandlung mit Lithium oder Valproat, auf welche die Patienten nicht ausreichend angesprochen hatten. Die Symptomschwere der Manie wurde signifikant stärker unter der zusätzlichen Gabe von Aripiprazol als unter der von Placebo gebessert.

Unter der zusätzlichen Gabe von Aripiprazol gab es häufiger Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse, vor allem EPMS inklusive Akathisie traten signifikant häufiger unter Aripiprazol auf.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde von den Herstellern des Aripiprazol-Präparats (Bristol-Myers Squibb und Otsuka Pharmaceutical Co. finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden, alle sieben Co-Autoren sind Firmenangestellte.

Zusammenfassung:
Eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Studie zeigte die Wirksamkeit der *zusätzlichen* Gabe von Aripiprazol zu einer bestehenden Behandlung mit Lithium oder Valproat, auf welche die Patienten nicht ausreichend angesprochen hatten. Vor allem EPMS inklusive Akathisie traten häufiger unter Aripiprazol auf.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen sehr spärlicher Datenlage und eines weiteren Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (es wurde nur eine Studie eingeschlossen, welche zudem mit einem hohen Risiko für Bias behaftet war (SIGN 1-); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für den Empfehlungsgrad 0 wurde durch den limitierenden Faktor unterstützt, da die mögliche Nebenwirkung Akathisie die Einsatzmöglichkeiten erheblich einschränken.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie16 Aripiprazol kann *zusätzlich* zu einer bestehenden Phasenprophylaxe mit Lithium oder Valproat in der Behandlung der Manie eingesetzt werden. Limitierender Faktor: Akathisie ist häufig und kann den Nutzen deutlich limitieren.	**0**

5.2.1.5.1.3 Stimmungsstabilisierer und Olanzapin

Eingeschlossene Studien
Drei randomisierte Studien, davon zwei doppelt verblindet mit Placebo-Kontrolle, wurden eingeschlossen.

Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Studie untersuchte die *Kombination* aus Carbamazepin mit Olanzapin gegenüber einer Carbamazepin-Monotherapie (mit Placebogabe) (Tohen et al. 2008a).

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Tohen et al. 2008a (#2114)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode	6 Wo (+20 Wo offen Carbamazepin +Olanzapin)	Carbamazepin +Olanzapin Carbamazepin 400-1200 mg/d Olanzapin 10-30 mg/d N= 58	Carbamazepin +Placebo 400-1200 mg/d N= 60	-	Symptom-schwere Veränderung Manie (YMRS)	1-

In der Studie Tohen et al. 2002b (zusätzliche Publikationen Baker et al. 2004 und Namjoshi et al. 2004) wurde Patienten, welche bereits länger oder seit der vorbereitenden Studienphase mit Lithium oder Valproat behandelt wurden, *zusätzlich* Olanzapin oder Placebo gegeben. In der offenen Studie von Maina et al. 2007 wurde Patienten mit einer bestehenden Lithiumbehandlung seit mindestens einem Jahr, welche eine aktuelle manische Episode erlebten, *zusätzlich* offen Olanzapin oder Valproat gegeben (Maina et al. 2007).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Tohen et al. 2002b (#624) *Baker et al. 2004 (#622)* *Namjoshi et al. 2004 (#600)*	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode Inadäquate Response auf Lithium bzw. Valproat*	6 Wo	Valproat bzw. Lithium +Olanzapin Olanzapin initial 10 mg/d, flexibel dosiert 5, 10, 15 oder 20 mg/d Valproat bzw. Lithium im therapeutischen Bereich N=229 *Dysphorische Manie N=60* *Nicht dysphorische Manie N=169* *N= 224*	Valproat bzw. Lithium +Placebo Valproat bzw. Lithium im therapeutischen Bereich N=115 *Dysphorische Manie N=25* *Nicht dysphorische Manie N=90* *N= 112*	- - -	Veränderung Symptom-schwere Manie (YMRS) vs. Baseline	1-
Maina et al. 2007 (#1554)	randomisiert, offen	Bipolar I oder II Störung, ggw. Manie oder Hypomanie Bestehende Lithium-behandung**	8 Wo	Lithium +Olanzapin Olanzapin 7,5-15 mg/d N= 12	Lithium +Valproat Valproat 500-1500 mg/d N= 9	-	Veränderung Symptom-schwere Manie (YMRS) vs. Baseline	1-

#Aus der Publikation ist nicht ersichtlich, ob diese eine zusätzliche Publikation zu (Tohen et al. 62-69) ist, dies ist jedoch allgemein bekannt.

*YMRS ≥ 16 am Anfang und Ende einer 2-7d Screening-Phase mit Absetzen aller Komedikation neben Lithium bzw. Valproat, welches ggf. erst 14d vor der ersten Screening-Visite angesetzt wurde, gefordert: 14d dokumentierte Lithiumspiegel von 0,6-1,2 mmol/l bzw. Valproat 50-125 µg/ml vor erster Screening-Visite

**seit mindestens einem Jahr mit Lithiumspiegel von 0,6-1,2 mmol/l zu Studienbeginn

©DGBS und DGPPN 2012

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
In einer randomisierten, placebokontrollierte Studie der *Kombination* aus Carbamazepin mit Olanzapin im Vergleich zur Carbamazepin-Monotherapie (Tohen et al. 2008a) war die antimanische Wirksamkeit der Kombinationstherapie nicht besser als die der Carbamazepin-Monotherapie. Die Kombination war soweit gut verträglich, es kam jedoch häufiger als in der Monotherapiegruppe zu Erhöhungen der Triglyzeride und eine klinisch relevante Gewichtszunahme war signifikant häufiger (im Mittel nahmen die Patienten 3,0 vs. 0,4 kg in 6 Wochen zu).

Eine randomisierte, kontrollierte Vergleichsstudie mit Patienten, welche bereits länger oder seit der vorbereitenden Studienphase mit Lithium oder Valproat behandelt wurden (Tohen et al. 2002b) zeigte, dass die *zusätzliche* Gabe von Olanzapin mit einer stärkeren antimanischen Wirksamkeit einherging als die Monotherapie mit Lithium bzw. Valproat. Eine zusätzliche Auswertung ergab, dass die zusätzliche Olanzapin-Gabe sowohl bezüglich der Reduktion depressiver Symptome bei Patienten mit dysphorischer und nicht-dysphorischer Manie als auch bei der Reduktion manischer Symptome bei Patienten mit dysphorischer und nicht-dysphorischer Manie vorteilhaft war (Baker et al. 2004). Die bessere Wirksamkeit der zusätzlichen Olanzapin-Gabe schlug sich auch in einer größeren Verbesserung der Lebensqualität nieder (Namjoshi et al. 2004). Während EPMS nicht unterschiedlich häufig auftraten, war auch hier u. a. die höhere Gewichtszunahme zu finden.

In der offenen Studie von Maina et al. mit der *zusätzlichen* offenen Gabe von Olanzapin oder Valproat bei Patienten mit einer bestehenden Lithiumbehandlung seit mindestens einem Jahr, welche eine aktuelle manische Episode erlebten (Maina et al. 2007), zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied in der antimanischen Wirkung nach 8 Wochen, in den ersten vier Wochen war die zusätzliche Gabe von Olanzapin jedoch besser wirksam als die von Valproat. Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen war weitgehend vergleichbar in den Behandlungsgruppen, Tremor wurde numerisch häufiger berichtet.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studien Tohen et al. 2008a und Tohen et al. 2002b wurden durch den Hersteller des Olanzapin-Präparats (Eli Lilly) finanziert. Bei Tohen et al. 2008a wurde zu potentiellen Interessenkonflikten Stellung genommen, sieben der Co-Autoren inklusive des Erstautors waren Firmenangestellte. Bei Tohen et al. 2002b fehlt eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten, auch hier waren sieben der Co-Autoren inklusive des Erstautors Firmenangestellte.
In der Publikation von Maina et al. 2007 ist die Finanzierung nicht explizit erwähnt. Da ein Angestellter der Firma Eli Lilly Co-Autor ist, kann eine finanzielle Unterstützung angenommen werden.

Zusammenfassung:
Die zusätzliche Gabe von Olanzapin zu Lithium bzw. Valproat ist bei der Behandlung einer Manie wirksamer als Lithium oder Valproat alleine. Die Kombination von Olanzapin mit Carbamazepin war nicht wirksamer als die Carbamazepin-Monotherapie. Gegenüber Lithium bzw. Valproat war die Gewichtszunahme unter Olanzapin höher.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (alle drei placebokontrollierten Studie und die Studie mit ausschließlich aktiver Vergleichssubtanz waren mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-); daher final: moderat.

©DGBS und DGPPN 2012

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für den Empfehlungsgrad B wurde durch den limitierenden Faktor unterstützt, da die mögliche Gewichtszunahme mit ihren längerfristigen möglichen Folgen die Einsatzmöglichkeiten erheblich einschränkt.

Update (letzte Recherche in Medline):
Eine randomisierte, kontrollierte Studie wurde nach Ende der letzten systematischen Literaturrecherche publiziert und eingeschlossen, welche die zusätzliche Gabe von Olanzapin vs. Placebo zu einer bestehenden Behandlung mit Valproat bei gemischten Episoden untersuchte (Houston et al. 2009).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Houston et al. 2009 (#4038)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. gemischte Episode Inadäquate Response auf Valproat* ambulant	6 Wo	Valproat +Olanzapin Olanzapin initial 15 mg/d, flexibel dosiert 5, 10, 15 oder 20 mg/d Valproatlevel wie zu Studienbeginn N= 100	Valproat +Placebo Valproatlevel wie zu Studienbeginn N= 101	-	Veränderung Symptom-schwere Depression und Manie (HAMD und YMRS) vs. Baseline	1+

*auf eine offene Vorbehandlung mit Valproat über mindestens 2 Wochen bei Serumspiegel von 75-125 µg/ml

Ergebnisse:
Die zusätzliche Gabe von Olanzapin führte zu einer signifikant stärkeren Abnahme der Depressions- und der Maniesymptomatik als die Valproat-Monotherapie. Dabei zeigte sich der Unterschied in der Symptombesserung für die depressive Symptomatik nach ca. 2 Wochen, für die manische Symptomatik bereits nach 2 Tagen.
Unter der zusätzlichen Gabe von Olanzapin traten häufiger Sedierung, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme und Tremor als unerwünschte Wirkungen auf.
In der Studie gab es einen Todesfall im Arm mit zusätzlicher Olanzapin-Gabe (Straßenverkehrsunfall mit Kopfverletzung).

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde durch den Hersteller des Olanzapin-Präparats (Eli Lilly) finanziert. Fünf der sechs Co-Autoren inklusive des Erstautors sind oder waren Firmenangestellte. Zu potentiellen Interessenkonflikten wurde Stellung genommen.

Fazit
Stützt Evidenz für Überlegenheit der zusätzlichen Gabe von Olanzapin zu Valproat, hier bei gemischten Episoden.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie17 Olanzapin sollte in der Akutbehandlung *zusätzlich* zu einer bestehenden Phasenprophylaxe mit Valproat oder Lithium in der Behandlung der Manie (auch der gereizten Manie) eingesetzt werden. Limitierender Faktor: Das Risiko einer Gewichtszunahme bei langfristiger Einnahme ist individuell zu berücksichtigen.	**B**

©DGBS und DGPPN 2012

5.2.1.5.1.4 Stimmungsstabilisierer und Quetiapin

Eingeschlossene Studien:

Zwei randomisierte, doppelt verblindete Studien wurden eingeschlossen, welche die *zusätzliche* Gabe von Quetiapin (im Vergleich zu Placebo) bei Patienten, die seit mindestens 7 Tagen mit Lithium bzw. Valproat behandelt wurden, untersuchten (Sachs et al. 2004, Yatham et al. 2007).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Sachs et al. 2004 (#606)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär bestehende Lithium-behandlung*	3 Wo	Lithium bzw. Valproat +Quetiapin 100 mg/d Tag 1, 200 mg/d Tag 2, 300 mg/d Tag 3, 400 mg/d Tag 4. Adjustierung 200 -600 mg/d Tag 5, 200 - 800 mg/d Tag 6- 21 N= 90	Lithium bzw. Valproat +Placebo N= 100	-	Veränderung Symptomschwere Manie (YMRS) nach 3 Wo im Vergleich zu Baseline	1-
Yatham et al. 2007 (#1545)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär bestehende Lithium-behandlung*	6 Wo	Lithium bzw. Valproat +Quetiapin 100 mg/d Tag 1, 200 mg/d Tag 2, 300 mg/d Tag 3, 400 mg/d Tag 4, bis 600 mg/d Tag 5, bis 800 mg/d von Tag 6 an N=106	Lithium bzw. Valproat +Placebo N= 105	-	Veränderung Symptomschwere Manie (YMRS) nach 3 Wo im Vergleich zu Baseline	1-

*Lithium oder Valproat seit mindestens 7 der 28 Tage vor Randomisierung (d. h. bestehende oder innerhalb von Tagen vor Studienbeginn initiierte Behandlung)

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:

Die kontrollierte Vergleichsstudie von Sachs et al. (Sachs et al. 2004) erbrachte einen Nachweis der Wirksamkeit von Quetiapin *zusätzlich* zu Lithium bzw. Valproat. Die Studie von Yatham et al. (Yatham et al. 2007) zeigte keinen signifikanten Unterschied zu Placebo (weder nach 3, noch nach 6 Wochen), jedoch war auch hier die zusätzliche Quetiapin-Gabe antimanisch numerisch wirksamer, es trat eine höhere Response-Rate nach 6 Wochen auf (72 % vs. 57 %, sekundärer Endpunkt), und es zeigte sich eine signifikant stärkere Besserung des klinischen Gesamteindrucks (CGI, sekundärer Endpunkt) sowie des Manie-Index der CGI-BP (ebenfalls sekundärer Endpunkt). Die Placeboresponse war höher als die in der Studie von Sachs et al. 2004 (50 % nach 3 Wochen bzw. 57 % nach 6 Wochen vs. 33 % nach 3 Wochen).

Wie unter der Monotherapie mit Quetiapin trat neben einer erhöhten Rate von Schläfrigkeit eine höhere Gewichtszunahme als unter Placebo auf (Sachs et al. 2004 bzw. Yatham et al. 2007, 1,6 kg nach 3 Wochen bzw. 2,2 kg nach 6 Wochen vs. 0,4 bzw. 0,2 kg). Die Häufigkeit von EPMS war nicht signifikant von Placebo verschieden.

©DGBS und DGPPN 2012

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Beide Studien wurden vom Hersteller des Quetiapin-Präparats AstraZeneca finanziell unterstützt. In der Publikation von Sachs et al. 2004 wurde zu potentiellen Interessenkonflikten Stellung genommen, vier der Co-Autoren waren Firmenangestellte. In der Publikation von Yatham et al. 2007 fehlt eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten, zwei Co-Autoren waren Firmenangestellte.

Zusammenfassung:
Die Evidenz ist nicht eindeutig. In einer Studie war die *zusätzliche* Gabe von Quetiapin mit Lithium oder Valproat bei der Behandlung einer Manie signifikant wirksamer als Lithium oder Valproat allein, in einer zweiten Studie erreichte der Unterschied im primären Endpunkt keine Signifikanz. Wie unter der Monotherapie mit Quetiapin trat neben einer erhöhten Rate von Schläfrigkeit eine höhere Gewichtszunahme als unter Placebo auf.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (beide eingeschlossenen Studien waren mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-) und eines weiteren Punktes wegen Inkonsistenz der Ergebnisse; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für den Empfehlungsgrad 0 wurde durch die limitierenden Faktoren unterstützt, da die mögliche Sedierung, das Auftreten von EPMS und potentielle die Gewichtszunahme mit ihren längerfristigen möglichen Folgen die Einsatzmöglichkeiten erheblich einschränken.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie18 Quetiapin kann *zusätzlich* zu einer bestehenden Phasenprophylaxe mit Lithium oder Valproat in der Behandlung der Manie eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Mögliche Nebenwirkungen, wie Sedierung, extrapyramidale Nebenwirkungen und Gewichtszunahme, sind zu beachten.	**0**

5.2.1.5.1.5 Stimmungsstabilisierer und Risperidon

Eingeschlossene Studien
Eine randomisierte doppelt verblindete (Barekatain et al. 2005) und eine randomisierte, offene Barekatain et al. 2005 Studie wurden eingeschlossen, in denen die *Kombination* von Valproat und Risperidon mit der von Valproat mit Lithium (Barekatain et al. 2005) bzw. die von Risperidon mit Valproat mit der von Risperidon mit Topiramat (Bahk et al. 2005) verglichen wurde.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Barekatain et al. 2005 (#1537)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	2 Wo	Valproat +Risperidon Valproat 3x20 mg/d; Risperidon initial 2 mg/d, dann 2x2 mg/d N= 23	Valproat +Lithium Valproat 3x20 mg/d; Lithium 2-3x300 mg/d N= 23	-	Veränderung Symptomschwere Manie (YMRS) nach 2 Wochen im Vergleich zu Baseline	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Bahk et al. 2005 (#1720)	randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. Manie	6 Wo	Risperidon +Topiramat Flexible Dosierungen N= 33	Risperidon +Valproat Flexible Dosierungen N= 41	-	Veränderung Symptomschwere Manie (YMRS) nach 6 Wochen im Vergleich zu Baseline Veränderung Symptomschwere (CGI) nach 6 Wochen im Vergleich zu Baseline	1-

In zwei weiteren randomisierten, doppelt verblindeten Studien wurde die *zusätzliche* Gabe von Risperidon zu Lithium bzw. Valproat gegenüber der von Haloperidol oder Placebo zu Lithium bzw. Valproat (Sachs et al. 2002) und die *zusätzliche* Gabe von Risperidon zu Lithium bzw. Valproat bzw. Carbamazepin gegenüber der von Placebo (Yatham et al. 2003b) untersucht.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Sachs et al. 2002 (#603)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär bestehende Behandlung mit Lithium bzw. Valproat*	3 Wo	Lithium bzw. Valproat +Risperidon Risperidon 2 mg/d an Tag 1 und 2, bis 4 mg/d an Tag 3 und 4, bis 6 mg/d an Tag 5-21 N= 52	Lithium bzw. Valproat +Haloperidol Haloperidol 4 mg/d an Tag 1 und 2, 8 mg/d an Tag 3 und 4, bis 12 mg/d an Tag 5-21 N= 53	Lithium bzw. Valproat +Placebo N= 51	Veränderung Symptomschwere Manie (YMRS) nach 3 Wochen im Vergleich zu Baseline	1-
Yatham et al. 2003b (#626)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode stationär bestehende Behandlung mit Lithium bzw. Valproat bzw. Carbamazepin**	3 Wo	Lithium bzw. Valproat bzw. Carbamazepin +Risperidon Risperidon 2 mg/d an Tag 1 und 2, bis 4 mg/d an Tag 3 und 4, bis 6 mg/d an Tag 5-21 N= 75	Lithium bzw. Valproat bzw. Carbamazepin +Placebo N= 76	-	Veränderung Symptomschwere Manie (YMRS) nach 3 Wochen im Vergleich zu Baseline	1-

*bestehend oder nach Einwilligung in Studie angesetzt
**bei Screening seit mind. 2 Wochen oder vor Randomisierung angesetzt

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Die *Kombination* aus Valproat und Risperidon war in der randomisierten, doppelt verblindeten Studie von Barekatain et al. 2005 signifikant besser antimanisch wirksam als die Kombination aus Valproat und Lithium.

©DGBS und DGPPN 2012

Die offene Vergleichsstudie der *Kombination* von Risperidon mit Valproat im Vergleich zur Kombination mit Topiramat (Bahk et al. 2005) zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

Bei der Untersuchung der Wirksamkeit der *zusätzlichen* Gabe von Risperidon zu Lithium bzw. Valproat zeigte sich in der kontrollierten Vergleichsstudie über 3 Wochen (Sachs et al., 2002) die bessere Wirksamkeit der zusätzlichen Risperidon-Gabe gegenüber Placebo. Zwischen der zusätzlichen Risperidon- und Haloperidol-Gabe gab es keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit.
Die zweite kontrollierte Vergleichsstudie über 3 Wochen der *zusätzlichen* Gabe von Risperidon zu Lithium bzw. Valproat bzw. Carbamazepin zeigte keine signifikant bessere Wirksamkeit gegenüber Placebo, jedoch gab es einen Trend mit p=0.089. Nach Ausschluss der Patienten mit Carbamazepin (diese erreichten nur um 40 % geringere Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten von Risperidon) war der Wirksamkeitsvorteil der zusätzlichen Risperidon-Gabe signifikant (posthoc-Analyse) (Yatham et al. 2003b).

Wie unter der Monotherapie mit Risperidon kam es zu häufiger zu EPMS und Gewichtszunahme als unter Placebo. Verglichen mit der zusätzlichen Gabe von Haloperidol zu Lithium bzw. Valproat kam es unter der zusätzlichen Gabe von Risperidon jedoch zu weniger EPMS (Sachs et al. 2002).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
In der Publikation von Barekatain et al. 2005 findet sich keine Angabe zur Studienfinanzierung. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt. Von den Autoren war keiner Firmenangestellter.
Die Studie von Bahk et al. 2005 wurde vom Hersteller des Risperidon- und des Topiramat-Präparats (Janssen Pharmaceuticals) finanziell unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt, ein Co-Autor war Firmenangestellter. Die Studie von Sachs et al. 2002 wurde vom Hersteller des Risperidon-Präparats Janssen Research Foundation finanziell unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt, mindestens ein Co-Autor war Firmenangestellter von Johnson and Johnson Pharmaceutical Research and Development. Auch die Studie von Yatham et al. 2003b wurde vom Hersteller des Risperidon-Präparats (Janssen Pharmaceutical Products) finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt, keiner der Autoren war Firmenangestellter.

Zusammenfassung:
Risperidon ist in *Kombination* mit Lithium bzw. Valproat oder als *zusätzliche* Gabe zu Lithium bzw. Valproat bei der Behandlung einer Manie wirksamer als Lithium oder Valproat allein. Wie unter der Monotherapie mit Risperidon kam es zu häufiger zu EPMS und Gewichtszunahme als unter Placebo.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen Limitierungen der Studienqualität (alle eingeschlossenen Studien waren mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für den Empfehlungsgrad B wurde durch die limitierenden Faktoren unterstützt, da die Gewichtszunahme mit ihren längerfristigen möglichen Folgen, die mögliche Prolaktinerhöhung und das Auftreten von EPMS die Einsatzmöglichkeiten erheblich einschränken.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie19 Risperidon sollte *zusätzlich* zu einer bestehenden Phasenprophylaxe mit Lithium oder Valproat in der Behandlung der Manie eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Mögliche Nebenwirkungen, wie Gewichtszunahme, Prolaktinerhöhung und EPMS in höheren Dosierungen, sind zu beachten.	**B**

5.2.1.5.2 Zwei Stimmungsstabilisierer - Lithium und ein anderer Stimmungsstabilisierer

Eingeschlossene Studien:
Eine randomisierte doppelt verblindete Studie wurde eingeschlossen, in der die *Kombination* von Lithium mit Valproat mit der von Risperidon mit Valproat verglichen wurde (Barekatain et al. 2005). Eine weitere randomisierte doppelt verblindete Studie wurde eingeschlossen, in der die *Kombination* von Lithium mit Carbamazepin mit der mit Haloperidol verglichen wurde (Small et al. 1995).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Barekatain et al. 2005 (#1537)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	2 Wo	Valproat +Lithium Valproat 3x20 mg/d; Lithium 2-3x300 mg/d N= 23	Valproat +Risperidon Valproat 3x20 mg/d; Risperidon initial 2 mg/d, dann 2x2 mg/d N= 23	-	Veränderung Symptomschwere Manie (YMRS) nach 2 Wochen im Vergleich zu Baseline	1-
Small et al. 1995 (#1069)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode (DSM-III-R) stationär	24 Wo	Lithium + Carbama-zepin – 300 mg/d Li, 200 mg/d CBZ N= 17	Lithium + Haloperidol – 300 mg/d Li, 2mg/d Hal N= 16	-	Nicht explizit getrennt	1-

Eine randomisierte doppelt verblindete Studie wurde eingeschlossen, in der Patienten mit einer bestehenden Lithiumbehandlung seit mindestens einem Jahr, welche eine aktuelle manische oder hypomansische Episode erlebten, *zusätzlich* Carbamazepin oder Oxcarbazepin gegeben (Juruena et al. 2009). In der offenen Studie von Maina et al. wurde Patienten mit einer ebenfalls bestehenden Lithiumbehandlung seit mindestens einem Jahr, welche eine aktuelle manische Episode erlebten, *zusätzlich* offen Valproat oder Olanzapin gegeben (Maina et al. 2007).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Maina et al. 2007 (#1554)	randomisiert, offen	Bipolar I oder II Störung, ggw. Manie oder Hypomanie Bestehende Lithium-behandung*	8 Wo	Lithium +Valproat Valproat 500-1500 mg/d N= 9	Lithium +Olanzapin Olanzapin 7,5-15 mg/d N= 12	-	Veränderung Symptom-schwere Manie (YMRS) vs. Baseline	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Juruena et al. 2009 (#3076)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. Manie oder Hypomanie (RDC-Krit.) Bestehende Lithium-behandung** ambulant	8 Wo	Lithium + Carba-mazepin Carbamazepin: 1.-3.Tag: 200 mg/d, Aufdosierung mit 200 mg alle 2 Tage bis max. 600-1200 mg/d innerhalb von 2 Wochen N=26	Lithium + Oxcarba-zepin Oxcarbazepin: 1.-3.Tag: 300 mg/d, Aufdosierung mit 300 mg alle 2 Tage bis max. 600-1200 mg/d innerhalb von 2 Wochen N=26	-	Nicht explizit getrennt	1-

*seit mindestens einem Jahr mit Lithiumspiegel von 0,6-1,2 mmol/l zu Studienbeginn
**Residualsymptomatik, seit mindestens einem Jahr mit Lithiumspiegel von mind. 0,6 meq/l

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Bezüglich der *Kombination* aus Lithium mit Valproat gegenüber einer Kombination eines Stimmungsstabilisierers mit einem atypischen Neuroleptikum zeigte sich, dass diese der Kombination von Valproat mit Risperidon in der Wirksamkeit unterlegen war (Barekatain et al 2005). Bezüglich unerwünschter Wirkungen wurden unter der Kombination aus Lithium mit Valproat gegenüber einer Kombination eines Stimmungsstabilisierers mit einem atypischen Neuroleptikum numerisch seltener Tremor und keine EPMS beobachtet, dafür mehr gastrointestinale unerwünschte Wirkungen.
Die *Kombination* aus Lithium und Carbamazepin war vergleichbar gut wirksam wie die Kombination aus Lithium mit Haloperidol, wobei in der Gruppe mit Haloperidol signifikant mehr Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zu verzeichnen waren (Juruena et al. 2009).

Eine *zusätzliche* Gabe von Valproat zu einer bestehenden Lithiumtherapie zeigte eine vergleichbare Wirkung wie die einer zusätzlichen Gabe von Olanzapin (Maina et al. 2007). Die Rate unerwünschter Wirkungen war vergleichbar zwischen den Gruppen, nur Tremor trat numerisch seltener unter der zusätzlichen Gabe von Valproat auf.
Die *zusätzliche* Gabe von Carbamazepin zu einer bestehenden Lithiumtherapie war der von Oxcarbazepin unterlegen (Juruena et al. 2009). Oxcarbazepin und Carbamazepin unterschieden sich nur unwesentlich bezüglich der Anzahl unerwünschter Ereignisse.

Es bleibt wieder festzuhalten, dass die eingeschlossenen Studien in Bezug auf die Einschätzung der Verträglichkeit nur bedingt geeignet waren.

Alle Studien hatten eine relativ geringe Fallzahl und sind mit einem hohen Risiko für Bias behaftet.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
In der Publikation von Barekatain et al. 2005 findet sich keine Angabe zur Studienfinanzierung, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt. Von den Autoren war keiner Firmenangstellter.
In der Publikation von Maina et al. 2007 ist die Finanzierung nicht explizit erwähnt. Da ein Angestellter der Firma Eli Lilly Co-Autor ist, kann eine finanzielle Unterstützung angenommen werden. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
Die Studie von Small et al. 1995 wurde nicht Hersteller-finanziert, sondern vom National Institute of Mental Health, USA, gefördert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
Die Studie von Juruena et al. 2009 wurde von Novartis, dem Hersteller des Oxcarbazepin-Präparats finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt, von den Autoren war keiner Firmenangstellter.

©DGBS und DGPPN 2012

Zusammenfassung:
Die Evidenz zur Wirksamkeit einer speziellen Kombinationstherapie aus zwei Stimmungsstabilisieren oder einer zusätzlichen Gabe eines zweiten Stimmungsstabilisierers bei bestehender Therapie lässt sich nicht abschießend beurteilen. Es wurden keine Placebokontrollen durchgeführt, die Studien haben sehr unterschiedliche Kombinationen vergleichend geprüft, die Ergebnisse sind widersprüchlich und die Studienqualität und Fallzahl waren insgesamt gering.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen der spärlichen Datenlage (u. a. keine placebokontrollierten Studien eingeschlossen) und eines zusätzlichen Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (alle eingeschlossenen Studien waren mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung gegen eine Empfehlungsformulierung wurde auf Grund der oben genannten Punkte (spärliche Datenlage, Limitierungen der Studienqualität) getroffen.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie20 Aufgrund der spärlichen und widersprüchlichen Datenlage lässt sich derzeit keine Empfehlung zu einer Kombinationstherapie verschiedener Stimmungsstabilisierer in der Akuttherapie der Manie formulieren.	**Statement**

5.2.1.5.3 Stimmungsstabilisierer mit weiteren Psychopharmaka

5.2.1.5.3.1 Lithium und Allopurinol

Eingeschlossene Studien:
Eine randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Studie über 8 Wochen wurde eingeschlossen, welche die *Kombination* aus Lithium und Haloperidol mit Allopurinol untersuchte (Akhondzadeh et al. 2006). Zudem wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, 3-armige Studie eingeschlossen, welche die *Kombination* aus Allopurinol mit Lithium gegenüber der Kombination aus Dypyridamol mit Lithium und Placebo mit Lithium untersuchte (Machado-Vieira et al. 2008).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Akhondzadeh et al. 2006 (#1576)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	8 Wo	Lithium + Haloperidol + Allopurinol N= 41	Lithium + Haloperidol + Placebo N=41	-	Symptom-schwere-Abnahme im YMRS-Score	1-
Machado-Vieira et al. 2008 (#2093)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	4 Wo	Lithium + Allopurinol 600 mg/d N= 60	Lithium + Dipyridamol 200 mg/d N= 60	Lithium + Placebo N= 60	Symptom-schwere-Score Manie, bei Endpunkt (YMRS)	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

©DGBS und DGPPN 2012

Ergebnisse:
Die randomisierte, kontrollierte Vergleichsstudie gegen Placebo über 8 Wochen zeigte eine bessere antimanische Wirkung der *Kombination* von Lithium und Haloperidol mit Allopurinol gegenüber der Kombination ohne Allopurinol (Akhondzadeh et al. 2006).

Die *Kombination* von Lithium mit Allopurinol war gegenüber der Kombination von Lithium mit Dipyridamol und der von Lithium mit Placebo signifikant wirksamer. Zwischen der Kombination von Lithium mit Dipyridamol und der von Lithium mit Placebo zeigte sich kein Wirksamkeitsunterschied (Machado-Vieira et al. 2008).

Die Rate unerwünschter Wirkungen war zwischen der Kombination von Lithium und Haloperidol mit Allopurinol und der mit Placebo vergleichbar (Akhondzadeh et al. 2006). Dies wird auch für den Vergleich der Kombinationen aus Lithium mit Allopurinol, mit Dipyridamol und mit Placebo aus der Studie von Marchado-Vieira berichtet, jedoch finden sich dazu keine detaillierten Informationen (Machado-Vieira et al. 2008).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
In der Publikation von Akhondzadeh et al. 2006 findet sich keine Angabe zur Studienfinanzierung. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie von Machado-Vieira et al. 2008 war nicht Hersteller-finanziert, sondern wurde durch das Stanley Medical Research Institute. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Zusammenfassung
Die fehlende klinische Erfahrung dieses innovativen Therapieansatzes und die spärliche Datenlage schränken die Einschätzbarkeit der belegten antimanischen Wirkung und der Sicherheit ein.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen der spärlichen Datenlage und eines zusätzlichen Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (alle eingeschlossenen Studien waren mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für einen Empfehlungsgrad 0 wurde durch die limitierenden Faktoren unterstützt, denn Allopurinol wird dann in einem Off-label-use genutzt und es fehlen die klinischen Erfahrungen mit der Substanz in dieser Indikation.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie21 Allopurinol kann zusätzlich zu Lithium allein oder in Kombination mit Haloperidol in der Behandlung der akuten Manie eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Off-Label-Use: Allopurinol ist nicht für die Behandlung affektiver Erkrankungen zugelassen. Weiterer zu beachtender Faktor ist die fehlende klinische Erfahrung.	**0**

©DGBS und DGPPN 2012

5.2.1.5.3.2 Valproat und Levetiracetam

Eingeschlossene Studien

Eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie untersuchte die *Kombination* aus Valproat mit Levetiracetam gegenüber einer Valproat-Monotherapie (Krüger et al. 2008; #2091).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Krüger et al. 2008 (#2091)	Randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. Manie	5 Wo	Valproat + Levetira-cetam VPA max. 3.000 mg/d (max. Plasmalevel 50–120 mg/l) und LEV max. 5,000 mg/d N=15	Valproat max. 3.000 mg/d (max. Plasmalevel 50–120 mg/l) N=15	-	**Response** (YMRS-Score-Reduzierung ≥50 % bei Studienende)	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse

Die antimanische Wirksamkeit war nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. Die Rate unerwünschter Ereignisse war in der Kombinationsgruppe höher (46 % vs. 8 %), allerdings sind wenige detaillierte Angaben zu finden.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
In der Publikation findet sich fehlen Angaben zur Studienfinanzierung und eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten.

Zusammenfassung

Die fehlende bessere Wirksamkeit bei höherer Nebenwirkungsrate und die spärliche Datenlage mit nur einer Studie mit hohem Biasrisiko schränken die Evidenz für die Substanz deutlich ein.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:

Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen der spärlichen Datenlage und eines zusätzlichen Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (es konnte nur eine Studie eingeschlossen werden, die zudem mit einem hohen Risiko für Bias behaftet war (SIGN 1-); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:

Die Entscheidung für einen Empfehlungsgrad 0 mit abratender Empfehlung wurde durch die oben erwähnte erhöhte Rate unerwünschter Wirkungen bei nur vergleichbarer Wirksamkeit mit Valproat in Monotherapie unterstützt.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie22 Abratend: Die Gabe von Levetiracetam in der Behandlung der akuten Manie *zusätzlich* zu Valproat kann nicht empfohlen werden.	**0**

5.2.1.5.3.3 Lithium bzw. Valproat und Topiramat

Eingeschlossene Studien

In einer randomisierten, doppelt verblindeten, kontrollierten Vergleichsstudie wurde die *zusätzliche* Gabe von Topiramat oder Placebo zu einer bestehenden Lithium- bzw. Valproatbehandlung untersucht (Chengappa et al. 2006 (#1528).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Chengappa et al. 2006 (#1528)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode bestehende Behandlung mit Lithium oder Valproat* ambulant	12 Wo	Lithium bzw. Valproat + Topiramat N=143	Lithium bzw. Valproat + Placebo N=144	-	Symptom-schwere Manie (YMRS)	1++

*für mindestens die letzten 6 Wochen vor Screening mit stabiler Dosierung während der letzten zwei Wochen vor Screening, Serumspiegel bei Screening 0.5-1.2 meq/l bei Lithium und 45-100 mg/l für Valproat

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:

Die Wirksamkeit einer *zusätzlichen* Gabe von Topiramat bei bestehender Lithium- bzw. Valproatbehandlung war vergleichbar mit der einer zusätzlichen Placebogabe. Die Rate unerwünschter Wirkungen war numerisch höher unter Topiramat, die Substanz wurde jedoch gut toleriert.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
In Studie wurde vom Hersteller des Topiramat-Präparats Ortho-McNeil (-Janssen) Neurologics finanziell unterstützt. Vier der fünf Autoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Zusammenfassung

Topiramat *zusätzlich* zu einer bestehenden Lithium- bzw. Valproatbehandlung zeigte keinen zusätzlichen antimanischen Effekt, war jedoch mit einer höheren Rate unerwünschter Wirkungen behaftet.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:

Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen der spärlichen Datenlage. Kein Punktabzug wegen Limitierungen der Studienqualität, da die eingeschlossene Studie nur mit einem geringen Risiko für Bias behaftet war (SIGN 1++); daher final: moderat.

©DGBS und DGPPN 2012

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für eine abratende Empfehlung wurde aufgrund der geschilderten Datenlage unterstützt.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie23 Abratend: Wegen fehlender Wirksamkeit sollte Topiramat nicht *zusätzlich* zu Lithium oder Valproat zur Behandlung der akuten Manie eingesetzt werden.	**B**

5.2.1.5.3.4 Lithium bzw. Valproat bzw. deren Kombination und Gabapentin

Eingeschlossene Studien
Eine randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Studie wurde eingeschlossen, welche die *zusätzliche* Gabe von Gabapentin zu einer bestehenden Behandlung mit Lithium bzw. Valproat bzw. der Kombination der beiden Wirkstoffe untersuchte (Pande et al. 2000).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Pande et al. 2000 (#629)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie, Hypomanie oder gemischte Episode bestehende Behandlung mit Lithium oder Valproat oder deren Kombination* ambulant	10 Wo	Lithium bzw. Valproat bzw. Lithium+Valproat + Gabapentin Gabapentin: 600-3600 mg/d (t.i.d.) N=58	Lithium bzw. Valproat bzw. Lithium+Valproat + Placebo N=59	-	Symptom-schwere Manie (YMRS) Symptom-schwere Depression (HAMD)	1-

* Plasmaspiegel von Lithium von mind. 0.5 meq/l oder von Valproat von mind. 50 µg/ml

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse
Die Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Gabapentin war signifikant schlechter als die von Placebo. Die Rate unerwünschter Wirkungen war numerisch höher in der Gabapentin-Gruppe (Pande et al., 2000; #629).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
In Studie wurde vom Hersteller des Gabapentin-Präparats Parke-Davis Research Division der Warner-Lambert Company finanziell unterstützt. Der Erstautor war Firmenangestellter, die Affiliation der Co-Autoren wird nicht berichtet. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Zusammenfassung
Gabapentin zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit Lithium bzw. Valproat bzw. der Kombination der beiden Wirkstoffe war weniger gut antimanisch wirksam als Placebo und mit numerisch mehr unerwünschten Wirkungen behaftet.

©DGBS und DGPPN 2012

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punkts wegen der spärlichen Datenlage und eines weiteren Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität, da die einzige eingeschlossene Studie mit einem hohen Risiko für Bias behaftet war (SIGN 1-); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Entscheidung für eine abratende Empfehlung wurde aufgrund der geschilderten Datenlage unterstützt.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie24 Abratend: Die Gabe von Gabapentin zusätzlich zu Lithium und/oder Valproat zur Behandlung der Manie kann nicht empfohlen werden.	**0**

5.2.1.5.4 Carbamazepin und Free and Easy Wanderer Plus (FEWP)

Das Rezept Xiaoyaosan (Free and Easy Wanderer Plus (FEWP, dt.: Pulver des heiteren Umherwanderns) gehört laut der International Society for Chinese Medicine (SMS, Societas medicinae sinensis) zu den häufigsten in Deutschland verwendeten Rezepten, da es in Modifikationen für eine Reihe häufiger Beschwerdebilder verwendet wird: Prämenstruelles Syndrom (PMS), Dysmenorrhoe, Spannungszustände, Reizdarmsyndrom, depressive Verstimmung.

Laut der International Society for Chinese Medicine (SMS, Societas medicinae sinensis) sind in der Mixtur folgende Inhaltsstoffe enthalten: Bupleuri radix (Chaihu) 9 g, Angelicae sinensis radix (Danggui) 9 g, Paeoniae radix lactiflora (Baishao) 9 g, Atractylodis macrocephalae rhizoma (Baizhu) 6 g, Poria (Fuling) 6 g, Glycyrrhizae radix (Gancao) 3 g, Zingiberis rhizoma (Ganjiang) 3 g, Menthae herba (Bohe) 3 g.

Eingeschlossene Studien
Eine randomisierte, doppelt verblindete 3-armige Studie wurde eingeschlossen (Zhang et al. 2007, #1567), in welcher die *Kombination* von Carbamazepin mit Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) gegenüber einer Monotherapie mit Carbamazepin und gegenüber Placebo untersucht wurde.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Zhang et al. 2007 (#1567)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode (Patienten mit depressiver Episode siehe Subkapitel) stationär	12 Wo	Carbamazepin + FEWP Carbamazepin: initial 300 mg/d; ggf. Aufdosierung auf 800 mg/d FEWP: 36 g/d N= 46 (43 in Auswertung)	Carbamazepin (IR) initial 300mg/d; ggf. Aufdosierung auf 800 mg/d N= 43 (41 in der Auswertung)	Placebo N= 22 (21 in Auswertung)	Nicht explizit getrennt	1+

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse
Die *Kombination* von Carbamazepin mit FEWP mit war signifikant wirksamer als eine alleinige Placebogabe, jedoch nicht signifikant wirksamer als die Monotherapie mit Carbamazepin. Die

©DGBS und DGPPN 2012

Carbamazepin-Monotherapie war, wie im Abschnitt Monotherapie beschrieben, wirksamer als Placebo.

Die Rate der Studienabbrüche aufgrund fehlender Wirksamkeit oder Symptomverschlechterung war im Trend geringer in der Gruppe mit Kombination aus Carbamazepin und FEWP als in der Carbamazepin-Monotherapiegruppe und signifikant geringer als unter Placebo. Schwindel und Müdigkeit traten seltener auf in der Kombinationsgruppe als in der mit Carbamazepin-Monotherapie auf.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie war nicht herstellerfinanziert (sondern durch das Stanley Medical Research Institute). Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Zusammenfassung
Die Kombination der chinesischen Mixtur Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) mit Carbamazepin war wirksam, jedoch nicht signifikant wirksamer als eine Carbamazepin-Monotherapie.

Entscheidung Konsensuskonferenz
Da (1) die Informationen zu der untersuchten chinesischen Mixtur trotz offizieller Anfragen bei der International Society for Chinese Medicine (SMS, Societas medicinae sinensis) nicht als ausreichend zu bewerten sind, die Zusammensetzung nachvollziehen zu können und mögliche unerwünschte Wirkungen einschätzen zu können, da (2) die Mixtur in der Regelversorgung in Deutschland nicht einfach zu beschaffen ist und (3) auf Grund der spärlichen Datenlage (nur eine Studie eingeschlossen, wenn auch mit einem nur moderaten Risiko für Bias (SIGN 1+) wurde entschieden, weder Statement noch Empfehlung zu formulieren. Weitere Studien und eine solidere öffentlich erhältliche Information sind erforderlich.

5.2.1.5.5 Einsatz von Benzodiazepinen

Benzodiazepine werden meist als Zusatzbehandlung in der Manie mit dem Ziel eingesetzt, Überaktivität zu reduzieren und Schlaf zu induzieren. Hierbei werden insbesondere Clonazepam (1 – 2 mg/Tag), Lorazepam (bis zu 8 mg/Tag) und Diazepam (bis zu 40mg/Tag) eingesetzt.

Für den Einsatz von Lorazepam wurde eine randomisierte, doppelt verblindete Kurzzeitstudie eingeschlossen, welche diese Behandlung akut agitierter manischer Patienten mit der mit Olanzapin und Placebo verglich (intramuskulär, Meehan et al. 2001). Hier war eine Komedikation mit Lithium oder Valproat erlaubt, sofern sie bereits vor Studienbeginn bestand, Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Meehan et al. 2001 (#566)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode (DSM-III-R) stationär	24 Stunden	Lorazepam - erste und zweite intramuskuläre Injektion jeweils 2 mg; dritte Injektion 1 mg N= 51	Olanzapin - erste und zweite intramuskuläre Injektion jeweils 10 mg; dritte Injektion 5 mg N= 99	Placebo - erste und zweite intramuskuläre Injektion jeweils Placebo; dritte Injektion Olanzapin 10 mg N= 51	Veränderung Symptom-schwere (PANSS-EC)	1+

©DGBS und DGPPN 2012

Zusätzlich wurden aus einem RCT Daten im Sinne eines Vorher-Nachher-Vergleichs gewonnen, da die Verlässlichkeit der Ergebnisse bezüglich der Studienarmvergleiche nicht sicher einzuschätzen war (Bradwejn et al. 1990, SIGN 2-).

Für Clonazepam wurden aus zwei RCT Daten im Sinne eines Vorher-Nachher-Vergleichs gewonnen, da die Verlässlichkeit der Ergebnisse bezüglich der Studienarmvergleiche nicht sicher einzuschätzen war (Clark et al. 1997, nochmals Bradwejn et al. 1990, SIGN 2-).

In der Studie von Bradwejn et al. 1990 wurden die Patienten mit akuter Manie (DSM-III) für 14 Tage randomisiert und doppelt verblindet mit entweder Clonazepam (2-4 bis max. 24 mg/d) oder Lorazepam (2-4 bis max. 24 mg/d) behandelt. Co-Medikation war nicht erlaubt.

In der Studie von Clark et al. 1997 wurden Patienten mit Bipolar I Störung, gegenwärtig manische Episode über 4 Wochen randomisiert und einfach verblindet mit entweder Clonazepam (2 bis max. 16 mg/d) oder Lithium behandelt. Im Falle von Agitiertheit, welche nicht ausreichend mit der Studienmedikation behandelt werden konnte, war in beiden Gruppen die zusätzliche Gabe von Clothiapin bis max. 240 mg/d erlaubt, eine andere Co-Medikation war nicht erlaubt.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
In der Studie von Meehan et al. 2001 war Lorazepam, verglichen mit Placebo, nach 2 Stunden im Trend wirksamer gegen die Agitiertheit (p=0.053), jedoch signifikant weniger gut wirksam als Olanzapin. Nach 24 Stunden blieb Lorazepam weiterhin im Trend besser wirksam verglichen mit Placebo (p=0.08), Olanzapin war weiterhin signifikant wirksamer als Placebo, es bestand jedoch dann kein Unterschied mehr zwischen den aktiven Substanzen. Beide Substanzen waren relativ gut verträglich.

In der Studie von Bradwejn et al. 1990 war der klinische Gesamteindruck der Schwere der Erkrankung unter Lorazepam nach 14 Tagen im Vergleich zu Baseline signifikant besser. Unter Clonazepam kam es zu keiner signifikanten Veränderung gegenüber Baseline. In der Studie von Clark et al. 1997 waren die Schweregrade der Manie und der allgemeinen Psychopathologie nach 4 Wochen unter Clonazepam im Vergleich zu Baseline geringer, d. h. eine Besserung war eingetreten.

Die verwendeten Benzodiazepine waren gut verträglich.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie gegen Olanzapin Meehan et al. 2001 wurde durch den Hersteller des Olanzapin-Präparats (Eli Lilly) finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt, neun der Autoren inklusive der Erstautorin waren Firmenangestellte.
Die Studie von Bradwejn et al. 1990 war nicht herstellerfinanziert, sondern wurde von in Teilen von der St. Mary´s Hospital Foundation und dem St. Mary´s Hospital Psychopharmacology Fund finanziell unterstützt. Lediglich die Studienmedikation wurde von Wyeth gestellt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
In der Publikation der Studie von Clark et al. 1997 ist keine Aussage zur Finanzierung der Studie enthalten, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Zusammenfassung:
Lorazepam war gegen die akute Agitiertheit im Rahmen einer Manie besser wirksam als Placebo und anfangs weniger gut - nach 24 h vergleichbar gut wirksam mit Olanzapin. Zur Frage der längeren Anwendung liegen nur unzureichend gut verwertbare Daten vor.

Entscheidung Konsensuskonferenz:
Empfehlung formulieren.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie25 Benzodiazepine können unterstützend zur Reduktion einer Agitiertheit im Rahmen einer manischen Episode gegeben werden. Wegen des Abhängigkeitsrisikos soll die Behandlung jedoch nur zeitlich eng begrenzt erfolgen.	**0**

5.2.2 Psychotherapie

5.2.2.1 Hintergrund

Die Idee, Psychotherapie in manischen oder hypomanischen Zuständen zu beginnen oder fortzusetzen, scheint auf den ersten Blick eventuell abwegig und wenig erfolgversprechend. Dies kann jedoch unter bestimmten Bedingungen sinnvoll sein. Erstens, wenn die akute manische Symptomatik im Rahmen einer bereits bestehenden Psychotherapie auftritt, ist es wichtig, den Kontakt zu halten und die therapeutische Beziehung zu nutzen, um entweder motivationale Voraussetzungen für eine Veränderung zu schaffen oder gemeinsam entsprechende Veränderungen einzuleiten (z. B. durch den Einsatz bereits erarbeiteter kognitiver und/oder verhaltensnaher Strategien). Zweitens kann es sein, dass Betroffene auch gezielt in diesem Zustand Hilfe aufsuchen, wenn frühere Manien für das Individuum katastrophale Konsequenzen hatten und sich in die Euphorie Ängste und Befürchtungen mischen. Insbesondere im zweiten Fall ist aus klinischer Erfahrung damit zu rechnen, dass Angehörige oder andere wichtige Bezugspersonen entweder den Kontakt zu den Therapeuten initiieren oder ebenfalls zum vereinbarten Termin erscheinen. Im Idealfall und wenn die Betroffenen zustimmen, ist der Einbezug der Angehörigen in diesem Fall von großem Nutzen und erhöht die Erfolgschancen der Behandlung.

Eine psychotherapeutische Begleitung in hypomanischen und manischen Zuständen zielt einerseits auf eine Stabilisierung und Reduktion der Symptomatik bei den Betroffenen selbst hin (z. B. durch Stimuluskontrolle, Aktivitätsplan, Reduktion von Stimulation, Strategien zur Energieabfuhr, z. B. Meyer, 2008), aber sie kann auch helfen, die emotionale Expressivität in Familie und Partnerschaften zu reduzieren oder vor einer Eskalation zu schützen. Ein Einüben von klaren Kommunikationsregeln – idealerweise unter Einbezug der Bezugspersonen in der Therapie – ist hierbei hilfreich, auch und vor allem unter Berücksichtigung von potenziell reizbar-aggressivem Verhalten (Meyer & Hautzinger, 2004; Miklowitz & Goldstein, 1997).

5.2.2.2 Psychotherapie in einer akuten (Hypo-)Manie

Eingeschlossene Studien:
Es wurde eine Studie eingeschlossen (Miller et al. 2004), welche prüft, ob Patienten mit einer akuten Symptomatik (davon etwa 75 % mit aktuell vorliegender manischer Episode) von einer psychotherapeutischen Behandlung hinsichtlich einer Reduktion der (hypo-)manischen Symptomatik profitieren. In dieser Studie wurden die Effekte einer familienfokussierten Psychotherapie auf die (hypo-)manische Symptomatik untersucht.

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Miller et al. 2004 (# 713)	Randomisiert, Rater verblindet für Aspekte der Pharmako-therapie	Bipolar I Störung, ggw. affektive Episode (manisch, depressiv oder gemischt) stationär, teilstationär, ambulant	28 Monate	Pharmakotherapie +Individuelle Familientherapie N=33 (davon N=24 mit ggw. Manie)	Pharmakotherapie + Mehrfamilien-Gruppentherapie N= 30 (davon N=23 mit ggw. Manie)	Pharmakotherapie N=29 (davon N=22 mit ggw. Manie)	Zeit bis Recovery	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Miller et al. 2004 vergleichen die Effektivität (Zeit bis zur Gesundung/ Recovery) der Familientherapie und Pharmakotherapie (FT, n=33), der Gruppenpsychoedukation in einem Setting mit mehreren Familien und Pharmakotherapie (PE, n=30) und Pharmakotherapie alleine (n=29) bei Patienten mit einer Bipolar-I-Erkrankung. Die Familientherapie fand somit entweder nur mit einer einzigen Familie (FT) oder mit mehreren Familien (PE) gleichzeitig statt. Nach 28 Monaten unterschieden sich die Recoveryraten der 69 Patienten mit einer akuten Manie zu Studienbeginn nicht signifikant zwischen den drei Gruppen (FT: 12/24 (50 %) vs. PE: 17/23 (74 %) vs. Pharmakotherapie: 13/22 (59 %), p=0,24). Auch die Dauer bis zur Recovery unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (FT: 11 Monate vs. PE: 6 Monate vs. Pharmakotherapie: 8 Monate, p=0,48). Zu beachten ist die geringe Fallzahl pro Arm, die wahrscheinlich nicht ausreicht, potentielle Unterschiede bei zu erwartenden kleinen bis mittleren Effekten zwischen drei Bedingungen aufzuzeigen.

Es finden sich keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Miller et al. 2004 wurde vom amerikanischen National Institute of Mental Health (NIMH) finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität und eines weiteren Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur eine Studie, die zudem mit einem hohen Risiko für Bias behaftet war (SIGN 1-). Daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Konsensusprozess wurde darauf hingewiesen, dass die Erforschung der akuten Effektivität einer psychotherapeutischen Maßnahme bei (Hypo-)Manien bislang noch nicht im Forschungsfokus stand. Somit sollte hier weitere Forschung unterstützt werden.

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie26 Es gibt bislang keine empirischen Belege, dass eine spezifische Psychotherapie oder eine Psychoedukation bei der Behandlung einer akuten manischen Episode wirkt.	**Statement**

5.2.2.3 Psychotherapie bei hypomanischer Symptomatik nach akuten Episoden oder im Verlauf der Erkrankung

5.2.2.3.1 Psychoedukation

Eingeschlossene Studien:
Im Bereich der Psychoedukation wurde die Studie von van Gent et al. 1988 eingeschlossen, welche Hinweise auf die Wirksamkeit einer zusätzlichen Psychoedukation zu einer bestehenden phasenprophylaktischen Lithiumbehandlung auf die hypomanische Symptomatik lieferte.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
van Gent et al. 1988 (#1235)	Nicht randomisiert, Rater verblindet	Bipolare Störung (DSM III) Bestehende Lithiumbehandlung*	15 Monate	Gruppenpsycho-edukation (10 x 90 min) N=20	Wartegruppe N=14	Nicht explizit getrennt	1-

*seit mindestens 6 Monaten

Zusätzlich wurden Informationen aus der Studie von Simon et al. 2005 gewonnen. In dieser wurde ein komplexes Behandlungsmanagementprogramm zusätzlich zur Standardbehandlung mit der Standardbehandlung verglichen. Das Behandlungsmanagementprogramm bestand aus mehreren Komponenten, u. a. einer Psychoedukationsgruppe und Einzelterminen mit dem Fachpflegepersonal sowie Telefonkontakten. Da jedoch der Anteil der Psychoedukation an der Wirkung jedoch nicht separiert werden kann, wurde die Studie nur zur Information aufgenommen.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
van Gent et al. 1988 untersuchten 20 Patienten einer Psychoedukationsgruppe (10 Sitzungen) und 14 Patienten einer Wartekontrollgruppe. Ein Follow-up fand nach 3 und 18 Monaten statt. Die Ergebnisse zeigen zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der gehobenen Stimmung zwischen den beiden Gruppen.

Es finden sich keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Zur Finanzierung der Studie von van Gent et al. 1988 finden sich keine Angaben. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

In der oben erwähnten Studie von Simon et al. 2005 wies die Interventionsgruppe über die 12 Monate hinweg geringere (hypo-)manische Symptome im Vergleich zur Kontrollgruppe (p=0,025) auf.

©DGBS und DGPPN 2012

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität und eines weiteren Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur eine Studie, die zudem mit einem hohen Risiko für Bias behaftet war (SIGN 1-). Bezüglich der Direktheit der Evidenz musste beachtet werden, dass keine getrennte Auswertung für initial hypomanische Patienten erfolgte. Daher final: gering.

5.2.2.3.2 Kognitive Verhaltenstherapie

Eingeschlossene Studien:
Es wurden zwei randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen. In der Studie von Lam et al. (Lam et al. 2003, Lam et al. 2005a) wurden 52 Patienten einer KVT-Behandlung (über 30 Monate) plus minimaler psychiatrischer Behandlung mit 51 Patienten einer minimalen psychiatrischen Behandlung verglichen, wobei keiner der Patienten die Kriterien einer affektiven Episode zu Studienbeginn erfüllte. Nach 6, 12, 18, 24 und 30 Monaten erfolgte eine Follow-up Untersuchung. Das Hauptziel der Studie bestand in der Rückfallprävention. Scott et al. 2001 untersuchten 42 Bipolar I und II Patienten, die sich zu Beginn der Behandlung in einem euthymen, depressiven, hypomanischen, gemischten oder Rapid-Cycling-Zustand befanden. Die Patienten wurden einer KVT-Behandlung, einer Einzelpsychotherapie über 6 Monate, oder einer Warte-Kontrollgruppe randomisiert zugeordnet. Die Behandlung auch mit Psychopharmaka wie bislang war erlaubt.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Lam et al. 2003 (#711) *Lam et al. 2005a (#711B)*	randomisiert, Rater verblindet	Bipolar I Störung, ggw. nicht in Episode bestehende phasen-prophylaktische Behandlung* ambulant	12 Monate	Minimale psychiatrische Versorgung (Stimmungsstabilisierer mit regelmäßiger ambulanter psychiatrischer Behandlung) + KVT N=51	Minimale psychiatrische Versorgung (Stimmungsstabilisierer mit regelmäßiger ambulanter psychiatrischer Behandlung) N=52	4 Endpunkte als primär und weiter 4 als sekundär bezeichnet, daher nicht explizit getrennt	1-
Scott et al. 2001 (#717)	randomisiert, nicht verblindet	Bipolare Störung (I oder II) ambulant	18 Monate	KVT** N=21	Wartekontrolle** N=21	Nicht explizit getrennt	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.
*in adäquater Dosierung lt. British National Formulary
**Behandlung auch mit Psychopharmaka wie bislang erlaubt

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

©DGBS und DGPPN 2012

Ergebnisse:
Bei Lam et al. (Lam et al. 2003, Lam et al. 2005a) wies die KVT-Gruppe zu mehreren Messzeitpunkten der ersten 12 Monate signifikant geringere Werte (p=0,03; p=0,01) auf der Subskala Activation der Internal State Scale auf im Vergleich zur Kontrollgruppe (Lam et al. 2003). Die Werte der Skala Mania Rating Scale waren im beiden Gruppen über den gesamten Zeitraum gering, sie unterschieden sich nach 30 Monaten signifikant (p=0,04), nicht jedoch nach 6, 12, 18 und 24 Monaten (p=0,47, p=0,06, p=0,14, p=0,56, Lam et al. 2003, Lam et al. 2005a).

Im Gegensatz zur Kontrollgruppe zeigte die KVT-Gruppe in der Studie von Scott et al. 2001 eine signifikante Reduktion der Werte auf der Subskala Aktivität der Internal State Scale (p=0,007), die u. a. Gedankenrasen, Ruhelosigkeit und Impulsivität erfasst.

Es finden sich in den Publikationen keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Zur Finanzierung der Studie von Lam et al. 2003 finden sich keine Angaben. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
Die Studie von Scott et al. 2001 wurde durch das britische Medical Research Councel (MRC) finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität und eines weiteren Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur zwei Studien, die zudem mit einem hohen Risiko für Bias behaftet waren (SIGN 1-). Bezüglich der Direktheit der Evidenz musste beachtet werden, dass keine getrennte Auswertung für initial hypomanische Patienten erfolgte. Daher final: gering.

5.2.2.3.3 Familienfokussierte Therapie

Eingeschlossene Studien:
Es wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie mit Verblindung der Rater eingeschlossen (Miklowitz et al. 2000, Miklowitz et al. 2003), in der 31 Bipolar-I-Patienten zusätzlich zur Pharmakotherapie eine Familien-fokussierte Behandlung (FFT) und 70 Patienten als Kontrollbedingung eine Form von Edukation und Krisenmanagement erhielten. Die Intervention dauerte über 9 Monate. Nach 12 Monaten und 24 Monaten erfolgte eine Follow-Up- Untersuchung.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Miklowitz et al. 2000 (#712A) *Miklowitz et al. 2003 (#712B)*	Randomisiert, Rater verblindet	Bipolar I Störung (DSM-III-R), manische, depressive oder gemischte Episode innerhalb der letzten 3 Monate ambulant und stationär	24 Monate	Pharmakotherapie + Familien-fokussierte Intervention (FFT) N=31	Pharmakotherapie + Edukation und Krisenmanagement (CM) N=70	Nicht explizit getrennt	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Miklowitz et al. (Miklowitz et al. 2000, Miklowitz et al. 2003) fanden in der Completer-Analyse (d. h. bei Patienten, die bis zum Follow-Up nach 12 Monaten in der Studie verblieben, n=28 bzw. n=51) keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Manie-Werte auf der SADS-C-Skala (p=0,59). Nach 24 Monaten gab es einen Trend dahingehend, dass die Patienten mit einer FFT geringer hypomanische Symptome zeigten als die Kontrollgruppe (p=0,06). Die primären Outcomes Rückfall und Zeit bis zum Rückfall werden im Abschnitt Phasenprophylaxe berichtet.

Es finden sich keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Zur Finanzierung der Studie von Lam et al. 2003 finden sich keine Angaben. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität und eines weiteren Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur eine Studie, die zudem mit einem hohen Risiko für Bias behaftet war (SIGN 1-). Bezüglich der Direktheit der Evidenz musste beachtet werden, dass keine getrennte Auswertung für initial hypomanische Patienten erfolgte. Daher final: gering.

5.2.2.3.4 Zusammenfassung zur Psychotherapie bei hypomanischer Symptomatik nach akuten Episoden oder im Verlauf der Erkrankung

Durch begleitende psychotherapeutische Interventionen bei Patienten mit hypomanischer Symptomatik nach einer akuten Episode oder im Verlauf der Erkrankung konnte in den vorliegenden Studien z. T. eine Reduktion der Schwere und Dauer der hypomanischen Symptomatik erreicht werden.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Auch hier wurde im Konsensusprozess darauf hingewiesen, dass die Erforschung der akuten Effektivität einer psychotherapeutischen Maßnahme bei (Hypo-)Manien bislang noch nicht im Forschungsfokus stand. Somit sollte hier weitere Forschung unterstützt werden.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie27 Bei leichten Manien und Hypomanien kann eine Psychotherapie (Kognitive Verhaltenstherapie, Psychoedukation, Familien-fokussierte Behandlung) angeboten werden, um positive Effekte auf die Dauer und Intensität der Symptome zu erzielen, indem gemeinsam verhaltensnahe Maßnahmen erarbeitet werden (z. B. konkrete tagesbezogene Aktivitätenpläne, klare Tagesstruktur, eindeutige und umrissene Zielvereinbarungen).	**0**

5.2.2.4 Akute gemischte Episode

Zu dieser Fragestellung lag keine einschließbare Evidenz vor, da in keiner Studie mit ausreichend hoher Qualität die Auswertungen direkt auf das Ausmaß der gemischten Symptomatik abzielen. Als Indikatoren für potentielle Effekte von Psychotherapie auf gemischte Symptome könnten nur

©DGBS und DGPPN 2012

Indikatoren wie z. B. Ausmaß affektiver Symptome oder Summenwerte aus Depressions- und Manieskalen herangezogen werden. Allerdings werden in keiner der vorliegenden Studien Patienten mit akut gemischter Symptomatik getrennt analysiert.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie28 Die Frage, ob eine psychotherapeutische Behandlung bei der Behandlung einer gemischten Episode im Rahmen einer Bipolaren Störung wirksam ist, kann aufgrund der mangelnden Evidenz zu dieser Fragestellung nicht beantwortet werden.	**Statement**

5.2.3 Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren

5.2.3.1 Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Eingeschlossene Studien:
Zur Bewertung der Evidenzlage konnten insgesamt 3 Studien eingeschlossen werden, Zwei davon konnten als vergleichende Studie zweier Applikationensformen genutzt werden (Hiremani et al. 2008, Barekatain et al. 2008). Keine der Studien wurde für den direkten Wirksamkeitsnachweis einer EKT im Vergleich zu Placebo (Sham-EKT) konzipiert.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Hiremani et al. 2008 (#2060)	randomisiert einfach verblindet (Patient), Rater verblindet	Manische Episode stationär	3 Wo	Bi-frontale EKT* 3x/Wo N=17	Bi-temporale EKT* 3x/Wo N= 19	-	Nicht explizit getrennt	1-
Barekatain et al. 2008 (#2065)	randomisiert einfach verblindet (Patient), Rater verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	2-4 Wo	Bi-frontale EKT** 3x/Wo N=14	Bi-temporale EKT** 3x/Wo N= 14	-	Nicht explizit getrennt	1-

*zusätzlich Neuroleptika und Benzodiazepinen wie benötigt, Stimmungsstabilisierer wurden 3 Tage vor Beginn der Behandlung abgesetzt und erst nach Ende der Behandlung wieder angesetzt
**zusätzlich Benzodiazepine wie benötigt

Eine Studie wurde als Vergleichsstudie zweier Dosierungen entworfen, wurde jedoch auf Grund von nicht sicher einzuschätzender Verlässlichkeit der Ergebnisse nur im vorher/nachher Vergleich pro Studienarm genutzt (Mohan et al. 2009).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Mohan et al. 2009 (#3070)	randomisiert einfach verblindet (Patient), Rater verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	k. A.	EKT* (Intensität + 30mC über der Krampf-schwelle) N=26	EKT* (Intensität 2,5-fach der Krampfschwelle) N=24	-	Anzahl der Tage und Anzahl der EKT-Be-handlungen bis zur Ver-besserung und Remission	2-

*zusätzlich Risperidon oder Olanzapin, Haloperidol und Benzodiazepine wie benötigt, Stimmungsstabilisierer wurden vor Beginn der Behandlung abgesetzt und erst nach Ende der Behandlung wieder angesetzt

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

©DGBS und DGPPN 2012

Ergebnisse:
In beiden Studien (Hiremani et al. 2008 und Barekatain et al. 2008) wurde die Wirksamkeit einer bifrontalen Stimulation mit der der etablierten bitemporalen Stimulation bei 28 oder 36 Patienten verglichen und erwies sich als mindestens gleich gut wirksam.

Es gab keine signifikanten Unterschiede im neurokognitiven Funktionsvermögen am Ende der Studie von Hiremani et al. 2008, wobei die Patienten nach bitemporaler Stimulation numerisch langsamer im Trail Making Test und in der Mini-Mental-State Examination (MMSE) um einen Punkt schlechter waren als nach bifrontaler.
Bei Barekatain et al. 2008 war der Score in der Mini-Mental-State Examination signifikant schlechter nach bitemporaler als nach bifrontaler Stimulation (Unterschied jedoch ebenfalls nur 1,1 Punkte, 24,6 vs. 25,7).

In einer Studie Mohan et al. 2009 wurde die Wirksamkeit von niedriger und höherer Stimulationsdosis bei bilateraler EKT (keine Angabe, ob bitemporal oder bifrontal stimuliert wurde) untersucht. Beide Dosierungen führten einzeln betrachtet beide zu einer signifikanten Besserung der Symptomatik verglichen mit Baseline.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Hiremani et al. 2008 wurde vom Indian Council of Medical Research finanziell unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Zur Finanzierung der Studie von Barekatain et al. 2008 findet sich keine Angabe. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
Die Studie von Mohan et al. 2009 wurde durch das Christian Medical College finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität und eines weiteren Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur zwei Studien, die zudem mit einem hohen Risiko für Bias behaftet waren (SIGN 1-) und einer weiteren, bei der nur vorher/nachher-Ergebnisse verwendet werden konnten. Zusätzlich konnte der Einfluss der Komedikation auf die Ergebnisse nicht gut abgeschätzt werden; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Upgrade um ein Grad für die Behandlung pharmakotherapieresistenter manischer Episoden aufgrund des Mangels an Behandlungsalternativen, da bei nicht ausreichender Behandlung und längerer Episodendauer eine Chronifizierung der Erkrankung sowie der Zustand fortbestehender Gefährdung betroffener Patienten befürchtet werden muss.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie29 Elektrokonvulsionstherapie (EKT) kann zur Behandlung schwerer manischer Episoden durchgeführt werden. Limitierende Faktoren: Diese Empfehlung basiert nicht auf Placebo-kontrollierten Studienergebnissen. Häufige Nebenwirkungen sind mögliche Kopfschmerzen und vorübergehende kognitive Beeinträchtigungen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind die Risiken der Narkose.	**0**

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie30 Elektrokonvulsionstherapie (EKT) sollte bei den seltenen Fällen, in denen eine pharmakotherapieresistente manische Episode vorliegt, durchgeführt werden. Limitierende Faktoren: Diese Empfehlung basiert nicht auf Placebo-kontrollierten Studienergebnissen. Häufige Nebenwirkungen sind mögliche Kopfschmerzen und vorübergehende kognitive Beeinträchtigungen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind die Risiken der Narkose.	**B**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie31 Neben der obligaten Aufklärung und Einwilligung der Patienten oder des gesetzlichen Vertreters zur Elektrokonvulsionstherapie (EKT) sollen, im Falle des Einverständnisses der Patienten, Angehörige ebenfalls hinzugezogen werden, ein gemeinsamer Konsens ist anzustreben.	**KKP**

5.2.3.2 Neuere Hirnstimulationsverfahren

5.2.3.2.1 Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Eingeschlossene Studien:
Zur Bewertung der Evidenzlage konnten insgesamt zwei Studien aus derselben Arbeitsgruppe eingeschlossen werden (Grisaru et al. 1998, Kaptsan et al. 2003). Diese waren als Vergleichsstudien entworfen wurden, konnten jedoch auf Grund von nicht sicher einzuschätzender Verlässlichkeit der Ergebnisse nur im vorher/nachher Vergleich pro Studienarm genutzt werden.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Grisaru et al. 1998 (#642)	randomisiert, einfach verblindet (Patient), Rater für erste 6 Patienten nicht verblindet, für weitere 10 Patienten verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie stationär	2 Wo	links-präfrontale transkranielle Magnet-stimulation* 10 Behandlungs-tage, 20 Hz, 80 % Intensität bezogen auf die motorische Schwelle N=9	rechts-präfrontale transkranielle Magnetstimulation* 10 Behandlungs-tage, 20 Hz, 80 % Intensität bezogen auf die motorische Schwelle N= 7	-	Nicht explizit getrennt	2-
Kaptsan et al. 2003 (#2044)	Randomisiert, einfach verblindet (Patient), Rater verblindet	ggw. Manie stationär	2 Wo	rechts-präfrontale transkranielle Magnet-stimulation* N=11	Sham*	-	Nicht explizit getrennt	2-

*die laufende Psychopharmakotherapie wurde beibehalten

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

©DGBS und DGPPN 2012

Ergebnisse:
In der Studie von Grisaru et al. 1998 senkte rTMS links-präfrontal die Manieschwere geringfügig. rTMS rechts-präfrontal senkte die Manieschwere deutlich, statistische vorher/nachher-Vergleiche wurden nicht berichtet.

In der Studie von Kaptsan et al. 2003 senkte rTMS rechts-präfrontal die Manieschwere deutlich. Sham TMS senkte die Manieschwere ebenfalls deutlich, statistische vorher/nachher-Vergleiche wurden nicht berichtet.

Es finden sich in beiden Publikationen keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen.

Methodisch ist dabei insgesamt zu beachten, dass in beiden Studien nur ein spezifisches Protokoll getestet wurde, das hinsichtlich der Stimulationsparameter deutlich unter den heute in der Depressionsbehandlung üblichen Protokollen liegt (Padberg und George 2009).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Beide Studien wurden vom Stanley Research Center finanziell unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt in beiden Publikationen.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: bereits gering (zwei Studien, bei denen nur vorher/nachher-Ergebnisse verwendet werden konnten), zudem Stimulationsparameter veraltet; daher final: gering.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach der letzten systematischen Literaturrecherche wurde eine placebo-kontrollierte Studie veröffentlicht (Praharaj et al. 2009), in der 41 manischen Patienten eine rechts-präfrontale rTMS mit etwas anderen Parametern (20 Hz, 110 % MS-Intensität) im Vergleich zu einer Sham-Behandlung verabreicht wurde.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Praharaj et al. 2009 #3114	randomisiert, einfach verblindet (Patient)	Bipolare Störung, ggw. Manie* stationär	10 Tage	Rechts-präfrontale rTMS** 10 Behandlungstage, 20 Hz, 110 % Intensität bezogen auf die motorische Schwelle N=21	Sham** N=20	-	Nicht explizit getrennt	1-

*medikamentös unbehandelt oder mindestens in den letzten 2 Monaten vor Stimulationsbeginn nicht psychopharmakologisch behandelt
**während der Studie psychopharmakologische Behandlung erlaubt

Ergebnisse:
Diese Studie zeigte eine signifikant stärkere Verbesserung der Maniesymptomatik in der Gruppe, die zusätzlich zur psychopharmakologischen Behandlung rechts-präfrontal rTMS erhielt gegenüber denen, die Sham bekamen. Die psychopharmakologische Behandlung während der Studie war vergleichbar in den Gruppen.

Fazit:
Die Studie ist mit 21 bzw. 20 Patienten pro Studienarm klein. Das Ergebnis sollte repliziert werden, bevor eine Empfehlung ausgesprochen wird.

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie32 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist in der Maniebehandlung derzeit noch als experimentelles Verfahren anzusehen. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die den Einsatz der rTMS bei Manie unterstützen.	**Statement**

5.2.3.2.2 Vagusnervstimulation (VNS)

Es gab keine Studie, die zur Bewertung der Evidenzlage eingeschlossen werden konnte.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie33 Es liegen keine Studienergebnisse zur Vagusnervstimulation (VNS) in der Manie vor.	**Statement**

5.2.2.4 Lichttherapie

Die Lichttherapie wurde entsprechend ihres Wirkmechanismus bei Manien nicht eingesetzt und nicht in einschließbaren Studien untersucht.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie34 Es liegen keine Studienergebnisse und keine hinreichende klinische Erfahrung zur Lichttherapie bei manischen Episoden vor.	**Statement**

Ein verwandtes und komplementäres Therapieprinzip stellt die Dunkeltherapie, d. h. der freiwillige Aufenthalt des Patienten in einem abgedunkelten Raum dar, zu der eine Pilotstudie (add-on Anwendung zusätzlich zu einer Standardbehandlung) veröffentlicht wurde (Barbini et al. 2005). Die klinische Praktikabilität dieses Ansatzes erscheint aber fraglich.

5.2.2.5 Wachtherapie

Es lagen keine einschließbaren Studienergebnisse für den sinnvollen Einsatz bzw. zur Wirksamkeit von Schlafentzug bei Manie vor.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:

Aufgrund des Risikos des Hervorrufens einer manischen Symptomatik wurde eine ablehnende Empfehlung formuliert.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Manie35 Abratend: Ein therapeutischer Schlafentzug kann eine manische Symptomatik hervorrufen bzw. unterhalten und ist bei (Hypo-)Manie kontraindiziert.	**KKP**

5.2.3 Unterstützende Therapieverfahren

Hierunter werden, wie im Supkapitel Grundsätzliches zur Behandlung beschrieben Therapieverfahren wie Entspannungs- und Bewegungstherapie sowie Ergo-, Kunst- und Musik-/Tanztherapie verstanden.

Wie bereits zu Beginn des Therapiekapitels beschrieben, beziehen sich die vorhandenen Effizienzstudien häufig auf sogenannte „schwere psychische Erkrankungen“, die u. a. Patienten mit Bipolaren Störungen mit einschließen. Hierzu verweisen wir auf die aktuell in der Fertigstellung befindliche S3-Leitlinie der DGPPN für „Psychosoziale Therapien bei Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen“, welche sich detailliert mit der Evidenz für diese unterstützenden Verfahren beschäftigt haben (S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien 2012).

Speziell zur Ergotherapie bei manischen Patienten wurde von uns ein RCT identifiziert (Reuster 2006, SIGN 2-). Hier wurde eine Ergotherapie zusätzlich zur Standardbehandlung verglichen mit einer Kontrollbedingung (einfache Selbstbeschäftigung, ebenso zusätzlich zur Standardbehandlung). Die Intervention und Kontrollintervention wurde an je 5 Tagen über vier Wochen durchgeführt. Von den 216 auswertbaren Patienten aus der Grundgesamtheit aller vollstationär aufgenommenen Patienten mit den Diagnosen Schizophrenie, manische Episode sowie depressive Episode (im Rahmen einer unipolar-depressiven oder Bipolaren Störung) konnten 16 manische Patienten mit Intervention und 10 manische Patienten in der Kontrollbedingung ausgewertet werden. Aufgrund von Baseline-Unterschieden zwischen den Gruppen und nicht berichteten Baseline-Charakteristika wurde hier nur der Vorher-Nachher-Vergleich bewertet: im Verlauf besserte sich die Psychopathologie unter Intervention und auch unter der Kontrollbedingung. Die sehr kleine Fallzahl ließ keine verwertbare weitere Auswertung zu.

©DGBS und DGPPN 2012

5.2.4 Übersicht über die Evidenzlage und die konsentierten Empfehlungsgrade zur phasenspezifischen Behandlung der Manie

Therapie	Plac*	SIGN	GRADE	Empf-grad	Referenzen
Pharmakotherapie					
Monotherapie					
Stimmungsstabilisierer					
Lithium	ja	2x 1+ 8x 1-	moderat	B	Bowden et al. 2005, Keck et al. 2009, Ichim et al. 2000, Berk et al. 1999, Revicki et al. 2005, Bowden et al. 2008, Niufan et al. 2008, Li et al. 2008, Walton et al. 1996, Bowden et al. 2010
Carbamazepin	ja	1x 1+ 3x 1-	moderat	B	Zhang et al. 2007, Weisler et al. 2004, Weisler et al. 2005, Brown et al. 1989
Valproat	ja	1x 1++ 3x 1+ 8x 1-	moderat	B	Bowden et al. 2006, Pope 1991, Tohen et al. 2008b, Tohen et al. 2002a, Tohen et al. 2003b, Suppes et al. 2005, Zajecka et al. 2002, Bowden et al. 2008, Revicki et al. 2005, Kakkar et al. 2009, McElroy et al. 1996, McElroy et al. 2010a, Hirschfeld et al. 2010, Bowden et al. 2010
Oxcarbazepin	nein	1x 1-	gering	State-ment	Kakkar et al. 2009
Lamotrigin	nein	1x 1+	gering	State-ment	Ichim et al. 2000
Atypische Neuroleptika					
Aripiprazol	ja	6x 1-	moderat	B	Keck, Jr. et al. 2003a, Sachs et al. 2006, Keck et al. 2009, (Young et al. 40-48), Vieta et al. 2005, Zimbroff et al. 2007
Olanzapin	ja	1x 1++ 3x 1+ 7x 1-	hoch	B	Tohen et al. 2000, Tohen et al. 1999, Sanger et al. 2003, Tohen et al. 2008b, Tohen et al. 2002a, Tohen et al. 2003b, Suppes et al. 2005, Berk et al. 1999, Zajecka et al. 2002, Niufan et al. 2008, Perlis et al. 2006, Tohen et al. 2003a, Shi et al. 2002, Meehan et al. 2001, McIntyre et al. 2009, McIntyre et al. 2010
Quetiapin	ja	1x 1++ 1x 1+ 3x 1-	moderat	B	McIntyre et al. 2005, Bowden et al. 2005, Li et al. 2008, McElroy et al. 2010, Vieta et al. 2010
Risperidon	ja	4x 1-	moderat	B	Hirschfeld et al. 2004, Khanna et al. 2005, Gopal et al. 2005, Smulevich et al. 2005, Perlis et al. 2006
Ziprasidon	ja	1x 1+ 2x 1-	moderat	B	Vieta et al. 2010b (Epub 2008), Keck, Jr. et al. 2003b, Potkin et al. 2005
Asenapin	ja	2x 1-	moderat	0	McIntyre et al. 2009, McIntyre et al. 2010
Clozapin	-	-	-	-	-
Paliperidon	ja	1x 1++ 1x 1+	moderat	0	Berwaerts et al. 2010, Vieta et al. 2010
Zotepin	-	-	-	-	-
Weitere					
Haloperidol	ja	1x 1+ 6x 1-	moderat	B	Vieta et al. 2010b (Epub 2008), McIntyre et al. 2005, Smulevich et al. 2005, Young et al. 2009, Tohen et al. 2003a, Shi et al. 2002, Vieta et al. 2005, Brown et al. 1989, McElroy et al. 1996
Kombinationstherapie					
Stimmungsstabilisierer und atypisches Neuroleptikum					
Aripiprazol	Ja	1x 1-	gering	0	Vieta et al. 2008
Olanzapin	Ja	3x 1-	moderat	B	Tohen et al. 2008a, Tohen et al. 2002b, Baker et al. 2004, Namjoshi et al. 2004, Maina et al. 2007
Quetiapin	Ja	2x 1-	gering	0	Sachs et al. 2004, Yatham et al. 2007

©DGBS und DGPPN 2012

Therapie	Plac*	SIGN	GRADE	Empf-grad	Referenzen
Risperidon	Ja	4x 1-	moderat	B	Barekatain et al. 2005, Bahk et al. 2005, Sachs et al. 2002, Yatham et al. 2003
Amisulprid	Nein	1x 1-	Gering	State-ment	Thomas and Vieta 2008
Zwei Stimmungsstabilisierer					
Lithium anderer Stimmungsstab.	nein	4x 1-	gering	State-ment	Barekatain et al. 2005, Small et al. 1995, Maina et al. 2007, Juruena et al. 2009
Stimmungsstabilisierer mit weiteren Psychopharmaka					
Lithium Allopurinol	Ja	2x 1-	gering	0	Akhondzadeh et al. 2006, Machado-Vieira et al. 2008
Valproat Levetiracetam	nein	1x 1-	gering	0	Krüger et al. 2008
Lithium/ Valproat Topiramat	ja	1x 1++	moderat	B	Chengappa et al. 2006
Lithium/ Valproat Gabapentin	ja	1x 1-	gering	0	Pande et al. 2000,
Carbamazepin Free and Easy Wanderer Plus	Ja	1x 1+	-	-	Zhang et al. 2007
Zusatzbehandlung					
Benzodiazepine	Ja	1x 1+ 2x 2-	-	0	Meehan et al. 2001, Bradwejn et al. 1990, Clark et al. 1997
Psychotherapie					
Bei ggw. Manie	n. a.	1x 1-	gering	State-ment	Miller et al. 2004,
Bei (Hypo-)manie nach Episode oder im Verlauf					
Psychoedukation	.	1x 1-	gering	0	van Gent et al. 1988
Kognitive Verhaltens-therapie	.	2x 1-	gering		Lam et al. 2003; Lam et al. 2005; Scott et al. 2001
Familienfokussierte Therapie	.	1x 1-	gering		Miklowitz et al. 2000; Miklowitz et al. 2003
Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren					
EKT	nein	2x 1- 1x 2-	gering	0	Hiremani et al. 2008; Barekatain et al. 2008; Mohan et al. 2009
rTMS	Ja	1x1- 2x 2-	gering	State-ment	Praharaj et al. 2009; Grisaru et al. 1998; Kaptsan et al. 2003
VNS	-	-	-	State-ment	-
Lichttherapie	-	-	-	State-ment	-
Wachtherapie	-	-	-	KKP	-
Unterstützende Therapieverfahren					
Ergo-, Kunst-, Musik- und Tanztherapie					
…Ergotherapie	Ja	1x2-	gering	-	(Reuster, 2006)
Bewegungstherapie	-	-	-	-	-

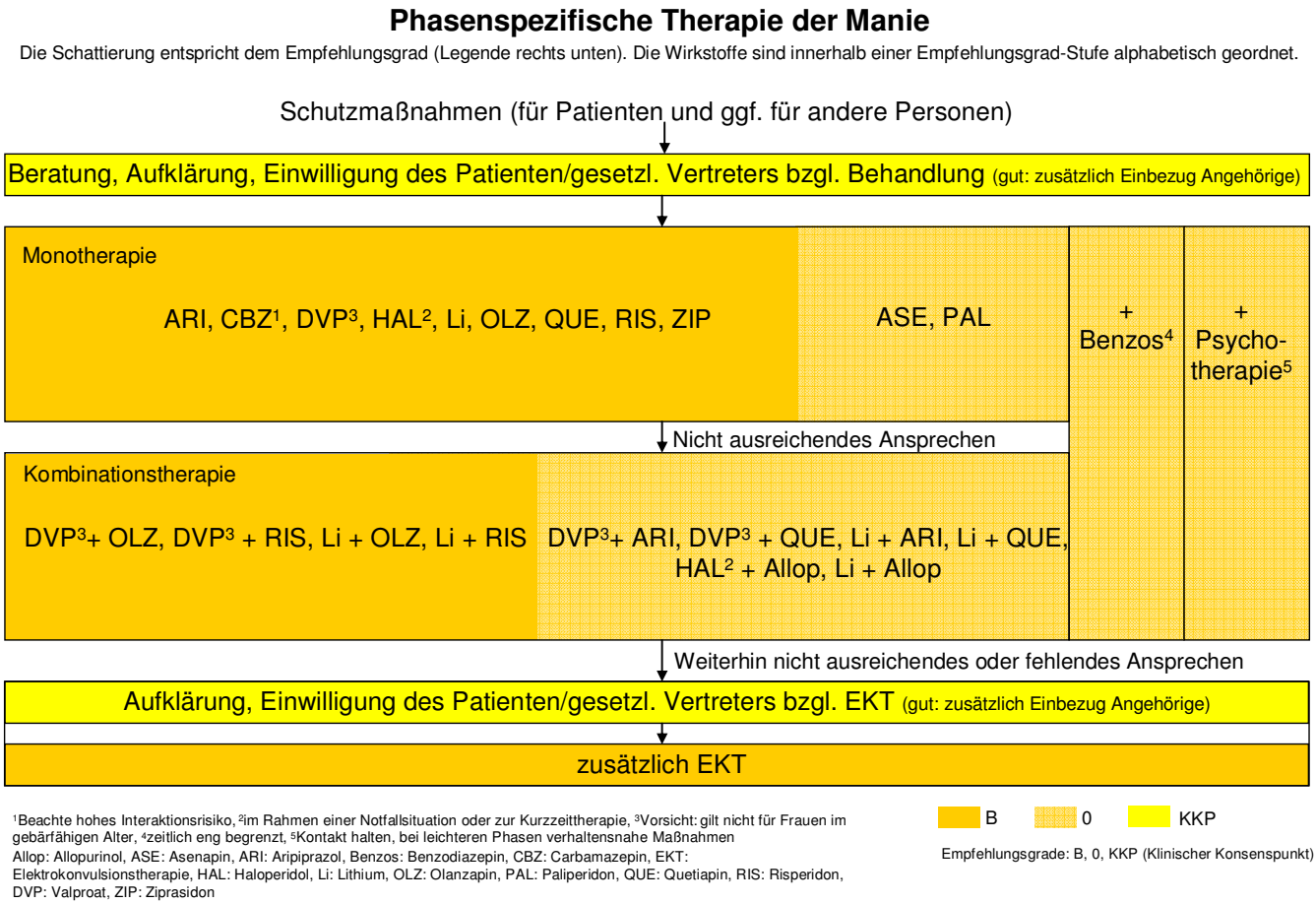
*Placebo-kontrollierte Studien vorhanden?

©DGBS und DGPPN 2012

5.2.5 Algorithmus

Im Folgenden ist ein Algorithmus abgebildet, der die Empfehlungen zur phasenspezifischen Behandlung der Manie zusammenfasst.

Algorithmus 3: Phasenspezifische Therapie der Manie



©DGBS und DGPPN 2012

5.3 Phasenspezifische Behandlung der akuten Depression

5.3.1 Pharmakotherapie

5.3.1.1 Unterschiede zwischen unipolarer und bipolarer Depression

Erst in der jüngeren Vergangenheit werden getrennte Studien für bipolare und unipolare Depressionen durchgeführt (Licht et al. 2008); die Therapie der unipolaren Depression ist hierbei aber deutlich umfangreicher untersucht. In der klinischen Praxis werden daher häufig Therapiestrategien auf bipolare Depressionen übertragen, die nur für unipolar erkrankte Patienten ausreichend untersucht sind. Ferner wird nicht in allen Studien zwischen depressiven Episoden bei Bipolar-I und Bipolar-II-Verläufen unterschieden, obwohl vor allem bei Bipolar-I-Verläufen (mit voll ausgeprägten Manien) und weniger bei Bipolar-II-Verläufen ein Umschlagen der Depression in eine manische Phase unter der medikamentösen Behandlung gefürchtet wird.

Die Entwicklung und systematische Überprüfung spezieller Therapieansätze für depressive Episoden im Verlauf bipolarer Erkrankungen scheint aber erforderlich, da relevante Unterschiede zwischen unipolaren und bipolaren Depressionen bzw. den Erkrankungen selbst bestehen (Tabelle20, siehe auch Bschor 2008; Bschor and Bauer 2005).

Tabelle20: Unterschiede bipolarer Depressionen zu unipolaren Depressionen bzw. der Erkrankungen selbst

Unterschiede bipolarer Depressionen zu unipolaren Depressionen	
Krankheitsimmanente Unterschiede	• Gleich häufiges Auftreten bipolarer Erkrankungen bei beiden Geschlechtern (an unipolaren Depressionen erkranken dagegen Frauen doppelt so häufig wie Männer, Wittchen 2000) • Höheres Rezidivrisiko bipolar affektiver Erkrankungen (Marneros 1999) • Früheres Ersterkrankungsalter bipolar affektiver Erkrankungen (Wittchen 2000) • Größeres Risiko für Suizidversuche bei bipolar affektiven Erkrankungen (Coryell et al. 1987) • Sucht- und Angsterkrankungen treten bei bipolar affektiven Erkrankungen besonders häufig komorbid auf (Fogarty et al. 1994, Suppes et al. 2001)
Behandlungsassoziierte Unterschiede	• Risiko der Induktion einer Manie durch antidepressive Behandlung (Altshuler et al. 1995) (*s. unten*) • Risiko der Beschleunigung der Episodenfrequenz durch antidepressive Behandlung (Altshuler et al. 1995) • Risiko der Induktion eines affektiven Mischzustandes durch antidepressive Behandlung (Dilsaver and Swann 1995) • Therapeutisches Dilemma in der Erhaltungstherapiephase: Abwägen zwischen dem Risiko eines depressiven Rezidivs bei frühzeitigem Absetzen des Antidepressivums und dem Risiko einer Manieinduktion bei längerer Fortführung (Altshuler et al. 2003) • Mangelhaftes Wissen über die Wirksamkeit vieler Antidepressiva bei bipolarer Depression • Häufig bestehende medikamentöse Vorbehandlung bipolar depressiver Patienten (z. B. sogenannte Durchbruchsepisode unter einem Phasenprophylaktikum)

©DGBS und DGPPN 2012

5.3.1.2 Therapieziele/Therapieabschnitte

Als Ziel der pharmakologischen Behandlung bipolar depressiver Episoden muss die *Akuttherapie* von der *Rezidivprophylaxe* abgegrenzt werden.

Die *Akuttherapie* dauert bis zur relevanten Besserung der akuten Krankheitsepisode. Aufgrund des unterschiedlichen prompten Ansprechens auf die Akutbehandlung kann keine typische Zeitdauer für eine Akuttherapie angegeben werden. Innerhalb der *Akuttherapie* können verschiedene Therapieziele abgegrenzt werden. Dies muss insbesondere bei der Interpretation der verfügbaren Studien berücksichtigt werden, die unterschiedliche primäre und sekundäre Behandlungsziele untersuchen. *Response* wird zumeist als ein relevanter Rückgang der depressiven Symptomatik unter der Behandlung definiert, z. B. als eine mindestens 50-prozentige Reduktion auf der verwendeten Depressionsschweregradskala. *Remission* hingegen beschreibt das nahezu vollständige Abklingen depressiver Symptome, zumeist operationalisiert als das Unterschreiten eines als klinisch nicht mehr bedeutsam angesehenen Wertes auf einer Depressionsschweregradskala (z. B. höchsten 7 Punkte auf der Hamilton-Depressionsskala) [Bauer et al. 2002]. Erst in jüngerer Zeit wurde systematisch beachtet, dass auch als remittiert im Sinne der eben genannten Definition geltende Patienten häufig anhaltende Schwierigkeiten in der vollständigen Wiederaufnahme ihres Lebensalltags (z. B. Berufstätigkeit, familiäre Aufgaben) haben. Die *vollständige funktionelle Genesung* wird daher inzwischen als ein noch weiter gefasstes Ziel verstanden. In Fällen, in denen dies nicht erreicht werden kann, gilt es, das individuelle Kompensationsvermögen so weit zu fördern, dass eine Teilhabe an allen wichtigen Lebensbereichen möglich ist.

Der für die Therapie der unipolaren Depression eingeführte Begriff der *Erhaltungstherapie* ist für die bipolare Depression nicht etabliert und auch nicht geeignet. Er wird daher in dieser Leitlinie nicht verwandt. In der Behandlung der unipolaren Depression wird hierunter ein circa vier- bis neunmonatiger Zeitraum verstanden, der sich ab dem Zeitpunkt der Remission an die Akuttherapie anschließt und durch ein besonders hohes Risiko eines frühen Rezidivs gekennzeichnet ist. In der Behandlung der unipolaren Depression ist etabliert, dass im Erhaltungstherapiezeitraum die zur Remission führende Medikation unverändert fortgeführt werden soll, da unterstellt wird, dass die initiale Krankheitsphase noch fortbesteht und lediglich durch die Medikation unterdrückt ist. Dieses Konzept ist jedoch nicht ohne weiteres auf die Behandlung bipolarer Depressionen übertragbar, da bei bipolaren Erkrankungen:

- Prospektive kontrollierte Studien zur dieser Frage für bipolare Erkrankungen fehlen (fehlende Evidenz),
- bei der Fortführung der antidepressiven Pharmakotherapie das Risiko der Manieinduktion bedacht werden muss,
- es Hinweise darauf gibt, dass die Krankheitsphasen bei bipolaren Erkrankungen ein besser abgrenzbares, eindeutiges Ende haben.

Zur *Rezidivprophylaxe* siehe Subkapitel 5.4.

5.3.1.3 Allgemeine (substanzunabhängige) Empfehlungen zur Pharmakotherapie bipolarer Depressionen

Wie bei jeder Pharmakotherapie sind auch bei der medikamentösen Behandlung einer bipolaren Depression grundsätzliche Aspekte zu beachten. Diese betreffen unter Anderem die Frage nach der Indikation und die systematische Überprüfung von Wirkung und Verträglichkeit. Da sich Erkenntnisse aus kontrollierten Studien zumeist auf spezifische Pharmaka beziehen, wurden die nachfolgenden allgemeinen Empfehlungen überwiegend als klinische Konsenspunkte (KKP) verabschiedet.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression1 Bei der Auswahl eines Pharmakons für die Akutbehandlung einer bipolaren Depression sollte dessen Eignung für die (phasenprophylaktische) Langzeitbehandlung mitbedacht werden, da bei den meisten Patienten mit bipolar-affektiver Erkrankung eine Indikation für eine phasenprophylaktische Langzeitmedikation besteht (siehe Abschnitt Phasenprophylaxe).	**KKP**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression2 Bei der Indikation für die medikamentöse Behandlung einer bipolaren Depression ist der Schweregrad der depressiven Episode zu berücksichtigen.	**KKP**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression3 Bei einer leichten depressiven Episode besteht nur in Ausnahmefällen die Indikation zu einer depressionsspezifischen Pharmakotherapie, da hier Risiken und Nebenwirkungen den erhofften Nutzen überwiegen. Psychoedukation, psychotherapeutische Interventionen im engeren Sinne, Anleitung zum Selbstmanagement und Einbeziehung von Selbsthilfegruppen stehen im Vordergrund.	**KKP**

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression4 Für eine akut-antidepressive Pharmakotherapie bei einer leichten depressiven Episode können u. a. sprechen: • Wunsch/Präferenz des Patienten; • positive Erfahrung des Patienten mit gutem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie in der Vergangenheit; • Fortbestehen von Symptomen nach anderen Interventionen; • Episoden mittelgradiger oder schwerer Depression in der Vorgeschichte des Patienten; • rasche Symptomprogredienz als Hinweis auf eine sich möglicherweise entwickelnde schwere depressive Episode; • psychiatrische Komorbidität.	**Statement**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression5 Wenn bei einem Patienten mit einer akuten bipolaren Depression eine Phasenprophylaxe besteht, dann ist es sinnvoll, diese bezüglich Dosis und ggf. Serumspiegel zu optimieren. Besteht keine Phasenprophylaxe, ist es sinnvoll, zu prüfen, ob eine Indikation besteht und diese ggf. in der akuten depressiven Phase zu beginnen.	**KKP**

Die Studienlage zur Frage der Indikation einer Pharmakotherapie bei bipolarer Depression unterscheidet leider kaum bezüglich des Schweregrades.

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression6	**Statement**
Bei einer mittelgradigen Episode einer bipolaren Depression stellt die depressionsspezifische pharmakotherapeutische Behandlung eine wesentliche Option dar.	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression7	**KKP**
Eine schwere Episode einer bipolaren Depression sollte pharmakotherapeutisch behandelt werden (siehe spezifische Empfehlungen und Therapiealgorithmus).	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression8	**KKP**
In den ersten vier Wochen der pharmakologischen Behandlung einer akuten bipolaren Depression sind Untersuchung und Gespräch mit dem Patienten mindestens wöchentlich angeraten, um Risiken und Nebenwirkungen der Pharmakotherapie zu erkennen, den Erfolg der eingeleiteten Maßnahmen beurteilen zu können und die Zusammenarbeit zwischen Patient und Arzt zu verbessern. Danach sind Intervalle von zwei bis vier Wochen, nach 3 Monaten bei ausreichender Stabilität eventuell längere Intervalle möglich. Je nach klinischer Situation können häufigere Frequenzen notwendig sein.	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression9	**KKP**
Nach drei bis vier Wochen sollte eine genaue Wirkungsprüfung das Ausmaß des noch bestehenden depressiven Syndroms mit der Ausgangsschwere zu Beginn der Pharmakotherapie vergleichen. Hiervon sollte abhängig gemacht werden, ob ein Wechsel oder eine Ergänzung der Behandlungsstrategie indiziert ist oder nicht (siehe Therapiealgorithmus).	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression10	**KKP**
In der Behandlung einer bipolaren Depression ist bei Substanzen, für die ein therapeutischer Serumspiegelbereich etabliert ist, die Maßnahme der ersten Wahl, wenn Non-Response festgestellt wurde, die Überprüfung des Serumspiegels. Dieses ist auch hilfreich zur Einschätzung der Einnahmeregelmäßigkeit.	

Wird unter einer Pharmakotherapie, die zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression begonnen wurde, eine Remission der depressiven Symptomatik erreicht, so stellt sich die Frage, wie lange diese depressionsspezifische Medikation (zusätzlich zu einer ggf. zusätzlich ohnehin indizierten phasenprophylaktischen Medikation) zur Vorbeugung einer raschen Wiederkehr der depressiven Symptomatik unverändert fortgeführt werden soll. In der Behandlung unipolarer Depressionen werden hierfür Konzepte unter dem Begriff der *Erhaltungstherapie* verwandt. Diese Konzepte sind aus den oben genannten Gründen (s. Abschnitt „Therapieziele/Therapieabschnitte“) jedoch nicht auf bipolare Depressionen übertragbar. In einer randomisierten und kontrollierten Studie (Ghaemi et al. 2010) ergab sich durch die Fortführung des Antidepressivums zusätzlich zu einem Stimmungsstabilisierer (nach überwundener bipolarer Depression) kein Vor- oder Nachteil hinsichtlich Schwere oder Prävalenz neuer depressiver oder manischer Episoden im Vergleich zur alleinigen Gabe eines Stimmungsstabilisierers. In einer nicht-verblindeten (d. h. offenen) Studie mit

©DGBS und DGPPN 2012

114 Patienten, die auf die Akutbehandlung einer bipolaren Depression mit einer Kombination aus Fluoxetin und Olanzapin angesprochen hatten (study completers, d. h. Patienten, die bis zum Ende in der Studie verblieben: 83 Patienten), konnten die Studienteilnehmer, die auf eine Fortführung der Kombination randomisiert waren, die Besserung der depressiven Symptomatik (gemessen mit der MADRS) besser halten, als die Studienteilnehmer, die nur auf Fluoxetin randomisiert worden waren.

Empfohlen wird eine Entscheidung nach Abwägung individueller Gesichtspunkte:
Für eine mehrmonatige unveränderte Fortführung der zur Remission führenden Medikation spricht,

- wenn es sich um eine schwere depressive Phase gehandelt hatte,
- wenn der Patient bereits an mehreren schweren depressiven Episoden erkrankt war,
- wenn die depressive Episode mit psychotischer Symptomatik, Suizidalität oder anderer
- akuter Gefährdung einherging
- wenn der Patient in der Vorgeschichte von einer längeren Fortführung der
- antidepressiven Pharmakotherapie profitiert hat
- oder wenn die zur Remission führende Medikation keine Antidepressiva (von denen am ehesten ein Manieinduktionsrisiko ausgeht) beinhaltete.

Gegen eine mehrmonatige Fortführung der Medikation und somit für ein baldiges ausschleichendes Absetzen mit Übergang in/Fortführung einer phasenprophylaktischer Therapie spricht,

- wenn in der Anamnese des Patienten schwere Manien oder gemischte Episoden bekannt sind,
- wenn die aktuelle Medikation ein Medikament mit einem erhöhten Switch-Risiko beinhaltet,
- wenn die genaue Untersuchung bereits Symptome zeigt, die auf eine Manie oder Hypomanie hinweisen,
- Rapid Cycling aktuell oder in der Anamnese.

5.3.1.4 Pharmaka zur Behandlung bipolarer Depressionen

Zur Behandlung bipolarer Depressionen wurden Pharmaka aus den Substanzklassen *Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer, atypische Neuroleptika* und *Phytotherapeutika* systematisch untersucht (zur Problematik der Medikamentenklassen s. Einleitung zum Kapitel Pharmakotherapie).

Im Folgenden werden die Wirkstoffe pro Wirkstoffgruppe bzw. Wirkmechanismus alphabetisch geordnet dargestellt. Innerhalb der Tabellen pro Wirkstoff werden die placebokontrollierten Studien vor den nicht-placebokontrollierten Studien präsentiert. Innerhalb dieser Gruppen werden die Studien nach Qualitätsbewertung (SIGN) sortiert (das höchste Level zuerst).

5.3.1.4.1 Antidepressiva in Mono- oder Kombinationstherapie

5.3.1.4.1.1 Antidepressivum in Monotherapie

Eingeschlossene Studien

Eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antidepressiva zur Behandlung bipolarer Depressionen wurde eingeschlossen, in der Fluoxetin gegenüber Imipramin und Placebo untersucht wurde (Cohn et al. 1989). Zwei Studien verglichen die Wirksamkeit von MAO-Hemmern gegenüber Imipramin (Tranylcypromin, Himmelhoch et al. 1991; Moclobemid, Silverstone 2001). Eine offene Studie verglich die Wirksamkeit des dualen Wiederaufnahmehemmers Venlafaxin gegenüber Lithium bei Patienten mit Bipolar II Störung (Amsterdam et al. 2009).

©DGBS und DGPPN 2012

In einigen Studien wurde das Antidepressivum bzw. Placebo zusätzlich zu einem Stimmungsstabilisierer, den alle Studienteilnehmer erhielten, gegeben. Diese Studien werden im Anschluss dargestellt. Kombinationen mit anderen Wirkstoffgruppen sind im Anschluss an die Monotherapie mit diesen Wirkstoffgruppen dargestellt (z. B. Kombination Antidepressivum mit atypischem Neuroleptikum).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Daue	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Cohn et al. 1989 (#653)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode (DSM-III) ambulant	6 Wo	Fluoxetin 20-80 mg/d N=30	Imipramin 75-300 mg/d, N=30	Placebo N=29	Nicht explizit getrennt	1-
Himmelhoch et al. 1991 (#655)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode (DSM-III +RDC)* ambulant	6 Wo	Tranylcypromin 20-60 mg/d N=26	Imipramin 150-300 mg/d N=21	-	Nicht explizit getrennt	1+
Silverstone 2001 (#658)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode (DSM-III-R) ambulant und stationär	8 Wo	Moclobemid 450-750 mg/d N=81	Imipramin 150-250 mg/d N=75	-	Veränderung der Symptomschwere Depression im Vergleich zu Baseline, HAM-D-17	1+
Amsterdam and Shults 2008 (#2117) *Amsterdam et al. 2009 (#2055)*	randomisiert offen	Bipolar II Störung, ggw. akute oder chron. depressive Episode ambulant	12 Wo	Venlafaxin initial 37,5 mg/d, erhöht auf 75 mg/d in der ersten Woche, stufenweise Erhöhung um 37.5 oder 75 mg jede Woche, Titration auf max. 375 mg/d in Woche 4 (Dosis konnte auf minimal 37.5 mg/d heruntergesetzt werden) N=43	Lithium initial 600 mg/d für eine Woche, ggf. Aufdosierung auf 900 mg/d während der zweiten Woche, dann ggf. weitere Aufdosierung bis Level von 0,5-1,5 mmol/L erreicht in Woche 4 N=40	-	Veränderung der Symptomschwere Depression im Vergleich zu Baseline, HAM-D_{28}	1-

*mit anergischer Symptomatik

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

©DGBS und DGPPN 2012

Ergebnisse
Cohn et al. 1989 verglichen Imipramin, Fluoxetin und Placebo in einer Sechs-Wochen-Studie. Bipolar I- und Bipolar II-Erkrankungen wurden nicht differenziert. Unter beiden Antidepressiva kam es zu einem signifikant stärkeren Rückgang der mit der Hamilton-Skala gemessenen Depressionsschwere als unter Placebo, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Antidepressiva. Beim Vergleich der Responseraten (86 vs. 57 vs. 38 %) schnitt Fluoxetin signifikant besser als Imipramin ab. Die „Number needed to treat" für Response (Veränderung HAMD score ≥ 50 % gegenüber Baseline) lag bei 6 Wochen bei 3 für Fluoxetin und 6 für Imipramin, das heißt, es müssten 3 bzw. 6 Patienten mit Fluoxetin bzw. Imipramin anstelle von Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Response zu erzielen (Daten berechnet).

Insomnie und Nervosität waren die unerwünschten Wirkungen, die signifikant häufiger unter Fluoxetin als unter Imipramin auftraten, Mundtrockenheit fand sich signifikant häufiger unter Imipramin. Insgesamt war die Studienabbruchrate höher unter Placebo (66 %, vornehmlich wegen nicht ausreichender Wirksamkeit) als unter Imipramin (53 %, vornehmlich wegen unerwünschter Wirkungen) und Fluoxetin (43 %).

Himmelhoch und Kollegen (Himmelhoch et al. 1991) verglichen den irreversiblen MAO-Hemmer Tranylcypromin mit Imipramin bei Patienten mit Bipolar I- oder Bipolar II-Erkrankung und aktueller so genannter „anergischer" Depression. Sowohl bezüglich des Rückgangs der Depressionsschwere gemessen mit der Hamilton-Skala, als auch bezüglich der Responseraten schnitt Tranylcypromin signifikant besser ab. Angaben zu unerwünschten Wirkungen außer dem Switchrisiko (siehe unten) finden sich nicht.

Silverstone 2001 fanden keinen Wirksamkeitsunterschied zwischen dem reversiblen MAO-Hemmer Moclobemid und Imipramin, numerisch war Imipramin besser. Mehr Patienten mit Imipramin berichteten unerwünschte Wirkungen als mit Moclobemid. Cholinerge Wirkungen, Herzklopfen und Tremor traten häufiger unter Imipramin auf.

Bei den Bipolar II Patienten in der Studie von Amsterdam und Shults war Venlafaxin signifikant effektiver als Lithium (Amsterdam and Shults 2008, (Zusatzpubl. Amsterdam et al. 2008)) Unerwünschte Wirkungen wurden insgesamt als leicht bis moderat eingestuft, wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen betreffen vermehrte Obstipation, Mundtrockenheit und sexuelle Dysfunktionen unter Venlafaxin und vermehrte Polyurie, Polydipsie und Tremor unter Lithium.

Unter Fluoxetin kam es nicht zu mehr **Umschlägen in eine Manie** als unter Placebo (0 % vs. 3 %. Unter Imipramin erlebten dagegen 7 % eine Manie (Cohn et al. 1989). Verglichen mit MAO-Hemmern (Tranylcypromin bzw. Moclobemid) ging Imipramin in zwei anderen Studien nur mit einer geringfügig höheren Umschlagrate einher (Himmelhoch et al. 1991 Silverstone 2001).
Bei den Bipolar II Patienten in der Studie von Amsterdam und Shults war das Switch-Risiko insgesamt gering (2/43 unter Venlafaxin vs. 0/40 unter Lithium, Amsterdam and Shults 2008, (Zusatzpubl. Amsterdam et al. 2008).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Cohn et al. 1989 wurde wahrscheinlich vom Hersteller des Fluoxetin-Präparats Eli Lilly finanziert, alle drei Co-Autoren waren Firmenangestellte (der Erstautor nicht). Es ist keine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten vorhanden.
Die Studie von Himmelhoch et al. 1991 war nicht Hersteller-finanziert, sondern unterstützt durch das National Institute of Mental Health (NIMH), U.S.A.. Es ist keine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten vorhanden.
Bei der Studie von Silverstone 2001 wurden die Studienzentren finanziell durch den Hersteller des Moclobemid-Präparats Hoffman-La Roche unterstützt. Es ist keine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten vorhanden.

©DGBS und DGPPN 2012

Die Studie von Amsterdam and Shults 2008 war nicht Hersteller-finanziert, sondern wurde von dem Stanley Medical Research Institute und dem Jack Warsaw Fund for Research in Biological Psychiatry (Depression Research Unit, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pa) unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

5.3.1.4.1.2 Antidepressivum mit Stimmungsstabilisierer

Eingeschlossene Studien

Eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Studie wurde eingeschlossen, welche die *zusätzliche* Gabe von Paroxetin bzw. Bupropion zu einer Behandlung mit Stimmungsstabilisierer (Lithium bzw. Valproat bzw. Lithium und Valproat bzw. Carbamazepin) bzw. der mit einem stimmungsstabilisierenden atypischen Neuroleptikum untersuchte (Sachs et al. 2007). Da unter 10 % der Patienten zusätzlich zu einem stimmungsstabilisierenden atypischen Neuroleptikum behandelt wurden, wurde die Studie hier eingeschlossen.

Eine weitere randomisierte, doppelt verblindete Studie untersuchte die *zusätzliche* Gabe von Bupropion vs. Sertralin vs. Venlafaxin zu einer bestehenden Behandlung mit Stimmungsstabilisierer (Lithium bzw. Antiepileptikum) bzw. einem stimmungsstabilisierenden Neuroleptikum, Leverich et al. 2006). Obwohl hier nicht angegeben war, welcher Prozentsatz der Patienten zusätzlich zu einem stimmungsstabilisierenden atypischen Neuroleptikum behandelt wurde, wurde die Studie hier eingeschlossen, in der Annahme, das dieser Prozentsatz gering und vergleichbar mit dem aus der Studie von Sachs et al. 2007 gewesen sei.

In der Studie von Young et al. 2000 wurde die *zusätzliche* Gabe von Paroxetin mit der eines zweiten Stimmungsstabilisierers (Valproat bzw. Lithium) zu einer bestehenden Behandlung mit Stimmungsstabilisierer (Lithium bzw. Valproat) untersucht. In einer weiteren eingeschlossenen Studie wurde die *zusätzliche* Gabe von Amitriptylin mit der vom atypischen Neuroleptikum L-Sulpirid zu einer bestehenden Behandlung mit Lithium untersucht (Bocchetta et al. 1993).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Daue	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Sachs et al. 2007 (#1562)	randomisiert*, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode	6+20 Wo**	Stimmungs-stabilisierer (Lithium bzw. Valproat bzw. Lithium und Valproat bzw. Carbamazepin) bzw. stimmungs-stabilisierendes atypisches NL + Paroxetin (N=93) oder Stimmungs-stabilisierer (Lithium bzw. Valproat bzw. Lithium und Valproat bzw. Carbamazepin) bzw. stimmungs-stabilisierendes atypisches NL + Bupropion (N=86) Gesamt N=179	Stimmungs-stabilisierer(Lithium bzw. Valproat bzw. Lithium und Valproat bzw. Carbamazepin) bzw. stimmungs-stabilisierendes atypisches NL + Placebo N=187	-	Anhaltende Remission über 8 Wochen	1+

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Leverich et al. 2006 (#1011)	randomisiert (mit Ausnahme von 28 Patienten), doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode bestehende Behandlung mit Stimmungsstabilisierer***	10 Wo (+bis 52 Wo)	Stimmungs-stabilisierer (Lithium bzw. Antiepileptikum) bzw. stimmungs-stabilisierendes Neuroleptikum + Bupropion Bupropion: 100-450 mg/d N=51	Stimmungs-stabilisierer (Lithium bzw. Antiepileptikum) bzw. stimmungs-stabilisierendes Neuroleptikum + Sertralin Sertralin: 50-200 mg/d N=58	Stimmungs-stabilisierer (Lithium bzw. Antiepileptikum) bzw. stimmungs-stabilisierendes Neuroleptikum + Venlafaxin Venlafaxin: 75-375 mg/d N=65	nicht definiert	1+
Post et al. 2006 (#1600) Young et al. 2000 (#661)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode bestehende Behandlung mit Lithium bzw. Valproat****	6 Wo	Lithium bzw. Valproat + Paroxetin mittl. Dosis 36mg/d N=11	Lithium bzw. Valproat +Valproat bzw. Lithium mittl. Dosis 35,2mmol/d oder Divalproex, mittl. Dosis 1200mg/d (je nachdem, was Studienteilnehmer noch nicht hat) N=16	-	Nicht definiert	1-
Bocchetta et al. 1993 (#652)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode (DSM-III-R) bestehende Behandlung mit Lithium*****	4 Wo	Lithium + Amitriptylin Amitriptylin 50 – 75 mg/d N=15	Lithium + L-Sulpirid L-Sulpirid 50 - 75mg/d N=15	-	Nicht getrennt	1+

*Equipoise-Randomisierung: Ärzte konnten aus drei Strata (Placebo vs. Bupropion, Placebo vs. Paroxetin, Placebo vs. eines der beiden) auswählen, um Präferenzen der Patienten berücksichtigen zu können
**nach 6 Wochen wurden Responder weiter verblindet behandelt, die anderen konnten auswählen, ob sie eine Dosiserhöhung der verabreichten „Substanz“ probieren, oder offen weiterbehandelt werden wollten
***mit Serumspiegeln im therapeutischen Bereich
****seit mind. 3 Monaten mit Serumspiegeln im therapeutischen Bereich
*****seit mind. einem Jahr

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse
Sachs und Kollegen (Sachs et al. 2007) verglichen bei depressiven Patienten (69 % bipolar I-, 31 % bipolar II-erkrankt), die einen Stimmungsstabilisierer (Lithium, Valproinsäure oder Carbamazepin) oder ein zur antimanischen Behandlung zugelassenes atypisches Neuroleptikum

©DGBS und DGPPN 2012

einnahmen, die zusätzliche Gabe von Bupropion oder Paroxetin mit Placebo in einer bis zu 26 Wochen dauernden Studie. Hauptzielkriterium war eine anhaltende Remission von mindestens achtwöchiger Dauer. Die zusätzlich Antidepressivagabe führte zu keiner signifikant unterschiedlichen Rate an Patienten, die dieses Kriterium erfüllten (23 % mit Antidepressivum vs. 27 % mit Placebo) Die Remissionsraten unterschieden sich mit 32 % bzw. 38 % ebenfalls nicht signifikant. Die „Number needed to treat" für behandlungsbedingte Response (Veränderung SUM-D score ≥ 50 % gegenüber Baseline und fehlende Hypomanie) lag bei 16 Wochen bei 18, das heißt, es müssten 18 Patienten mit Placebo anstelle eines Antidepressivums zusätzlich zum Stimmungsstabilisierer behandelt werden, um eine zusätzliche Response zu erzielen (die entsprechenden NNT für den primären Endpunkt anhaltende Remission lag bei 27, Daten berechnet).
Bezüglich unerwünschter Ereignisse gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Gruppe mit zusätzlicher Gabe eines Antidepressivums und der von Placebo.

Leverich und Mitarbeiter (Leverich et al. 2006; Post et al. 2006) fanden keine signifikant unterschiedlichen Response- und Remissionsraten zwischen der zusätzlichen Gabe von Bupropion, Sertralin und Venlafaxin bei Patienten, die einen Stimmungsstabilisierer einnahmen. Angaben zu Unterschieden in der Rate unerwünschter Wirkungen fehlen bis auf die zum Switchrisiko, welche unten besprochen werden.

In der Studie von Young et al. 2000 mit Bipolar I- und Bipolar II-erkrankten Patienten fand sich kein Unterschied im Rückgang der Depressionsschwere, gemessen mit der Hamilton-Depressionsskala (Response- oder Remissionsraten nicht angegeben) zwischen der zusätzlichen Gabe von Paroxetin und der eines weiteren Stimmungsstabilisierers bei bestehender Behandlung mit Stimmungsstabilisierer (Young et al. 2000). Es traten signifikant mehr Studienabbrüche unter der Gabe des zusätzlichen Stimmungsstabilisierers auf (6/16 vs. 0/11). Angaben zu Unterschieden in der Rate unerwünschter Wirkungen fehlen.

In der Studie zur zusätzlichen Gabe von Amitriptylin gegenüber L-Sulpirid zu einer bestehenden Lithiumbehandlung (Bocchetta et al. 1993) zeigte sich im HAMD-21 Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der L-Sulpirid-Gruppe und der Amitriptylin-Gruppe unter bestehender Lithium-Prophylaxe. Unter beiden Medikationen konnte ein statistisch signifikanter Rückgang der depressiven Symptomatik bei den Patienten erzielt werden. Weiterhin zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Response-Raten beider Studiengruppen. In der L-Sulpirid-Gruppe respondierten 93 % der Patienten bei bestehender Lithium-Prophylaxe und in der Amitriptylin-Gruppe ähnlich hohe 86 % der Patienten.

In der Amitriptylin-Gruppe konnte eine höhere Anzahl an Patienten, welche über eine Verschlimmerung ihrer Symptomatik oder Nebenwirkungen klagten, beobachtet werden, wobei nach einer 4wöchigen Behandlungsdauer keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr nachgewiesen werden konnten. Die Nebenwirkungen wurden als mild bis moderat eingestuft. Insgesamt brachen nur 2 von 15 Patienten in der Amitriptylin-Gruppe und 1 von 15 in der L-Sulpirid-Gruppe die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Unter der zusätzlichen Gabe von Paroxetin bzw. Bupropion zu einem Stimmungsstabilisierer kam es zu einer vergleichbaren Rate an **Umschlägen in eine Manie** wie unter dem Stimmungsstabilisierer in Monotherapie (10,1 % vs. 10,7 %, (Sachs et al. 2007)).
Unter der zusätzlichen Gabe von Venlafaxin zu einem Stimmungsstabilisierer kam es mit einer Rate von 31 % signifikant häufiger zu einem Umschlag in eine Manie oder gemischte Episode als unter der von Bupropion (14 %) oder Sertralin (16 %) (Leverich et al. 2006; Post et al. 2006).
Young et al. 2000 berichten, dass unter der zusätzlichen Gabe von Paroxetin keine Switches aufgetreten seien. In der Studie zur zusätzlichen Gabe von Amitriptylin zu Lithium gegenüber der von L-Sulpirid (Bocchetta et al. 1993) waren die Switch-Raten in eine Hypomanie zwischen beiden Gruppen vergleichbar und niedrig (1/15 in beiden Gruppen).

©DGBS und DGPPN 2012

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Sachs et al. 2007: NIMH, antidepressive Studienmedikation gestellt von GlaxoSmithKline. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Leverich et al. 2006: nicht Hersteller-finanziert, sondern von NIMH und dem Stanley Medical Research Institute, Präparate und identische Placebos wurden von den Herstellern zur Verfügung gestellt (Bupropion-Präparat: GlaxoSmithKline, Sertralin-Präparat: Pfizer, Venlafaxin-Präparat: Wyeth Pharmaceuticals). Es findet sich keine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten.
Young et al. 2000: nicht Hersteller-finanziert, sondern von Medical Research Council of Canada und dem Stanley International Research Centre. Es findet sich keine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten.
Bocchetta et al. 1993:

5.3.1.4.1.3 Antidepressivum mit atypischem Neuroleptikum

Eingeschlossene Studien:
Es wurden zwei randomisierte, doppelt verblindete Studien eingeschlossen. In der Studie von Tohen et al. 2003 wurde die *Kombination* von Fluoxetin mit Olanzapin exploratorisch gegenüber der Monotherapie mit Olanzapin und Placebo verglichen. In der Studie von Brown et al. 2006 wurde ebenfalls die *Kombination* aus Fluoxetin mit Olanzapin untersucht, diesmal im Vergleich zur Monotherapie mit Lamotrigin.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dau	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Tohen et al. 2003 (#660) *Shi et al. 2004(#659) Keck, Jr. et al. 2005, (#662)*	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. depressive Episode	8 Wo	Olanzapin + Fluoxetin 6+25mg/d, 6+50mg/d oder 12+50mg/d N=82	Olanzapin 5-20 mg/d; N=351	Placebo N=355	Veränderung Symptomschwere Depression im Vergleich zu Baseline (MADRS Score), Unterschied Olanzapin vs. Placebo	1++
Brown et al. 2006 (#1608)	randomisiert, doppelt verblinde	Bipolar I Störung, ggw. depressive Episode ambulant und stationär	7 Wo	Olanzapin + Fluoxetin 6+25mg/d, 12+25mg/d, 6+50mg/d oder 12+50mg/d; N=205	Lamotrigin 200mg/d oder 150mg/d; N=205	-	Veränderung Symptomschwere im Vergleich zu Baseline(CGI Score)	1+

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
In der Studie von Tohen et al. 2003 war die Kombination aus Fluoxetin mit Olanzapin zum Endpunkt nach 8 Wochen signifikant besser antidepressiv wirksam als Placebo und als die Monotherapie mit Olanzapin. Auch die Response- und Remissionsrate war signifikant höher unter der Kombination als unter Olanzapin und als unter Placebo. Die „Number needed to treat“ für Response (Veränderung MADRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline bei mind. 4 Wochen Studienteilnahme) lag bei 8 Wochen bei 4, das heißt, es müssten 4 Patienten mit der Kombination

©DGBS und DGPPN 2012

aus Fluoxetin und Olanzapin anstelle von Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Response zu erzielen (die entsprechenden NNT für Remission lag bei 5, Daten berechnet).
Unter der Kombination gab es signifikant weniger Therapieabbrüche (36 %) als unter der Olanzapin-Monotherapie (52 %) und unter Placebo (62 %). Bezüglich unerwünschter Wirkungen glich das Profil der Kombinationsbehandlung dem der Olanzapin-Monotherapie, es traten jedoch mehr Übelkeit und Diarrhoe auf.

In der Studie von Brown et al. 2006 wurde in der Kombinationsgruppe Olanzapin/Fluoxetin eine statistisch signifikant bessere Symptomschwere-Abnahme sowohl im CGI- als auch im MADRS-Score erreicht im Vergleich zur Lamotrigingruppe. Es zeigte sich bei den Patienten, welche mit einer Olanzapin/Fluoxetin-Kombinationstherapie behandelt wurden, eine Abnahme der depressiven Symptome um 1,43 Punkten auf der CGI-Skala. In der Placebogruppe konnte eine Abnahme von 1,18 Punkten nachgewiesen werden. Im MADRS-Score wurde eine Symptomschwere-Abnahme von 14,9 Punkten in der Olanzapin/Fluoxetin-Gruppe im Vergleich zu nur 12,9 Punkten in der Lamotrigin-Gruppe gemessen.

In der Olanzapin/Fluoxetin-Gruppe remittierten 56,4 % der Patienten im Vergleich zu 49,2 % in der Lamotrigingruppe (MADRS-Score, der Unterschied erreichte nicht Signifikanzniveau). Insgesamt respondierten 68,8 % der Patienten in der Olanzapin/Fluoxetin-Gruppe im Vergleich zu 59,7 % in der Lamotrigingruppe (MADRS-Score). Auch diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Lebensqualität zeigte sich ein signifikanter Wirksamkeitsvorteil der Kombinationsbehandlung Fluoxetin/Olanzapin gegenüber Placebo und der Olanzapin-Monotherapie, sowohl in der Lebensqualität insgesamt als auch in der depressionsspezifischen Lebensqualität.

Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse wurde für beide Gruppen nicht aufgeführt. Signifikant mehr Patienten, welche mit Olanzapin/Fluoxetin behandelt wurden, zeigten die unerwünschten Ereignisse wie Schläfrigkeit, gesteigerten Appetit, Mundtrockenheit, Benommenheit, Gewichtszunahme und Tremor. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Anzahl behandlungsbedürftiger unerwünschter Ereignisse.

Jedoch zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Inzidenz von suizidalem und selbstverletzendem Verhalten in der Lamotrigin-Gruppe im Vergleich zur Olanzapin/Fluoxetin-Gruppe. Insgesamt mussten zwei Patienten in der Lamotrigin-Gruppe sowie ein Patient in der Olanzapin/Fluoxetin-Gruppe die Studie aufgrund eines Suizidversuchs vorzeitig abbrechen. Das Gewicht sowie die Werte für Gesamtcholesterol und Triglyzeride lagen in der Olanzapin/Fluoxetin-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Lamotrigin-Gruppe.

Unter der Kombination aus Fluoxetin und Olanzapin kam es nicht zu mehr **Umschlägen in eine Manie** als unter der Gabe von Placebo (6,4 % vs. 6,7 %) oder Olanzapin in Monotherapie (5,7 %, Tohen et al. 2003). Auch gegenüber Lamotrigin war die Switch-Rate unter der Kombinationsbehandlung Fluoxetin/Olanzapin vergleichbar (4 % unter der Kombination vs. 5,2 %, Brown et al. 2006).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Tohen et al. 2003: Finanziert vom Hersteller des Kombinationspräparats Lilly Research Laboratories. Acht der Co-Autoren inklusive des Erstautors waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Brown et al. 2006: Finanziert vom Hersteller des Kombinationspräparats Eli Lilly. Fünf der Co-Autoren inklusive des Erstautors waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

©DGBS und DGPPN 2012

5.3.1.4.1.4 Zusammenfassung Monotherapie mit Antidepressiva und zusätzliche Therapie zu einem Stimmungsstabilisierer oder einem atypischen Neuroleptikum

Antidepressiva in Monotherapie

Nur vier Studien konnten eingeschlossen werden, in denen unterschiedliche Antidepressiva in Monotherapie untersucht wurden.

Sowohl der SSRI Fluoxetin als auch das TZA Imipramin waren in einer Studie signifikant besser antidepressiv wirksam als Placebo, Fluoxetin war in der Responserate Imipramin überlegen.

Der irreversible MAO-Hemmer Tranylcypromin war in einer Studie signifikant besser wirksam als Imipramin, während der reversible MAO-Hemmer Moclobemid und Imipramin in einer anderen Studie nicht signifikant unterschiedlich wirksam waren, und numerisch eher Imipramin besser abschnitt.

Venlafaxin war in einer Studie signifikant besser antidepressiv wirksam als Lithium. Die Umschlagsrate in eine Manie war unter Imipramin höher als unter Fluoxetin, und geringfügig höher als unter einem der MAO-Hemmer. Insgesamt wurden unter einer Behandlung mit Imipramin häufiger unerwünschte Wirkungen berichtet.

Antidepressiva zusätzlich zu bestehender Behandlung mit Stimmungsstabilisierer

Nur zwei Studien konnten eingeschlossen werden, in denen unterschiedliche Antidepressiva zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit einem Stimmungsstabilisierer untersucht wurden. Die beiden anderen eingeschlossenen Studien verglichen die zusätzliche Gabe von Paroxetin bzw. Amitriptylin mit der eines zweiten Stimmungsstabilisierers bzw. mit der von L-Sulpirid.

Die zusätzliche Gabe der Antidepressiva Paroxetin bzw. Bupropion war nicht signifikant unterschiedlich antidepressiv wirksam als die Behandlung mit dem Stimmungsstabilisierer allein (+Placebo), numerisch eher schlechter. Die Studie zum Vergleich der zusätzlichen Gabe von Bupropion, Sertralin oder Venlafaxin zu einer bestehenden Behandlung mit einem Stimmungsstabilisierer zeigte ebenfalls keine Wirksamkeitsunterschiede.

Die Switchrate unter zusätzlicher Gabe von Venlafaxin war signifikant höher als unter Bupropion oder Sertralin und in einer zweiten Studie gleich unter zusätzlicher Gabe von Bupropion und Paroxetin.

Im Vergleich zur zusätzlichen Gabe eines zweiten Stimmungsstabilisierers zu einer bestehenden Behandlung mit einem Stimmungsstabilisierer war die zusätzliche Gabe von Paroxetin nicht signifikant unterschiedlich antidepressiv wirksam, numerisch eher schlechter.

AD in Kombination mit atypischem Neuroleptikum

Es konnte keine Studie eingeschlossen werden, in der unterschiedliche Antidepressiva zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung oder in Kombination mit einem atypischen Neuroleptikum verglichen wurden. In den zwei eingeschlossenen Studien wurde die Kombination aus Fluoxetin mit Olanzapin in der ersten Studie mit einer Olanzapin-Monotherapie und Placebo und in der zweiten Studie mit einer Lamotrigin-Monotherapie verglichen. Die Kombination aus Fluoxetin mit Olanzapin erwies sich als signifikant besser antidepressiv wirksam als Placebo und als die Olanzapin-Monotherapie. Gegenüber Lamotrigin war die Fluoxetin-Olanzapin-Kombination signifikant besser antidepressiv wirksam. Die Switchrate unter der Kombination war nicht höher als in Vergleichsarmen aller Studien.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Antidepressiva in Monotherapie

Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (nur zwei der vier eingeschlossenen Studien, und nicht die placebo-kontrollierte Studie, waren mit einem moderaten Risiko für Bias behaftet (SIGN 1+), insgesamt war keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias behaftet, das wäre SIGN 1++ gewesen) und eines weiteren Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur vier einschließbare Studien, nur eine placebo-kontrollierte, bei einer

©DGBS und DGPPN 2012

Gesamtzahl von circa 30 in Deutschland zugelassenen Antidepressiva-Wirkstoffen); daher final: gering.

AD zusätzlich zu bestehender Behandlung mit Stimmungsstabilisierer
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur vier einschließbare Studien, nur eine placebo-kontrollierte, bei einer Gesamtzahl von circa 30 in Deutschland zugelassenen Antidepressiva-Wirkstoffen); daher final: moderat.

AD in Kombination mit atypischem Neuroleptikum
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur zwei einschließbare Studien, nur eine placebo-kontrollierte, bei einer Gesamtzahl von circa 30 in Deutschland zugelassenen Antidepressiva-Wirkstoffen); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Konsensusprozess wurde bei spärlicher Datenlage die klinische Erfahrung und die indirekte Evidenz aus der Behandlung depressiver Episoden bei unipolar depressiven Störungen diskutiert.

Update (letzte Recherche in Medline):
Antidepressivum in Monotherapie
Die EMBOLDEN II Studie, eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Studie, wurde nach der letzten systematischen Literaturrecherche publiziert und eingeschlossen (McElroy et al. 2010b). In der Studie wurden die Monotherapien mit Paroxetin und Quetiapin (in zwei Dosierungen) mit Placebo verglichen.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme				Hauptziel-kriterium	E
McElroy et al. 2010b (#4022)	randomi-siert, doppelt verblindet	Bipolare Störung mit oder ohne Rapid Cycling, ggw. depressive Episode	8 Wo	Paroxetin 20mg/d N=122	Quetiapin 600mg/d N=247	Quetiapin 300mg/d N=245	Placebo N=126	Veränderung Symptomschwere Depression (MADRS)	1+

Ergebnisse:
Es bestand kein signifikanter Unterschied in der antidepressiven Wirksamkeit zwischen der Monotherapie mit Paroxetin und der Placebogabe. Die Paroxetingabe war im primären Endpunkt signifikant weniger gut wirksam als die Quetiapingabe (dies galt für beide Dosierungen).
Auch die Responseraten unter Paroxetin und Placebo waren nicht signifikant unterschiedlich (55,1 % vs. 52,9 %). Die „Number needed to treat“ (NNT) lag für Response (Veränderung MADRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) bei 46, das heißt, 46 Patienten müssten mit Paroxetin anstatt Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Response zu erzielen. Die entsprechende NNT für Remission (MADRS score ≤ 12) lag bei 71. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war zwischen Paroxetin und Placebo nicht signifikant unterschiedlich (und auch nicht zwischen Quetiapin und Placebo).
Bezüglich unerwünschter Wirkungen kam es unter Paroxetin im Vergleich zu Placebo numerisch häufiger zu vor allem Mundtrockenheit, Übelkeit und Kopfschmerzen, die Switch-Rate war nicht signifikant unterschiedlich zwischen Paroxetin und Placebo. Gegenüber Quetiapin war die Gewichtszunahme geringer unter Paroxetin.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde vom Hersteller des Quetiapin-Präparats AstraZeneca finanziert. Fünf der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

©DGBS und DGPPN 2012

Fazit:
Die Ergebnisse beeinflussen die Bewertung zur Monotherapie mit Antidepressiva u. a. durch den fehlenden Vorteil gegenüber Placebo.

Antidepressivum mit Stimmungsstabilisierer
Zu einer Studie von Bauer et al. 1999 mit Patienten mit einer depressiven Episode im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung oder einer schizoaffektiven Störung wurde eine zusätzliche Analyse publiziert, welche jetzt nur die Patienten mit der Diagnose Bipolare Störung einschließt (Pilhatsch et al. 2010, #4027). In der Studie wurde Patienten mit einer bestehenden Lithiumbehandlung *zusätzlich* mit Paroxetin oder Amitriptylin behandelt.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dau	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Bauer et al. 1999, #4033; *Pilhatsch et al. 2010 #4027*	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode (DSM-III-R) bestehende Lithium-behandlung *	6 Wo	Lithium + Paroxetin Paroxetin: initial 20, ggf. Aufdosierung auf bis zu 40 mg/d *N=18*	Lithium + Amitriptylin Amitriptylin: initial 75, ggf. Aufdosierung auf bis zu 150 mg/d *N=22*	-	Nicht explizit getrennt	 *1-*

*Serumspiegel 0,5-0,8 mmol/l mind. in letzten zwei Visiten vor Baseline-Untersuchung

Ergebnisse:
Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den Gruppen mit zusätzlicher Paroxetin- vs. Amitriptylingabe. Unter der zusätzlichen Gabe von Paroxetin zu Lithium gab es mehr Therapieabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse (3/18 vs. 2/22).

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Bauer et al. 1999 wurde vom Hersteller des Paroxetin-Präparats SmithKline Beecham Pharma GmbH finanziert, zwei der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Es findet sich keine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten. Auch die Re-Analyse (Pilhatsch et al. 2010) wurde von GlaxoSmithKline finanziert, hier ist eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten vorhanden, keiner der Co-Autoren war Firmenangestellter.

Antidepressivum mit atypischem Neuroleptikum:
In einer weiteren Zusatzanalyse zur Studie Tohen et al. 2003 wurde die Posthoc-Analyse der Wirksamkeit bei Patienten mit gemischter Depression (definiert als ≥ 2 YMRS Items mit ≥ 2 Punkten) publiziert (Benazzi et al. 2009). Nach dieser Definition war knapp die Hälfte der Patienten in den Gruppen gemischt-depressiv. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind vergleichbar denen in der Gesamtgruppe, wobei der Unterschied in der Wirksamkeit zwischen der Monotherapie mit Olanzapin und der Kombinationstherapie mit Fluoxetin/Olanzapin nicht mehr signifikant ist.

5.3.1.4.1.5 Empfehlungen

Monotherapie mit Antidepressivum

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression11 Die Datenlage erlaubt <u>keine</u> klare Empfehlung dahingehend, ob in der Akutbehandlung einer bipolaren Depression ein Antidepressivum in Monotherapie gegeben werden kann der nicht (placebo-kontrollierte Ergebnisse liegen nur für Fluoxetin (positiv) und für Paroxetin (negativ) vor).	**Statement**

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression12	**Statement**
Auf Basis direkt vergleichender Studien kann in der Gruppe der Antidepressiva im Hinblick auf die Wirksamkeit keine Empfehlung für ein bestimmtes Präparat zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression gegeben werden.	

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression13	**Statement**
Im Verlauf einer bipolaren Depression kann es zum relativ plötzlichen Umschlagen der Symptomatik in eine manische oder gemischte Episode kommen. Es ist unklar, welchen Anteil am Risiko eines solchen Umschlagens die Gabe von Antidepressiva überhaupt, die Wahl des Wirkstoffs und die Dauer der Behandlung sowie prädisponierende Faktoren des Patienten haben.	

Der Vergleich der Substanzklassen und Wirkstoffe bezüglich ihres Umschlagsrisikos gegenüber Placebo und untereinander zeigt folgende Ergebnisse:

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression14	**Statement**
Die verfügbare Datenlage spricht dafür, dass die Behandlung einer bipolaren Depression mit Fluoxetin, Paroxetin oder Bupropion nicht einem erhöhten Risiko für ein Umschlagen der Symptomatik in eine Manie oder gemischte Episode einhergeht.	

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression15	**Statement**
Die verfügbare Evidenz legt ein erhöhtes Risiko des Umschlagens einer bipolaren Depression in eine manische oder gemischte Episode unter einer Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva im Vergleich zu Placebo nahe.	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression16	**B**
Trotz der erwähnten Unsicherheit sollten mit Blick auf das Risiko eines Umschlagens einer bipolaren Depression in eine manische oder gemischte Episode SSRI (positive Ergebnisse liegen für Fluoxetin und Sertralin vor) gegenüber Venlafaxin und trizyklischen Antidepressiva sowie Bupropion gegenüber Venlafaxin bevorzugt werden.	

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression17 Bei der Abwägung, ob zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression ein trizyklisches Antidepressivum eingesetzt werden soll, ist es wichtig, dass folgende individuelle Aspekte berücksichtigt werden: • Patientenpräferenz nach umfassender Aufklärung und Information • Risiko für Switch höher bei höherer Anzahl und höherem Schweregrad bisheriger Manien oder gemischter Episoden • Manieinduktion unter Antidepressiva in der Behandlungsanamnese • Bisherige Wirksamkeit und Verträglichkeit trizyklischer Antidepressiva • Vorerfahrungen mit und Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen • Komorbidität des Patienten, die eine Medikation mit einem trizyklischen Antidepressivum zum Risiko macht (s. allgemeine Einleitung zu den Medikamenten).	**KKP**

Monotherapie mit Antidepressivum vs. Monotherapie mit Stimmungsstabilisierer

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression18 Aufgrund der spärlichen Datenlage zum Vergleich von Antidepressiva und Stimmungsstabilisierern in der Monotherapie kann keine Empfehlung bezüglich einer Bevorzugung einer der Klassen gegeben werden.	**Statement**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression19* Lediglich bei Patienten mit einer Depression im Rahmen einer Bipolar II-Erkrankung kann auf der Grundlage einer einzelnen Studie Venlafaxin bei Hinweisen auf eine stärkere Wirksamkeit gegenüber Lithium bevorzugt werden.	**0**

*Zwei stimmberechtigte Mitglieder der Konsensuskonferenz konnten sich dem Konsens für die offene Empfehlung nicht anschließen (Veto), da die Datenlage für eine solche Empfehlung als nicht ausreichend eingeschätzt wurde.

Kombinationsbehandlungen bzw. zusätzliche Gabe einer zweiten Substanz

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression20 Medikamentöse Kombinationsbehandlungen der bipolaren Depression sind trotz großer Praxisrelevanz bislang nur unzureichend untersucht, so dass keine Empfehlung formuliert werden kann.	**Statement**

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression21 Bei Patienten mit bipolarer Depression, die bereits mit einem Stimmungsstabilisierer vorbehandelt sind, wurde nur in einer Studie mit methodischen Mängeln die zusätzliche Gabe eines weiteren Stimmungsstabilisierers (Lithium bzw. Valproinsäure) mit der eines Antidepressivums (Paroxetin) zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression verglichen. Auf der Grundlage dieser spärlichen Daten kann keine Empfehlung für die Bevorzugung eines zusätzlichen (zweiten) Stimmungsstabilisierers gegenüber der eines zusätzlichen Antidepressivums gegeben werden.	**Statement**

5.3.1.4.2 Stimmungsstabilisierer in Monotherapie

5.3.1.4.2.1 Carbamazepin

Eine randomisierte, doppelt verblindete 3-armige Studie wurde eingeschlossen (Zhang et al. 2007), in welcher die *Kombination* von Carbamazepin mit Free and Easy Wanderer Plus (FEWP, siehe 5.2.1.5.4) gegenüber einer Monotherapie mit Carbamazepin und gegenüber Placebo untersucht wurde.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Zhang et al. 2007 (#1567)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode (Patienten mit Manie und gemischter Episode siehe entsprechendes Subkapitel) stationär	12 Wo	Carbamazepin (IR) initial 300mg/d; ggf. Aufdosierung auf 800 mg/d N= 49 (47 in der Auswertung)	Carbamazepin + FEWP Carbamazepin: initial 300 mg/d; ggf. Aufdosierung auf 800 mg/d FEWP: 36 g/d N= 50 (46 in Auswertung)	Placebo N= 25 (23 in Auswertung)	Nicht explizit getrennt	1+

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Die Carbamazepin-Monotherapie war in den Wirksamkeitsendpunkten Response und Veränderung der Symptomschwere im CGI signifikant wirksamer als Placebo. Die „Number needed to treat“ (NNT) für Response (Veränderung HAMD score ≥ 50 % gegenüber Baseline) lag nach 12 Wochen bei 2, das heißt, zwei Patienten müssten mit Carbamazepin anstatt Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Response zu erhalten. Gegenüber der Kombination mit FEWP war die Monotherapie im Endpunkt Response signifikant weniger gut wirksam (siehe Ergebnisse Weiteres).

Die Rate der Studienabbrüche aufgrund fehlender Wirksamkeit oder Symptomverschlechterung war signifikant geringer in der Gruppe mit Carbamazepin als unter Placebo.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

©DGBS und DGPPN 2012

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie war nicht herstellerfinanziert (sondern durch das Stanley Medical Research Institute). Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Zusammenfassung:
Carbamazepin war im Endpunkt Response und Veränderung der Symptomschwere im CGI signifikant wirksamer als Placebo. Im Vergleich zur Kombination mit FEWP war es im Endpunkt Response signifikant schlechter.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur eine Studie, diese mit moderatem Risiko für Bias, SIGN 1+); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Rahmen des Konsensusprozesses wurde eine Herabstufung auf den Empfehlungsgrad 0 aufgrund des hohen Interaktionsrisikos von Carbamazepin beschlossen.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach der letzten systematischen Literaturrecherche wurde nur eine Studie publiziert, welche verschiedene Darreichungsformen von Carbamazepin untersuchte (retardiert vs. nicht-retardiert), eine andere Vergleichsbedingung fehlte (El-Mallakh et al. 2010).

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression22 Carbamazepin kann zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Off-Label-Use: Carbamazepin ist nicht zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression zugelassen. Mögliche Nebenwirkungen, insbesondere Sedierung und hohes Interaktionsrisiko, sind zu beachten.	**0**

5.3.1.4.2.2 Lamotrigin

Eingeschlossene Studien:
Eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zur antidepressiven Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lamotrigin in Monotherapie in zwei Dosierungen bei ambulanten Bipolar I Patienten ohne Rapid cycling wurde eingeschlossen (Calabrese et al. 1999). Darüber hinaus wurde ein randomisierte, kontrollierte Studie eingeschlossen, in der offen bei ambulanten Bipolar II-erkrankten Patienten Lithium mit Lamotrigin verglichen wurde (Suppes et al. 2008).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Calabrese et al. 1999 (#647)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung*, ggw. depressive Episode ambulant	7 Wo	Lamotrigin 50 mg/d initial 25 mg/d; ab 2. Woche 50 mg/d N=66	Lamotrigin 200 mg/d initial 25 mg/d; ab 2. Woche 50 mg/d; ab 3. Woche 100 mg/d; ab 4. Woche 200 mg/d N=63	Placebo N=66	Nicht explizit getrennt	1+

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Suppes et al. 2008 (#2058)	randomisiert, offen, Rater verblindet	Bipolar II Störung, ggw. depressive Episode ambulant	16 Wo	Lamotrigin 25 mg/d für 2 Wochen, 50 mg/d für nächsten 2 Wochen, 75 mg/d für 1 Woche, 100 mg/d für 1 Woche, 150 mg/d für 1 Woche und 200 mg/d in 8. Woche, danach ggf. Adjustierung (max. Dosis 400 mg/d) N=41	Lithium 450 mg/d für 1 Woche, Steigerung auf 900 mg/d für 1 Woche, danach ggf. Adjustierung (min. 0.8 bis max. 1.2 mEq/L) N=49	-	Veränderung der Symptom-schwere Depression im Vergleich zu Baseline, HAM-D-17	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.
*ohne Rapid cycling

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
In der placebo-kontrollierten Studie von Calabrese et al. 1999 respondierten die Patienten, welche mit Lamotrigin behandelt wurden, häufiger als in der Placebogruppe. Die Unterschiede waren jedoch nur im MADRS Score statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo. Die Symptomschwere-Abnahme in den untersuchten Scores (HAMD-17, HAMD-31, MADRS und CGI) lag in beiden Lamotrigin-Gruppen höher im Vergleich zu Placebo. Jedoch waren die Unterschiede im Vergleich zu Placebo allein für die höhere Lamotrigin-Dosierung von 200 mg/d im MADRS-Score sowie CGI-I und CGI-S Score statistisch signifikant. Im HAMD-17 Score wurde für keine der beiden Interventionsgruppen eine statistisch signifikant bessere Symptomschwere-Abnahme im Vergleich zu Placebo nachgewiesen. Die „Number needed to treat“ (NNT) für Response nach 7 Wochen (Veränderung HAMD-17 score ≥ 50 % gegenüber Baseline) lag für Lamotrigin 50mg/d bei 13 und für Lamotrigin 200 mg/d bei 8, dass heißt, dass 13 bzw. 8 Patienten mit Lamotrigin anstatt Placebo behandelt werden müssten, um eine zusätzliche Response zu erhalten. Diese Werte lagen für die MADRS-Response bei 6 und 4 und für die CGI-Response bei 7 und 4.

In den Lamotrigin-Gruppen konnte eine gering höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse sowie medikamentenassoziierter unerwünschter Ereignisse beobachtet werden. Die Mehrzahl der schweren medikamentenassoziierten unerwünschten Ereignisse traten in der Lamotrigin 50 mg/d-Gruppe auf. Statistisch signifikant traten Kopfschmerzen häufiger in den Lamotrigin-Gruppen im Vergleich zu Placebo auf. Die Studienabbruch-Rate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag in der Placebogruppe bei 15 %, in der Lamotrigin 200mg/d Gruppe etwas höher bei 16 % und in der Lamotrigin 50mg/d-Gruppe noch etwas höher bei 18 %. In der Placebogruppe ereignete sich ein Todesfall. Sechs der sieben aufgetretenen Switches in eine Manie/Hypomanie/Mischzustand ereigneten sich in den ersten 3 Behandlungswochen bei einer Lamotrigin-Dosierung von 50 mg/d oder weniger. Als wichtige unerwünschte Ereignisse traten weiterhin auf: Übelkeit, Ausschlag, Schwindel und Schmerz.

Im Vergleich zu Lamotrigin war Lithium bei ambulanten Bipolar II Patienten vergleichbar gut wirksam Suppes et al. 2008. Die Rate unerwünschter Wirkungen war höher in der Lithium-Gruppe, die Rate von Studienabbrüchen aufgrund der unerwünschten Wirkungen war gleich in den Gruppen.

©DGBS und DGPPN 2012

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Calabrese et al. 1999 wurde durch Glaxo Wellcome Research and Development finanziell unterstützt (Glaxo war Hersteller des Lamotrigin-Präparats). Drei der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Es ist keine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten vorhanden.
Die Studie von Suppes et al. 2008 war nicht Hersteller-finanziert, sondern durch National Institute of Mental Health (NIMH) und Stanley Medical Research Institute. GlaxoSmithKline stellte Studienmedikation und erhielt den Publikationsentwurf vor Einreichung für eine Review. Keiner der Co-Autoren war Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Zusammenfassung:
Für ambulante Bipolar I Patienten ohne Rapid Cycling konnte die Wirksamkeit einer Lamotrigin-Monotherapie in einer Dosierung von 200 mg/d zur Behandlung der bipolaren Depression gezeigt werden, wenngleich nicht in allen Erhebungsinstrumenten. Für eine niedrigere Dosierung von 50 mg/d konnte die Wirksamkeit nicht eindeutig bewiesen werden. Insgesamt gesehen zeigte sich eine gute Verträglichkeit der Lamotrigin-Behandlung.

Im Vergleich zu Lamotrigin war Lithium bei ambulanten Bipolar II Patienten vergleichbar gut wirksam. Die Rate unerwünschter Wirkungen war höher in der Lithium-Gruppe, die Rate von Studienabbrüchen aufgrund der unerwünschten Wirkungen war gleich in den Gruppen.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (nur eine der beiden eingeschlossenen Studien war mit einem nur moderaten Risiko für Bias behaftet (SIGN 1+), insgesamt war keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias behaftet, das wäre SIGN 1++ gewesen) und wegen spärlicher Datenlage (nur zwei Studien, nur eine placebo-kontrolliert); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Rahmen des Konsensusprozesses wurde insbesondere die Limitierung für die Akuttherapie durch die Erfordernis der langsamen Aufdosierung von Lamotrigin diskutiert. Zweitens wurde die Effektstärke diskutiert. Erst die Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten von Geddes et al. 2009 konnte über die gemeinsame Analyse von fünf Studien eine signifikante Überlegenheit von Lamotrigin über Placebo zeigen (NNT=11, die Daten der Dosierung 50 mg/d wurden nicht eingeschlossen). Diese Meta-Analyse zeigte, dass der Wirksamkeitsvorteil bei Patienten mit schwererer Depression höher war.
Die Notwendigkeit der langsamen Aufdosierung und die eher geringe Effektstärke führten zu einem Downgrade um ein Grad.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression23 Lamotrigin kann zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression eingesetzt werden, jedoch ist zu bedenken, dass aufgrund der Erfordernis des sehr langsamen Aufdosierens eine Wirkung erst nach mehreren Wochen zu erwarten ist. Limitierende Faktoren: Off-Label Use: Lamotrigin ist nicht zur Akutbehandlung der bipolaren Depression zugelassen.	**0**

©DGBS und DGPPN 2012

5.3.1.4.2.3 Lithium

Eingeschlossene Studien:

Zwei randomisierte Studien, in denen eine Lithium-Monotherapie mit anderen Wirkstoffen verglichen wurde, wurden eingeschlossen. Eine offene Studie verglich die Wirksamkeit von Lithium mit der des dualen Wiederaufnahmehemmers Venlafaxin bei Patienten mit Bipolar II Störung (Amsterdam and Shults 2008). Suppes et al. verglichen in einer offenen, Rater- verblindeten Studie Lithium mit Lamotrigin (Suppes et al. 2008).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Amsterdam and Shults 2008 (#2117) *Amsterdam et al. 2009 (#2055)*	randomisiert offen	Bipolar II Störung, ggw. akute oder chron. depressive Episode ambulant	12 Wo	Lithium initial 600 mg/d für eine Woche, ggf. Aufdosierung auf 900 mg/d während der zweiten Woche, dann ggf. weitere Aufdosierung bis Level von 0,5-1,5 mmol/L erreicht in Woche 4 N=40	Venlafaxin initial 37,5 mg/d, erhöht auf 75 mg/d in der ersten Woche, stufenweise Erhöhung um 37.5 oder 75 mg jede Woche, Titration auf max. 375 mg/d in Woche 4 (Dosis konnte auf minimal 37.5 mg/d heruntergesetzt werden) N=43	-	Veränderung der Symptomschwere Depression im Vergleich zu Baseline, HAM-D_{28}	1-
Suppes et al. 2008 (#2058)	randomisiert, offen, Rater verblindet	Bipolar II Störung, ggw. depressive Episode ambulant	16 Wo	Lithium 450 mg/d für 1 Woche, Steigerung auf 900 mg/d für 1 Woche, danach ggf. Adjustierung (min. 0.8 bis max. 1.2 mEq/L) N=49	Lamotrigin 25 mg/d für 2 Wochen, 50 mg/d für nächsten 2 Wochen, 75 mg/d für 1 Woche, 100 mg/d für 1 Woche, 150 mg/d für 1 Woche und 200 mg/d in 8. Woche, danach ggf. Adjustierung (max. Dosis 400 mg/d) N=41	-	Veränderung der Symptomschwere Depression im Vergleich zu Baseline, HAM-D-17	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.

Darüber hinaus gibt es zahlreiche Studien in denen Lithium als Kombinationspartner in der Behandlung bipolarer Depressionen eingesetzt wurde. Da aber meist in allen Studienarmen mit Lithium kombiniert wurde, lassen sich aus diesen Studien keine Hinweise auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lithium gewinnen.

Nur eine Studie konnte eingeschlossen werden, in der randomisiert *zusätzlich* Placebo oder Lamotrigin einer bestehenden Lithiumbehandlung gegeben wurde (van der Loos et al. 2009).

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
van der Loos et al. 2009 (#3061)	Randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode ambulant bestehende Lithium-behandlung*	8 Wo	Lithium + Placebo Lithium: Serum-spiegel 0,6-1,0 mmol/l N=60	Lithium + Lamotrigin Woche 1 und 2: 25 mg/d, Woche 3 und 4: 50 mg/d, Woche 5 und 6: 100 mg/d, Woche 7 und 8: 200 mg/d N=64	-	Veränderung Symptomschwere Depression im Vergleich zu Baseline, MADRS	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.
*stabile Dosierung (Serumspiegel 0,6-1,2 mmol/l) in letzten 2 Wochen vor Studienbeginn

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Bei den Bipolar II Patienten in der Studie von Amsterdam und Shults war Lithium signifikant weniger gut wirksam als Venlafaxin (Amsterdam and Shults 2008). Unerwünschte Wirkungen wurden insgesamt als leicht bis moderat eingestuft, wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen betreffen weniger Obstipation, Mundtrockenheit und sexuelle Dysfunktionen und mehr Polyurie, Polydipsie und Tremor unter Lithium verglichen mit Venlafaxin. Das Switch-Risiko war insgesamt gering (2/43 unter Venlafaxin vs. 0/40 unter Lithium).

Im Vergleich zu Lamotrigin war Lithium vergleichbar gut wirksam Suppes et al. 2008. Die Rate unerwünschter Wirkungen war höher in der Lithium-Gruppe, die Rate von Studienabbrüchen aufgrund der unerwünschten Wirkungen war gleich in den Gruppen.

In der Studie von van der Loos et al. 2009 war Lithium allein (+ Placebo) signifikant weniger gut wirksam als mit *zusätzlicher* Gabe von Lamotrigin. Die Responseraten lagen bei 32 % ohne vs. 52 % mit Lamotrigin. Es gab jedoch numerisch mehr Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse inklusive numerisch mehr Switches zur Manie unter der zusätzlichen Gabe von Lamotrigin.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Amsterdam and Shults 2008 war nicht Hersteller-finanziert, sondern wurde von dem Stanley Medical Research Institute und dem Jack Warsaw Fund for Research in Biological Psychiatry (Depression Research Unit, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pa) unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie von Suppes et al. 2008 war nicht Hersteller-finanziert, sondern durch National Institute of Mental Health (NIMH) und Stanley Medical Research Institute. GlaxoSmithKline stellte Studienmedikation und erhielt den Publikationsentwurf vor Einreichung für eine Review. Keiner der Co-Autoren war Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie von van der Loos et al. 2009 wurde vom Hersteller des Lamotrigin-Präparats GlaxoSmithKline finanziert. Eine Co-Autorin war Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Zusammenfassung:
In den drei eingeschlossenen Studien zeigte sich Lithium weniger gut antidepressiv wirksam als Venlafaxin, vergleichbar gut wirksam wie Lamotrigin und weniger gut wirksam in Monotherapie als in mit zusätzlicher Gabe von Lamotrigin. Die Rate unerwünschter Wirkungen inklusive Switches in

©DGBS und DGPPN 2012

die Manie war bei den Vergleichen mit Venlafaxin und Lamotrigin in Monotherapie vergleichbar, im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Lamotrigin zu Lithium war die Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse und die Switchrate geringer.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (alle drei eingeschlossenen Studienwaren mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-), insgesamt war keine Studie mit einem geringen Risiko für Bias behaftet, das wäre SIGN 1++ gewesen) und eines weiteren Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur drei Studien, keine placebo-kontrolliert); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Keine.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach der letzten systematischen Literaturrecherche wurde eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Studie publiziert und eingeschlossen, in der Lithium in Monotherapie im Vergleich zu Placebo und Quetiapin untersucht wurde (EMBOLDEN I, Young et al. 2010a, #4021).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme				Hauptziel-kriterium	E
Young et al. 2010a (#4021)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode*	8 Wo	Lithium initial 600 mg/d, Tag 4-8 Aufdosierung bis 900 mg/d, danach 600 – 1800 mg/d, Serumspiegel 0,6 – 1,2 mEq/L N=136	Quetiapin 300 mg/d initial 50 mg/d, erhöht auf 300 mg/d an Tag 4 N=265	Quetiapin 600 mg/d initial 50 mg/d, erhöht auf 600 mg/d an Tag 8 N=268	Placebo N=133	Veränderung Symptom-schwere im Vergleich zu Baseline, MADRS Vergleich Quetiapin vs. Placebo	1-

*mit Beginn vor ≥ 4 Wochen

Ergebnisse:
Lithium war in dieser Studie nicht signifikant wirksamer als Placebo. Verglichen mit Quetiapin 600 mg/d war die Lithiumbehandlung signifikant schlechter wirksam. Die „Number needed to treat" (NNT) für Response (Veränderung MADRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) lag nach 8 Wochen für Lithium bei 15, das heißt, 15 Patienten müssten mit Lithium behandelt werden, um eine zusätzliche Response zu erhalten. Der entsprechende Wert für Remission (MADRS score ≤ 12) lag bei 13. Bezüglich des neurokognitiven und psychosozialen Outcome, gemessen mit der Sheehan Disability Scale und der Medical Outcomes Study Cognitive Scale war die Funktionsfähigkeit in der Lithiumgruppe im Trend besser als die in der Placebogruppe ($p<0,1$; für Quetiapin waren die Ergebnisse in der Sheehan Disability Scale in beiden Dosierungen signifikant besser als Placebo, in der Medical Outcomes Study Cognitive Scale nur für die höhere Dosierung).

Zu beachten ist, dass der mittlere Serumspiegel von Lithium bei 0,61 mmol/l lag und nur 64 % der Patienten tatsächlich den angestrebten Mindest-Serumspiegel von 0,6 mmol/l erreichten, so dass die Lithiumbehandlung möglicherweise als teilweise insuffizient zu bezeichnen ist.

Die Studienabbruchraten aufgrund unerwünschter Wirkungen waren unter Quetiapin höher als unter Lithium. Die Switchraten in eine Manie waren vergleichbar zwischen den Gruppen. Gegenüber Placebo erlebten unter Lithium signifikant mehr Patienten Übelkeit, Somnolenz und Tremor unter Lithium, gegenüber Quetiapin kam es unter Lithium jedoch seltener zu Somnolenz

©DGBS und DGPPN 2012

und Mundtrockenheit und weniger zu Erhöhungen der Triglyzeride und des Gewichts. Dafür waren Übelkeit und Insomnie häufiger unter Lithium.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde vom Hersteller des Quetiapin-Präparats AstraZeneca finanziert. Vier der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Fazit:
Evidenzlage nach Einarbeitung des Updates (trotz Einschränkung durch die oben angeführten Patienten mit unzureichenden mittleren Lithium-Serumspiegeln) führte zur Formulierung einer abratenden Empfehlung bezüglich einer alleinigen Gabe von Lithium in der Akutbehandlung einer bipolaren Depression.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression24 Abratend: Lithium kann als alleinige Medikation nicht zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression empfohlen werden.	**0**

5.3.1.4.2.4 Valproat

Es konnte keine Studie ausreichender Qualität eingeschlossen werden, in der Valproinsäure in Monotherapie zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression gegen Placebo verglichen wurde.

Valproinsäure wurde in verschiedenen Studien als Kombinationspartner zu anderen Pharmaka zur Behandlung bipolarer Depressionen verwendet, überwiegend zum Schutz vor einem Umschlag der Symptomatik in eine Manie. Da in diesen Studien aber die Teilnehmer in allen Studienarmen Valproinsäure erhielten, lassen sich hieraus keine Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Valproinsäure in dieser Indikation ableiten.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression25 Abratend: Valproinsäure kann nicht zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression empfohlen werden, da Hinweise auf eine akut-antidepressive Wirkung fehlen.	**0**

5.3.1.4.3 Atypische Neuroleptika in Monotherapie

5.3.1.4.3.1 Aripiprazol

Es konnte keine Studie ausreichender Qualität eingeschlossen werden, in der Aripiprazol in Monotherapie zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression untersucht wurde.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach der letzten systematischen Literaturrecherche wurde nur eine Publikation eingeschlossen, in der die Daten zweier parallel durchgeführter randomisierter, doppelt verblindeter, placebo-kontrollierter Studien analysiert wurden, welche die antidepressive Wirksamkeit von Aripiprazol

©DGBS und DGPPN 2012

und Placebo bei Bipolar I Patienten verglichen (Studien CN138-096 und CN138-146, Thase et al. 2008).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Thase et al. 2008 CN138-096 #2141	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. depressive Episode ohne psychotische Symptome	8 Wo	Aripiprazol initial 10 mg/d, dann flexible Dosierung zw. 5 und 30 mg/d (stufenweise Aufdosierung: + 5 mg/d einmal pro Woche) N=186	Placebo N=88	Veränderung Symptomschwere Depression bei 8 Wo im Vergleich zu Baseline, MADRS	1-
Thase et al. 2008 CN138-146 #2141	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. depressive Episode ohne psychotische Symptome	8 Wo	Aripiprazol initial 10 mg/d, dann flexible Dosierung zw. 5 und 30 mg/d (stufenweise Aufdosierung: + 5 mg/d einmal pro Woche) N=187	Placebo N=88	Veränderung Symptomschwere Depression bei 8 Wo im Vergleich zu Baseline, MADRS	1-

Ergebnisse:
In beiden Studien fand sich im primären Endpunkt kein signifikanter Unterschied in der antidepressiven Wirksamkeit gegenüber Placebo. In beiden Studien war Aripiprazol in den ersten 5 Wochen besser wirksam, bis 8 Wochen glichen sich die Kurven allerdings wieder weitgehend an. Die „Number needed to treat" (NNT) für Response (Veränderung MADRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) lag nach 8 Wochen in der ersten berichteten Studie bei 24, das heißt, 24 Patienten müssten mit Aripiprazol anstatt Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Response zu erhalten. Der entsprechende Wert für Remission (MADRS score ≤ 8) lag bei 42. In der zweiten berichteten Studie lagen beide Werte deutlich höher bzw. waren sogar negativ.

Die Rate von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Wirkungen war doppelt so hoch unter Aripiprazol verglichen mit Placebo. Vor allem Akathisie, Insomnie, Übelkeit, Müdigkeit, Ruhelosigkeit und Mundtrockenheit traten häufiger auf. In Bezug auf Gewichtsveränderungen und Laborparameter waren keine wesentlichen Unterschiede zu finden. Im Rahmen beider Studien kam es zu je einem Suizidversuch unter Placebo.

Die Studien waren mit einem hohen Risiko für Bias (SIGN 1-) behaftet.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studien wurden von den Herstellern bzw. Vertreibern des Aripiprazol-Präparats Bristol-Myers Squibb und Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd finanziert. Fünf der Co-Autoren waren Firmenangestelltem, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Fazit:
Die Gabe von Aripiprazol war nicht besser antidepressiv wirksam als Placebo und war mit mehr unerwünschten Wirkungen und Studienabbrüchen verbunden.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression26 Abratend: Aripiprazol kann derzeit nicht zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression empfohlen werden.	**0**

©DGBS und DGPPN 2012

5.3.1.4.3.2 Olanzapin

Eingeschlossene Studien:
Eine randomisierte, doppelt verblindete Studie wurde eingeschlossen, in der die Monotherapie mit Olanzapin mit Placebo und exploratorisch mit der Kombination von Fluoxetin mit Olanzapin und Placebo verglichen wurde (Tohen et al. 2003).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dau	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Tohen et al. 2003 (#660) *Shi et al. 2004 (#659)* *Keck, Jr. et al. 2005 (#662)*	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. depressive Episode	8 Wo	Olanzapin 5-20 mg/d; N=351	Olanzapin + Fluoxetin 6+25mg/d, 6+50mg/d oder 12+50mg/d N=82	Placebo N=355	Veränderung Symptomschwere Depression im Vergleich zu Baseline (MADRS Score), Unterschied Olanzapin vs. Placebo	1++

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse
In der Olanzapin-Gruppe wurde eine statistisch signifikant bessere Abnahme der Symptomschwere im MADRS-Score erreicht im Vergleich zur Placebogruppe. Insgesamt respondierten in der Olanzapin-Gruppe signifikant mehr Patienten als unter Placebo (39 % vs. 30 %). Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die „Number needed to treat“ für Response (Veränderung MADRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline bei mind. 4 Wochen Studienteilnahme) lag bei 8 Wochen bei 12, das heißt, es müssten 12 Patienten mit Olanzapin anstelle von Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Response zu erzielen (die entsprechenden NNT für Remission lag bei 13, Daten berechnet). Im Vergleich zur Kombinationsbehandlung Fluoxetin/Olanzapin war die Monotherapie mit Olanzapin jedoch signifikant weniger gut antidepressiv wirksam.

Bezüglich der Lebensqualität zeigte sich ein signifikanter Wirksamkeitsvorteil der Olanzapin-Monotherapie im Vergleich zu Placebo. Bezüglich der depressionsspezifischen Lebensqualität ließ sich kein Vorteil der Olanzapin-Behandlung im Vergleich zu Placebo nachweisen. Auch hier war die Monotherapie im Vergleich zur Kombinationsbehandlung Fluoxetin/Olanzapin signifikant weniger gut wirksam, sowohl in der Lebensqualität insgesamt als auch in der depressionsspezifischen Lebensqualität.

Insgesamt gesehen brachen nur wenige Patienten in der Olanzapin-Gruppe die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (9,2 %). Die Rate lag in der Olanzapin-Gruppe geringfügig höher im Vergleich zur Placebogruppe (9,2 % vs 5,0 %). Die Studienabbruchrate gesamt lag mit über 50 % sehr hoch in der Olanzapin-Gruppe, war jedoch niedriger als in der Placebogruppe (52,6 % vs 61,5 %), jedoch lag die Studienabbruch-Rate aufgrund unerwünschter Ereignisse bei unter 10 % und damit niedriger. Die Studienabbruchrate der Kombinationsbehandlung Fluoxetin/Olanzapin war mit 36 % deutlich geringer als unter der Olanzapin-Monotherapie und unter Placebo, sie betrug für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nur 2,3 %.

©DGBS und DGPPN 2012

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant höher in der Olanzapin-Gruppe, darunter sind zu nennen: Schläfrigkeit, Gewichtszunahme und gesteigerter Appetit, Kopfschmerzen, trockener Mund, Asthenie, Schlaflosigkeit und Übelkeit.

Sowohl in der Olanzapin-Gruppe als auch in der Placebogruppe wurde eine vergleichbare und niedrige Switch-Rate in eine behandlungsbedürftige Manie beobachtet.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Tohen et al. 2003: Finanziert vom Hersteller des Kombinationspräparats Lilly Research Laboratories. Acht der Co-Autoren inklusive des Erstautors waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Zusammenfassung:
In der eingeschlossenen placebo-kontrollierten Studie wurde für Bipolar I-Patienten sowohl die Wirksamkeit einer Olanzapin-Monotherapie in einer Dosierung von 5-20 mg/d zur Behandlung einer bipolaren Depression als auch eine Verbesserung der Lebensqualität insgesamt nachgewiesen. Gegenüber der Kombinationsbehandlung Fluoxetin/Olanzapin war die Monotherapie jedoch in beiden Outcomes signifikant weniger gut wirksam.

Insgesamt gesehen zeigte sich eine gute Verträglichkeit der Olanzapin-Behandlung (jedoch bei insgesamt hoher Studienabbruch-Rate). Bei einer Olanzapin-Monotherapie in der obigen Dosierung kann im Vergleich zu Placebo von keinem erhöhten Switch-Risiko in eine Manie ausgegangen werden.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur eine Studie); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Rahmen des Konsensusprozesses wurde diskutiert, dass die einzige vorliegende Studie nur an Bipolar I-Patienten durchgeführt wurde und das die Studienabbruchraten sehr hoch waren. Auch durch letzteres ist die Einschätzung der Risiken schwer möglich.

Um das Risiko einer signifikanten Gewichtszunahme und das damit assoziierte Risiko des Eintretens eines metabolischen Syndroms (mit seinen möglichen Folgen) einschätzen zu können, wurden Daten der Food and Drug Administration (FDA) aus den USA gesichtet:
FDA-Daten vom 19.03.2009:

- Häufigkeit der Gewichtszunahme um >5 kg: 16,8 % unter Olanzapin nach 6 Wochen (n=7465), 39,8 % nach 24 Wochen (n=4162)
- Häufigkeit der Erhöhung der Nüchtern-Glukosespiegel auf >= 100 mg/dl: 17,4 % unter Olanzapin (n=178) vs. 11,5 % unter Placebo (n=96) nach 12 Wochen und 26,0 % unter Olanzapin (n=127) nach 48 Wochen
- Häufigkeit der Erhöhung Nüchtern-Triglyceridspiegel auf >=150 mg/dl: 39,3 % unter Olanzapin (n=135) vs. 20,0 % unter Placebo (n=65) nach 12 Wochen und 70,7 % unter Olanzapin (n=75) nach 48 Wochen
- FDA-Daten vom 10.07.2003: Inzidenz Diabetes mellitus Typ 2: 0,4 % (1/229) unter Olanzapin vs. 0/115 unter Placebo nach 6 Wochen.

In Zusammenschau der Diskussion wurde eine Herabstufung um ein Grad beschlossen.

©DGBS und DGPPN 2012

Update (letzte Recherche in Medline):
In einer weiteren Zusatzanalyse zur Studie Tohen et al. 2003 wurde die Posthoc-Analyse der Wirksamkeit bei Patienten mit gemischter Depression (definiert als ≥ 2 YMRS Items mit ≥ 2 Punkten) publiziert (Benazzi et al. 2009). Nach dieser Definition war knapp die Hälfte der Patienten in den Gruppen gemischt-depressiv. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind vergleichbar denen in der Gesamtgruppe, wobei der Unterschied in der Wirksamkeit zwischen der Monotherapie mit Olanzapin und der Kombinationstherapie mit Fluoxetin/Olanzapin nicht mehr signifikant ist.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression27 Olanzapin kann in Monotherapie zur Akutbehandlung der bipolaren Depression eingesetzt werden. Die Wirksamkeit konnte bei Bipolar I-Patienten nachgewiesen werden. Limitierende Faktoren: Off-Label-Use: Olanzapin ist nicht zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression zugelassen. Das bei längerer Einnahme festgestellte häufigere Auftreten einer signifikanten Gewichtszunahme und die damit assoziierten Risiken müssen beachtet werden.	**0**

5.3.1.4.3.3 Quetiapin

Eingeschlossene Studien:
Zwei randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Studien wurden eingeschlossen, in denen depressive Bipolar I und II Patienten mit Quetiapin 300 mg/d, Quetiapin 600 mg/d oder Placebo behandelt wurden (BOLDER I: Calabrese et al. 2005a, BOLDER II: Thase et al. 2006) .

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dau	Studienarme			Hauptzielkriterium	E
Calabrese et al. 2005a (#664) *Endicott et al. 2007 (#1589)* *Cookson et al. 2007 (#1563)*	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode* ambulant	8 Wo	Quetiapin 300 mg/d N=172	Quetiapin 600 mg/d N=170	Placebo N=169	Veränderung der Symptomschwere Depression, MADRS	1++
Thase et al. 2006 (#1529)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode* ambulant	8 Wo	Quetiapin 300 mg/d N=172	Quetiapin 600 mg/d N=169	Placebo N=168	Veränderung der Symptomschwere Depression, MADRS	1++

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.
*Dauer ≥ 4 Wochen

Des Weiteren wurden zwei gepoolte Analysen der beiden eingeschlossenen Studien BOLDER I und II durchgeführt, eine zu antidepressiven Wirksamkeitsunterschieden (Weisler et al. 2008) und eine zum Einfluss der Behandlung auf die Lebens- und Schlafqualität (Endicott et al. 2008).

©DGBS und DGPPN 2012

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse
In beiden Studien zeigte sich unter Quetiapin in zwei verschiedenen Dosierungen eine bessere Symptomschwere-Abnahme im MADRS-Score im Vergleich zu Placebo. Es wurde eine Symptomschwere-Abnahme um rund 16 Punkte im MADRS-Score für beide Quetiapin-Dosierungen in beiden Studien erreicht. Die Unterschiede im Vergleich zu Placebo waren statistisch signifikant. In beiden Quetiapin-Gruppen wurden vergleichbare Remissionsraten von rund 52 % in beiden Studien gemessen. Die Unterschiede im Vergleich zu Placebo waren in beiden Studien statistisch signifikant. Es zeigten sich ebenfalls statistisch signifikant höhere Responseraten in beiden Quetiapin-Gruppen von rund 58 % im Vergleich zur Placebogruppe in beiden Studien. Die „Number needed to treat“ (NNT) lag für Response (Veränderung MADRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) nach 8 Wochen bei 5 bzw. 7 für beide Quetiapindosierungen, das heißt, es müssten 5 bzw. 7 Patienten mit Quetiapin statt Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Response zu erhalten. Die entsprechenden NNT für Remission (MADRS score ≤ 12) lagen ebenfalls bei 5 bzw. 7 (Cookson et al. 2007, für BOLDER II berechnet aus Thase et al. 2006).

In explorativen Subgruppen-Analysen der BOLDER II Studie zeigte sich, dass vor allem Bipolar I Patienten auf eine Quetiapin-Monotherapie ansprachen, unabhängig davon, ob diese von einem Rapid Cycling betroffen waren oder nicht. Bei den Bipolar II Patienten konnten nach 8 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Quetiapingruppen und der Placebogruppe im MADRS Score erreicht werden.

In einer gepoolten Analyse beider Studien (Weisler et al. 2008) zeigte sich, dass sowohl die Bipolar I Patienten als auch die Bipolar II Patienten statistisch signifikant bessere Symptomschwere-Abnahme unter einer Quetiapin-Monotherapie zeigten als in der Placebogruppe, wobei die Bipolar I Patienten die größere Symptomschwere-Abnahme zeigten.

In der Studie von Calabrese et al. konnte für beide Dosierungen eine vergleichbar gute Symptomschwere-Abnahme erreicht werden unabhängig davon, ob die Patienten von einem Rapid Cycling betroffen waren oder nicht.

In einer weiteren gepoolten Analyse beider BOLDER-Studien zeigte sich, dass sich die Lebens- und Schlafqualität unter beiden Quetiapin-Dosierungen signifikant stärker verbesserte als unter Placebo (Endicott et al. 2008).

Die Studienabbruch-Raten aufgrund von unerwünschten Ereignissen lagen in der BOLDER II Studie zwischen 8 und 11 %. In der BOLDER I Studie fanden sich höhere Raten zwischen 16 und 26 %. In den beiden Quetiapin-Gruppen brachen die Studie deutlich mehr Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab als in der Placebogruppe, wobei unter diesen die meisten Patienten mit der höheren Dosierung von 600 mg/d Quetiapin behandelt wurden. Es zeigten sich mehr extrapyramidale Nebenwirkungen in den Quetiapingruppen im Vergleich zu Placebo, diese führten aber nur äußerst selten zu einem Studienabbruch. Die Studienabbruch-Rate gesamt in der BOLDER I Studie betrugen 33 % unter Quetiapin 300 mg/d, 46 % unter Quetiapin 600 mg/d und 41 % unter Placebo. In der BOLDER II Studie lagen sie bei 41 %, 47 % und 35 %. Somit waren die Abbruchraten insgesamt relativ hoch.

In beiden Studien zeigten sich vergleichbare niedrige Switch-Raten in beiden Quetiapin-Gruppen und in der Placebogruppe. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo.

©DGBS und DGPPN 2012

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Beide Studien wurden vom Hersteller des Quetiapin-Präparats AstraZeneca finanziert. In der Publikation zur BOLDER I Studie war mindestens einer der Co-Autoren Firmenangestellter. Es ist keine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten vorhanden.
In der Publikation zur BOLDER II Studie waren mindestens drei der Co-Autoren Firmenangestellte. Es ist keine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten vorhanden.

Zusammenfassung:
In den beiden randomisierten, doppelt verblindeten und placebo-kontrollierten Studien wurde für ambulante Bipolar I oder II Patienten mit oder ohne Rapid Cycling Verlauf die Wirksamkeit einer Quetiapin-Monotherapie in den Dosierungen von 300 mg/d und 600 mg/d zur Behandlung der bipolaren Depression nachgewiesen. Die Unterschiede waren im primären Endpunkt, dem MADRS Score, statistisch signifikant. Die Wirksamkeit war in den beiden Dosierungen von Quetiapin vergleichbar. In explorativen Subgruppenanalysen wurde gezeigt, dass vor allem Bipolar I Patienten von einer Therapie mit Quetiapin bei bipolarer Depression profitieren. Für Bipolar II Patienten konnte nach 8 Wochen für Quetiapin kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo nachgewiesen werden.

Insgesamt gesehen zeigte sich eine relativ gute Verträglichkeit der Quetiapin-Monotherapie, jedoch zeigte sich ein deutlicher Anstieg der unerwünschten Ereignisse mit höherer Dosierung an Quetiapin. Ein höheres Switch-Risiko in die behandlungsbedürftige Manie konnte für die Quetiapin-Monotherapie in keiner Dosierung nachgewiesen werden.

Bezüglich der Veränderung der Lebens- und Schlafqualität der Patienten gibt es Hinweise dafür, dass diese unter Quetiapin stärker verbessert werden als unter Placebo.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; keine Abzüge; daher final: hoch.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Konsensusprozess wurde einerseits das Risiko für das Auftreten von Sedierung und extrapyramidal-motorischer Symptome diskutiert. Andererseits wurde auf das Fehlen einer langfristigen klinischen Erfahrung und das Fehlen von Daten zu längerfristigen unerwünschten Wirkungen wie bspw. metabolischen Veränderungen hingewiesen. Daten der Food and Drug Administration (FDA) vom 12.01.2004 weisen die Häufigkeit einer Gewichtszunahme von >=7 % mit 21 % unter Quetiapin (n=719) vs. 7 % unter Placebo (n=404) über 3 bis 12 Wochen aus.

In der Zusammenschau wurde eine Herabstufung um ein Grad beschlossen.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach der letzten systematischen Literaturrecherche wurden drei randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Studien publiziert und eingeschlossen. In der EMBOLDEN I Studie wurde Quetiapin in zwei Dosierungen (300 und 600 mg/d) mit Lithium und Placebo verglichen (Young et al. 2010a). In der EMBOLDEN II Studie wurde ebenfalls Quetiapin 300 und 600 mg/d mit Paroxetin und Placebo verglichen (McElroy et al. 2010b) und in der Studie von Suppes et al. 2010 wurde Quetiapin 300 mg/d mit Placebo verglichen.

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme				Hauptziel-kriterium	E
McElroy et al. 2010b (#4022)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung (I oder II) mit oder ohne Rapid Cycling, ggw. depressive Episode	8 Wo	Quetiapin 600 mg/d N=247	Quetiapin 300 mg/d N=245	Paroxetin 20mg/d N=122	Placebo N=126	Veränderung Symptom-schwere im Vergleich zu Baseline, MADRS	1+
Young et al. 2010a (#4021)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung (I oder II), ggw. depressive Episode*	8 Wo	Quetiapin 300 mg/d initial 50 mg/d, erhöht auf 300 mg/d an Tag 4 N=265	Quetiapin 600 mg/d initial 50 mg/d, erhöht auf 600 mg/d an Tag 8 N=268	Lithium initial 600 mg/d, Tag 4-8 Aufdosierung bis 900 mg/d, danach 600 – 1800 mg/d, Serumspiegel 0,6 – 1,2 mEq/L N=136	Placebo N=133	Veränderung Symptom-schwere im Vergleich zu Baseline, MADRS Vergleich Quetiapin vs. Placebo	1-
Suppes et al. 2010 #4030	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung (I oder II), ggw. depressive Episode* ambulant	8 Wo	Quetiapin XR initial 50 mg/d, Tag 2: 100 mg/d, Tag 3: 200 mg/d, 300 mg/d ab Tag 4 N=140	Placebo N=140	-	-	Veränderung Symptom-schwere im Vergleich zu Baseline, MADRS	1-

*mit Beginn vor ≥ 4 Wochen

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
In der EMBOLDEN I Studie war Quetiapin in beiden Dosierungen signifikant besser wirksam als Placebo. Dies wurde für beiden Dosierungen für die Subgruppe der Bipolar I-Patienten signifikant und für die Bipolar II-Patienten numerisch gezeigt.

In der Dosierung von 600 mg/d war Quetiapin auch signifikant besser wirksam als Lithium. Die „Number needed to treat“ (NNT) für Response (Veränderung MADRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) lag nach 8 Wochen für Quetiapin 300 mg/d bzw. 600 mg/d bei 8 bzw. 7, das heißt, 8 bzw. 7 Patienten müssten mit Quetiapin anstatt Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Response zu erhalten. Der entsprechende Wert für Remission (MADRS score ≤ 12) lag bei 7 für beide Dosierungen.

Bezüglich des neurokognitiven und psychosozialen Outcome, gemessen mit der Sheehan Disability Scale und der Medical Outcomes Study Cognitive Scale war die Funktionsfähigkeit in der Gruppe mit Quetiapin 600 mg/d in beiden Skalen signifikant besser als die in der Placebogruppe, in der Medical Outcomes Study Cognitive Scale nur die höhere Dosierung.

Zu beachten ist, dass der mittlere Serumspiegel von Lithium bei 0,61 mmol/l lag und nur 64 % der Patienten tatsächlich den angestrebten Mindest-Serumspiegel von 0,6 mmol/l erreichten, so dass die Lithiumbehandlung möglicherweise als teilweise insuffizient zu bezeichnen ist.

©DGBS und DGPPN 2012

Die Studienabbruchraten aufgrund unerwünschter Wirkungen waren unter Quetiapin höher als unter Lithium. Die Switchraten in eine Manie waren vergleichbar zwischen den Gruppen. Gegenüber Placebo erlebten unter Quetiapin Patienten häufiger Somnolenz, Mundtrockenheit, Schwindel, Obstipation und Insomnie. Gegenüber Lithium kam es häufiger zu Somnolenz und Mundtrockenheit und zu Erhöhungen der Triglyzeride und des Gewichts. Dafür waren Übelkeit und Insomnie seltener.

In der EMBOLDEN II Studie waren beide Dosierungen von Quetiapin signifikant antidepressiv wirksamer als Placebo und Paroxetin. Dies wurde sowohl für die Subgruppe von Patienten mit Bipolar I- als auch mit Bipolar II-Störung gezeigt.

Die „Number needed to treat" (NNT) für Response (Veränderung MADRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) lag nach 8 Wochen für Quetiapin 300 mg/d bzw. 600 mg/d bei 7 für beide Dosierungen, das heißt, 7 Patienten müssten mit Quetiapin anstatt Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Response zu erhalten. Die entsprechenden Werte für Remission (MADRS score ≤ 12) lagen bei 11 bzw. 8.

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war zwischen Quetiapin und Placebo nicht signifikant unterschiedlich.

Bezüglich unerwünschter Wirkungen kam es unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo häufiger zu Somnolenz, Mundtrockenheit, Sedierung und Schwindel. Gegenüber Paroxetin war die Gewichtszunahme höher unter Quetiapin. Die Switch-Rate war geringer als unter Paroxetin und Placebo.

Auch in der Studie von Suppes et al. 2010 war Quetiapin 300 mg/d signifikant antidepressiv wirksamer als Placebo. Dies wurde für beide Subgruppen von Patienten (Bipolar I und Bipolar II Störung) gezeigt. Die „Number needed to treat" (NNT) für Response (Veränderung MADRS score ≥ 50 % gegenüber Baseline) lag nach 8 Wochen für Quetiapin 300 mg/d bei 4, das heißt, 4 Patienten müssten mit Quetiapin anstatt Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Response zu erhalten. Die entsprechenden Werte für Remission (MADRS score ≤ 12) lagen bei 7.
Es gab häufiger unerwünschte Wirkungen unter Quetiapin (vor allem zu mehr Somnolenz, Mundtrockenheit und Sedierung), was auch häufiger zu Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Wirkungen führte. Switches zu einer Manie waren numerisch geringer unter Quetiapin.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die EMBOLDEN-Studien und auch die Studie von Suppes et al. 2010 wurden vom Hersteller des Quetiapin-Präparats AstraZeneca finanziert. In der Publikation zu EMBOLDEN I waren vier der Co-Autoren Firmenangestellte, in der der EMBOLDEN II Studie fünf. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist bei beiden Publikationen vorhanden. In der Publikation von Suppes et al. 2010 waren alle fünf Co-Autoren Firmenangestellte, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression28 Quetiapin sollte als Monotherapie zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Mögliche Arzneimittelnebenwirkungen wie Sedierung, extrapyramidale Nebenwirkungen und Gewichtszunahme müssen berücksichtigt werden.	**B**

©DGBS und DGPPN 2012

5.3.1.4.4 Weiteres: Carbamazepin und Free and Easy Wanderer Plus (FEWP)

Wie bereits im Subkapitel Behandlung der Manie (Verweis) erwähnt, gehört das Rezept Xiaoyaosan (Free and Easy Wanderer Plus (FEWP, dt.: Pulver des heiteren Umherwanderns) laut der International Society for Chinese Medicine (SMS, Societas medicinae sinensis) zu den häufigsten in Deutschland verwendeten Rezepten, da es in Modifikationen für eine Reihe häufiger Beschwerdebilder verwendet wird: Prämenstruelles Syndrom (PMS), Dysmenorrhoe, Spannungszustände, Reizdarmsyndrom, depressive Verstimmung.

Laut der International Society for Chinese Medicine, SMS, Societas medicinae sinensis) sind in der Mixtur folgende Inhaltsstoffe enthalten: Bupleuri radix (Chaihu) 9 g, Angelicae sinensis radix (Danggui) 9 g, Paeoniae radix lactiflora (Baishao) 9 g, Atractylodis macrocephalae rhizoma (Baizhu) 6 g, Poria (Fuling) 6 g, Glycyrrhizae radix (Gancao) 3 g, Zingiberis rhizoma (Ganjiang) 3 g, Menthae herba (Bohe) 3 g.

Eingeschlossene Studien:
Eine randomisierte, doppelt verblindete 3-armige Studie wurde eingeschlossen (Zhang et al. 2007), in welcher die *Kombination* von Carbamazepin mit Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) gegenüber einer Monotherapie mit Carbamazepin und gegenüber Placebo untersucht wurde.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	SIGN
Zhang et al. 2007 (#1567)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode (Patienten mit Manie und gemischter Episode siehe entsprechendes Subkapitel) stationär	12 Wo	Carbamazepin + FEWP Carbamazepin: initial 300 mg/d; ggf. Aufdosierung auf 800 mg/d FEWP: 36 g/d N= 50 (46 in Auswertung)	Carbamazepin (IR) initial 300mg/d; ggf. Aufdosierung auf 800 mg/d N= 49 (47 in der Auswertung)	Placebo N= 25 (23 in Auswertung)	Nicht explizit getrennt	1+

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Die *Kombination* von Carbamazepin mit FEWP war Endpunkt Response signifikant wirksamer als die Monotherapie mit Carbamazepin (85 % vs. 64 %), in der Veränderung der Punktwerte im HAMD und MADRS war die Kombination numerisch besser, der Unterschied erreichte jedoch nicht statistische Signifikanz.
Die Rate der Studienabbrüche aufgrund fehlender Wirksamkeit oder Symptomverschlechterung war vergleichbar unter der Kombination und der Carbamazepin-Monotherapie.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie war nicht herstellerfinanziert (sondern durch das Stanley Medical Research Institute). Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

©DGBS und DGPPN 2012

Zusammenfassung:
Die Kombination der chinesischen Mixtur Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) mit Carbamazepin war im Endpunkt Response signifikant wirksamer als eine Carbamazepin-Monotherapie, die Studienabbruchraten waren vergleichbar.

Entscheidung Konsensuskonferenz:
Da (1) die Informationen zu der untersuchten chinesischen Mixtur trotz offizieller Anfragen bei der International Society for Chinese Medicine (SMS, Societas medicinae sinensis) nicht als ausreichend zu bewerten sind, die Zusammensetzung nachvollziehen zu können und mögliche unerwünschte Wirkungen einschätzen zu können, da (2) die Mixtur in der Regelversorgung in Deutschland nicht einfach zu beschaffen ist und (3) auf Grund der spärlichen Datenlage (nur eine Studie eingeschlossen, wenn auch mit einem nur moderaten Risiko für Bias (SIGN 1+) wurde entschieden, weder Statement noch Empfehlung zu formulieren. Weitere Studien und eine solidere öffentlich erhältliche Information sind erforderlich.

5.3.2 Psychotherapie

5.3.2.1 Hintergrund

Wie bereits im Subkapitel 5.1.2 dargestellt suchen bipolare Patienten vor allem im Rahmen einer akuten depressiven Phase um psychotherapeutische Hilfe nach. Eine effiziente Psychotherapie sollte dabei phasenübergreifend gestaltet werden, sprich fokussiert je nach Zustand der Betroffenen eher auf aktuelle affektive und assoziierte Symptome und deren Bewältigung oder eher auf die rezidivprophylaktische Aspekte.

5.3.2.2 Einfache Psychoedukation/ausführliche und interaktive Psychoedukation

Obwohl im stationären Alltag psychoedukative Maßnahmen oft bereits zum Einsatz kommen, wenn die Patienten durchaus noch symptomatisch sind, ist von der Evidenzlage her unklar, was in diesem Stadium bei bipolaren Patienten erreicht werden kann. In die Studien zur Psychoedukation wurden aufgrund der Zielsetzung einer Rezidivprophylaxe nur remittierte Patienten eingeschlossen oder entsprechende Angaben zur aktuellen, eventuell subsyndromalen Symptomatik nicht im Detail berichtet. Das primäre Outcome-Kriterium war nie die Behandlung und Remission akuter Depressionen, so dass keine Informationen vorliegen, um entsprechende Schlussfolgerungen über die Effekte auf depressive Symptome und Episoden zu ziehen und daraus Empfehlungen abzuleiten.

5.3.2.3 Kognitive Verhaltenstherapie

Eingeschlossene Studien:
Etliche Studien zur Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) untersuchten, ob zusätzlich zur Rezidivprophylaxe auch Veränderungen in der akuten subsyndromalen depressiven Symptomatik erzielt werden, was im Allgemeinen entweder in Selbstbeurteilungen und/oder Fremdbeurteilungen auch aufgezeigt werden konnte (z. B. Ball et al. 2006a; Lam et al. 2003). Jedoch nur in einer randomisierten kontrollierten Studie (Miklowitz et al. 2007b) mit ausreichend hoher Qualität war das primäre Ziel die Behandlung depressiver Episoden bei Patienten mit einer Bipolaren Störung. Diese Studie wurde im Kontext des Systematic Treatment Enhancement Programs for Bipolar Disorder (STEP-BD, www.nimh.nih.gov/trials/practical/step-bd/index.shtml) durchgeführt. Hier wurden die Patienten randomisiert einer intensiven Psychotherapie (familienfokussierter Therapie, FFT; kognitiver Verhaltenstherapie, KVT; oder interpersoneller und sozialer Rhythmustherapie, IPSRT) oder der Kontrollbedingung einer kurzen Psychoedukation zugeteilt. Die Blockrandomisierung berücksichtigte auch die Randomisierung bezüglich der Pharmakotherapie (wobei ein Teil der Patienten nicht am Pharmakotherapieteil der Studie teilnahm).

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Miklowitz et al. 2007b (#1557)	Randomisiert, kontrolliert, nicht verblindet	Bipolare Störung (I oder II), ggw. depressive Episode (keine gemischte Episode, keine Depression NOS) Bei einem Teil bereits bestehende Behandlung mit Stimmungsstabilisierer*	12 Monate	bei einem Teil Pharmakotherapie** + Intensive Psychotherapie (FFT, KVT oder IPSRT) N=163 (FFT n=26, IPSRT n=62, KVT n=75)	bei einem Teil Pharmakotherapie** +Kurze Psychoedu-kation N=130	Zeit bis zur Genesung, gesamte Zeitdauer der Genesung innerhalb eines Jahres	1-
Miklowitz et al. 2007a (#2176)			*9 Monate*	*N=84* *(FFT n=13, IPSRT n=33, KVT n=38)*	*N=68*		

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.
*Lithium, Valproat oder Carbamazepin, ab 2004 auch antimanische atypische Neuroleptika
**Lithium, Valproat oder Carbamazepin, ab 2004 auch antimanische atypische Neuroleptika plus zusätzlich Antidepressiva (Bupropion oder Paroxetin) oder Placebo

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Nach 12 Monaten zeigten Patienten mit intensiver Psychotherapie signifikant höhere Recovery-Raten im Vergleich zur Kontrollgruppe (64 % vs. 52 %). In der KVT-Gruppe waren dies 45/75 (60 % vs. 52 %, hazard ratio 1,34). Zudem wurden mehr Patienten der KVT-Gruppe nach einem Jahr als „gesund“ bewertet im Vergleich zur Kontrollgruppe (odds ratio 1,55).

In einer Subgruppe derselben Stichprobe (Miklowitz et al. 2007a, n=84 mit intensiver Psychotherapie, davon n=38 mit KVT, n=68 mit kurzer psychoedukativer Intervention (Kontrollgruppe)) wurde die Wirksamkeit der intensiven psychotherapeutischen Behandlung auf das Funktionsniveau der Patienten im Vergleich zu einer kurzen psychoedukativen Intervention untersucht. Patienten mit einer intensiven Psychotherapie zeigten nach 9 Monaten insgesamt ein signifikant höheres Funktionsniveau als die Kontrollgruppe. Es wurde aber nicht getestet, ob sich die Therapieformen signifikant unterscheiden, Die Veränderungen der Werte waren im Gegensatz zur Kontrollgruppe in der KVT-Gruppe kaum größer (-1,05, SD=4,77 vs. -0,94, SD=3,5; Effektstärke berechnet d = -0.03).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde durch das National Institute of Mental Health (NIMH) der U.S.A. und die National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression (NARSAD) finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Zusammenfassung:
Die Patienten, die KVT erhielten, wiesen eine höhere Recovery-Rate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf. Post-hoc Analysen zum Unterschied auf die Remissionsraten zwischen den drei Therapieformen zeigten keine Signifikanz.

©DGBS und DGPPN 2012

5.3.2.4 Familienfokussierte Therapie

Eingeschlossene Studien:
Zwar zeigten auch Miklowitz et al. 2003 positive Effekte auf subsyndromale depressive Symptome, aber wie zuvor bei der kognitiver Verhaltenstherapie wurde nur in der bereits oben genannten randomisierten kontrollierten Studie von Miklowitz et al. 2007b mit ausreichend hoher Qualität der Einfluss einer familienfokussierten psychotherapeutischen Behandlung auf die akute depressive Episode bei Patienten mit einer Bipolaren Störung untersucht.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Miklowitz et al. 2007b (#1557)	Randomisiert, kontrolliert, nicht verblindet	Bipolare Störung (I oder II), ggw. depressive Episode (keine gemischte Episode, keine Depression NOS) Bei einem Teil bereits bestehende Behandlung mit Stimmungsstabilisierer*	12 Monate	bei einem Teil Pharmakotherapie** + Intensive Psychotherapie (FFT, KVT oder IPSRT) N=163 (FFT n=26, IPSRT n=62, KVT n=75)	bei einem Teil Pharmakotherapie** +Kurze Psychoedukation N=130	Zeit bis zur Genesung, gesamte Zeitdauer der Genesung innerhalb eines Jahres	1-
Miklowitz et al. 2007a (#2176)			*9 Monate*	*N=84* *(FFT n=13, IPSRT n=33, KVT n=38)*	*N=68*		

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.
*Lithium, Valproat oder Carbamazepin, ab 2004 auch antimanische atypische Neuroleptika
**Lithium, Valproat oder Carbamazepin, ab 2004 auch antimanische atypische Neuroleptika plus zusätzlich Antidepressiva (Bupropion oder Paroxetin) oder Placebo

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Wie bereits oben dargestellt zeigten nach 12 Monaten Patienten mit intensiver Psychotherapie signifikant höhere Recovery-Raten im Vergleich zur Kontrollgruppe (64 % vs. 52 %). In der FFT-Gruppe waren dies 20/26 (77 % vs. 52 %, hazard ratio 1,87). Zudem wurden mehr Patienten der FFT-Gruppe nach einem Jahr als „gesund“ bewertet im Vergleich zur Kontrollgruppe (odds ratio 1,60).

Wie ebenfalls bereits dargestellt zeigten Patienten mit einer intensiven Psychotherapie nach 9 Monaten insgesamt ein signifikant höheres Funktionsniveau als die Kontrollgruppe, die Veränderungen der Werte waren im Gegensatz zur Kontrollgruppe in der FFT-Gruppe (n = 13) größer (Miklowitz et al. 2007a, -3,17, SD=3,06 vs. -0,94, SD=3,5, Effektstärke berechnet d = -0.65).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde durch das National Institute of Mental Health (NIMH) der U.S.A. und die National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression (NARSAD) finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

©DGBS und DGPPN 2012

Zusammenfassung:
Die Patienten, die eine familienfokussierte Psychotherapie erhielten, wiesen eine höhere Recovery-Rate auf im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Post-hoc Analysen zum Unterschied im Effekt zwischen den drei Therapieformen auf die Remissionsraten zeigten keine Signifikanz.

5.3.2.5 Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie (IPSRT)

Eingeschlossene Studien:
Nur in der bereits oben genannten randomisierten kontrollierten Studie von Miklowitz et al. 2007b wurde mit ausreichend hoher Qualität wurde der Einfluss einer IPSRT auf die akute depressive Episode bei Patienten mit einer Bipolaren Störung untersucht.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Miklowitz et al. 2007b (#1557)	Randomisiert, kontrolliert, nicht verblindet	Bipolare Störung (I oder II), ggw. depressive Episode (keine gemischte Episode, keine Depression NOS) Bei einem Teil bereits bestehende Behandlung mit Stimmungsstabilisierer*	12 Monate	bei einem Teil Pharmakotherapie** + Intensive Psychotherapie (FFT, KVT oder IPSRT) N=163 (FFT n=26, IPSRT n=62, KVT n=75)	bei einem Teil Pharmakotherapie** +Kurze Psychoedu-kation N=130	Zeit bis zur Genesung, gesamte Zeitdauer der Genesung innerhalb eines Jahres	1-
Miklowitz et al. 2007a (#2176)			*9 Monate*	*N=84* *(FFT n=13, IPSRT n=33, KVT n=38)*	*N=68*		

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.
*Lithium, Valproat oder Carbamazepin, ab 2004 auch antimanische atypische Neuroleptika
**Lithium, Valproat oder Carbamazepin, ab 2004 auch antimanische atypische Neuroleptika plus zusätzlich Antidepressiva (Bupropion oder Paroxetin) oder Placebo

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse
Wie bereits oben dargestellt zeigten nach 12 Monaten Patienten mit intensiver Psychotherapie signifikant höhere Recovery-Raten im Vergleich zur Kontrollgruppe (64 % vs. 52 %). In der IPSRT-Gruppe waren dies 40/62 (65 % vs. 52 %, hazard ratio 1,48). Zudem wurden mehr Patienten der IPSRT-Gruppe nach einem Jahr als „gesund“ bewertet im Vergleich zur Kontrollgruppe (odds ratio 1,61).

Wie ebenfalls bereits dargestellt zeigte Patienten mit einer intensiven Psychotherapie nach 9 Monaten insgesamt ein signifikant höheres Funktionsniveau als die Kontrollgruppe, die Veränderungen der Werte waren im Gegensatz zur Kontrollgruppe in der IPSRT-Gruppe etwas größer (Miklowitz et al. 2007a, -1,63, SD=4,35 vs. -0,94, SD=3,5, Effektstärke berechnet d= -0.18).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde durch das National Institute of Mental Health (NIMH) der U.S.A. und die National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression (NARSAD) finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

©DGBS und DGPPN 2012

Zusammenfassende Beurteilung der Evidenz:
Die Patienten, die IPSRT erhielten, wiesen eine höhere Recovery-Rate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf. Post-hoc Analysen zum Unterschied in den Remissionraten zwischen den drei Therapieformen zeigten keine Signifikanz.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität und eines weiteren Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur eine Studie insgesamt, die zudem mit einem eher hohen Risiko für Bias behaftet war (SIGN 1-); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Konsensusprozess erfolgte ein Upgrade auf B. Begründet wurde dieses mit der teilweisen Übertragbarkeit der Evidenzlage der Wirksamkeit von KVT und IPSRT bei der unipolaren Depression, der klinische Relevanz depressiver Symptome inklusive ihrer schwierigen medikamentösen Behandlung und der Patientenpräferenz für eine psychotherapeutische Behandlung.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression29 Zur Behandlung akuter depressiver Episoden im Rahmen einer Bipolaren Störung sollte eine Psychotherapie angeboten werden. Empirische Belege liegen für die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT), die Familien-fokussierte Behandlung (FFT) und die Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie (IPSRT) vor.	**B**

5.3.2.6 Verfahren: Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie und Psychoanalyse

Zu anderen psychotherapeutischen Verfahren wie z. B. tiefenpsychologisch fundierten Therapie oder Psychoanalyse wurden keine den hier gesetzten methodischen Anforderungen entsprechenden empirischen Studien gefunden, die systematisch die Wirksamkeit im Hinblick auf bipolar depressive Episoden untersuchten. Aus diesem Grund kann derzeit keine spezifischen Empfehlungen im Hinblick auf den Einsatz dieser Verfahren bei dieser Patientenpopulation formuliert werden. Siehe hierzu nochmals Ausführungen im Kapitel Grundsätzliches zur Behandlung und Behandlungsoptionen.

5.3.3 Nicht-medikamentöse somatische Verfahren

5.3.3.2 Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Eingeschlossene Studien:
Zur Bewertung der Evidenzlage konnte nur eine Studie herangezogen werden (Ciapparelli et al. 2001). Die Studie war jedoch nicht für einen Wirksamkeitsnachweis einer EKT bei bipolarer Depression, sondern für einen Vergleich der Wirksamkeit der EKT bei affektivem Mischzustand und bipolarer Depression konzipiert worden. Daher wurde nur das Ergebnis des vorher/nachher-Vergleichs genutzt.

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Ciapparelli et al. 2001 (#3040)	nicht randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw.. depressive Episode Non-Response auf Pharma-kotherapie*	Bis Zeitpunkt letzte EKT	EKT 2x wöchentlich N=23 (bipolare Depression)	Nicht relevant.	Nicht explizit getrennt	2-

*persistierende depressive Symptome trotz 2 Behandlungsversuchen über mindestens 8 Wochen mit einmal Stimmungsstabilisierer + trizyklischem AD und einmal +SSRI und trizyklischem AD

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Die gute Wirksamkeit der EKT bei der Behandlung der bipolaren Depression konnte an 23 Patienten, die nicht auf eine Pharmakotherapie respondierten, belegt werden. Die depressive Symptomatik war zum Endpunkt signifikant geringer als zu Baseline. Insgesamt respondierten 52 % der Patienten, gemessen mittels einer 50 %-igen Reduktion des MADRS-Wertes. Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe sind Aussagen zur Kausalität der Verbesserung der Symptomatik nur eingeschränkt möglich.

Es finden sich keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde durch das Mental Health Projekt des Instituto Superiore di Sanita und das Ministero dell Universita e della Ricerca Scientifica e Tecnologica Italiens unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangsniveau: gering. Zusätzlich Probleme bezüglich Direktheit (Einschätzung des Einflusses der Begleitmedikation, die zudem nicht mehr dem heute üblichen Standard entspricht); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Konsensusprozess wurde der empfohlene Empfehlungsgrad für die Gesamtheit der Patienten mit schwerer depressiver Episode bestätigt. Für die Behandlung von Patienten mit therapieresistenter schwerer depressiver Episode wurde ein Upgrade auf B beschlossen, da indirekte Evidenz aus der Behandlung unipolar depressiver Patienten vorliegt. Der Wirksamkeitsnachweis einer EKT für unipolare Depressionen ist vielfach und bestens durch randomisierte kontrollierte und verblindete Studien sowie durch Metaanalysen belegt. Die Studie von Bailine et al. (Bailine et al. 2009) fand keinen Unterschied in der Behandelbarkeit uni- und bipolarer Depressionen mit einer EKT. Auch im Rahmen akut lebensbedrohlicher Situationen wurde ein Upgrade auf B beschlossen.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression30 Elektrokonvulsiontherapie (EKT) kann zur Behandlung schwerer depressiven Episoden im Rahmen einer Bipolaren Störung durchgeführt werden. Limitierende Faktoren: Diese Empfehlung basiert nicht auf Placebo-kontrollierten Studienergebnissen. Häufige Nebenwirkungen sind mögliche Kopfschmerzen und vorübergehende kognitive Beeinträchtigungen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind die Risiken der Narkose.	**0**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression31 Elektrokonvulsiontherapie (EKT) sollte zur Behandlung schwerer therapieresistenter depressiver Episoden im Rahmen einer Bipolaren Störung durchgeführt werden. Limitierende Faktoren: Diese Empfehlung basiert nicht auf Placebo-kontrollierten Studienergebnissen. Häufige Nebenwirkungen sind mögliche Kopfschmerzen und vorübergehende kognitive Beeinträchtigungen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind die Risiken der Narkose.	**B**

Zum Einsatz von EKT bei akut lebensbedrohlichen Situationen:
Akut lebensbedrohliche Episoden einer Bipolaren Störung sind dadurch gekennzeichnet, dass beispielsweise akute Suizidalität auch im Rahmen einer beschützten Station kaum beherrscht werden kann. Einer akuten Gefährdung muss in diesem Rahmen manchmal auch durch längerfristige mechanische Beschränkung (Fixierung) entgegengewirkt werden. Eine weitere typische Akutgefährdung kann durch Nahrungsverweigerung entstehen, die eine Sondenernährung über eine Nasensonde oder eine perkutane endoskopisch angelegte Gastrostomie (PEG) erforderlich macht.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression32 Elektrokonvulsiontherapie (EKT) sollte zur Behandlung lebensbedrohlicher depressiver Episoden im Rahmen einer Bipolaren Störung (z. B. mit Nahrungsverweigerung oder bei akuter Suizidalität) durchgeführt werden, die auch im stationären Setting nicht anders beherrschbar sind. Limitierende Faktoren: Häufige Nebenwirkungen sind mögliche Kopfschmerzen und vorübergehende kognitive Beeinträchtigungen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind die Risiken der Narkose.	**KKP**

Siehe Empfehlung **Therapie-Manie31** für den Hinweis dass ein gemeinsamer Konsens zwischen Patient, Therapeut und wenn möglich und gewünscht, den Angehörigen für die Behandlung anzustreben ist.

©DGBS und DGPPN 2012

5.3.3.3 Neuere Hirnstimulationsverfahren

5.3.3.3.1 Repetitive Transkranielle Magnetstimuation (rTMS)

Eingeschlossene Studien:
Zur Bewertung der Evidenzlage konnten zwei Studien herangezogen werden (Nahas et al. 2003, Dell'Osso et al. 2009). In einer randomisierten kontrollierten Studie (Nahas et al. 2003) wurden 23 Patienten mit akuter bipolarer Depression bzw. gemischter Episode mit einer rTMS des linken präfrontalen Kortex (DLPFC, 5 Hz, 110 % MS-Intensität) im Vergleich zu Sham (Placebo-rTMS) behandelt. Eine nicht vergleichende klinische Studie (Dell'Osso et al. 2009) untersuchte Patienten mit therapieresistenter (2-3 vorhergehende Medikamente) Depression, die rTMS als add-on Behandlung (15 Tage, 1 Hz, 110 % MS-Intensität, Stimulationsort in Brodmann Area 46 mittels Neuronavigation bestimmt) erhielten.

RCT:

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Nahas et al. 2003 (#650)	Randomisiert, einfach verblindet (Patient), Rater verblindet	Bipolare Störung (1 oder II), ggw. depressive oder gemischte Episode Teilweise bestehende Pharmako-therapie* ambulant	2 Wo	rTMS links präfrontal 2 Wo jeden Werktag N =11	Sham links präfrontal 2 Wo jeden Werktag N =12	Prozentuale Veränderung der Symptomschwere Depression im Vergleich zu Baseline (HRSD)	1+

*Carbamazepin und Valproat (in Mono- oder Kombinationstherapie) mit stabiler Dosierung seit mind. 2 Wo erlaubt, andere Medikation ausgeschlichen oder Patienten ausgeschlossen

Nicht vergleichende klinische Studie:

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Dell'Osso et al. 2009 (#3072)	nicht kontrolliert, einfach verblindet (Patient)	Bipolare Störung (1 oder II), ggw. depressive Episode* ambulant	3 Wo	Niederfrequente TMS N=11	-	Veränderung der Symptomschwere Depression im Vergleich zu Baseline (HAMD und MADRS)	2-

*bestehend seit mind. 6 Wochen mit Non-Response auf mind. einen aber nicht mehr als drei adäquate Behandlungsversuche mit Antidepressiva in der aktuellen Episode (je in adäquater Dosierung über mind. 6 Wochen)

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
In der Studie von Nahas et al. 2003 zeigte sich zwischen den Patienten, die rTMS erhielten, und den Patienten, die Sham zugeordnet waren, kein signifikanter Unterschied in primären (prozentuale Besserung im HAM-D und Response) und sekundären (YMRS, HAMA, BDI, GAF) Zielkriterien. Die Integrität der Verblindung wurde getestet und war gewahrt.

©DGBS und DGPPN 2012

Zu unerwünschten Wirkungen ist zu sagen, dass keine kognitiven Einschränkungen als Beschwerden berichtet wurden und es keine Studienabbrüche gab.

In der Studie von Dell'Osso et al. 2009 ergab sich in den primären (MADRS und HAM-D) und sekundären (CGI) Zielkriterien ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten zu Baseline und zum Endpunkt: bei 6 Patienten wurde eine Response und bei 4 Patienten eine Remission ≤ 8 HAM-D erreicht, ohne dass ein Switch zu Manie/Hypomanie beobachtet wurde.
In beiden Studien wurden unterschiedliche Stimulationsprotokolle eingesetzt, die wiederum nicht den Protokollen entsprechen, für die bei unipolaren Depressionen die beste Wirksamkeit gefunden wurde (Padberg and George 2009).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Nahas et al. 2003 wurde hauptsächlich von der Stanley Foundation finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden. Die Studie von Dell'Osso et al. 2009 wurde zum Teil durch eine europäische Förderung finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangsniveau: hoch; Abzug eines Punktes wegen Problemen bezüglich der Direktheit (Stimulationsprotokolle entsprechen nicht mehr dem State of the Art) und eines weiteren Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur eine vergleichende Studie); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Rahmen des Konsensusprozesses wurde entschieden, dass trotz der unter dem vorherigen Punkt erwähnten Einschränkungen und der geringen Fallzahl in der einzigen vergleichenden Studie eine Empfehlung formuliert werden soll, da die aktuellen Multicenter-Studien bei unipolaren Depressionen (O'Reardon et al. 2007; George et al. 2010), die Ergebnisse kritischer Metaanalysen (Referenzen) sowie die geringe Nebenwirkungsrate und die hohe Sicherheit der Methode (Rossi et al. 2009) auch die Anwendung bei bipolarer Depression unterstützen.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression33 Bei depressiven Episoden im Rahmen einer Bipolaren Störung ist die Datenlage zur repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) unzureichend.	**Statement**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression34 Unter Berücksichtigung neuerer Studien bei unipolaren Depressionen kann eine hochfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) bei depressiven Episoden im Rahmen einer Bipolaren Störung in Betracht gezogen werden.	**0**

5.3.3.3.2 VNS

Eingeschlossene Studien:
Zur Bewertung der Evidenzlage konnten zwei Publikationen genutzt werden, welche zum Teil Daten einer randomisierten, kontrollierten Studie beinhalten, die unipolar depressive und bipolar depressive Patienten eingeschlossen hatte, die mit VNS oder Sham (Placebo-VNS) zusätzlich zu TAU behandelt wurden. In der Publikation der 10-Wochen-Ergebnisse (Akutstudie, Rush et al. 2005b) wurde leider nur eine Responserate von 2/23 bipolaren Patienten angegeben, ohne eine Zuordnung zu den Gruppen (VNS+TAU vs. Sham+TAU) mit anzugeben. In der Publikation Rush et

©DGBS und DGPPN 2012

al. 2005c wurden die Ergebnisse der naturalistischen Weiterbehandlung (VNS-Gruppe: weitere 9 Monate VNS, Sham-Gruppe: 12 Monate VNS) nicht separat für die bipolaren Patienten berichtet.
In der ersten hier genutzten Publikation wurden die 24-Monats-Daten der Studie berichtet (Nierenberg et al. 2008b), allerdings sind für bipolare Patienten nur Daten aus dem Arm VNS+TAU nutzbar. In der zweiten hier genutzten Publikation (George et al. 2005b) wurden die Daten des VNS+TAU-Arms der beschriebenen Studie mit den Daten einer parallel durchgeführten Beobachtungsstudie mit vergleichbaren Patienten unter TAU verglichen.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme	Hauptziel-kriterium	SIGN
Nierenberg et al. 2008b (#2212)	doppelt verblindet 10 Wochen, dann weiter offen,	Bipolare Störung (I oder II), ggw. depressive Episode*	24 Monate	VNS+TAU N=25	Unterschied in Responserate (HAMD)	2-
George et al. 2005b (#3112)	VNS+TAU: doppelt verblindet 10 Wochen, dann weiter offen, TAU: Beobachtungsstudie	Bipolare Störung (I oder II), ggw. depressive Episode*	12 Monate	VNS+TAU N=20 TAU N=15	Unterschied in Responserate (IDS-SR**)	2-

*therapieresistente Depression
**für die Studie, aus der der VNS+TAU-Arm stammt (Rush et al. 2005b) war die Responserate im HAMD primäres Zielkriterium

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Bei Nierenberg et al. 2008b fand sich nach 24 Monaten in der Gesamtgruppe eine Responserate von 44/205 im IDS-SR_{30} (unipolar 36, bipolar 8) und im HAM-D_{24} eine Responserate von 52/205 (unipolar 46, bipolar 6). Somit wurde hier eine Responserate von 8/205 bzw. 6/205 berichtet (4 % bzw. 3 %).

In der Analyse von George et al. 2005b fand sich nach 12 Monaten eine Responserate von 22 % unter VNS+TAU für den IDS-SR_{30} (39 von 180 Patienten). Im Vergleich uni- und bipolarer Patienten respondierten 21 % der unipolaren Patienten (34 von 163) und 29 % (5 von 17) der bipolar Erkrankten. Die Gesamtresponserate im HAM-D_{24}-Score betrug für VNS und TAU 30 %, für unipolare depressive Patienten ebenfalls 30 % und für bipolare Patienten 29 %. Im Vergleich dazu ergaben sich in der TAU-Gruppe aus der Beobachtungsstudie eine Responserate von 12 % insgesamt, bei unipolarer Depression ebenfalls 12 % und für bipolare Erkrankungen 7 %. Im HAM-D respondierten 13 % der Gesamtgruppe, 12 % der Patienten mit unipolaren Depressionen und 15 % mit bipolaren Depressionen. Die Unterschiede zwischen unipolaren und bipolaren Patienten waren dementsprechend nicht signifikant.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Analyse von Nierenberg et al. 2008b wurde wie die Gesamtstudie von Cyberonics, dem Hersteller des VNS-Geräts finanziell unterstützt. Ein Co-Autor war Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden. Die Analyse von George et al. 2005b wurde ebenfalls wie die Gesamtstudie, aus der die Daten für den VNS+TAU-Arm stammen, von Cyberonics, dem Hersteller des VNS-Geräts finanziell unterstützt. Mindestens ein Co-Autor war Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

©DGBS und DGPPN 2012

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangsniveau: gering; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Rahmen des Konsensusprozesses wurde entschieden, nur ein Statement und keine Empfehlung zu formulieren. Zusätzlich zu den oben erläuterten Schwächen im Design beider Analysen war die klinische Relevanz der klinischen Besserung unter VNS aus zwei Gründen nicht einzuschätzen da: erstens im Laufe der Monate nicht nur die Stimulationsparameter sondern auch die Begleitmedikationen verändert wurden, so dass spezifische Effekte der VNS nicht gegenüber Effekten der übrigen Veränderungen in der Behandlung differenziert werden können. Zweitens war die Gruppe bipolarer Patienten erheblich kleiner als die Gruppe unipolarer Patienten, so dass aufgrund eines hohen Beta-Fehlers nicht die Äquivalenz der VNS in beiden Gruppen gezeigt werden konnte.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression35 Die Wirksamkeit der Vagusnervstimulation (VNS) in der Akuttherapie der bipolaren Depression ist nicht belegt.	**Statement**

5.3.3.4 Lichttherapie

Eingeschlossene Studien:
Es konnte nur eine Studie mit 6 Patienten zur Evidenzbewertung der Lichttherapie genutzt werden, die für diese Daten zu Baseline und nach 3 Wochen (davon 1 Woche mit Placebo-LT und 2 Wochen mit 2500 lux) berichtete, der Vergleichsarm der Studie waren gesunde Kontrollen (Krauss et al. 1992).

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme	Hauptziel-kriterium	SIGN
Krauss et al. 1992 (#1815)	Offen, Rater verblindet	Bipolar II Störung, saisonale Depression, ggw. depressiv, unmediziert	3 Wo	Lichttherapie 1. Woche Placebo-LT (300 lux) 2 weitere Wochen LT (2500 lux) N = 6	Nicht explizit getrennt	2-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Krauss et al. 1992 konnten zeigen, dass eine Monotherapie mit 2500 Lux einen Rückgang depressiver Symptome auf einer Selbstbewertungsskala im Vergleich zu einer vorhergehenden Behandlung mit 300 Lux bewirkte. Die unmedizierten Patienten wurden hierbei täglich 4 Stunden einer Beleuchtung ausgesetzt, wobei zunächst eine Woche lang 300 lux und dann 2500 Lux angewandt wurden, sodass der Vergleich aufgrund möglicher Konfundierung durch Ordnungseffekte als schwierig anzusehen ist. Als Hauptkriterium der Wirkung wird ein Verschwinden eines Unterschiedes in depressiven Symptomen der HAM-D- Seasonal Affective Disorders Version (SIGH-SAD) angelegt. Die Exposition über 4 Stunden liegt über den üblichen Standards.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

©DGBS und DGPPN 2012

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde vom National Institute of Mental Health (NIMH) der U.S.A. finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangsniveau: gering; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Obwohl die Evidenzlage bei depressiven Episoden im Rahmen Bipolarer Störungen als sehr gering einzuschätzen war, erschien im Konsensusprozess eine Empfehlungsformulierung als zusätzliche Option sinnvoll, u. a. aufgrund der geringen Nebenwirkungsrate, der guten Akzeptanz durch die Patienten sowie durch die gute Studienlage bei unipolarer Depression.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression36 Trotz spärlicher Evidenz bei der bipolaren Depression kann die Lichttherapie als nebenwirkungsarme Therapieoption mit guter Akzeptanz durch Patienten vor allem bei saisonalen Verläufen *zusätzlich* erwogen werden.	**0**

5.3.3.5 Wachtherapie

5.3.3.5.1 Monotherapie

Eingeschlossene Studien:
In mehreren Studien wurde Wachtherapie (WT) bei nicht-medizierten Patienten mit bipolarer Störung als antidepressive Intervention eingesetzt, wobei der Fokus auf der kurzfristigen Wirkung lag und die Nachhaltigkeit der Effekte nicht untersucht wurde.
Als vergleichende Studien wurden die Studien von Smeraldi et al. 1999 und Benedetti et al. 1999 eingeschlossen.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Smeraldi et al. 1999 (#1831)	Randomisiert, doppelt verblindet für Pharmako-therapie	Bipolar I Störung, ggw. depressive Episode stationär	9 Tage (Follow-up 6 Monate*)	WT + Placebo 3 Schlafentzugs-zyklen (Tag 1, 3, 5) N= 20	WT + Pindolol 3 Schlafentzugs-zyklen (Tag 1, 3, 5) Pindolol: 2,5 mg dreimal täglich N= 20	Nicht explizit getrennt	1++
Benedetti et al. 1999 (#1830)	Nicht randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. depressive Episode stationär	6 Tage (Follow-up 3 Monate)	WT N= 20	Lithium** + WT WT – 3 aufein-anderfolg. Zyklen mit 36 Stunden Wachzeit (Tage 1-6) N= 20	Nicht explizit getrennt	1-

**Patienten mit bestehender Lithiumbehandlung seit mind. 6 Monaten

Die Kontrollbedingungen waren von einigen anderen Studien nicht verwertbar (da nicht relevant, Benedetti et al. 2001b, Benedetti et al. 1996; nur unterschiedliche Dosierungen untersucht (Colombo et al. 2000) oder es lagen Einschränkungen bei der Einschätzbarkeit der

©DGBS und DGPPN 2012

Baselinevergleichbarkeit vor (Benedetti et al. 2001a, Colombo et al. 2000, Barbini et al. 1998)), so dass hier einzelne Studienarme im vorher/nachher-Vergleich berichtet werden.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme	Hauptziel-kriterium	SIGN
Benedetti et al. 2001b (#1820)	Doppelt-verblindet für Kombination mit Placebo, daher hier nicht relevant	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode ohne psychotische Symptome****	1 Wo (Follow-up 2 Monate)	WT +Placebo N=14 (weiterer Arm nicht relevant)	Nicht explizit getrennt	2-
Benedetti et al. 2001a (#1821)	offen	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode ohne psychotische Symptome	6 d (Follow-up 3 Monate)	WT WT mit Schlafphasen-Vorverlagerung) N = 14 Lithium*** +WT (WT mit Schlafphasen-Vorverlagerung) N = 16	Nicht explizit getrennt	2-
Colombo et al. 2000 (#1824)	offen	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode	6 d	Lithium*** +WT +150 lux rotes Licht N=14 WT +150 lux rotes Licht N=19 Lithium*** +WT +2500 lux weißes Licht N=17 WT +2500 lux weißes Licht N=23 Lithium*** +WT +80 lux Umgebungslicht N=15 WT +80 lux Umgebungslicht N=20	Nicht explizit getrennt	2-
Barbini et al. 1998 (#1835)	offen	Bipolare Störung I oder II, ggw. depressive Episode***	2 Wo	WT N=17 mit Bipolar I Störung N=8 mit Bipolar II Störung (restliche Arme nicht relevant)	Nicht explizit getrennt	2-
Benedetti et al. 1996 (#1841)	Doppelt-verblindet für Kombination mit Placebo, daher hier nicht relevant	Bipolare Störung I oder II, ggw. depressive Episode**** stationär	12 d	WT +Placebo N=15 (weiterer Arm nicht relevant)	Nicht explizit getrennt	2-

©DGBS und DGPPN 2012

*im Follow-up nur Patienten mit kompletter Response am Tag 10 (HAMD < 8), die eine weitere Woche bestand, ab Tag 17 Lithiumbehandlung

**Patienten mit bestehender Lithiumbehandlung seit mind. 6 Monaten

***Patienten mit bereits bestehender Lithiumbehandlung wurden damit weiterbehandelt

****unmediziert seit mind. einer Woche vor Studieneinschluss

Alle Studien entstammen einer Arbeitsgruppe.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:

Bei Smeraldi et al. 1999 war die Monotherapie mit WT am Tag 10 signifikant schlechter antidepressiv wirksam gegenüber der Kombinationsbehandlung mit Pindolol, einem 5-HT_{1a}-Autorezeptorblocker. Die Responseraten betrugen 3/20 vs. 15/20. Gegenüber einer WT bei bestehender Lithiumbehandlung (Benedetti et al. 1999) war die Monotherapie mit WT ebenfalls signifikant schlechter antidepressiv wirksam. Die Responseraten betrugen am Tag 10 5/20 vs. 14/20.

Ergebnisse aus den Studien, die für vorher/nachher-Vergleiche genutzt werden konnten:
In der Studie von Benedetti et al. 1996 führte WT zu einer signifikanten Verbesserung der Stimmung (Selbstbeurteilung) im Vergleich zu Baseline in der Gruppe von 15 mit einem Placebomedikament behandelten Patienten. Die Switchrate bei alleiniger WT betrug 20 %.

Eine andere Untersuchung mit WT (Barbini et al. 1998), bei der eine Woche vor Studienbeginn die Antidepressiva abgesetzt wurden, ergab, dass die Stimmung bei Patienten sowohl mit Bipolar I (N=17) als auch bei Bipolar II (N=8) Störung am Tag 7 signifikant gebessert war als zu Baseline.

Auch in der Kombination von WT mit Schlafphasen-Vorverlagerung fand sich bei Benedetti et al. 2001a war die Symptomschwere in der Eigen- und Fremdbeobachtung der mit WT allein behandelten Patientengruppe nach sechs 6 Tagen gebessert, allerdings blieb dieser Effekt nur bei 4 der 14 Patienten nach 3 Wochen aufrechterhalten (Responder ohne Rückfall).

In der Placebo-Gruppe (N=14) einer weiteren Amineptin-Studie von Benedetti et al. 2001b wurde eine Stimmungsverbesserung am Tag 7 beobachtet, wobei das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde und nur ein Patient das Responsekriterium (MADRS < 6) erreichte.

In einer Studie von Colombo et al. 2000 zu kombinierten WT-Effekten unter Lithium und verschiedenen Lichttherapieformen mit 115 Patienten wurde bei keinem der 20 Patienten, die neben der WT nur dem Umgebungslicht (80 lux) ausgesetzt waren, ein Switch in die Manie beobachtet.

Die Rate an unerwünschten Wirkungen unter WT war insgesamt gering, Switches in die Manie wurden selten berichtet.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

©DGBS und DGPPN 2012

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
In allen Publikationen fehlen Hinweise auf die Studienfinanzierung, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt ebenso.

Zusammenfassung:

Insgesamt wurde eine kurzfristige Wirksamkeit von kompletter WT als Monotherapie in der Behandlung einer akuten depressiven Episode bei bipolarer Erkrankung beschrieben. Die tatsächliche Remission bzw. Responserate (MADRS < 6, HAM-D < 8) nach einer Woche mit drei WT-Behandlungen ist allerdings – sofern angegeben – sehr gering. Die Daten zu Rückfallraten im Follow-up sind oft nicht aussagekräftig, u. a. da zusätzliche Behandlungen genutzt wurden.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:

Ausgangsniveau: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitationen der Studienqualität vieler der eingeschlossenen Studien und eines weiteren Punktes wegen Inkonsistenzen bei den Ergebnissen; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:

Im Konsensusprozess wurde diskutiert, dass für die Rückfallrate keine ausreichend vergleichbaren Daten vorlagen. Für das Risiko einer erhöhten Switchrate unter WT bei Depressionen finden sich keine Hinweise. Eine abschließende Bewertung ist jedoch noch nicht möglich. Die Bewertung der Evidenz wird zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass alle unter Evidenzkriterien eingeschlossenen Arbeiten von einer einzigen Arbeitsgruppe stammen. Trotzdem wurde entschieden, eine Empfehlung zu formulieren.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression37 Wachtherapie als Monotherapie kann bei einer akuten depressiven Episode im Rahmen einer Bipolaren Störung durchgeführt werden, wenn kurzfristig eine rasche antidepressive Wirkung angestrebt wird.	**0**

Grundsätzlich führt die WT nicht zu nachhaltigen Akuteffekten, so dass eine zusätzliche Therapie klinisch üblich und indiziert ist. In der Regel wird die WT in Kombination mit einer Pharmakotherapie (z. B. Lithium und andere Moodstabilizer) durchgeführt. Auch für nicht-medikamentöse Ansätze (z. B. Kombination mit Schlafphasenvorverlagerung und mit transkranieller Magnetstimulation) gibt es Hinweise, dass diese Therapieformen zu einer Stabilisierung der WT-Effekte führen können.

Wichtig ist es, sicher zu sein, dass keine gemischte Episode vorliegt, da durch eine Wachtherapie ein Switch in eine Manie oder ein Rapid Cycling getriggert werden könnten.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression38 Es ist wichtig, zwischen depressiver und gemischter Episode möglichst genau zu unterscheiden, da Wachtherapie bei der gemischten Episode kontraindiziert ist.	**KKP**

©DGBS und DGPPN 2012

5.3.3.5.2 Kombination mit bzw. zusätzliche Anwendung von WT zu Pharmakotherapie

Eingeschlossene Studien:

Zur Kombinationstherapie von WT mit Antidepressiva liegen zahlreiche Untersuchungen bei unipolaren Depressionen oder gemischten Gruppen (uni- und bipolar) mit überwiegend positivem Ergebnis vor (Leibenluft and Wehr 1992). Allerdings wurden nur wenige Studien bei bipolaren Patienten durchgeführt.

Als vergleichende Studien konnten für die Evidenzbewertung der *Kombination* die folgenden Studien herangezogen werden:

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Smeraldi et al. 1999 (#1831)	Randomisiert, doppelt verblindet für Pharmako-therapie	Bipolar I Störung, ggw. depressive Episode stationär	9 Tage (Follow-up 6 Monate*)	WT + Pindolol 3 Schlafentzugs-zyklen (Tag 1, 3, 5) Pindolol: 2,5 mg dreimal täglich N= 20	WT + Placebo 3 Schlafentzugs-zyklen (Tag 1, 3, 5) N= 20	Nicht explizit getrennt	1++
Benedetti et al. 1997 (#1840)	Randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. depressive Episode (DSM III-R)***	4 Wo	Fluoxetin + WT 20 mg/d WT (3 Zyklen an Tag 6, 8, 10) N= 5	Fluoxetin 20 mg/d N= 5	Nicht explizit getrennt	1-

*im Follow-up nur Patienten mit kompletter Response am Tag 10 (HAMD < 8), die eine weitere Woche bestand, ab Tag 17 Lithiumbehandlung

**Patienten mit bestehender Lithiumbehandlung seit mind. 6 Monaten

***unmediziert seit mind. einer Woche vor Studieneinschluss

Als vergleichende Studien konnten für die Evidenzbewertung der *zusätzlichen Gabe* die folgenden Studien herangezogen werden:

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Benedetti et al. 1999 (#1830)	Nicht randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. depressive Episode stationär	6 Tage (Follow-up 3 Monate)	Lithium** + WT WT – 3 aufein-anderfolg. Zyklen mit 36 Stunden Wach-zeit (Tage 1-6) N= 20	WT N= 20	Nicht explizit getrennt	1-

**Patienten mit bestehender Lithiumbehandlung seit mind. 6 Monaten

Für einen vorher/nachher-Vergleich konnten einzelne Studienarme folgender Studien zusätzlich berücksichtigt werden:

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme	Hauptziel-kriterium	SIGN
Benedetti et al. 2001a (#1821)	offen	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode ohne psychotische Symptome	6 d (Follow-up 3 Monate)	Lithium* +WT (WT mit Schlafphasen-Vorverlagerung) N = 16 WT WT mit Schlafphasen-Vorverlagerung) N = 14	Nicht explizit getrennt	2-
Colombo et al. 2000 (#1824)	offen	Bipolare Störung, ggw. depressive Episode	6 d	Lithium* +WT +150 lux rotes Licht N=14 WT +150 lux rotes Licht N=19 Lithium* +WT +2500 lux weißes Licht N=17 WT +2500 lux weißes Licht N=23 Lithium* +WT +80 lux Umgebungslicht N=15 WT +80 lux Umgebungslicht N=20	Nicht explizit getrennt	2-

*Patienten mit bereits bestehender Lithiumbehandlung wurden damit weiterbehandelt

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:

Insbesondere die zusätzliche WT zu einer bestehenden Lithiumbehandlung führt zu einem Ansprechen und einer verringerten Rückfallrate über Zeiträume von zwei Wochen bis zu drei Monaten (Benedetti et al. 1999, Benedetti et al. 2001a): Die Symptomausprägung und Responserate waren in der Studie von Benedetti et al. 1999 nach 10 und 17 Tagen bei jeweils 20 Patienten mit Lithium gegenüber Patienten ohne Lithium signifikant gebessert; die Ansprechrate war höher und die Rückfallrate nach drei Monaten betrug bei fortgesetzter Lithiumprophylaxe 1/14 Patienten, wobei jedoch keine Zahlen für die medikationsfreie Gruppe genannt wurden. Benedetti et al. 2001a fanden bei 15 Patienten, dass WT und Schlafphasenvorverlagerung unter Lithium zu einem guten kurzfristigen antidepressiven Effekt nach sechs Tagen führten und die Responserate nach zwei Wochen mit 9/26 über drei Monate stabil blieb.

Bei bipolaren Patienten, die in der Vorgeschichte auf mindestens ein Antidepressivum nicht angesprochen haben, gibt es Hinweise, dass durch eine Kombination von WT und Lichttherapie

©DGBS und DGPPN 2012

sowohl das akute Ansprechen als auch das Rückfallrisiko (unter paralleler Lithiumprophylaxe) verbessert sind (Benedetti et al. 2005).

In der Kombination mit Pindolol (5-HT_{1a}-Autorezeptorblocker) zeigte sich eine erhöhte Ansprechrate auf WT, die sich unter einer nachfolgenden Erhaltungstherapie mit Lithium (über 6 Monate) stabilisieren ließ (Smeraldi et al. 1999): nach WT am 10. Tag war eine deutlicher Reduktion der depressiven Symptomatik in der zusätzlich mit Pindolol behandelten Gruppe sowie eine hohe Responserate von 15/20 gegenüber 3/20 Patienten, die ausschließlich WT erhielten, zu finden. Die Rückfallrate nach sechs Monaten betrug 1/14 in der Gruppe der medizierten.

Eine weitere kontrollierte Studie von Benedetti et al. 1997 mit sehr kleiner Fallzahl (N=10) weißt darauf hin, dass zusätzliche WT das Ansprechen auf eine antidepressive Medikation mit Fluoxetin 20mg in den ersten 14 Tagen erhöht.

Die Rate an unerwünschten Wirkungen unter WT war insgesamt gering, Switches in die Manie wurden selten berichtet.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
In allen Publikationen fehlen Hinweise auf die Studienfinanzierung, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt ebenso.

Zusammenfassung:
Zum kombinierten Einsatz von WT und Pharmakotherapie liegen Evidenzen bei serotonerg wirksamen Substanzen (Lithium, SSRI, Pindolol) vor. Für die Rückfallrate nach 3-6 Monaten liegen keine ausreichenden Daten vor. Für das Risiko einer erhöhten Switchrate bei akuter Depression finden sich keine Hinweise.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangsniveau: Ausgangsniveau: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitationen der Studienqualität vieler der eingeschlossenen Studien und eines weiteren Punktes wegen Inkonsistenzen bei den Ergebnissen; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Die Bewertung der Evidenz wurde dadurch eingeschränkt, dass alle unter Evidenzkriterien eingeschlossenen Arbeiten von einer einzigen Arbeitsgruppe stammen. Trotzdem wurde entschieden, für die Kombinations- bzw. zusätzliche Behandlung ein Upgrade um ein Grad zu formulieren. Dies wurde mit der klinischen Erfahrung mit der WT, der indirekten Evidenz aus der Behandlung der unipolaren Depression, der geringen Rate an unerwünschten Wirkungen und der Patientenpräferenz für diese Methode begründet.
Gründe für Upgrade:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Depression39 Wachtherapie sollte zusätzlich zu einer anderen leitliniengerechten Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn kurzfristig eine rasche antidepressive Wirkung angestrebt wird.	**B**

5.3.4 Unterstützende Therapieverfahren

Hierunter werden, wie im Supkapitel Grundsätzliches zur Behandlung beschrieben Therapieverfahren wie Entspannungs- und Bewegungstherapie sowie Ergo-, Kunst- und Musik-/Tanztherapie verstanden.

©DGBS und DGPPN 2012

Wie bereits zu Beginn des Therapiekapitels beschrieben, beziehen sich die vorhandenen Effizienzstudien häufig auf sogenannte „schwere psychische Erkrankungen“, die u. a. Patienten mit Bipolaren Störungen mit einschließen. Hierzu verweisen wir auf die aktuell in der Fertigstellung befindliche S3-Leitlinie der DGPPN für „Psychosoziale Therapien bei Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen“, welche sich detailliert mit der Evidenz für diese unterstützenden Verfahren beschäftigt haben (S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien 2012).

Untersuchungen zur Wirksamkeit der **Ergotherapie** bei der Behandlung depressiver Episoden im Rahmen einer Bipolaren Störung liegen nicht vor. Allerdings gibt es Ergebnisse aus dem Bereich der unipolaren Depressionen:
In einer randomisierten kontrollierten Studie führte ambulante Ergotherapie zusätzlich zur ambulanten Routinebehandlung dazu, dass die Patienten im Durchschnitt drei Monate früher, häufiger und länger ihre Arbeit wieder aufnehmen konnten. Allerdings konnte durch die zusätzliche Ergotherapie keine schnellere Symptomverbesserung erreicht werden (Schene et al. 2007).

Im stationären Bereich erzielte tägliche Ergotherapie bei Depression im Vergleich zur unspezifischen Beschäftigung eine deutliche Reduktion von Angst, Verstimmung und sozialen Kontaktstörungen (Reuster 2006: Patienten mit unipolar depressiver und mit bipolarer Depression gemischt ohne separate Auswertung für bipolar-depressive Patienten). Berichtet wird außerdem eine hohe subjektive Akzeptanz und damit ein hoher Beitrag zur Patienten- und Angehörigenzufriedenheit (vgl. z. B. Kramer et al. 1996; Ziemann 2002).

Eine Übertragung der Wirksamkeit im Hinblick auf die depressive Symptomatik Bipolarer Störungen kann angenommen werden, sollte aber gezielt untersucht werden.

Für die **Tanztherapie** verhält es sich ähnlich: Koch et al. 2007 konnten in einer empirischen Studie die positive Wirkung eines Tanzes mit spezifischen Bewegungsmustern auf Patienten mit depressiver Verstimmung nachweisen, es befanden sich auch Patienten mit bipolarer Störung unter den Probanden, die sich während der Studie in einer depressiven Phase befanden (Koch, schriftliche Mitteilung 2008).

©DGBS und DGPPN 2012

5.3.5 Übersicht über die Evidenzlage und die konsentierten Empfehlungsgrade zur phasenspezifischen Behandlung der akuten bipolaren Depression

Therapie	Plac*	SIGN	GRADE	Empf-grad	Referenzen
Pharmakotherapie					
Antidepressivum					
In Monotherapie	ja	3x 1+ 2x 1-	gering	0	Cohn et al. 1989, Himmelhoch et al. 1991, Silverstone 2001, Amsterdam and Shults 2008, McElroy et al. 2010
mit Stimmungs-stabilisierer	ja	3x 1+ 2x 1-	moderat		Sachs et al. 2007, Leverich et al. 2006, Young et al. 2000, Bocchetta et al. 1993, Bauer et al. 1999
Mit atypischem Neuroleptikum	ja	1x 1++ 1x 1+	moderat	keine	Tohen et al. 2003, Brown et al. 2006
Monotherapie					
Stimmungsstabilisierer					
Lithium	ja	4x 1-	gering	0	Amsterdam and Shults 2008, Suppes et al. 2008, Van der Loos et al. 2009, Young et al. 2010
Valproat	nein	-	-	0	-
Carbamazepin	ja	1x 1+	gering	0	Zhang et al. 2007
Lamotrigin	ja	1x 1+ 1x 1-	moderat	0	Calabrese et al. 1999, Suppes et al. 2008
Atypisches Neuroleptikum					
Olanzapin	ja	1x 1++	moderat	0	Tohen et al. 2003,
Quetiapin	ja	2x 1++ 1x 1+ 2x 1-	hoch	B	Calabrese et al. 2005, Thase et al. 2006, McElroy et al. 2010, Young et al. 2010, Suppes et al. 2010
Aripiprazol	ja	2x 1-	-	0	Thase et al. 2008 (CN138-096, CN138-146)
Weiteres					
Carbamazepin + FEWP	ja	1x 1+	hoch	keine	Zhang et al. 2007
Psychotherapie					
KVT**	.	1x 1-	gering	B	Miklowitz et al. 2007b
FFT**	.	1x 1-			Miklowitz et al. 2007b
IPSRT**	.	1x 1-			Miklowitz et al. 2007b
Nicht medikamentöse somatische Verfahren					
EKT	nein	1x 2-	gering	0 B	Ciapparelli et al. 2001
rTMS	ja	1x 1+ 1x 2-	gering	State-ment 0	Nahas et al. 2003, Dell'Osso et al. 2009
VNS	nein	2x 2-	gering	State-ment	Nierenberg et al. 2008, George et al. 2005
Lichttherapie	nein	1x 2-	gering	0	Krauss et al. 1992
Wachtherapie (Monotherapie)	n.a.	1x 1++ 1x 1- 5x 2-	gering	0 KKP	Smeraldi et al. 1999, Benedetti et al. 1999, Benedetti et al. 2001b, Benedetti et al. 1996, Colombo et al. 2000, Benedetti et al. 2001a, Barbini et al. 1998
Wachtherapie mit Pharmakoth.	n.a.	1x 1++ 2x 1- 2x 2-	gering	B	Smeraldi et al. 1999, Benedetti et al. 1999, Benedetti et al. 1997, Colombo et al. 2000, Benedetti et al. 2001a
Unterstützende Therapieverfahren					
-					

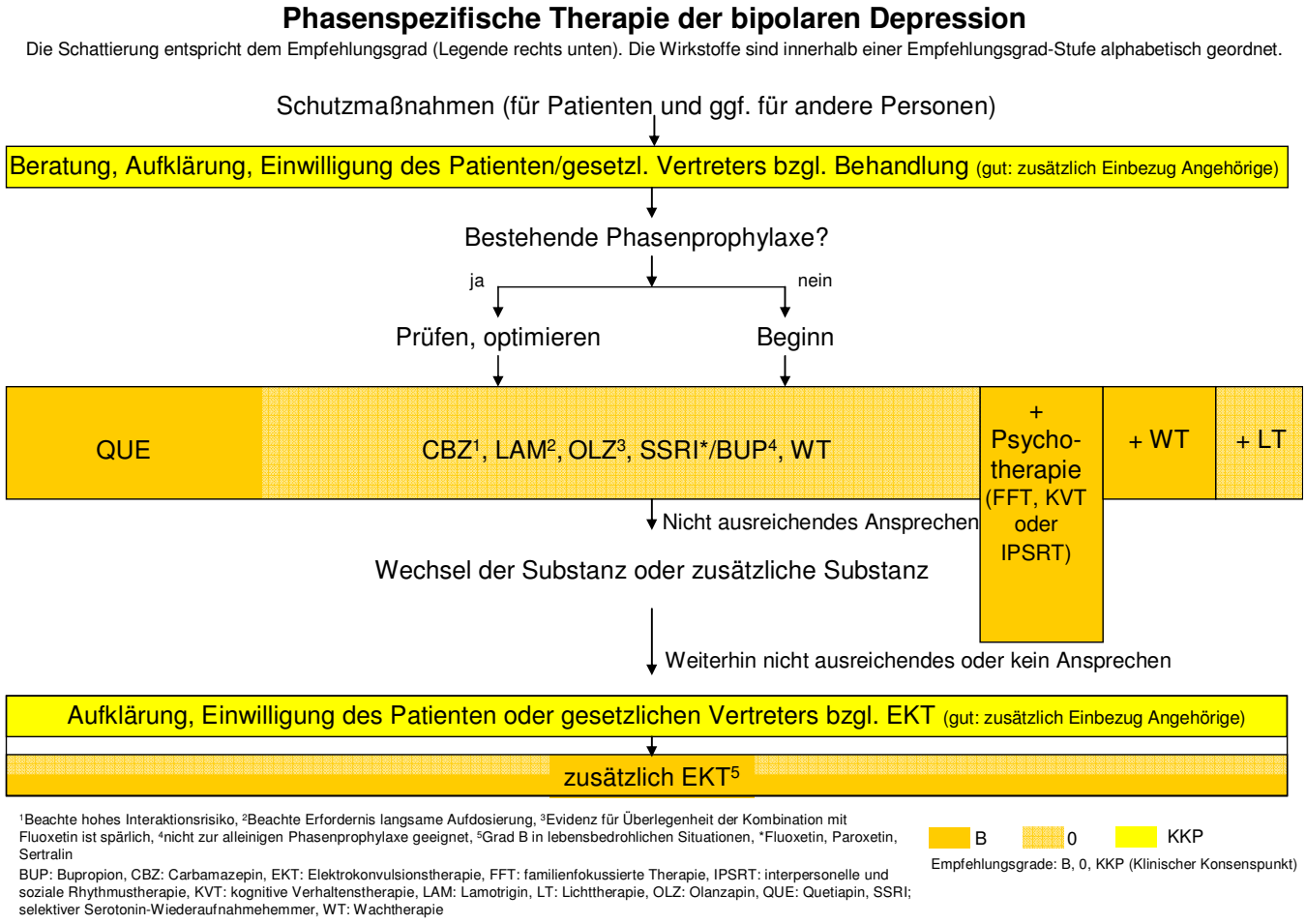
©DGBS und DGPPN 2012

*Placebo-kontrollierte Studien vorhanden?
**zusätzlich zu Pharmakotherapie

5.3.6 Algorithmus

Im Folgenden ist ein Algorithmus abgebildet, der die Empfehlungen zur phasenspezifischen Behandlung der Depression zusammenfasst.

Algorithmus 4: Phasenspezifische Therapie der Depression



©DGBS und DGPPN 2012

5.4 Phasenprophylaxe

5.4.1 Allgemeiner Hintergrund für alle Therapieoptionen

Wenngleich die akuten Krankheitsepisoden bipolar affektiven Erkrankungen (insbesondere Manie und Depression) aufgrund der mit ihnen verbundene Leiden und Beeinträchtigungen vorrangig wahrgenommen werden, sind es Langzeitverlauf und Langzeitbehandlung, die für die Erkrankten entscheidend sind für die Frage, in welchem Ausmaß die Krankheit die Biografie und die Partizipation am Leben beeinträchtigt. Die Bedeutung einer optimierten Phasenprophylaxe kann daher kaum überschätzt werden.

Wie auch bei der Therapie der akuten Krankheitsphasen der Bipolaren Störung und generell bei den meisten psychiatrischen Behandlungen ist in der Regel eine Kombination pharmakotherapeutischer und psychotherapeutischer und gegebenenfalls weiterer Strategien für eine effektive Phasenprophylaxe am erfolgversprechendsten.

Eine ideale Phasenprophylaxe führt zu einer völligen Freiheit von depressiven, manischen und gemischten Episoden, zu allenfalls minimaler interepisodischer Symptomatik und zum Erhalt einer unbeeinträchtigten Teilhabe am Leben (übergeordnetes Therapieziel). Es gelingt häufig nicht unmittelbar, dieses Ziel in vollem Umfang zu erreichen, so dass zum Teil vorübergehend nur das Erreichen von nachgeordnetes Therapiezielen (s. unten) akzeptiert werden muss. Dennoch sollte das übergeordnete Therapieziel nie aus den Augen verloren werden, und eine kontinuierliche Optimierung der phasenprophylaktischen Behandlung erfolgen (siehe auch Empfehlung G2 im Subkapitel Grundsätzliches zur Behandlung).

Nachgeordnete Therapieziele können sein:
- Krankheitsepisoden seltener
- Krankheitsepisoden kürzer
- Krankheitsepisoden schwächer ausgeprägt
- verringerte interepisodische Symptomatik
- eine Kombination mehrerer dieser Ziele.

Während das Erreichen des übergeordneten Therapieziels in der Regel von Patient und Behandler leicht erkannt werden, können Teilerfolge (das Erreichen nachgeordneter Therapieziele) aufgrund der langen Behandlungs- und Beobachtungsdauer einer phasenprophylaktischen Behandlung leicht übersehen werden. Hier besteht die Gefahr, aus einer solchen Fehleinschätzung heraus eine phasenprophylaktische Strategie zu beenden und damit den Teilerfolg wieder aufzugeben. Auch wenn zu diesen behandlungsstrategischen Fragen kaum Erkenntnis aus systematischen Studien besteht, wird bei vollkommener Wirkungslosigkeit einer Phasenprophylaxe eher die Entscheidung zur Beendigung der Behandlung und dem Beginn einer neuen Therapie (Umstellen) fallen, während bei Teilerfolgen eher eine Kombinationsbehandlung unter Beibehaltung der bisherigen Therapie vorgezogen werden dürfte.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe1 Trotz weitgehend fehlender Evidenz bietet sich in der Verlaufskontrolle sich bei vollkommener Wirkungslosigkeit der phasenprophylaktischen Strategie eher eine Umstellung auf eine neue Therapie, bei Teilerfolgen eher eine zusätzliche Maßnahme zur bereits laufenden Strategie an.	**Statement**

Um auch phasenprophylaktische Teilerfolge sicher zu erkennen, ist es unumgänglich, dass jede Form der Phasenprophylaxe grundsätzlich von einer systematischen Verlaufsdokumentation begleitet wird. Ähnlich dem obligaten Anfallskalender in der Epilepsiebehandlung ermöglicht nur

©DGBS und DGPPN 2012

dieses Vorgehen, das Erreichen von nachgeordneten Therapiezielen (s. oben) sicher festzustellen. Für die Langzeitdokumentation stehen unterschiedliche Selbst- und Fremdbeurteilungsstrategien zur Verfügung, die im Kapitel Diagnostik dieser Leitlinie dargestellt werden.

Eine gleichermaßen wichtige und schwierig zu beantwortende Frage in der Phasenprophylaxe ist, wie lange eine Behandlung beibehalten werden soll, bis ihre Wirksamkeit beurteilt werden kann und darüber entschieden wird, ob eine Veränderung der Behandlung erfolgen soll. Während in der Behandlung akuter Episoden die Therapie in der Regel nach wenigen Wochen ansprechen soll, muss in der Phasenprophylaxe zum Teil sehr viel länger gewartet werden. Dies liegt nicht nur daran, dass für viele phasenprophylaktische Behandlungen eine Wirklatenz angenommen wird (diesbezüglich ist die Erkenntnislage allerdings ausgesprochen dünn), sondern vor allem daran, dass die Phasenprophylaxe nicht auf die Veränderung eines akuten (Krankheits-) Zustands, sondern auf die Verhinderung eines (zu einem unbekannten Zeitpunkt) zu erwartenden Ereignisses (neue Krankheitsepisode) abzielt. Daher ist es auch nicht möglich, pauschale Empfehlungen für die Beobachtungsdauer bis zur Entscheidung über eine eventuelle Therapieveränderung abzugeben.

Gleichwohl ist zu vermeiden, dass eine nicht vollständig erfolgreiche Phasenprophylaxe ungeprüft und unverändert über Jahre fortgeführt wird. Den besten Anhaltspunkt für die Dauer, die eine phasenprophylaktische Strategie bis zur Beurteilung erprobt werden sollte, gibt der individuelle Verlauf. Bei Patienten mit häufigen Krankheitsphasen ist auch nach Beginn einer Phasenprophylaxe schneller mit einer neuen Krankheitsepisode zu rechnen (deren Ausbleiben ein Hinweis auf eine Wirksamkeit sein kann), als bei Patienten mit seltenen Krankheitsphasen. Als ein aus der klinischen Erfahrung abgeleiteter Anhaltspunkt kann gelten, dass eine phasenprophylaktische Behandlung nach Ablauf der doppelten Dauer des letzten (oder eines typischen) Krankheitszyklus des Patienten beurteilt werden sollte. Ein Krankheitszyklus umfasst dabei die Zeitspanne von Beginn einer Krankheitsepisode bis zum Beginn der nächsten Krankheitsepisode, also einschließlich des interepisodischen Intervalls.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe2 Die Wirksamkeit einer phasenprophylaktischen Behandlung sollte entsprechend dem individuellen Krankheitsverlauf überprüft werden. Nach klinischer Erfahrung bietet es sich an, diese nach Ablauf der doppelten Dauer des durchschnittlichen Krankheitszyklus des Patienten zu beurteilen. In der Regel sollte bei Rezidiven innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn einer phasenprophylaktischen Behandlung keine Veränderungen im Behandlungsregime vorgenommen werden.	**KKP**

Siehe auch Subkapitel Spezifische Situationen/Therapieresistenz (5.5.5).

Die nachfolgenden Abschnitte dieser Leitlinie geben Hinweise und Empfehlungen zur Einleitung und zur Optimierung einer Phasenprophylaxe auf der Basis der wissenschaftlichen Erkenntnis.

©DGBS und DGPPN 2012

5.4.2 Pharmakotherapie

5.4.2.1 Hintergrund

Die Pharmakotherapie stellt bei den allermeisten Patienten mit einer gesicherten bipolaren Erkrankung einen unverzichtbaren Bestandteil der Phasenprophylaxe dar. Wenngleich eine lange klinische Erfahrung in der pharmakologischen Phasenprophylaxe besteht (Lithium wird zum Beispiel seit den 1950er Jahren umfangreich eingesetzt), gibt es, wie diese Leitlinie im Detail aufzeigt, an vielen Stellen erhebliche Defizite bezüglich der wissenschaftlichen Fundierung.

Zur phasenprophylaktischen Behandlung werden sehr unterschiedliche Pharmaka verwendet. Unter der Bezeichnung Phasenprophylaktika, die zumeist synonym mit „Stimmungsstabilisierer" verwendet wird, werden unterschiedliche Substanzen zusammengefasst. Es gibt weder eine einheitliche Definition für „Stimmungsstabilisierer" oder „Phasenprophylaktika", noch eine allgemein gültige Übereinkunft, welche Substanzen hierzu gezählt werden. Auch wenn ein Stimmungsstabilisierer vor manischen *und* vor depressiven Episoden schützen können sollte, finden sich in der Literatur sowohl Konzepte, „Stimmungsstabilisierer von oben" und „Stimmungsstabilisierer von unten" abzugrenzen (Substanzen, die besser als Antimanika und Antidepressiva bezeichnet werden sollten), als auch die Forderung, dass ein Stimmungsstabilisierer auch akut-antimanisch und akut-antidepressiv wirken sollte (Bauer und Mitchner 2004). Zumeist werden Lithium und einige Antiepileptika zu dieser Medikamentengruppe gezählt, während die ebenfalls zur Phasenprophylaxe eingesetzten atypischen Neuroleptika eher mit eben diesem Terminus bezeichnet werden. Letztlich ist die Frage der Gruppenzuordnung von untergeordneter Bedeutung, da es erforderlich ist, jede Substanz einzeln zu betrachten (s. nachfolgende Abschnitte). Aufgrund der erheblichen pharmakologischen Unterschiede darf weder von einem Antiepileptikum auf andere Antiepileptika, noch von einem atypischen Neuroleptikum auf andere atypischen Neuroleptika geschlossen werden.

Alle in dieser Indikation eingesetzten Pharmaka haben potentielle Nebenwirkungen und Risiken, sowie eine relevante Quote an Non- oder Partial-Respondern. Die allgemeinen Grundsätze zur phasenprophylaktischen Behandlung (siehe vorhergehender Abschnitt) sind daher zu beachten, dies betrifft insbesondere die Erfordernis eines systematischen Dokumentation und Evaluation einer neu begonnenen Behandlung. Erste Schritte bei unzureichender Response sind die Überprüfung der Einnahmeregelmäßigkeit, die Überprüfung der Dosis und, sofern für das Pharmakon etabliert, des Serumspiegels und die Anpassung von Dosis oder Serumspiegel nach oben, sofern hier noch Spielraum besteht und die Verträglichkeit dies ermöglicht (siehe auch Empfehlung im Kapitel Diagnostik und Subkapitel Spezifische Situationen/Therapieresistenz).

Aufgrund der hohen Quote unzureichender Response finden in der klinischen Praxis häufig pharmakologische Kombinationsbehandlungen statt, was im Missverhältnis zu der nur dürftigen Erkenntnislage zu Kombinationsbehandlungen aus kontrollierten Studien steht.

©DGBS und DGPPN 2012

5.4.2.2 Stimmungsstabilisierer

5.4.2.2.1 Carbamazepin

Eingeschlossene Studien:
Es konnte keine placebo-kontrollierte Studie eingeschlossen werden. In den eingeschlossenen Studien wurde Carbamazepin in zwei doppelt verblindeten RCT mit Lithium verglichen (Coxhead et al. 1992, Hartong et al. 2003), eine Studie verglich die Substanzen offen (Greil et al. 1997).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Coxhead et al. 1992 (#674)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung (DSM-III), ggw. euthym Bestehende Lithium-behandlung	12 Monate	Carbamazepin – initial: 400 mg/d, dann bis Serumkonz. 38 – 51 mmol/l N= 15	Lithium – initial 800 mg/d, dann bis Serumkonz. 0,6 – 1,0 mmol/l N= 16	Nicht explizit getrennt	1-
Greil et al. 1997 (#1192) *Greil and Kleindienst 1999b (#1190)* *Greil and Kleindienst 1999a (#1193)* *Kleindienst and Greil 2002 (#1191)*	randomisiert, offen	Bipolare Störung (ICD-9), ggw. euthym Keine Phasenprophylaxe unmittelbar vor letzter akuter Episode *Subgruppe Bipolar I Störung nach DSM-IV* *Subgruppe Bipolar II Störung+ Bipolar NOS nach DSM-IV* *Weitere Outcome-Parameter*	30 Monate	Carbamazepin – Serumkonz. 4-12 µg/ml N= 70 *Carbamazepin* *N= 56* *Carbamazepin* *N= 29* *Carbamazepin* *N= 85*	Lithium – Serumkonz. 0,6-0,8 mmol/l N= 74 *Lithium* *N= 58* *Lithium* *N= 28* *Lithium* *N= 86*	Nicht explizit getrennt	1-
Hartong et al. 2003 (#683)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung (DSM-III-R), ggw. euthym <u>oder</u> Manie, Hypomanie oder depressive Episode	24 Monate	Carbamazepin – 1.Woche: 200 mg/d; 2. Woche: 2x 200 mg bzw. Serumkonz. 6 und 10 mg/L N=50	Lithium – 1. Woche: 400 mg/d; 2.Woche: 2x 400 mg bzw. Serumkonz. 0,6-1,0 mmol/L N=44	Rückfall	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.

Die Publikation Simhandl et al. 1993 wurde darüber hinaus als Informationen zur Dosisfindung genutzt.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

©DGBS und DGPPN 2012

Ergebnisse:
In der Studie von Coxhead et al. 1992 fand sich kein Unterschied in der Zahl der Rezidive oder der Manie- bzw. Depressionsschwere zwischen der Lithium- und der Carbamazepin-Gruppe. Die Untersuchung zeichnet sich durch kleine Gruppen (Gesamt-N=31) aus, ihr Design benachteiligt Carbamazepin (enriched design mit Lithium als Ausgangssubstanz, es besteht der Verdacht auf Absetzrezidive in der Carbamazepin-Gruppe, weil Rezidive in dieser Gruppe sehr schnell auftraten). Die größte und längste Studie stammt von Greil et al. 1997, in der 144 Patienten (74 Lithium vs. 70 Carbamazepin) über 2,5 Jahre rezidivprohylaktisch behandelt wurden. In Bezug auf die Kriterien Hospitalisation und Rezidiv waren beide Arme nicht signifikant unterschiedlich. Unter Berücksichtigung der Häufigkeit von Komedikation und schwerer UAW zeigte sich Lithium signifikant überlegen. Dies zeigte sich auch in einer Completer-Analyse.

Bei Hartong et al. 2003 ergab sich in Bezug auf das Hauptkriterium (Rückfall) kein Unterschied zwischen Lithium und Carbamazepin. In dieser Studie ereigneten sich die meisten Rezidive in der Lithiumgruppe früh, während sie sich in der Carbamazepin-Gruppe konstant ereigneten (Risiko für ein Rezidiv etwa 40 % pro Jahr). Die Studie ist insofern etwas besonderes, als die Patienten bisher noch nicht rezidivprophylaktisch behandelt waren (bei Greil et al. aber auch immerhin 84 %).

Obwohl es in Bezug auf die Hauptkriterien zu keinen signifikanten Unterschieden kam, vermitteln die Studien insgesamt das Bild, dass Carbamazepin Lithium in der Wirksamkeit etwas unterlegen sein könnte. In einer Post-hoc-Analyse zeigten Kleindienst and Greil 2002, dass für das Globalmaß "Hospitaliserung, Studienabbruch und interepisodische Symptomatik" Lithum überlegen war. Es wurde versucht, durch Post-hoc-Analysen Erfolgsprädiktoren für beide Substanzen zu finden. Dabei konnte keine differenzielle Wirksamkeit in Bezug auf die Subgruppe der Bipolar-II-Patienten nachgewiesen werden Greil and Kleindienst 1999b, es fand sich jedoch eine Überlegenheit von Lithium bei Bipolar-I-Patienten und bei klassischen bipolaren Patienten sowie in Bezug auf Patienten mit suizidalem Verhalten (Greil and Kleindienst 1999a, Kleindienst and Greil 2000). In dieser Studie favorisierten die Patienten Carbamazepin.

Für Carbamazepin wurde in keiner randomisierten Studie eine Überlegenheit entweder gegenüber Placebo oder einer als wirksam etablierten Vergleichssubstanz gezeigt.

Sicherheit/Verträglichkeit: Bei Coxhead et al. 1992 trat unter Carbamazepin weniger Gewichtszunahme als unter Lithium auf, zwei Fälle von Carbamazepin-Exanthem wurden beschrieben. Bei Hartong et al. 2003 war Carbamazepin besser verträglich, obwohl die Zahl der Studienabbrecher wegen UAW in beiden Gruppen klein war (Lithium: 5/44; Carbamazepin: 4/50). In der Studie von Greil et al. 1997 kam es in der Carbamazepin-Gruppe zu sieben Behandlungsabbrüchen wegen eines Arzneimittelexanthems. In dieser Studie hatten allerdings die Carbamazepin-Patienten deutlich weniger leichte UAW als die Lithiumpatienten.

Es scheinen die in der Epilepsiebehandlung üblichen **Serumspiegel** wirksam zu sein, in einer Studie von Simhandl et al. 1993 ergab sich zumindest kein Wirkunterschied zwischen einer Hochdosis- und einer Niedrigdosisgruppe.
In der Greil-Studie wurde ein Serumspiegel von 4-12 Mikrogramm/ml angestrebt (durchschnittliche Carbamazepin-Dosis: 621 mg/d [SD 186 mg/d]). Die Gruppe von Coxhead et al. 1992 strebte einen Serumspiegel von 38-51 mmol/l an, während in der niederländischen Arbeit Hartong et al. 2003 der Ziel-Serumspiegel 6-10 Mikrogramm/ml betrug (Durchschnitt: 6,8 Mikrogramm/ml, SD: 1,2 Mikrogramm/ml).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Coxhead et al. 1992 wurde durch den Hersteller des Carbamazepin-Präparats (Ciba-Geigy) finanziell unterstützt, keiner der Autoren war Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

©DGBS und DGPPN 2012

Die Studie von Greil et al. 1997 war nicht Hersteller-finanziert, sondern wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technik finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
Die Studie von Hartong et al. 2003 wurde teils vom Hersteller des Carbamazepin-Präparats (Ciba-Geigy) und vom National Fonds voor de Geestelijke Volksgezongheid (Holländischer Fond für Seelischen Gesundheit) finanziell unterstützt. Die Medikation wurde durch ICN Pharmaceuticals Holland (Lithium) und Ciba-Geigy (Carbamazepin) gestellt. Keiner der Autoren war Firmenangestellter, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (alle Studien mit hohem Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-) und eines weiteren Punktes wegen Ungewissheit bezüglich der Direktheit (eine Studie mit enriched design, in einer anderen waren alle Patienten ohne Komedikation). Zudem konnte keine Placebo-kontrollierte Studie eingeschlossen werden; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Keine.

Empfehlung:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe3 Carbamazepin kann in der Phasenprophylaxe Bipolarer Störungen eingesetzt werden. Limitationen: In der Zulassung ist spezifiziert, dass Carbamazepin dann zugelassen ist, wenn die Therapie mit Lithium versagt hat bzw. wenn Patienten unter Lithium schnelle Phasenwechsel erlebten und wenn mit Lithium nicht behandelt werden darf. Mögliche Nebenwirkungen, insbesondere Sedierung und hohes Interaktionsrisiko, sind zu beachten.	**0**

5.4.2.2.2 Lamotrigin

Eingeschlossene Studien:
Es konnten drei doppelt verblindete RCT zur Wirksamkeit (3x Vergleich mit Placebo, Calabrese et al. 2000, Bowden et al. 2003 und Calabrese et al. 2003; 2x zusätzlich mit Lithium, Bowden et al. 2003 und Calabrese et al. 2003) eingeschlossen werden.

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Calabrese et al. 2000 (#670) *Goldberg et al. 2008 (#2151)*	randomisiert, doppelt verblindet *zusätzliche Outcomes untersucht*	Bipolar I oder II Störung, rapid cycling, ggw. euthym oder im Abklingen einer Episode (Manie, Hypomanie, Depression oder gemischte Episode) Initial offene Phase mit Lamotrigin*	6 Monate	Lamotrigin – initial bei randomisierter Phase: selbe Dosis wie am Ende der offenen Phase, dann flexibel zwischen 100 und 500 mg/d N= 93	Placebo N= 89	-	Zeit bis zu zusätzlicher Pharmakotherapie gegen neu aufgetretener affektiver Symptome	1+
Bowden et al. 2003 (#671)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie, Hypomanie oder euthym Lamotrigin-Responder** Randomisierung innerhalb von 2 Monaten in oder nach Manie oder Hypomanie***	18 Monate	Lamotrigin – 100-400mg/d, initial 200 mg/d N=59	Lithium Serum-konz. 0,8-1,1 mEq/l N=46	Placebo N=70	Zeit bis zur Intervention wegen einer erneuten Episode	1-
Calabrese et al. 2003 (#669)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. depressive Episode Randomisierung innerhalb von 2 Monaten***	18 Monate	Lamotrigin N= 221 Lamotrigin – 50 mg/d N=50 Lamotrigin – 200 mg/d N=124 Lamotrigin – 400 mg/d, N=47	Lithium Serum-konz. 0,8-1,1 mEq/l N= 121	Placebo N= 121	Zeit bis zur Intervention wegen einer erneuten affektive Episode	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.
*klinische Effektivität der offenen Lamotrigin-Behandlung Voraussetzung für Randomisierung
**nur Responder auf offene Lamotrigin-Behandlung randomisiert
***initiale 8 bis 16wöchige offene Phase mit Lamotriginbehandlung in Mono- oder Kombinationsbehandlung.

©DGBS und DGPPN 2012

****initiale 8 bis 16wöchige offene Phase mit Lamotriginbehandlung in Mono- oder

Folgende Publikation wurde darüber hinaus als Informationen genutzt: gepoolte Analysen der Studien Calabrese et al. 2003 und Bowden et al. 2003 (Goodwin et al. 2004, Frye et al. 2006, Sajatovic et al. 2005b).

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse
Eine Placebo-kontrollierte Studie bei Patienten mit Rapid Cycling (Calabrese et al. 2000) über sechs Monate ergab keine Gruppenunterschiede in der Zeit bis zu zusätzlicher Pharmakotherapie wegen neu aufgetretenen affektiven Symptomen (primäres Erfolgskriterium). Die „Number needed to treat“ (NNT) für Verhinderung einer zusätzlichen Pharmakotherapie wegen neu aufgetretener affektiver Symptome lag bei 6 Monaten Behandlung gegenüber Placebo bei 16, das heißt, es müssten 16 Patienten mit Lamotrigin anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Pharmakotherapie zu verhindern.
Bei insgesamt hoher Abbruchrate war die mittlere Verweildauer im Lamotrigin-Arm signifikant länger als im Placebo-Arm, auch lag die Zahl der Patienten, welche über die gesamte Laufzeit ohne zusätzliche Medikation auskamen, im Lamotrigin-Arm signifikant höher (41 % vs. 26 %).

In einer Subgruppenanalyse ergab sich ein Hinweis auf eine bessere Wirkung bei BPD-II-Patienten mit Rapid Cycling.

In einer zusätzlichen Auswertung der Daten Calabrese et al. 2000 untersuchten Goldberg und Koautoren (Goldberg et al. 2008) mit Hilfe von Life-Charts, ob Patienten mit Lamotrigin öfter euthym waren als Patienten mit Placebo. Nach den Berechnungen der Autoren hatten die Lamotrigin-Patienten eine um den Faktor 1,8 höhere Chance, Euthymie zu erreichen (95 %-Konfidenzintervall von 1,03-3,13). Es ist zu betonen, dass die Rate an Studienabbrechern sehr hoch war und nach drei Monaten bereits rund die Hälfte der Patienten nicht mehr teilnahm.

In einer dreiarmigen Studie mit initial depressiven Bipolar I Patienten (Calabrese et al. 2003) zeigten sich Lamotrigin und Lithium Placebo überlegen, Lamotrigin war in der Prophylaxe depressiver Episoden Placebo überlegen, ohne dass es einen signifikanten Unterschied zu Lithium gegeben hätte. Während Lithium in der Verhütung manischer Phasen Placebo überlegen war, war dies für Lamotrigin nicht der Fall, es gab dabei keinen signifikanten Unterschied zwischen den aktiven Substanzen, Aus dieser Studie ergeben sich Hinweise auf eine optimale Dosierung von 200 mg Lamotrigin.
Ein ähnliches Resultat zeigte die Studie von Bowden et al. 2003, welche die Wirksamkeit von Lamotrigin, Lithium und Placebo in einer Gruppe von 175 Patienten, die zuletzt manisch/hypomanisch gewesen waren, untersucht hatten (Studie war unterpowert für den Vergleich von Lithium und Lamotrigin).
Diese Ergebnisse wurden durch gepoolte Post-hoc-Analysen der beiden letztgenannten Studien bestätigt (Goodwin et al. 2004, Frye et al. 2006). Eine Post-hoc-Analyse der gleichen Studien von Sajatovic et al. 2005b bestätigte die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit in Bezug auf ältere Patienten (ab 55 Jahren).

Im Hinblick auf die Verträglichkeit und Sicherheit sind die RCTs nur eingeschränkt aus-sagefähig (enriched design). In den offenen Stabilisierungsphasen vor Beginn der Pro-phylaxe kam es wiederholt zu Exanthemen, ein Fall von Stevens-Johnson-Syndrom wurde berichtet (Calabrese et al. 2003). In den Prophylaxephasen der Studien erwies sich Lamotrigin als gut verträglich. Bowden et al. 2006 und Sachs et al. 2006 weisen darauf hin, dass unter es unter Lamotrigin seltener zur

©DGBS und DGPPN 2012

Gewichtszunahme kommt als unter Lithium, was besonders für übergewichtige Patienten bedeutsam sein könne.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte
Die Studien von Calabrese et al. 2000, Bowden et al. 2003 und Calabrese et al. 2003 wurden alle vom Hersteller des Lamotrigin-Präparats Glaxo Wellcome bzw. GlaxoSmithKline finanziert. In der Publikation von Calabrese et al. 2000 waren vier der Co-Autoren Firmenangestellte, in den Publikationen von Bowden et al. 2003 und Calabrese et al. 2003 waren es je fünf. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist in allen Publikationen vorhanden.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (nur eine Studie mit einem nur moderaten Risiko für Bias (SIGN 1+), keine mit einem geringen Risiko (wäre SIGN 1++ gewesen); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Keine.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach der letzten systematischen Literaturrecherche wurde eine randomisierte, offene Studie mit Lamotrigin vs. Lithium publiziert und eingeschlossen. In der unter Lithium bereits erwähnten Studie, die den Bedingungen der Routine-Versorgung möglichst nahe kommen sollte, verglichen Licht et al. 2010 Lamotrigin mit Lithium bei 155 Bipolar-I-Patienten. Die Besonderheit dieser Studie liegt darin, dass sie sich keines "Enriched design" bediente. Die ersten sechs Monate dienten als Aufdosierungs- und Etablierungsphase, in der Rezidive noch nicht gewertet wurden. Auch durfte die Index-Episode sowohl manisch als auch depressiv (oder gemischt) sein. Nicht zuletzt kann die Studie mit einer eindrucksvollen Beobachtungszeit aufwarten: Alle Patienten wurden mindestens ein Jahr beobachtet, mehr als drei Viertel mindestens zwei Jahre und knapp ein Fünftel sogar mindestens fünf Jahre. Die mittlere Lamotrigin-Dosis betrug zum Ende der Studie 379 mg/d (SD: 66; Serumlevel: 22,5 Mikromol/l, SD: 12,7) und die mittlere Lithium-Serumkonzentration belief sich auf 0,69 mmol/l (SD: 0,20).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Licht et al. 2010 #4205	Randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. Abklingen einer Manie, depressiven oder gemischten Episode	Bis 5,8 Jahre	Lamotrigin bis 400 mg/d N=77	Lithium Serumkonz. 0,5-1,0 mmol/L N=78	-	Zeit bis Eintritt eines der vier folgenden Ereignisse: -zu 6 Monaten weiterhin zusätzliche psychotrope Medikation nötig* -zu 6 Monaten weiterhin stationäre Behandlung nötig -nach Monat 6 mind. 1 Wo zusätzliche psychotrope Medikation nötig* -nach Monat 6 stationäre Behandlung für mind. 1 Wo nötig	1-

Ergebnisse:
Es ergaben sich für keine der Zielparameter (u. a. therapeutische Maßnahmen wegen Rezidiv, z. B. Medikation oder Hospitalisierung) Unterschiede zwischen beiden Gruppen, auch nicht bei gesonderter Analyse der depressiven und der manischen Rezidive. Hier zeigte sich aber durchaus

©DGBS und DGPPN 2012

ein Signal in Richtung der aus den bisherigen Lamotrigin-Studien bekannten Überlegenheit von Lamotrigin in der Verhütung depressiver Rezidive und von Lithium in Bezug auf manische Rezidive. Lamotrigin wurde etwas besser vertragen als Lithium, das häufiger Diarrhöe, Tremor, Polyurie und Durst verursachte, ohne dass es deswegen zu mehr Studienabbrüchen gekommen wäre. Der einzige Suizid ereignete sich in der Lithiumgruppe.

Die Studie von Licht et al. 2010 wurde zum Teil durch einen unrestricted Grant des Stanley Medical Instituts und zum Teil durch den Hersteller des Lamotrigin-Präparats GlaxoSmithKline finanziert. GlaxoSmithKline stellte die Medikamente für die Studie. Keiner der Co-Autoren war Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Fazit:
Die Ergebnisse der Studie von Licht können die Aussagefähigkeit zur Wirksamkeit von Lamotrigin bei der Prophylaxe manischer Episoden nicht wesentlich verbessern.

Empfehlungen:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe4 Lamotrigin sollte in der Langzeitbehandlung zur Prophylaxe depressiver Episoden bei Patienten mit bipolarer Störung eingesetzt werden, die das Präparat in der Akutphase der Erkrankung erhalten und ausreichend gut vertragen haben.	**B**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe5 Der Einsatz von Lamotrigin kann in der Langzeitbehandlung zur Prophylaxe depressiver Episoden erwogen werden, auch wenn es nicht in der depressiven Akutphase gegeben wurde.	**KKP**

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe6 Zur Prophylaxe manischer Episoden mit Lamotrigin gibt es keine gesicherten Erkenntnisse.*	**Statement**

*Anmerkung: Lamotrigin ist zur Prävention depressiver, nicht aber manischer Episoden zugelassen.

Ob Lamotrigin sich zur Phasenprophylaxe bei rapid cycling Patienten eignet, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Neben der oben erwähnten Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Studie von Calabrese et al. 2000 berichtete Ghaemi 2009 von einer unveröffentlichten Studie (SCAB2005), in welcher kein signifikanter Unterschied zwischen Lamotrigin und Placebo in der mittleren Zeit bis zu einer nötigen Intervention aufgrund einer neuen Episode gefunden wurde (137 Patienten, 8 Monate Follow up, Power ausreichend für moderaten Effekt).

5.4.2.2.3 Lithium

Eingeschlossene Studien:
Es wurden acht RCT eingeschlossen, in denen Lithium insgesamt viermal gegen Placebo und siebenmal gegen andere Substanzen untersucht wurde (Carbamazepin, Lamotrigin, Olanzapin, Valproat).

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Bowden et al. 2000 (#667) *Bowden et al. 2005 (#665)* *Gyulai et al. 2003 (#667A)* *McElroy et al. 2008 (#2120)*	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie, Manie im Abklingen oder euthym Randomisierung innerhalb von 3 Monaten in oder nach Manie* ambulant	12 Monate	Lithium – Serumkonz. 0,8 – 1,2 mmol/l N=90	Valproat – Serumkonz. 71 – 125 µg/ml N=187	Placebo N=92	Zeit bis zur nächsten affektiven Episode	1+
Bowden et al. 2003 (#671)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie, Hypomanie oder euthym Lamotrigin-Responder** Randomisierung innerhalb von 2 Monaten in oder nach Manie oder Hypomanie***	18 Monate	Lithium Serum-konz. 0,8-1,1 mEq/l N=46	Lamotrigin – 100-400mg/d, initial 200 mg/d N=59	Placebo N=70	Zeit bis zur Intervention wegen einer erneuten Episode	1-
Calabrese et al. 2003 (#669)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. depressive Episode Randomisierung innerhalb von 2 Monaten****	18 Monate	Lithium Serum-konz. 0,8-1,1 mEq/l N= 121	Lamotrigin N= 221 Lamotrigin – 50 mg/d N=50 Lamotrigin – 200 mg/d N=124 Lamotrigin – 400 mg/d, N=47	Placebo N= 121	Zeit bis zur Intervention wegen einer erneuten affektive Episode	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Prien et al. 1973 (#687)	randomisiert, einfach verblindet (Patient) Rater verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie in Remission Randomisierung vor Entlassung stationär	24 Monate	Lithium carbonat – Serumkonz. 0,5 – 1,4 mEq/l N= 101	Placebo N= 104	-	Nicht explizit getrennt	1-
Tohen et al. 2005 (#703)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. Manie oder gemischte Episode**** ambulant und stationär	11 Monate	Lithium – initial 600 mg/d, dann Serum-konz. 0,6-1,2 mEq/l n=214	Olanzapin – initial 15 mg/d, dann 5-20 mg/d N=217	-	Wiederauftreten einer affektiven Episode	1+
Coxhead et al. 1992 (#674)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung (DSM-III), ggw. euthym Bestehende Lithium-behandlung	12 Monate	Lithium – initial 800 mg/d, dann bis Serumkonz. 0,6 – 1,0 mmol/l N= 16	Carbamazepin – initial: 400 mg/d, dann bis Serumkonz. 38 – 51 mmol/l N= 15	-	Nicht explizit getrennt	1-
Greil et al. 1997 (#1192) *Greil and Kleindienst 1999b (#1190)* *Greil and Kleindienst 1999a (#1193)* *Kleindienst and Greil 2002 (#1191)*	randomisiert, offen	Bipolare Störung (ICD-9), ggw. euthym Keine Phasenprophylaxe unmittelbar vor letzter akuter Epis *Subgruppe Bipolar I Störung nach DSM-IV* *Subgruppe Bipolar II Störung+ Bipolar NOS nach DSM-IV* *Weitere Outcome-Parameter*	30 Monate	Lithium – Serumkonz. 0,6-0,8 mmol/l N= 74 *Lithium* *N= 58* *Lithium* *N= 28* *Lithium* *N= 86*	Carbamazepin – Serumkonz. 4-12 µg/ml N= 70 *Carbamazepin* *N= 56* *Carbamazepin* *N= 29* *Carbamazepin* *N= 85*	- - - -	Nicht explizit getrennt	1-
Hartong et al. 2003 (#683)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung (DSM-III-R), ggw. euthym oder Manie, Hypomanie oder depr. Episode	24 Monate	Lithium – 1. Woche: 400 mg/d; 2.Woche: 2x 400 mg bzw. Serumkonz. 0,6-1,0 mmol/L N=44	Carbamazepin – 1.Woche: 200 mg/d; 2. Woche: 2x 200 mg bzw. Serumkonz. 6 und 10 mg/L N=50	-	Rückfall	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.
*initiale ≤ 3monatige offene Phase, in der die Manie behandelt wurde. Zur Randomisierung wurden alle Wirkstoffe außer Lithium und Valproat abgesetzt, bei Patienten, welche mit beiden Wirkstoffen behandelt wurden, wurde einer ebenfalls abgesetzt.
**nur Responder auf offene Lamotrigin-Behandlung randomisiert
***initiale 8 bis 16wöchige offene Phase mit Lamotriginbehandlung in Mono- oder Kombinationsbehandlung.
****initiale 8 bis 16wöchige offene Phase mit Lamotriginbehandlung in Mono- oder Kombinationsbehandlung. Zur Randomisierung alle Wirkstoffe außer Lamotrigin abgesetzt
*****initial 6-12 Wochen offene Phase mit Olanzapin+Lithium, anschließend 4 Wochen doppelt verblindetes Ausschleichen der Medikation, für die der Patient nicht randomisiert wurde

Folgende Publikationen wurden darüber hinaus als Informationen genutzt:

- Subgruppenvergleich reine vs. gemischte Manie: Prien et al. 1988
- Endpunkt psychosoziales Funktionsniveau: Solomon et al. 1996
- Verträglichkeit/Nebenwirkungen: Bowden et al. 2006, Sachs et al. 2006
- Dosisfindung: Gelenberg et al. 1989, Keller et al. 1992, Perlis et al. 2002, Coppen et al. 1983, Abou-Saleh and Coppen 1989, Waters et al. 1982.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
In drei der vier placebo-kontrollierten Studien (Bowden et al. 2003 und Calabrese et al. 2003 doppelblind; Prien et al. 1973 einfachblind) zeigte sich Lithium Placebo überlegen, in einer (Bowden et al. 2000 doppelblind) waren weder Lithium noch Valproat signifikant besser als Placebo.
Die „Number needed to treat“ (NNT) für Verhinderung einer neuen affektiven Episode bzw. Intervention aufgrund einer erneuten affektiven Episode lag bei 12 Monaten Behandlung gegenüber Placebo bei 14 (berechnet auf Basis von Bowden et al. 2000), bei 18 Monaten bei 3 (berechnet auf Basis von Bowden et al. 2003) bzw. 10 (berechnet auf Basis von Calabrese et al. 2003) und bei 24 Monaten bei 3 (berechnet auf Basis von Greil et al. 1997), das heißt, es müssten 14, 3 bzw. 10 und 3 Patienten mit Lithium anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine neue Episode zu verhindern.

In den vergleichenden Studien erwies sich Lithium bezogen auf die Gesamtzahl der Rezidive jeweils Carbamazepin, Lamotrigin, Olanzapin und Valproat ebenbürtig. Es gab Hinweise, dass der Effekt von Lithium auf manische Phasen besser ist als auf depressive. Außerdem gibt es Hinweise aus einer Studie, dass Olanzapin Lithium in Bezug auf die Verhinderung manischer Rückfälle überlegen sein könnte (Tohen et al. 2005).
In einer Post-hoc-Analyse der Daten aus der Studie Bowden et al. 2000 fanden McElroy et al. 2008, dass Patienten, die am Ende der Akutphase Valproat erhalten hatten, besser auf Valproat als auf Lithium oder Placebo reagierten (Kriterium: Zeit bis zum ersten Rezidiv). Ein solcher differenzieller Effekt war nicht zu beobachten bei Patienten, die in der Akutphase Lithium erhalten hatten: Bei ihnen war kein Unterschied in der Response auf Lithium, Valproat oder Placebo nachzuweisen. Zu beachten ist in Bezug auf die hier untersuchte Frage jedoch, dass die Patienten in der Akutphase nicht randomisiert Lithium, Valproat oder Placebo zugeordnet wurden. Darüber hinaus handelt es sich um eine posthoc-Analyse, bei der nicht für multiples Testen korrigiert wurde.

Prien et al. 1988 fanden, dass Lithium bei Patienten mit *gemischter Manie* zur Phasenprophylaxe weniger wirksam war als bei solchen mit reiner Manie.

©DGBS und DGPPN 2012

Solomon et al. (Solomon et al. 1996) fanden, dass sich eine Lithiumprophylaxe positiv auf das psychosoziale Funktionsniveau der Patienten auswirkte.

Im Vergleich zu Placebo traten unter Lithium unerwünschte Wirkungen deutlich häufiger auf (Schläfrigkeit, Übelkeit, Diarrhö). Häufig traten darüber hinaus in den Studien Tremor und Schlafstörungen auf.
Im Vergleich zu Carbamazepin scheint Lithium etwas weniger gut verträglich zu sein, besonders im Hinblick auf milde unerwünschte Wirkungen (Greil et al. 1997, Hartong et al. 2003).
Im Vergleich zu Olanzapin traten bei Lithium häufiger Schlafstörungen und Übelkeit auf, während unter Olanzapin häufiger Schläfrigkeit auftrat und die durchschnittliche Gewichtszunahme größer war Tohen et al. 2005.
Umgekehrt war die Gewichtszunahme unter Lithium stärker als unter Lamotrigin (gepoolte Analyse der Studien Calabrese et al. 2003 und Bowden et al. 2003. Bowden et al. 2006, Sachs et al. 2006).
Gegenüber Valproat traten unter Lithium häufiger Polyurie, Durst, Tachykardie, Akathisie und trockene Augen auf. Unter den üblichen Vorsichtsmaßnahmen (u. a. Monitoring von Niere und Schilddrüse) verträgt ein großer Teil der Patienten Lithium gut.

Sicherheit: In den Studien kam es zu keinen Todesfällen wegen Lithium, die Zahl der Todesfälle unter Lithium war sehr gering. Nur ein Patient beging einen Suizid unter Lithium (Tohen et al. 2005).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie Bowden et al. 2000 wurde durch den Hersteller des Valproat-Präparats (Abbott Laboratories) finanziert. In der Hauptpublikation war eine der Co-Autoren (letztgenannt) Firmenangestellte, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
Die Studie von Bowden et al. 2003 wurde durch einen Grant des Herstellers des Lamotrigin-Präparats GlaxoSmithKline finanziell unterstützt. Fünf der Co-Autoren waren Firmenangestellte, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden. Ebenso verhält es sich bei der Studie von Calabrese et al. 2003.
Die Studie von Prien et al. 1973 wurde durch mehrere Förderungen des öffentlichen Gesundheitswesens finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
Die Studie von Tohen et al. 2005 wurde durch den Hersteller des Olanzapin-Präparats (Lilly Research Laboratories) finanziert. Mindestens der Erstautor war Firmenangestellter, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
Die Studie von Coxhead et al. 1992 wurde durch den Hersteller des Carbamazepin-Präparats (Ciba-Geigy) finanziell unterstützt, keiner der Autoren war Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
Die Studie von Greil et al. 1997 war nicht Hersteller-finanziert, sondern wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technik finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
Die Studie von Hartong et al. 2003 wurde teils vom Hersteller des Carbamazepin-Präparats (Ciba-Geigy) und vom National Fonds voor de Geestelijke Volksgezongheid (Holländischer Fond für Seelischen Gesundheit) finanziell unterstützt. Die Medikation wurde durch ICN Pharmaceuticals Holland (Lithium) und Ciba-Geigy (Carbamazepin) gestellt. Keiner der Autoren war Firmenangestellter, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (nur eine der Studien vs. Placebo und eine vs. aktive Substanz war mit einem moderaten Risiko für Bias behaftet (SIGN 1+), keine mit einem geringen (das wäre SIGN 1++ gewesen). Auch bezüglich der Direktheit gab es Zweifel: Lithium diente in vielen Studien als Goldstandard im Vergleich zu anderen Substanzen. Diese Studien sind in der Regel darauf ausgelegt, eine Gleichwertigkeit der neuen Substanz zu zeigen und nicht die Überlegenheit eines der Präparate. Die längste Beobachtungsdauer dieser Studien betrug 2.5 Jahre, sonst sind die Studien zum Teil deutlich kürzer und entsprechen damit natürlich nicht der Behandlungsdauer bei Patienten mit Bipolaren Störungen. Daher final: moderat.

©DGBS und DGPPN 2012

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Rahmen der Konsensfindung wurde die Heraufstufung um ein Grad wegen der trotz Mängeln vorhandenen umfangreichen Evidenz und der langjährigen klinischen Erfahrung beschlossen.
Bei Patienten mit hohem Suizidrisiko wurde ebenfalls eine Heraufstufung um ein Grad beschlossen, da der Suizid die schwerwiegendste Komplikation im Verlauf Bipolarer Störungen ist und Lithium die bislang einzige Substanz mit belegter antisuizidaler Potenz ist.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach Ende der letzten systematischen Literaturrecherche wurden drei einschließbare Studien publiziert (vs. Fluoxetin und Placebo Amsterdam and Shults 2010, vs. Valproat und die Kombination mit Valproat Geddes et al. 2010 und vs. Lamotrigin Licht et al. 2010).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Amsterdam and Shults 2010 #4102	Randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar II Störung, ggw. remittiert nach depressiver Episode Remission nach 12 Wochen offener Fluoxetin-Behandlung ambulant	11,5 Monate	Lithium Serumkonz. 0,5-1,5 mmol/L N=26	Fluoxetin 10-40 mg/d N=28	Placebo N=27	Unterschied in Zeit bis zu neu auftretender depressiver Episode bzw. Rückfall zwischen Lithium und Fluoxetin	1-
Geddes et al. 2010 #4103	Randomisiert, offen Rater verblindet	Bipolar I Störung, ggw. nicht in akuter Episode Aktive Run-in Phase von ca. 4-8 Wo mit Lithium+Valproat	bis 24 Monate	Lithium Plasmakonz. 0,4-1,0 mmol/L N=110	Valproat 750-1250 mg/d N=110	Lithium +Valproat N=110	Hazard Ratio für Intervention wegen einer neuaufgetretenen affektiven Episode	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Licht et al. 2010 #4205	Randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. Abklingen einer Manie, depressiven oder gemischten Episode	Bis 5,8 Jahre	Lithium Serumkonz. 0,5-1,0 mmol/L N=78	Lamotrigin bis 400 mg/d N=77	-	Zeit bis Eintritt eines der vier folgenden Ereignisse: -zu 6 Monaten weiterhin zusätzliche psychotrope Medikation nötig* -zu 6 Monaten weiterhin stationäre Behandlung nötig -nach Monat 6 mind. 1 Wo zusätzliche psychotrope Medikation nötig* -nach Monat 6 stationäre Behandlung für mind. 1 Wo nötig	1-

*außer zusätzliche Benzodiazepine

Ergebnisse:
Die Studie BALANCE (Geddes et al. 2010) verglich Valproat mit Lithium und mit der Kombination von Lithium mit Valproat. Bezogen auf das Hauptkriterium (Hazard für Intervention wegen einer neuen affektiven Episode) ergab sich eine Überlegenheit der Kombination gegenüber der Valproat-Monotherapie (NNT=7) sowie eine Überlegenheit der Lithium-Monotherapie gegenüber der Valproat-Monotherapie (NNT=10), während sich kein siginifkanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und der Lithium-Monotherapie zeigte. Die Verträglichkeit war in dieser Studie in allen drei Armen ähnlich. Zusatzmedikation war erlaubt. Die Beobachtungszeit betrug bis zu zwei Jahre (Durchschnitt: 21,4 Monate).

Amsterdam and Shults 2010 untersuchten, ob bei Bipolar-II-Patienten Fluoxetin (10-40 mg/d) – nachdem es sich in einer depressiven Phase in offener Behandlung als erfolgreich heraus gestellt hatte – rezidivprophylaktisch wirksam ist. Es handelt sich also um eine „Enriched-design"-Studie; Vergleichssubstanzen in diesem unabhängigen doppelblinden RCT über 50 Wochen waren Lithium und Placebo. Es waren anfänglich 167 Patienten in die Akutstudie aufgenommen worden; 81 gingen in die Prophylaxe-Studie über, von denen 23 sie auch beendeten. Die mittlere Lithium-Konzentration lag bei 0,69 mmol/l (SD: 0,27), die mittlere Fluoxetin-Dosis bei 34,3 mg/d. Die Zeit bis zur ersten neuen depressiven Episode bzw. Rückfall (das primäre Zielkriterium) betrug für Fluoxetin 250 Tage, während sie für Lithium und Placebo 156 Tage und 187 Tage betrug. Der Anteil der Patienten mit Rezidiv – in einer liberalen Definition von Rezidiv, die beispielsweise jeden Anstieg im Hamilton-Score einschloss – lag in der Fluoxetin-Gruppe bei 32 %, in der Lithium-Gruppe bei 58 % und im Placebo-Arm bei 52 %.

Verträglichkeit: Blutdrucksteigerungen traten häufiger in der Fluoxetingruppe auf (14,3 % vs. 7,7 % unter Li und 11,1 % unter Placebo), ansonsten waren Schläfrigkeit bei rund 3 von 10 Patienten in den beiden Verum-Armen und vermehrt Schlafstörungen bei den Fluoxetin- und Placebo-Patienten (21,4 % vs. 11,5 % vs 33,3 %) zu verzeichnen. Hypomanie und hypomane Symptome waren

©DGBS und DGPPN 2012

häufiger in der Antidepressiva-Gruppe (10,7 % und 35,7 %) als unter Lithium (7,7 % und 26,9 %) und Placebo (18,5 % und 14,8 %).

Es ist möglich, dass es sich bei den Rezidiven in der Lithium- und der Placebogruppe zu einem gewissen Teil um Absetzrezidive handelt, da die meisten Rezidive in den ersten Monaten der Studie auftraten – hier ergab sich allerdings kein Unterschied zur Fluoxetin-Gruppe (auch ist die Halbwertszeit von Fluoxetin sehr lang und es gibt gute Vorerfahrungen mit dem abrupten Absetzen von Fluoxetin bei bipolar-II-Patienten). Die Lithium- und Placebogruppen hatten mehr depressive Phasen in der Vorgeschichte.

In einer offenen, randomisierten Studie, die den Bedingungen der Routine-Versorgung möglichst nahe kommen sollte, verglichen Licht et al. 2010 Lamotrigin mit Lithium bei 155 Bipolar-I-Patienten. Die Besonderheit dieser Studie liegt darin, dass sie sich keines "Enriched design" bediente. Die ersten sechs Monate dienten als Aufdosierungs- und Etablierungsphase, in der Rezidive noch nicht gewertet wurden. Auch durfte die Index-Episode sowohl manisch als auch depressiv (oder gemischt) sein. Nicht zuletzt kann die Studie mit einer eindrucksvollen Beobachtungszeit aufwarten: Alle Patienten wurden mindestens ein Jahr beobachtet, mehr als drei Viertel mindestens zwei Jahre und knapp ein Fünftel sogar mindestens fünf Jahre. Die mittlere Lamotrigin-Dosis betrug zum Ende der Studie 379 mg/d (SD: 66; Serumlevel: 22,5 Mikromol/l, SD: 12,7) und die mittlere Lithium-Serumkonzentration belief sich auf 0,69 mmol/l (SD: 0,20). Es ergaben sich für keinen der Zielparameter (u. a. Zeit bis zu therapeutischen Maßnahmen wegen Rezidiv, z. B. Medikation oder Hospitalisierung) Unterschiede zwischen beiden Gruppen, auch nicht bei gesonderter Analyse der depressiven und der manischen Rezidive. Hier zeigte sich aber durchaus ein Signal in Richtung der aus den bisherigen Lamotrigin-Studien bekannten Überlegenheit von Lamotrigin in der Verhütung depressiver Rezidive und von Lithium in Bezug auf manische Rezidive. Lamotrigin wurde etwas besser vertragen als Lithium, das häufiger Diarrhöe, Tremor, Polyurie und Durst verursachte, ohne dass es deswegen zu mehr Studienabbrüchen gekommen wäre. Der einzige Suizid ereignete sich in der Lithiumgruppe.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Geddes et al. 2010 wurde zum Teil durch das Stanley Medical Research Instituts und zum Teil (französische Studienzentren) durch den Hersteller des Valproat- und Lithium-Präparats Sanofi-Aventis finanziert. Letztere Firma stellte auch die Studienmedikation. Keiner der Autoren war Firmenangestellter, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie von Amsterdam and Shults 2010 wurde nicht Hersteller-finanziert, sondern durch das National Institute for Mental Health der U.S.A. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie von Licht et al. 2010 wurde zum Teil durch einen unrestricted Grant des Stanley Medical Instituts und zum Teil durch den Hersteller des Lamotrigin-Präparats GlaxoSmithKline finanziert. GlaxoSmithKline stellte die Medikamente für die Studie. Keiner der Co-Autoren war Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Empfehlungen:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe7 Lithium soll zur Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Folgende Faktoren sind zu beachten: komplizierte Handhabbarkeit (Erfordernis von Blutkontrollen vor Therapiebeginn und unter der Behandlung); enger Dosisbereich und Risiken bei Überdosierung.	**A**

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe8 Lithium soll bei Patienten mit bipolarer Störung und einem hohem Suizidrisiko zur Phasenprophylaxe eingesetzt werden, da es Hinweise darauf gibt, dass Lithium im Langzeitverlauf antisuizidal wirkt.	**A**

Zur **Bestimmung der optimalen Serumspiegel** für eine Lithiumprophylaxe liegen widersprüchliche Studien vor: Gelenberg et al. 1989 fanden einen besseren Verlauf von Patienten, die auf einen Serumspiegel von 0,8-1 mmol/l eingestellt waren im Vergleich zu solchen mit Werten zwischen 0,4-06 mmol/l, wobei die letztere Gruppe weniger UAW aufwies. Eine Post-hoc-Analyse ergab, dass die Patienten mit niedrigen Lithiumspiegeln auch mehr unter subsyndromalen Symptomen litten Keller et al. 1992. Eine Reanalyse der Daten von Gelenberg et al. 1989 durch Perlis et al. 2002 zeigte, dass eine Erklärung für die Ergebnisse eher in der methodenbedingt schnellen Dosisveränderung dieser Studie liegen könnte als in der Lithiumdosis selbst. Demgegenüber hatten Coppen et al. 1983 in einem gemischten, nicht randomisiert zugeordneten Sample (mehr unipolare als bipolare Patienten) keinen Unterschied zwischen verschiedenen Serumspiegeln feststellen können, ein Ergebnis, das sie in einer späteren Studie noch einmal bestätigten Abou-Saleh and Coppen 1989. Demgegenüber bestätigte eine kleine Studie von Waters et al. 1982, die zwei Gruppen mit Serumspiegeln von 0,3-0,8 mmol/l und 0,8-1,4 mmol/l verglichen hatte, das Resultat von Gelenberg. In der jüngsten Studie, die sich dieser Frage widmete, zeigten Vestergaard et al. 1998 dass zwischen einer Gruppe bipolarer Patienten mit einem Serumspiegel von 0,5-0,8 mmol/l und einer mit einem Spiegel von 0,8-1,0 mmol/l kein signifikanter Unterschied bestand (allerdings war in dieser Studie die Randomisierung nicht erfolgreich und in der Gruppe der Patienten mit hohem Serumspiegel befanden sich mehr Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen oder körperlicher Komorbidität). Aus einer umfangreichen Literaturübersicht zogen Severus et al. 2008 den Schluss, dass der optimale Lithiumspiegel zwischen 0,6-0,75 mmol/l liegt, höhere Spiegel möglicherweise den Schutz vor Manien verbessern können und der niedrigste noch wirksame Spiegel 0,4 mmol/l beträgt. Insgesamt folgt aus diesen Studien, dass man mit einer Dosis behandeln sollte, die möglichst über 0,6 mmol/l liegt (Severus et al. schreiben: 0,4 mmol/l), aber nicht so hoch ist, dass die Patienten sie nicht vertragen. Es ist nicht sinnvoll, die Fortsetzung der Therapie zu riskieren, um in einen bestimmten Spiegelbereich zu gelangen, solange man oberhalb eines Spiegels von 0,4 mmol/l (obere Grenze: 1,2 mmol/l) bleibt. Es gibt allerdings sehr guten Grund zu der Annahme, dass zur Aufrechterhaltung der prophylaktischen Wirksamkeit eine tägliche Einnahme von Lithium nötig ist (etwa im Vergleich zu einer Einnahme alle zwei Tage; Jensen et al. 1995). Es ist ebenfalls sicher, dass es bei schnellem Absetzen von Lithium zu Absetzrezidiven kommen kann Christodoulou and Lykouras 1982, Faedda et al. 1993). Dagegen gibt es keinen Hinweis, dass eine der in Deutschland verfügbaren Darreichungsformen von Lithium besonders wirksam oder nebenwirkungsarm wäre.

5.4.2.2.4 Valproat

Eingeschlossene Studien:
Es lag eine doppelblinde, placebo- und Lithium-kontrollierte, randomisierte Studie vor (Bowden et al. 2000).

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Bowden et al. 2000 (#667) *Bowden et al. 2005 (#665)* *Gyulai et al. 2003 (#667A)* *McElroy et al. 2008 (#2120)*	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. Manie, Manie im Abklingen oder euthym Randomisierung innerhalb von 3 Monaten in oder nach Manie* ambulant	12 Monate	Valproat – Serumkonz. 71 – 125 µg/ml N=187	Lithium – Serumkonz. 0,8 – 1,2 mmol/l N=90	Placebo N=92	Zeit bis zur nächsten affektiven Episode	1+

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.
*initiale ≤ 3monatige offene Phase, in der die Manie behandelt wurde. Zur Randomisierung wurden alle Wirkstoffe außer Lithium und Valproat abgesetzt, bei Patienten, welche mit beiden Wirkstoffen behandelt wurden, wurde einer ebenfalls abgesetzt.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Es liegt eine Studie vor, deren Hauptergebnis (Zeit bis zur nächsten affektiven Episode) keinen Unterschied zwischen Valproat, Lithium und Placebo auswies. Bei der Analyse der sekundären Zielparameter zeigte sich eine Überlegenheit von Valproat gegenüber Lithium und Placebo (Ausscheiden aus der Studie wegen Rezidivs).

Post-hoc-Analysen der gleichen Studie ergaben Hinweise auf erstens eine bessere Verträglichkeit von Valproat als Lithium bei initial euphorischen (im Vergleich zu dysphorischen) Patienten (Bowden et al. 2005), zweitens eine bessere Wirkung von Valproat in Bezug auf depressive Symptomatik bei Patienten, die in der Akutphase mit Valproat behandelt worden waren oder die schwerer erkrankt waren (Gyulai et al. 2003) und drittens einen Serum-Wirkspiegel von Valproat mit optimalem Effekt von 75-100 Mikrogramm pro Liter. Wie die Ergebnisse anderer Post-hoc-Analysen auch, sind diese Befunde als vorläufig zu betrachten.

In Bezug auf die Verträglichkeit und Sicherheit sind methodenbedingt keine zuverlässigen Schlussfolgerungen in Bezug auf seltene UAW zu ziehen. In der Valproat-Gruppe traten folgende UAW häufiger auf als in der Placebo- oder Lithium-Gruppe (zu den Lithium-UAW siehe dort): Tremor, Müdigkeit, Infektionen, Tinnitus, Gewichtszunahme, Haarausfall, Thrombozytopenie, Leukozytopenie. Die Analyse von Bowden et al. 2005 ergab, dass Patienten mit dysphorischer Manie das Präparat schlechter vertrugen als solche mit euphorischer Manie. Es gilt, das teratogene Risiko von Valproat zu beachten.

©DGBS und DGPPN 2012

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte
Die Studie Bowden et al. 2000 wurde durch den Hersteller des Valproat-Präparats (Abbott Laboratories) finanziert. In der Hauptpublikation war eine der Co-Autoren (letztgenannt) Firmenangestellte, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Ungewissheit bezüglich der Direktheit (ungewöhnlich hohe Zahl von Vorepisoden, Unterschiede in Erkrankungsschwere der randomisierten gegenüber den ausgeschlossenen Patienten) und eines weiteren wegen spärlicher Datenlage (nur eine Studie mit einem moderaten Risiko für Bias, zudem unterpowert); daher final: gering.

Bemerkung zum Konsensusprozess:
Im Konsensusprozess wurde auf die Limitierung beim Einsatz zur Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter verwiesen.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach Ende der letzten systematischen Literaturrecherche wurde eine offene randomisierte Studie zum Vergleich von Valproat mit Lithium und der Kombination aus Valproat mit Lithium publiziert und eingeschlossen (BALANCE, Geddes et al. 2010).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Geddes et al. 2010 #4103	Randomisiert, offen Rater verblindet	Bipolar I Störung, ggw. nicht in akuter Episode Aktive Run-in Phase von ca. 4-8 Wo mit Lithium+Valproat	bis 24 Monate	Valproat 750-1250 mg/d N=110	Lithium Plasmakonz. 0,4-1,0 mmol/L N=110	Lithium +Valproat N=110	Hazard Ratio für Intervention wegen einer neuaufgetretenen affektiven Episode	1-

Ergebnisse:
Bezogen auf das Hauptkriterium (Hazard für Intervention wegen einer neuen affektiven Episode) ergab sich eine Überlegenheit der Kombination gegenüber der Valproat-Monotherapie (NNT=7) sowie eine Überlegenheit der Lithium-Monotherapie gegenüber der Valproat-Monotherapie (NNT=10), während sich kein siginifkanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und der Lithium-Monotherapie zeigte. Die Verträglichkeit war in dieser Studie in allen drei Armen ähnlich. Zusatzmedikation war erlaubt. Die Beobachtungszeit betrug bis zu zwei Jahre (Durchschnitt: 21,4 Monate).

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Geddes et al. 2010 wurde zum Teil durch das Stanley Medical Research Instituts und zum Teil (französische Studienzentren) durch den Hersteller des Valproat- und Lithium-Präparats Sanofi-Aventis finanziert. Letztere Firma stellte auch die Studienmedikation. Keiner der Autoren war Firmenangestellter, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Fazit:
Das Ergebnis der BALANCE-Studie mit einer Unterlegenheit der Valproat-Monotherapie ergänzt die Ergebnisse von Bowden et al. 2000, die keinen Unterschied im primären Outcome fanden

©DGBS und DGPPN 2012

(wobei hier die Diskussion zum Biasrisiko beachtet werden sollte). Somit wird die offene Empfehlungsformulierung mit Empfehlungsgrad 0 weiterhin gestützt. Weitere Studien müssen zeigen, ob es bei dieser Empfehlung bleiben kann oder gar ein höherer Empfehlungsgrad erreicht wird, oder ob weitere Daten dazu führen, dass man zukünftig abraten sollte.

Siehe Subkapitel Therapie in speziellen Situationen (6.5) für Statements und Empfehlungen zur Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter.

Empfehlung:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe9 Valproat kann zur Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Mögliche Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinale Beschwerden und Fatigue, sowie selten Thrombozytopenien, sind zu beachten. Einschränkend ist zu beachten, dass Valproat wegen der Teratogenität und des Risikos polyzistischer Ovarien *nicht* für Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen wird.	**0**

Auch an dieser Stelle wird auf das Subkapitel zu spezifischen Patientengruppen hingewiesen (5.5), in welchem die Situation von Frauen in gebärfähigem Alter detailliert aufgearbeitet ist.

5.4.2.3 Atypische Neuroleptika

5.4.2.3.1 Aripiprazol

Eingeschlossene Studien:
Eine Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelt verblindete Studie wurde eingeschlossen (Keck, Jr. et al. 2006).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Keck, Jr. et al. 2006 (#1626) *Keck, Jr. et al. 2007 (#2168)*	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. in Stabilisierungsphase nach Manie oder gemischter Episode* Stabilisierungsphase mit offener Aripiprazol-Behandlung Randomisierung bei Stabilisierung	6,5 Monate *24 Monate*	Aripiprazol – Stabilierungsphase 30 mg/d, Anpassung je nach Verträglichkeit, Senkung bis auf 15 mg/d N=78	Placebo N=83	Zeit bis Rückfall in eine affektive Episode oder Notwendigkeit zusätzlicher Medikation, die nicht protokoll-konform war	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.

©DGBS und DGPPN 2012

*Zusammensetzung der Studienteilnehmer: entweder nach Teilnahme an 3-wöchiger Akutbehandlungsstudie mit Aripiprazol, oder bei Ablehnung der Teilnahme an der Studie oder bei stationärer Aufnahme wegen Manie oder gemischter Episode

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse
Nach den vorliegenden Ergebnissen hatte Aripiprazol nur eine Wirkung auf manische Symptome oder Rezidive (Kriterium: Zeit bis zum Rezidiv). Für depressive Symptome/Rezidive konnte keine Wirkung gezeigt werden. Insgesamt erlitten in den 26 Wochen Beobachtungszeit ein Viertel aller Patienten im Aripiprazol-Arm ein Rezidiv in der oben genannten Definition (19/77), während im Placebo-Arm 43 % einen Rückfall erlitten (38/83; von den Autoren als sekundäres Ergebniskriterium eingeordnet). Es ergibt sich also für 26 Wochen eine „Number needed to treat“ (NNT) von 5, dass heißt, fünf Patienten müssten mit Aripiprazol anstelle von Placebo behandelt werden, um ein Rezidiv zu verhindern.

In der Verlängerungsphase (bis Woche 100, Keck, Jr. et al. 2007) blieb die Wirksankeit in Bezug auf manische Episoden erhalten, und es zeigte sich weiterhin keine Wirksamkeit auf depressive Episoden. Einschränkend muss gesagt werden, dass in beiden Gruppen (Aripiprazol und Placebo) über 80 % der Patienten die Studie in der Verlängerungsphase abbrachen (oder ausschieden, weil die vom Sponsor zuvor berechnete Zahl an Rückfällen erreicht worden war), so dass nur 5 (Aripiprazol) bzw. 7 (Placebo) Patienten über die volle Studiendauer teilnahmen. Den Ergebnissen ist zu entnehmen, dass die Ereignis-Zeit-Kurven nach dem ersten halben Jahr praktisch parallel verlaufen und dass offenbar in dieser Zeit keine wesentliche zusätzlich Protektion stattfindet. Dies könnte allerdings auch an der geringe Zahl an Patienten liegen.

In Bezug auf **Sicherheit und Verträglichkeit** lässt sich feststellen, dass es deutlich mehr extrapyramidal-motorische unerwünschte Wirkungen in der Aripiprazol-Gruppe gab. Etwas mehr als jeder vierte Patient in der Aripiprazol-Gruppe brach die Behandlung wegen unerwünschter Wirkungen ab (28 % vs. 16 % in der Placebo-Gruppe).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte
Die Studie von Keck, Jr. et al. 2006 wurde vom Hersteller des Aripiprazol-Präparats Bristol –Myers Squibb und Otsuka Pharmaceutical finanziert. Je 6 der Coautoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität und eines weiteren wegen spärlicher Datenlage (nur eine Studie mit einem hohen Risiko für Bias (SIGN 1-)), zudem Ungewissheit bezüglich der Direktheit (enriched design, viele Studienabbrüche, Patienten mit Non-Response auf Clozapin ausgeschlossen); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensprozess:
Keine.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe10 Aripiprazol kann in der Langzeitbehandlung zur Prophylaxe manischer Episoden bei Bipolaren Störungen bei Patienten eingesetzt werden, die auf eine antimanische Akuttherapie mit Aripiprazol bei ausreichender Verträglichkeit angesprochen haben. Limitierende Faktoren: Im Placebovergleich treten vermehrte Schlafstörungen, Unruhe und Akathisie mit Aripiprazol auf. Akathisie ist häufig und kann den Nutzen deutlich limitieren.	**0**

Anmerkung: Aripiprazol ist nur für die Prohylaxe manischer, nicht aber depressiver Phasen zugelassen.

5.4.2.3.2 Asenapin

Bis zur letzten systematischen Literaturrecherche konnte keine randomisierte, vergleichende Studie eingeschlossen werden.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach der letzten systematischen Literaturrecherche wurde eine Studie publiziert und eingeschlossen (McIntyre et al. 2010), in der Asenapin oder Olanzapin über 40 Wochen doppelt verblindet weitergeben wurden, nachdem die Patienten randomisiert in der Akutphase Asenapin, Placebo oder Olanzapin erhalten hatten (Akutstudien McIntyre et al. 2009, und McIntyre et al. 2010). Die Placebo-Patienten erhielten dann Asenapin. Im Fokus standen die Outcomes zu Sicherheit und Verträglichkeit.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
McIntyre et al. 2010 #4100	Doppelt verblindet, Weiterführung nach Randomisierung*	Bipolar I Störung, ggw. behandelt nach Manie oder gemischte Episode	10 Monate	Asenapin N=79 (+N=32 aus Placebo-Gruppe)	Olanzapin N=107	Nicht explizit getrennt	1-

*Randomisierung in Manie oder gemischter Episode, 3 Wochen doppelt verblindet Asenapin, Olanzapin oder Placebo, weitere 9 Wochen Weiterführung doppelt verblindet, Patienten aus Placebo-Gruppe erhielten Asenapin

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Auch diese Studie macht sich ein „Enriched design“ zunutze, indem von initial 960 Patienten, die in den zwei dreiwöchige Olanzapin- und Placebo-kontrollierten Studie bei akuter Manie eingeschlossen worden waren, nach einer weiteren neunwöchigen Phase unter Asenapin (im Mittel 15 mg) und Olanzapin 218 Patienten eingeschlossen wurden. Die Wirksamkeit war ein

©DGBS und DGPPN 2012

sekundärer Endpunkt, es wurde eine für Asenapin und Olanzapin vergleichbare Verringerung der Symptomschwere (gemessen mit der YMRS und der MADRS berichtet).

Bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit, den im Fokus stehenden Endpunkten, beschreiben die Autoren ähnliche Ergebnisse in den Gruppen. Es gab zwei Todesfälle in der Studie (einen Kindstod bei einer schwangeren Patientin in der Asenapin-Gruppe und einen Suizid in der Olanzapin-Gruppe). Ersterer wurde als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet, auch wenn die Patientin schon mehrere Fehl- und Frühgeburten erlebt hatte.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte
Die Studie wurde vom Hersteller des Asenapin-Präparats (Schering-Plough und Pfizer) finanziert. Zwei der Co-Autoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Empfehlung:

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe11 Auf Grund der unzureichenden Datenlage kann derzeit keine Empfehlung bezüglich Asenapin zur Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen formuliert werden.	**Statement**

5.4.2.3.3 Olanzapin

Eingeschlossene Studien:
Es lagen zwei randomisierte, doppelt verblindete Studien (Olanzapin vs. Placebo, Tohen et al. 2006, bzw. vs. Lithium, Tohen et al. 2005) vor.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Tohen et al. 2006 (#698)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. remittiert nach Manie oder gemischter Episode Randomisierung nach offener Akutbehandlung für 6-12 Wo mit Olanzapin* ambulant und stationär	11 Monate	Olanzapin 5-20 mg/d N= 225	Placebo N= 136	Zeit bis zum symptomatischen Rückfall	1+

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Tohen et al. 2005 (#703)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. remittiert nach Manie oder gemischter Episode Randomisierung nach offener Akutbehandlung für 6-12 Wo mit Olanzapin und Lithium** ambulant und stationär	11 Monate	Olanzapin – initial 15 mg/, dann 5-20 mg/d erlaubt N=217	Lithium – initial 600 mg/d, dann Level von 0,6-1,2 mEq/l N=214	Auftreten einer erneuten symptomatischen affektiven Episode	1+

*5-20 mg/d
**Olanzapin 5-20 mg/d und Lithium bis Ziel-Serumlevel von 0,6-1,2 mEq/l

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
In der Placebo-kontrollierten Studie von Tohen et al. 2006 wurde ein enriched design für Olanzapin genutzt, 49,4 % aller mit Olanzapin in manischer oder gemischter Akutphase behandelten Patienten respondierten und wurden randomisiert. Im Ergebnis zeigten 46,7 % der Olanzapin-Patienten und 80,1 % der Placebo-Patienten ein symptomatisches Rezidiv, was einer „Number needed to treat“ (NNT) von 3 (95 %-KI: 2,3-4,1) über 48 Wochen für Olanzapin im Hinblick auf die Verhinderung eines symptomatischen Rezidivs entspricht, das heißt, drei Patienten müssten mit Olanzapin anstatt Placebo behandelt werden, um ein sympatomatisches Rezidiv zu verhindern.
In der Studiengruppe kam es nur zu wenigen Hospitalisierungen (n=9, 2,5 %); hiervon waren zwei Patienten aus der Olanzapin-Gruppe und sieben Patienten aus der Placebo-Gruppe betroffen. Es ergibt sich eine NNT von 23,5 (95 %-KI: 12,2-287,9) über 48 Wochen für die Verhinderung einer Hospitalisierung.

In der Vergleichsstudie mit Lithium (Tohen et al. 2005) wurde ebenfalls ein enriched design gewählt, allerdings für die Kombination aus Olanzapin und Lithium, hier respondierten deutlich mehr Patienten (79,4 %). und wurden in die Prophylaxestudie aufgenommen. Im doppelblinden RCT war Olanzapin Lithium in der Prophylaxe eines symptomatischen Rezidivs nicht unterlegen. Olanzapin war jedoch in Bezug auf die Prophylaxe manischer und gemischter Symptome und Phasen überlegen. In Bezug auf depressive Symptome und Phasen bestand kein signifikanter Unterschied. Im Vergleich mit Lithium kam es in der Olanzapin-Gruppe zu deutlich weniger Hospitalisierungen (14,3 vs. 22,9 %). Auch in Bezug auf syndromatische Rezidive (gesamt) schnitt Olanzapin günstiger ab (26,2 vs. 35,8 %, p=0.05).

Die Frage nach der **Verträglichkeit** ist bei einer Studie im Enriched-design-Format und in Ermangelung von Daten zu metabolischen Störungen nicht umfassend zu beantworten. In der Placebo-kontrollierten Studie betrug die Abbruchrate im Olanzapin-Arm 32 % (Placebo: 13 %), dabei brachen 7,6 % der Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Wirkungen ab.

©DGBS und DGPPN 2012

In der Olanzapin-vs.-Lithium-Studie starben zwei Patienten in der Lithiumgruppe (ein Suizid, ein Unfall), in der Lithium-Gruppe traten häufiger Verschlechterungen der Manien auf, in der Olanzapin-Gruppe kam es öfter zu behandlungsassoziierten Depressionen. Schlafstörungen und Übelkeit traten unter Lithium öfter auf, Schläfrigkeit häufiger unter Olanzapin.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte
Beide Studien wurden vom Hersteller des Olanzapin-Präparats (Lilly Research Laboratories) finanziert und publiziert. Mindestens der Erstautor war Firmenangestellter, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.

Bewertung in Anlehnung GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen spärlicher Datenlage (nur eine Studie vs. Placebo, nur enriched design, keine Studie mit einem geringen Risiko (wäre SIGN 1++ gewesen); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensprozess:
Um eine Einschätzung bezüglich der längerfristigen Gewichtsveränderungen mit deren assoziierten Risiken vornehmen zu können, wurden öffentlich zugängliche Daten der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) genutzt:
FDA-Daten vom 19.03.2009:

- Häufigkeit der Gewichtszunahme um >5 kg: 16,8 % unter Olanzapin nach 6 Wochen (n=7465), 39,8 % nach 24 Wochen (n=4162), 53,2 % unter Olanzapin nach 12 Monaten (n=1345), 53,4 % nach 24 Monaten (n=474)
- Häufigkeit der Erhöhung der Nüchtern-Glukosespiegel auf >= 100 mg/dl: 17,4 % unter Olanzapin (n=178) vs. 11,5 % unter Placebo (n=96) nach 12 Wochen und 26,0 % unter Olanzapin (n=127) nach 48 Wochen
- Häufigkeit der Erhöhung Nüchtern-Triglyceridspiegel auf >=150 mg/dl: 39,3 % unter Olanzapin (n=135) vs. 20,0 % unter Placebo (n=65) nach 12 Wochen und 70,7 % unter Olanzapin (n=75) nach 48 Wochen
- FDA-Daten vom 10.07.2003: Inzidenz Diabetes mellitus Typ 2: 0,4 % (1/229) unter Olanzapin vs. 0/115 unter Placebo nach 6 Wochen.

Des Weiteren wurde diskutiert, dass nur vom Hersteller finanzierte und federführend publizierte Studienergebnisse vorlagen.

Es wurde eine Herabstufung um ein Grad wegen Erhöhung der Häufigkeit signifikanter Gewichtszunahme gegenüber Placebo und damit assoziierten Risiken für das Eintreten eines metabolischen Syndroms beschlossen.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe12 Olanzapin kann zur Prophylaxe Bipolarer Störungen bei Patienten, bei denen das Präparat in einer manischen Akutphase wirksam und verträglich war, eingesetzt werden. Limitierende Faktoren: Das bei längerer Einnahme festgestellte häufigere Auftreten einer signifikanten Gewichtszunahme und die damit assoziierten Risiken müssen beachtet werden.	**0**

5.4.2.3.4 Quetiapin

Eingeschlossene Studien:
Es wurde eine randomisierte, offene Studie mit Quetiapin-Monotherapie im Vergleich zu Stimmungsstabilisierern eingeschlossen (Altamura et al. 2003).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Altamura et al. 2003 (#1113)	randomisiert, offen	Bipolare Störung, ggw. in partieller oder vollständiger Remission* ambulant	12 Monate	Quetiapin – flexible Dosis Mittlere Dosis zu Studienende war 157,7 (SD 157,6 mg/d) N= 14	Klassischer Stimmungsstabilisierer (Valproat n=8, Lithium n=4, Gabapentin n=1) – flexible Dosis N= 14	Nicht explizit getrennt	1-

*Patienten, die noch nie mit Stimmungsstabilisierern behandelt wurden (sondern nur mit Antidepressiva oder antimanischen Wirkstoffen inkl. Antipsychotika)

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Die Studie ist wegen der kleinen Fallzahl und der heterogenen Gruppe von Patienten mit Stimmungsstabilisierern (Valproat: n=8; Lithium: n=4, Gabapentin: n=1; dabei bleibt unklar, wie hier randomisiert wurde) wenig geeignet, über die Wirksamkeit der Quetiapin-Monotherapie Auskunft zu geben. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Sicherheit: Auch diesbezüglich reicht die Fallzahl der Studie nicht aus, um zuverlässige Aussagen zu treffen. Altamura et al. 2003 sprechen von guter Verträglichkeit in beiden Gruppen (lediglich nahmen die Quetiapin-Patienten zu, während das Gewicht in der Kontrollgruppe abnahm).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte
Es finden sich keine Angaben zur Studienfinanzierung und zu potentiellen Interessenkonflikten.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität und eines weiteren wegen spärlicher Datenlage (nur eine Studie mit einem hohen Risiko für Bias (SIGN 1-), daher final: gering.

©DGBS und DGPPN 2012

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
In Deutschland ist Quetiapin zur Phasenprophylaxe für bipolare Patienten zugelassen, die in der Akutbehandlung Quetiapin erhalten und darauf angesprochen haben. Dies umfasst die Verhinderung sowohl manischer, depressiver als auch gemischter Episoden. Trotzdem hat sich die Konsensuskonferenz aufgrund der mangelhaften Datenlage für die Monotherapie entschlossen (zudem mit Studienbeobachtungsdauer von nur 12 Monaten), eine abratende Empfehlung zu geben. Siehe Kombinationsbehandlungen bzw. zusätzliche Wirkstoffgabe für eine Empfehlung zur Kombination von Quetiapin mit anderen Wirkstoffen.

Empfehlung:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe13 Abratend: Quetiapin ist als Monotherapie in der Phasenprophylaxe nicht ausreichend untersucht und kann daher derzeit nicht empfohlen werden.	**0**

5.4.2.3.5 Risperidon

Bis zur letzten systematischen Literaturrecherche konnte keine randomisierte, vergleichende Studie eingeschlossen werden.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach der letzten systematischen Literaturrecherche wurde eine randomisierte, offene Studie zum Vergleich von Risperidon mit Placebo publiziert und eingeschlossen (Quiroz et al. 2010).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Quiroz et al. 2010 #4101	Randomisiert, doppelt-verblindet Initial offene Behandlung mit Risperidon über 3+bis 26 Wochen, nur stabilisierte Patienten randomisiert	Bipolar I Störung, ggw. stabilisiert nach Manie oder gemischter Episode	24 Monate	Risperidon-Depot alle 2 Wo 12,5.50 mg N=154	Placebo N=149	Zeit bis zu erneuter affektiver Episode (Episode nach DSM-IV, Hospitalisierung aufgrund affektiver Episode oder zusätzliche nicht erlaubte Medikation nötig)	1+

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Das „Enriched design“ dieser Studie ist insofern ungewöhnlich, als nicht nur eine dreiwöchige Phase offener oraler Risperidon-Medikation (N=559; es bleibt aber unklar, wie viele Patienten ursprünglich auf Einschlussfähigkeit untersucht wurden), sondern auch eine bis zu 26-wöchige Phase offener Depot-Medikation (N=501) vorgeschaltet war, bevor etwas mehr als die Hälfte der initial eingeschlossenen Patienten (54 %) in einer maximal 24-monatigen doppelblinden Phase auf Risperidon-Depot (n=154) oder Placebo (n=149) verteilt wurden.

©DGBS und DGPPN 2012

In Bezug auf das primäre Zielkriterium (Zeit bis zum ersten Rezidiv - in einer weiten Definition) war die Risperidon-Gruppe überlegen (173 Tage versus 82 Tage), allerdings nicht bezüglich depressiver Rezidive. Im Risperidon-Arm erlitten 30 % der Patienten Rezidive, unter der Kontrollbedingung 56 %. Die Autoren geben die „Number needed to treat“ (NNT) mit 3 für den Zeitpunkt von 9 Monaten an, dass heißt, 3 Patienten müssten mit Risperidon-Depot statt Placebo behandelt werden, um ein Rezidiv zu verhindern. Der größte Unterschied zwischen Verum und Kontrolle ergab sich in den ersten Monaten nach Beginn der doppelblinden Phase, so dass nicht auszuschließen ist, dass auch Absetzrezidive in der Placebogruppe für das Ergebnis verantwortlich sein könnten.

Unerwünschte Wirkungen wurden in beiden Armen gleich häufig angegeben (je 53 %). Extrapyramidale Symptome traten in der doppelblinden Phase im Gegensatz zu den vorherigen Studienzeiträumen im Risperidon-Arm nicht mehr vermehrt auf. Auch Prolaktinerhöhungen traten vor allem vor der doppelblinden Phase auf, waren mit 4 % aber auch noch währenddessen häufiger als im Placebo-Arm (1 %). Die Behandlung führte zu mehr Gewichtszunahme als die Einnahme von Placebo (NNH=12) und zu etwas mehr Schlafbeschwerden. Man muss allerdings wiederholen, dass die in den Behandlungsarm eingeschlossenen Patienten Risperidon bereits außergewöhnlich lange gut vertragen hatten, so dass noch weniger Aussagen zur Sicherheit und Verträglichkeit in einer nicht vergleichbar vorsortierten Population gemacht werden können als ohnehin bei RCT.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte
Die Studie wurde vom Hersteller des Risperidon-Depot-Präparats Johnson & Johnson finanziert. Fünf der sechs Autoren inklusive des Erst- und Letztautoren waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Empfehlung:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe14 Risperidon-Depot kann als Monotherapie zur Prophylaxe bei Patienten eingesetzt werden, die bereits in der Akuttherapie auf diese Substanz angesprochen haben. Dies gilt vor allem für bipolare Patienten mit Überwiegen der manischen Episoden im Krankheitsverlauf. Limitierende Faktoren: Off-Label Use: Risperidon ist nicht zur Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen zugelassen. Mögliche Nebenwirkungen, wie Gewichtszunahme, Prolaktinerhöhung und EPMS in höheren Dosierungen, sind zu beachten.	**0**

5.4.2.4 Kombinationen und zusätzliche Medikation zu bestehender Behandlung

Eingeschlossene Studien:
Fünf Studien zur Phasenprophylaxe mittels *zusätzlicher* Gabe von Wirkstoffen zu einem bestehenden Behandlungsregime konnten eingeschlossen werden. Dabei wurde in einer randomisierten, doppelt verblindeten Studie N-Acetyl-Cystein (oder Placebo) zusätzlich zur Standardbehandlung untersucht (Berk et al. 2008). Drei randomisierte, doppelt verblindete Studien verglichen die zusätzliche Gabe von atypischen Neuroleptika (oder Placebo) zu einer bestehenden Behandlung mit Lithium bzw. Valproat (Olanzapin: Tohen et al. 2004, Quetiapin: Vieta et al. 2008 und Suppes et al. 2009). Eine offene, nicht randomisierte Studie verglich die zusätzliche Gabe von typischen oder atypischen Neuroleptika zu einer bestehenden Behandlung mit Lithium oder Valproat (Lin et al. 2008) und eine randomisierte, doppelt verblindete Studie verglich die zusätzliche Gabe von Gabapentin zu einer bestehenden Behandlung mit Lithium, Valproat oder Carbamazepin mit der von Placebo (Vieta et al. 2006).

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme		Hauptzielkriterium	E
Berk et al. 2008 #2066	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. innerhalb von 6 Monaten nach Episode (Manie, depressive oder gemischte Episode) ambulant	6 Monate	Standardtherapie* +N-Acetyl-Cystein (NAC) täglich 2 x 2 Kapseln á 500 mg (insgesamt 2g/d) N= 38	Standardtherapie* +Placebo N= 37	Veränderung Symptomschwere Depression Woche 24 i. V. zu Baseline (MADRS) Zeit bis zu erneuter affektiver Episode	1+
Tohen et al. 2004 #696	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. in syndromaler Remission nach 6 Wo Behandlung mit Olanzapin zusätzlich zu Lithium bzw. Valproat bei Manie oder gemischter Episode**	18 Monate	Lithium bzw. Valproat +Olanzapin Olanzapin initial 10 mg/d, dann ggf. Auf- bzw. Abdosierung um jew. 5 mg N=51	Lithium bzw. Valproat +Placebo N=48	Zeit bis zu syndromalem Rückfall	1-
Vieta et al. 2008 #2067	randomisiert, doppelt verblindet ambulant	Bipolar I Störung, ggw. stabil seit mind. 12 Wochen unter Lithium bzw. Valproat +Quetiapin nach Manie, depressiver oder gemischter Episode***	24 Monate	Lithium bzw. Valproat +Quetiapin N= 336	Lithium bzw. Valproat +Placebo N= 367	Hazard für nächste affektive Episode	1-
Suppes et al. 2009 #3069	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. stabil seit mind. 12 Wochen unter Lithium bzw. Valproat +Quetiapin nach Manie, depressiver oder gemischter Episode***	24 Monate	Lithium bzw. Valproat +Quetiapin N=310	Lithium bzw. Valproat +Placebo N=313	Hazard für nächste affektive Episode	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme		Hauptzielkriterium	E
Lin et al. 2008 #3079	Nicht randomisiert, offen	Bipolar I Störung, ggw. in Remission mit gutem Ansprechen auf die Kombination Lithium bzw. Valproat und Antipsychotikum bei inadäquatem Ansprechen auf eine Monotherapie mit Stimmungsstabilisierern ambulant	12 Monate	Lithium +Neuroleptikum (typisch oder atypisch) N= 177 davon 165 mit typischen Neuroleptika	Valproat +Neuroleptikum (typisch oder atypisch) N= 105 davon 78 mit typischen Neuroleptika	Zeit bis zu erneuter Hospitalisierung	1-
Vieta et al. 2006 (#1628)	randomisiert, doppelt verblindet	Bipolare Störung, ggw. euthym, innerhalb von 6 Monaten nach akuter Episode ambulant	12 Monate	Aktuelle Medikation**** +Gabapentin – initial: 1200 mg/d, ggf. Auf- oder Abdosierung im Bereich zw. 900 – 2400 mg/d 3x tgl. N=13	Aktuelle Medikation**** +Placebo N= 12	Veränderung Symptomschwere Gesamteindruck von Baseline zu Endpunkt (CGI-BP-M)	1-

* naturalistisch: Valproat, Lithium, Carbamazepin, Lamotrigin, Neuroleptika, Antidepressiva, Benzodiazepine u. a.
**Tohen et al. 2002b
***Prä-Randomisierungsphase : 12-26 Wochen Lithium bzw. Valproat+Quetiapin offen bei akuter Manie, depressive oder gemischte Episode bzw. einer solchen Episode in letzten 26 Wo, die mit Lithium bzw. Valproat+Quetiapin behandelt wurde
**** Valproat, Lithium, Carbamazepin (Mono- oder Kombinationstherapie), keine Neuroleptika und Antidepressiva

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
In der Studie, in der zusätzlich zur Standardtherapie N-Acetyl-Cystein gegeben wurde Berk et al. 2008 zeigte sich in Bezug auf die Reduktion des MADRS-Wertes (eines der primären Outcomes) ein signifikantes Ergebnis zugunsten der N-Acetyl-Cystein-Therapie. Dieses Ergebnis wurde indirekt noch bestätigt durch eine deutliche MARDS-Verschlechterung nach Absetzen der Studienmedikation nach Ende der 24-wöchigen Beobachtungsperiode. Bezüglich der Zeit bis zur erneuten affektiven Episode (zweites primäres Outcome) ergab sich kein signifikanter Unterschied (detaillierte Daten werden nicht präsentiert). Bezüglich der Sicherheit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Placebogruppe.

In der Studie von Tohen et al. 2004 zur zusätzlichen Gabe von Olanzapin zu Lithium bzw. Valproat ergab sich kein Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe in Bezug auf die Zeit bis zum ersten syndromalen Rückfall (primäres Outcome, 94 vs. 41 Tage). Es zeigte sich allerdings

©DGBS und DGPPN 2012

eine signifikante Differenz für den Parameter symptomatischer Rückfall: Insgesamt vergingen für Patienten in der Gruppe mit zusätzlicher Gabe von Olanzapin 163 Tage, in der Placebogruppe 42 Tage bis zum Rezidiv. Der Effekt zeigte sich in der Subgruppenanalyse ausschließlich bei Frauen. Die durchschnittliche Lithium-Serumkonzentration betrug 0,76 mmol/l in der Gruppe mit Olanzapin, der Serumspiegel von Valproat lag in dieser Gruppe bei 67,8 Mikrogramm/ml. In der Gruppe mit Olanzapin kam es zu einer durchschnittlichen Zunahme des Körpergewichts von 2 kg (über 18 Monate, nachdem sie in der sechswöchigen Akutphase bereits 3,1 kg zugenommen hatten), während in der Placebogruppe im Durchschnitt 1,8 kg abgenommen wurde.

Die Studien mit zusätzlicher Gabe von Quetiapin zu Lithium bzw. Valproat (Vieta et al. 2008, Suppes et al. 2009) nutzten ein enriched-design. In beiden Studien war der Hazard signifikant geringer bei zusätzlicher Quetiapin-Gabe (detaillierte Angaben zu Tagen bis zum Ereignis fehlen).

In einer nicht randomisierten, kontrollierten Studie fanden Lin et al. 2008, dass sich bei Bipolar-I-Patienten, die ein typisches oder atypisches Neuroleptikum zusätzlich zu Lithium bzw. Valproat erhalten hatten kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Zeit bis zur Wiederaufnahmen ins Krankenhaus ergab (242 ± 11 vs. 219 ± 15 Tage), wobei signifikant mehr Patienten in der Lithium-Gruppe ein zusätzliches typisches Neuroleptikum erhalten hatten (93 vs. 74 %).

In der kleinen Studie von Vieta et al. 2006 zeigte sich eine zusätzliche Gabe von Gabapentin zu einer bestehenden Behandlung mit den Stimmungsstabilisierern Lithium, Valproat bzw. Carbamazepin gegenüber Placebo überlegen in Bezug auf die Gesamteinschätzung der Erkrankung (gemessen mit der Skala CGI-BP-M). Auf der siebenstufigen Skala hatten die Gabapentin-Patienten am Studienende einen Wert von 2,1 (von 4,2 zu Studienbeginn) gegenüber 3,7 (von 4,3 zu Studienbeginn) für die Placebo-Patienten. In Bezug auf die Zeit bis zum ersten Rezidiv oder in Bezug auf zahlreiche andere eingesetzte Skalen ergaben sich keine Unterschiede. In der Studie war das Präparat verträglich, es kam zu überwiegend milden UAW: am häufigsten waren Verstopfung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit und Tremor. Die geringe Fallzahl ist hier jedoch zu beachten.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte
Die Studie von Berk et al. 2008 wurde nicht vom Hersteller, sondern vom Stanley Medical Research Institute und dem Mental Health Research Institute of Victoria finanziell unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie von Tohen et al. 2004 wurde vom Hersteller des Olanzapin-Präparats (Eli Lilly) finanziert. Fünf der Autoren inklusive des Erstautors waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studien von Vieta et al. 2008 und Suppes et al. 2009) wurden vom Hersteller des Quetiapin-Präparats AstraZeneca finanziert. Bei Vieta et al. 2008 ist angegeben, dass die Firma beim Design der Studie, der Datensammlung, -analyse und -interpretation sowie beim Schreiben des Manuskripts und der Einreichung zur Publikation beteiligt war. Vier der Co-Autoren inklusive des Letztautors waren Firmenangestellte, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden. Bei der Publikation von Suppes et al. 2009 waren drei der Co-Autoren inklusive des Letztautors Firmenangestellte, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie von Lin et al. 2008) wurde nicht von einem Hersteller, sondern vom National Science Council und des National Health Research Instituts Taiwans finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten fehlt.
Die Studie von Vieta et al. 2006 wurde vom Hersteller des Gabapentin-Präparats Pfizer finanziert. Ein Co-Autor war Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Zusammenfassung:
Insgesamt kann zur Fragestellung, ob eine zusätzliche Gabe von Wirkstoffen zu eine bestehenden Behandlung in der Prophylaxe Bipolarer Störungen geeignet ist, keine generelle Aussage getroffen

©DGBS und DGPPN 2012

werden, weil dies spärlich untersucht wurde. Aussagen sind nur in Bezug auf einige wenige Wirkstoffe möglich.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (nur eine Studie mit nur moderatem Risiko für Bias, SIGN 1+, keine mit geringem Risiko, wäre SIGN 1++ gewesen) und eines weiteren wegen Unsicherheit bezüglich der Direktheit (u. a. häufig enriched design). Zudem sind nur einige der möglichen Kombinationen bzw. zusätzlichen Gaben untersucht worden und diese dann häufig nur in einer einschließbaren Studie; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Konsensusprozess wurde noch einmal betont, dass es zu dem wichtigen Punkt Kombinations- bzw. zusätzliche Behandlung nur wenig Evidenz gibt. Je nach Studienlage wurde entschieden, ob derzeit Empfehlungen generiert werden können, oder ob in einem Statement auf die Evidenzlage hingewiesen wird.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach Ende der letzten systematischen Literaturrecherche wurden drei einschließbare Studien publiziert. Eine offene Studie mit verblindeten Ratern verglich die *Kombination* von Lithium und Valproat mit der jeweiligen Monotherapie – BALANCE, Geddes et al. 2010.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Geddes et al. 2010 #4103	Randomisiert, offen Rater verblindet	Bipolar I Störung, ggw. nicht in akuter Episode Aktive Run-in Phase von ca. 4-8 Wo mit Lithium+Valproat	bis 24 Monate	Lithium +Valproat N=110	Lithium Plasmakonz. 0,4-1,0 mmol/L N=110	Valproat 750-1250 mg/d N=110	Hazard Ratio für Intervention wegen einer neuaufgetretenen affektiven Episode	1-

Zwei randomisierte, doppelt verblindete Studien verglichen eine *zusätzliche* Gabe von einmal Risperidon-Depot zu Behandlung wie üblich (Macfadden et al. 2009) und einmal Ziprasion zu Lithium bzw. Valproat Bowden et al. 2010.

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme			Hauptziel-kriterium	E
Macfadden et al. 2009 #3181	Randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, mind. 4 Episoden in letzten 12 Monaten, ggw. stabil remittiert nach 16 Wo Stabilisierungsphase mit offener Behandlung mit TAU*+Risperidon-Depot bei Manie, depressiver oder gemischter Episode	12 Monate	TAU** +Risperidon-Depot N=65	TAU** +Placebo N=59	-	Zeit bis zum Rückfall	1+
Bowden et al. 2010 #3180	Randomisiert, doppelt verblindet	Bipolar I Störung, ggw. stabil seit mind. 8 Wochen nach offener Behandlung mit Ziprasidon zusätzlich zu Lithium bzw. Valproat über 16 Wo nach Manie oder gemischter Episode	6 Monate	Lithium bzw. Valproat +Ziprasidon 80-160 mg/d N=127	Lithium bzw. Valproat +Placebo N=113	-	Unterschied in Rückfallrate	1-

*jede Monotherapie und Kombination von Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer und Anxiolytika erlaubt
**von letzten 4 Wochen vor Randomisierung relativ unverändert weitergeführt

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Die Studie BALANCE (Geddes et al. 2010) verglich die *Kombination* aus Valproat mit Lithium mit der jeweiligen Monotherapie. Bezogen auf das Hauptkriterium (Hazard für Intervention wegen einer neuen affektiven Episode) ergab sich eine Überlegenheit der Kombination gegenüber der Valproat-Monotherapie (NNT=7) sowie eine Überlegenheit der Lithium-Monotherapie gegenüber der Valproat-Monotherapie (NNT=10), während sich kein siginifkanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und der Lithium-Monotherapie zeigte. Die Verträglichkeit war in dieser Studie in allen drei Armen ähnlich. Zusatzmedikation war erlaubt. Die Beobachtungszeit betrug bis zu zwei Jahre (Durchschnitt: 21,4 Monate).

©DGBS und DGPPN 2012

In einer Depot-Studie untersuchten Macfadden et al. 2009, ob Risperidon-Depot (25-50 mg alle zwei Wochen) als *Zusatzmedikation* einer üblichen Therapie bei anfänglich 124 Patienten mit häufigen Rezidiven (viele mit Rapid Cycling) im Vergleich zu einer Placebo-Zusatzmedikation die Zeit bis zum Rezidiv oder die Zahl der Rezidive positiv beeinflusste. Es handelt sich um eine „Enriched-design"-Studie. Rund die Hälfte der Patienten schloss die Studie nicht ab, etwas mehr in der Placebo-Gruppe (57,5 % vs. 40 %). Die Patienten, die zusätzlich das Risperidon-Depot erhalten hatten, erlitten weniger Rezidive (23,1 % vs. 45,8 %) und verlebten eine signifikant eine längere rezidivfreie Zeit (primäres Zielkriterium). Die Rückfälle in der Placebogruppe ereigneten sich nicht schwerpunktmäßig in der ersten Phase der Studie, so dass Absetzrezidive hier nicht wahrscheinlich sind. Es zeigte sich keine differenzielle Wirkung mit Bezug auf die Polarität der Episoden oder auf das Geschlecht der Patienten.
Nach Angaben der Autoren brachen nur wenige Patienten die Studie wegen unerwünschter Wirkungen ab (3 vs. 1). In der Risperidon-Gruppe traten am häufigsten auf: Tremor (24,6 % vs. 10,2 %), Schlafstörungen (20 % vs. 18,6 %), Rigidität (12,3 % vs. 5,1 %), Hypokinesie (7,7 % vs. 0 %).

Bowden et al. 2010 untersuchten, ob die z*usätzliche* Gabe von 80-160 mg Ziprasidon die Therapie von Bipolar-I-Patienten mit Stimmungsstabilisierern (Lithium oder Valproat) im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo verbessern kann. Es handelt sich ebenfalls um eine „Enriched-design"-Studie. Es ergab sich eine Überlegenheit der Verum-Gruppe für die Zeit bis zur ersten Intervention (43 vs. 27 Tage). In der Ziprasidon-Gruppe erlitten rund 20 % ein Rezidiv (25/127), während es im Kontrollarm etwa 32 % waren (36/111). Es zeigte sich eine rezidivprophylaktische Wirkung nur für manische (inklusive gemischter) Episoden, nicht für depressive. Auch war die Wirkung auf Rezidive weit stärker unter Patienten, die das Ziprasidon zusätzlich zu Lithium erhalten hatten (N=57; rund 45 % vs. etwa 21 % Rückfälle) als in der Valproat-Gruppe (N=70; 22,6 % vs. 28,6 %), allerdings zeigte sich auch bei den Valproat-Patienten ein deutlicher Unterschied im von den Autoren definierten primären Zielkriterium der Studie, der Zeit bis zur ersten Intervention.
Von den unerwünschten Wirkungen wurden in der Ziprasidon-Gruppe mehr als gravierend eingeschätzt als in der Kontrollgruppe (8,7 % vs. 5,4 %), allerdings trat von den häufigen unerwünschten Wirkungen nur Tremor in der Verum-Gruppe öfter auf. Prolactin war bei etwa doppelt so vielen Ziprasidon-Patienten als Placebo-Patienten erhöht (12,3 % vs. 6 %). Die QT-Zeiten unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.
Die Studie ist ein Beispiel für die starke Selektion bei „enriched design"-Studien: insgesamt wurden von 1088 Patienten, die im Hinblick auf ihre Eignung für die Akutphase der Studie geprüft wurden rund die Hälfte behandelt, und nur 240 dieser Patienten wurden für die Prophylaxestudie randomisiert. Nur 84 Patienten im Ziprasidon-Arm (66 %) und 54 Patienten im Placebo-Arm (48 %) schlossen die sechsmonatige Beobachtungszeit in der Studie ab.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte
Die Studie von Geddes et al. 2010 wurde zum Teil durch das Stanley Medical Research Instituts und zum Teil (französische Studienzentren) durch den Hersteller des Valproat- und Lithium-Präparats Sanofi-Aventis finanziert. Letztere Firma stellte auch die Studienmedikation. Keiner der Autoren war Firmenangestellter, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie von Macfadden et al. 2009 wurde vom Hersteller des Risperidon-Präparats (Ortho-McNeil Janssen) finanziert. Alle Autoren waren Firmenangestellte.
Die Studie von Bowden et al. 2010 wurde vom Hersteller des Ziprasidon-Präparats (Pfizer) finanziert. Vier Co-Autoren inklusive des Letztautors waren Firmenangestellte. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlungen:

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe15 Ziel ist eine pharmakologische Monotherapie, bei unzureichender Wirksamkeit sollte eine pharmakologische Kombinationsbehandlung bzw. die zusätzliche Gabe eines Wirkstoffs erwogen werden. Eine Kombinationstherapie bzw. die zusätzliche Gabe eines Wirkstoffs kann erwogen werden, wenn ein Prophylaxeversuch mit einer Substanz zu einem nur partiellen Erfolg geführt hat. Es gibt keine Untersuchungen über die Frage, ob in diesem Fall der Wechsel auf eine andere Monotherapie oder die Kombination bzw. die zusätzliche Gabe eines Wirkstoffs sinnvoller ist. Hier müssen der Arzt und der Patient gemeinsam den bisherigen Erfolg und die Verträglichkeit abwägen.	**Statement**

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe16 Auf Grund der unzureichenden Datenlage kann derzeit keine Empfehlung bezüglich *der zusätzlichen* Gabe von Gabapentin zur Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen formuliert werden.	**Statement**

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe17 Es gibt einen Hinweis auf die Wirksamkeit der Kombination von Olanzapin mit Lithium oder Valproat als Phasenprophylaxe bei Patienten mit Bipolaren Störungen, welche vorher in der Akutbehandlung auf eine dieser Kombinationen respondiert haben. Wegen der bislang spärlichen Datenlage kann derzeit keine Empfehlung formuliert werden.	**Statement**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe18 Quetiapin kann *zusätzlich* zu Lithium oder Valproat in der Phasenprophylaxe bei Patienten mit Bipolaren Störungen eingesetzt werden, welche vorher in der Akutbehandlung auf eine dieser Kombinationen respondiert haben.	**0**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe19 Lithium kann *kombiniert* mit Valproat in der Phasenprophylaxe bei Patienten mit Bipolaren Störungen gegeben werden. Es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass eine *zusätzliche* Gabe von Valproat eine *bestehende* Lithiumtherapie verstärkt.	**0**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe20 Ziprasidon kann *zusätzlich* zu Lithium oder Valproat in der Phasenprophylaxe bei Patienten mit Bipolaren Störungen eingesetzt werden, die in einer manischen oder gemischten Phase auf Ziprasidon respondiert haben.	**0**

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe21	**0**
Risperidon-Depot kann *zusätzlich* zu Stimmungsstabilisierern in der Prophylaxe der Bipolaren Störung bei Patienten mit Rapid Cycling eingesetzt werden.	

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe22	**Statement**
Auf Grund der unzureichenden Datenlage kann derzeit keine Empfehlung bezüglich *der zusätzlichen* Gabe von N-Acetyl-Cystein zur Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen formuliert werden. Es konnte nur eine Studie beurteilt werden, die widersprüchliche Ergebnisse der beiden primären Outcome-Parameter zeigt.	

©DGBS und DGPPN 2012

5.4.3 Psychotherapie

5.4.3.1 Hintergrund

Psychotherapie Bipolarer Störungen kann zu verschiedenen Zeitpunkten mit unterschiedlichen Zielsetzungen beginnen (siehe Subkapitel 6.1 und die Subkapitel zur phasenspezifischen Behandlung von Episoden 6.2 und 6.3). In der *Phasenprophylaxe* ist das Ziel, den gebesserten bzw. remittierten (euthymen) Zustand zu erhalten und neue Krankheitsepisoden zu verhindern. Die Behandlung setzt somit nach Abklingen einer akuten depressiven bzw. (hypo-)manischen Episode ein. In einem solchen, zumindest teilremittierten Zustand scheinen Patienten mit einer Bipolaren Störung am meisten von einer Psychotherapie profitieren.

Um das Ziel der Verhinderung von Rückfällen und Rezidiven zu erreichen, müssen die Betroffenen lernen, ihr eigenes Verhalten, Denken und Fühlen besser zu beobachten und bei Veränderungen in Richtung (hypo-)manischer oder depressiver Zustände angemessen und flexibel zu reagieren. Das Neulernen und die Verbesserung der Adaptionsfähigkeit erfordert Zeit und sollte nicht massiert in einem kurzen Zeitraum erfolgen. Günstiger ist es nach anfänglichen wöchentlichen Kontakten (in Krisen sogar mehrmals wöchentlich), die Psychotherapiekontakte über mehrere Monate, über ein Jahr oder sogar auf mehrere Jahre zu verteilen.

5.4.3.2 Phasenprophylaxe insgesamt/generelle Prophylaxe

5.4.3.2.1 Einfache Psychoedukation

Es liegt eine Studie (Perry et al., 1999, #714) vor, die die Wirksamkeit einfacher Psychoedukation für die Rezidivprophylaxe Bipolarer Störungen untersucht hat. Diese Studie beinhaltet keine Angaben zur generellen Prophylaxe, sondern wertet die Rezidivprophylaxe separat für manische bzw. depressive Episode aus. Diese Ergebnisse und die daraus resultierenden Empfehlungen sind unter den entsprechenden Unterpunkten zur Phasenprophylaxe bezüglich manischer bzw. depressiver Episoden berichtet (siehe unten).

5.4.3.2.2 Ausführliche und interaktive Gruppenpsychoedukation

Eingeschlossene Studien:
Zwei Studien konnten eingeschlossen werden, in welchen Colom et al. (2003a, 2003b, 2009) über einen Zeitraum von 2 bzw. 5 Jahren die generelle rezidiv-prophylaktische Wirkung von Psychoedukation untersucht haben.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Colom et al. 2003b (#707)	randomisiert, einfach verblindet	Bipolar I Störung, ggw. euthym ambulant	6 Monate, Follow-up nach 24 Monaten	Ausführliche Psychoedukation (20 Gruppen-sitzungen à 90 min) N=25	TAU+ Gesprächsgruppe N=25	Rückfall (YMRS ≥ 12 oder HAMD ≥ 12)	1-
Colom et al. 2003a (#708) *Colom et al. 2009 (#3031)*	randomisiert, einfach verblindet	Bipolar I und II Störung, ggw. euthym ambulant	6 Monate, Follow-up nach 24 Monaten *Follow-up nach 60 Monaten*	Ausführliche Psychoedukation (21 Gruppen-sitzungen à 90 min) N=60 *Ausführliche Psychoedukation (21 Gruppen-sitzungen à 90 min)* *N=50 (60)*	TAU+ Gesprächsgruppe N=60 *TAU+ Gesprächs-gruppe* *N=49 (60)*	Rückfall	1- *1-*

©DGBS und DGPPN 2012

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Colom et al. 2003a, Colom et al. 2009 untersuchten 120 euthyme bipolare Patienten, die zu einer ausführlichen und interaktiven Psychoedukationsgruppe bzw. zu einer unstrukturierten Gesprächsgruppe randomisiert wurden. Die Intervention dauerte 6 Monate. Follow-Up-Untersuchungen wurden nach 24 Monaten sowie nach 5 Jahren durchgeführt. Patienten der Psychoedukationsgruppe zeigten zu allen Zeitpunkten nach der Intervention signifikant weniger Rückfälle: nach 6 Monaten 23/60 vs. 36/60 ($p<0,05$), nach 24 Monaten 40/60 vs. 55/60 ($p<0,001$) und nach 60 Monaten betrug die durchschnittliche Anzahl an Rückfällen: 3,86 vs. 8,37 ($p<0,0001$).

Colom et al. 2003b verglichen 50 euthyme Patienten mit einer Bipolar I Störung, welche eine gute Compliance zeigten, und im Rahmen der Studie zu einer ausführlichen und interaktiven Psychoedukationsgruppe über 20 Sitzungen bzw. einer unstrukturierten Gesprächsgruppe über ebenfalls 20 Sitzungen randomisiert wurden. Die Intervention dauerte 6 Monate, nach 24 Monaten wurde eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt. Nach 6 Monaten waren in der Psychoedukationsgruppe bereits signifikant weniger Patienten rückfällig (4/25 vs. 14/25; $p=0,003$). Auch nach 24 Monaten konnte dieses Ergebnis bestätigt werden (15/25 vs. 23/25; $p=0,008$).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studien wurden zum Teil durch Grants des Stanley Medical Research Institute, des Spanischen Insituto des Salud Carlos III sowie der Fundacio´ Marato´ de TV3, Barcelona, Catalonia, und der Fundacio´ Roviralta, Barcelona, Catalonia aus Spanien finanziell unterstützt. In der Publikation Colom et al. 2003b ist eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten vorhanden.

Zusammenfassung:
Die Arbeitsgruppe um Colom konnte in zwei Studien die Wirksamkeit einer ausführlichen und interaktiven Gruppenpsychoedukation hinsichtlich einer generellen Rückfallverhütung zeigen.

Bewertung nach GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (beide Studien mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-), keine mit geringem Risiko, wäre SIGN 1++ gewesen); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Konsensusprozess wurde angemerkt, dass nur einschließbare Studien vorlagen, die in der gleichen Arbeitsgruppe durchgeführt wurden.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach Ende der letzten systematischen Literaturrecherche wurde eine einschließbare Studie publiziert (Castle et al. 2010), in welcher 42 bipolare Patienten, die zu einer Gruppenpsychoedukation in Kombination zu Treatment as usual randomisiert wurden, mit ebenfalls 42 bipolaren Patienten, die wöchentliche Telefonanrufe zusätzlich zu Treatment as usual erhielten, verglichen wurden.

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Castle et al. 2010 (‘#4200)	randomisiert, nicht verblindet	Bipolare Störung, I, II oder NOS, aktuell nicht in Episode	3 Monate, Follow-up nach 12 Monaten	PE (MAPS) (12+3 Gruppensitzungen à 90 min) N=42	TAU + 12 wöchentliche Telefonanrufe N=42	Rückfall	1-

Ergebnisse:
Castle et al. zeigten, dass die Gruppe, die Psychoedukation erhielt, eine signifikant geringe Rückfallrate aufwies im Vergleich zur Kontrollgruppe (p=0,04), sowie insgesamt weniger Zeit in einem affektiven Rückfall verbrachten als die Kontrollgruppe (p=0,02).

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde durch Grants der Medical Benefits Fund Foundation und dem beyondblue Victorian Centre of Excellence in Depression and Related Disorders finanziell unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Auswirkungen auf Empfehlung:
Die Studie von Castle et al. unterstützt die Ergebnisse der beiden Studien von Colom et al. (2003a, 2003b), dass eine ausführliche Psychoedukation bei der Rezidivprophylaxe wirksam ist.

Empfehlungen:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe23 Zur rezidiv-prophylaktischen Behandlung einer Bipolaren Störung sollte eine ausführliche und interaktive Gruppenpsychoedukation durchgeführt werden.	**B**

5.4.3.2.3 Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

Eingeschlossene Studien:
Einige randomisiert kontrollierte Studien haben die generelle rezidiv-prophylaktische Wirkung von KVT untersucht:
Ball et al. 2006b verglichen 52 Patienten mit Bipolar I und II Erkrankungen, wobei 25 Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten eine Kognitive Verhaltenstherapie mit emotiven Elementen und 27 Patienten lediglich „Treatment as usual“ (TAU) erhielten.
Lam et al. 2003, Lam et al. 2005a, Lam et al. 2005b untersuchten 52 Patienten einer KVT-Behandlung (über 30 Monate) plus minimaler psychiatrischer Behandlung vs. 51 Patienten einer minimalen psychiatrischen Behandlung.
In der Studie von Scott et al. 2001 wurden 42 Bipolar I und II Patienten, die zu einer KVT-Behandlung bzw. einer Warte-Kontrollgruppe randomisiert wurden, verglichen. Die KVT bestand aus einer Einzelpsychotherapie über 6 Monate.
Scott et al. 2006 untersuchten 253 Bipolar I und II Patienten, die zu einer TAU (n = 127) bzw. einer KVT in Ergänzung zu TAU (n = 126) randomisiert wurden. Die KVT bestand aus einer 22 Sitzungen Einzelpsychotherapie über 6 Monate.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Ball et al. 2006b (# 705)	randomisiert, Rater verblindet	Bipolare Störung I oder II ambulant	6 Monate Follow-up nach 12 Monaten	KVT einschl. emotiven Techniken (20 Sitzungen à 1h) N=25	TAU N=27	Nicht explizit getrennt	1-

©DGBS und DGPPN 2012

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Lam et al. 2003 (#711) *Lam et al. 2005b (#711 A)* *Lam et al. 2005a (#711B)*	randomisiert, Rater verblindet	Bipolar I Störung, ggw. nicht in Episode ambulant	Interventionsdauer: 52 Wochen, Endpunkt: 6 und 12 Monate *Endpunkt: 6 Monate* *Endpunkt: 18, 24 und 30 Monate*	minimale psychiatrische Behandlung (MS u. ambulante psychiatrische Behandlung) + KVT N=51	Minimale psychiatrische Behandlung (s. o.), N=52	Nicht explizit getrennt	1-
Scott et al. 2001 (#717)	randomisiert, nicht verblindet	Bipolare Störung, I oder II ambulant	6 Monate KVT, Follow-up 6, 18 Monate	KVT (25 Sitzungen) N=21	Warte-Kontrollgruppe N=21	Nicht explizit getrennt	1-
Scott et al. 2006 (#1234)	randomisiert, Rater verblindet	Bipolare Störung* ambulant	6 Monate KVT, Follow-up alle 2 Mo bis 18 Monate	TAU +KVT (22 Sitzungen) N= 127	TAU N=126	Zeit bis zum Auftreten einer neuen Episode	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.
*Eingeschlossen wurden hier nicht nur ausreichend remittierte Patienten, sondern auch 32% mit bestehender akuter Symptomatik (hypomanisch, depressiv oder gemischt)

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Lam et al. 2003, Lam et al. 2005a, Lam et al. 2005b konnten die prophylaktische Wirkung der KVT nachweisen, andere Studien zeigten dies nicht so eindeutig. In der KVT-Bedingung waren bei Lam et al. 2003, Lam et al. 2005a, Lam et al. 2005b bereits nach 6 Monaten weniger Patienten rückfällig ($p=0,02$). Nach 12 ($p=0,001$) und 30 Monaten ($p<0,02$) konnte dies weiter bestätigt werden.

Auch Scott et al. 2001 stellten zwischen der KVT- und der Warte-Kontrollgruppe einen Trend zugunsten der kognitiv verhaltenstherapeutisch behandelten Patienten ($p=0,06$) fest. Im Verlauf zeigte sich, dass Patienten vor der Intervention signifikant mehr Rückfälle aufwiesen als während und nach der Intervention.

Ball et al. 2006b konnten dagegen, obwohl es in der Therapiegruppe weniger Rückfälle als in der Kontrollgruppe gab, weder nach 6 Monaten (5/25 vs. 9/27) noch beim Follow-up nach 12 Monaten (13/25 vs. 16/27) einen signifikanten Unterschied zeigen.

Auch in der Studie von Scott et al. 2006 konnte im Follow-up nach 18 Monaten insgesamt kein signifikanter Unterschied bezüglich eines Rückfalls zwischen den Gruppen festgestellt werden. Post-hoc-Analysen zeigten jedoch, dass Patienten mit weniger Episoden (< 12) in der Vorgeschichte von KVT im Hinblick auf eine Rezidivprophylaxe profitierten.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

©DGBS und DGPPN 2012

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Ball et al. 2006b wurde vom Australischen Rotary Health Research Fund, EliLilly und dem Black Dog Institute finanziell unterstützt. Keiner der Autoren war Firmenangestellter von EliLilly, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Für die Studie von Lam et al. 2003 ist keine Stellungnahme zur Finanzierung und zu potentiellen Interessenkonflikten vorhanden.
Die Studie von Scott et al. 2001 wurde durch einen Medical Research Counsil (UK) Projekt-Grant finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.
Auch die Studie von Scott et al. 2006 wurde durch einen Medical Research Counsil (UK) Projekt-Grant finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.

Zusammenfassung:
Die Arbeitsgruppe um Lam et al. 2003, Lam et al. 2005a, Lam et al. 2005b konnte in einer qualitativ hochwertigen Studie die Wirksamkeit von KVT hinsichtlich einer generellen Rückfallverhütung zeigen. Die Studie von Scott et al. 2001 weist einen entsprechenden Trend nach. Scott et al. 2006 und Ball et al. 2006b konnten dagegen keine Wirksamkeit hinsichtlich einer generellen Rückfallverhütung zeigen, dennoch erwies sich KVT bei Patienten mit weniger als 12 Episoden in der Vorgeschichte als rezidivprophylaktisch (Scott et al. 2006).

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (alle Studien mit hohem Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-), keine mit geringem Risiko, wäre SIGN 1++ gewesen). Die Arbeitsgruppe sah zudem wichtige Inkonsistenzen in den Ergebnissen; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Keine.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach Ende der letzten systematischen Literaturrecherche wurde eine einschließbare Studie publiziert. Gonzalez-Isasi et al. 2010 untersuchten in einer Pilotstudie die Wirksamkeit einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppenintervention zusätzlich zur psychiatrischen Behandlung (N=10) im Vergleich zu psychiatrischen Behandlung ohne psychotherapeutische Intervention (N=10).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme		Hautzielkriterium	E
Gonzalez-Isasi et al. 2010 (#4201)	randomisiert, nicht verblindet	Bipolare Störung, I oder II, schwerer Verlauf in letzten Jahren, RC ambulant und teilstationär	3 Monate Follow-up nach 12 Monaten	psychiatrische Behandlung +KVT (13 Sitzungen à 90 Min) N=10	Psychiatrische Behandlung N=10	Nicht explizit getrennt	1-

Ergebnisse:
In dieser Studie zeigt sich, dass der Anteil an Patienten mit depressiven Symptomen in der Kontrollgruppe von Baseline bis zur Verlaufsuntersuchung nach 12 Monaten stabil bleibt, während dieser sich in der Interventionsgruppe reduziert. Dabei ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied. Der Anteil an Patienten mit (hypo-)manischen Symptomen reduziert sich in beiden Gruppen. In der Studie wurde das Outcome Rückfall nicht explizit untersucht.

©DGBS und DGPPN 2012

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie und die Fertigung der Publikation wurden durch Health Research Funds der Spanischen Regierung, Entwicklungsfunds der EU (FEDER) und lokale Funds unterstützt. Die Stanley Research Foundation unterstützte die Forschung am Institut insgesamt. Die Letztautorin erhielt eine Förderung im Rahmen eines Kooperationsvertrags der Spanischen und der Baskischen Regierung. Eine Stellungnahme zu weiteren potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.

Auswirkungen auf Empfehlung:
Die Studie von Gonzalez-Isasi et al. (2010) stellt eine Pilotstudie mit kleiner Stichprobengröße dar, die keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der depressiven und (hypo-)manischen Symptome zwischen der Kontrollgruppe und Interventionsgruppe zur Verlaufsuntersuchung nach 12 Monaten nachweisen kann. Die Studie widerspricht den oben genannten Ergebnissen nicht, so dass die Empfehlung aufrechterhalten werden kann.

Empfehlung:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe24 Eine rezidiv-prophylaktische Behandlung einer Bipolaren Störung mit einer manualisierten, strukturierten kognitiven Verhaltenstherapie kann bei aktueller Stabilität und weitgehend euthymer Stimmungslage empfohlen werden.	**0**

5.4.3.2.4 Familienfokussierte Psychotherapie

Eingeschlossene Studien:
Zwei randomisierte kontrollierte Studien (Miklowitz et al., 2000, 2003; Rea et al., 2003) haben die generelle rezidiv-prophylaktische Wirkung von familienfokussierter Psychotherapie bzw. Familientherapie untersucht und konnten eingeschlossen werden.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Miklowitz et al. 2000 (#712A) *Miklowitz et al. 2003 (#712B)*	randomisiert, Rater verblindet	Bipolar I Störung (DSM-III-R), akute Episode in letzten 3 Monaten (noch nicht remittiert) Stationär und ambulant	Interventions-dauer: 9 Monate, Endpunkt: 12 Monate *Endpunkt: 24 Monate*	Pharmakotherapie +FFT N=31	Pharmakotherapie +CM (Crisis Management) N=70	Veränderung Symptomschwere (SADS-C)	1-
Rea et al. 2003 (#715)	randomisiert, Rater verblindet	Bipolare Störung, manischer Typ stationär	Interventions-dauer: 9 Monate, Endpunkt: 12 und 24 Monate	Pharmakotherapie +FFT N=28	Pharmakotherapie +Einzeltherapie N=25	Nicht explizit getrennt	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.

Zusätzlich wurden die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der Studie von Miller et al. 2004 (Solomon et al. 2008) berücksichtigt.

©DGBS und DGPPN 2012

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Eine Studie (Miklowitz et al. 2000, Miklowitz et al. 2003) konnte einen signifikanten Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Rezidiv zwischen der Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe nachweisen. Eine weitere Studie (Rea et al., 2003) zeigte zwar keinen Effekt bezüglich der Zeit bis zum ersten Rückfall, aber die Anzahl der Rezidive pro Person ließ sich durch die familienfokussierte Behandlung reduzieren.

Miklowitz et al. 2000, Miklowitz et al. 2003 verglichen 31 Patienten mit einer Bipolar I Störung, die randomisiert einer familienfokussierten Behandlung (FFT) zugeordnet wurden, mit 70 Patienten, die lediglich „Clinical Management" erhielten. Die Intervention dauerte 9 Monate, nach 12 und 24 Monaten erfolgte eine Follow-Up Untersuchung. Bei der Untersuchung der Patienten, die bis zum Follow-Up in der Studie verblieben, zeigte sich, dass die Patienten der FFT nach 12 Monaten signifikant weniger Rückfälle aufwiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,037$). Nach 24 Monaten wurde dieses Ergebnis noch deutlicher ($p<0,005$).

Rea et al. 2003 verglichen 53 Bipolar I Patienten nach 12 und 24 Monaten. 28 Patienten erhielten zusätzlich zur Pharmakotherapie eine familienfokussierte Therapie über 9 Monate, während die 25 Patienten in der Kontrollgruppe einer Einzeltherapie ohne Einbezug der Familie zugeordnet wurden. Die Anzahl der Patienten, die einen Rückfall erlitten unterschied sich nach 24 Monaten nicht signifikant zwischen FFT und Einzeltherapie ($p>0,10$). Die Anzahl der Rückfälle in der FFT-Gruppe war jedoch signifikant geringer als in der Einzeltherapie-Gruppe ($p<0,05$), sprich die Patienten, die FFT erhielten, erlebten im Durchschnitt weniger Rezidive.

In einer Subgruppenanalyse der Studie von Miller et al. 2004 verglichen Solomon et al. 2008 bei Bipolar I Patienten, welche in der Akutbehandlung unter den Studienbedingungen eine Remission erreicht hatten, die Ergebnisse unter individueller Familientherapie zusätzlich zu Pharmakotherapie (N=16) mit denen unter Multifamilientherapie zusätzlich zu Pharmakotherapie (N=21) und denen unter Pharmakotherapie allein (N=16) erhielten. Nach 28 Monaten zeigte sich eine Rückfallrate von 69 % (11/16) vs. 62 % (13/21) vs. 63 % (10/16), $p=0,90$. Auch die Zeit bis zu einem Rückfall unterschied sich in allen drei Gruppen nicht signifikant (Median Anzahl Monate: 6,0 vs. 8,0 vs. 12,0, $p=0,75$).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Miklowitz et al. 2000, Miklowitz et al. 2003 wurde durch Grants des National Institute of Mental Health, des John D. und Catherine T. MacArthur Foundation Network on the
Psychobiology of Depression, eines Young Investigator Award (Dr.Miklowitz) der National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression, und einem Faculty Fellowship (Dr. Miklowitz) der Universität von Colorado unterstützt. Eine Stellungnahme zu weiteren potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.
Die Studie von Rea et al. 2003 wurde durch einen Ausbildungs-Grant des National Institute of Mental Health (NIMH) und einen weiteren NIMH Grant sowie durch einen Grant der Universität von Californien, Los Angeles finanziert. Eine Stellungnahme zu weiteren potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.

Zusammenfassung:
Die Arbeitsgruppe um Miklowitz konnte die Wirksamkeit von familienfokussierter Therapie hinsichtlich einer generellen Rückfallverhütung nicht konsistent zeigen. Miklowitz et al. 2000, Miklowitz et al. 2003 konnten zwar eine signifikante Verbesserung zeigen, in der Studie von Rea et al. 2003 zeigte sich dieser Effekt jedoch nur im Hinblick auf mehrfache Rezidive und nicht im Hinblick auf die Zeit, bis das erste Rezidiv zu beobachten ist.

©DGBS und DGPPN 2012

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (alle Studien mit hohem Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-), keine mit geringem Risiko, wäre SIGN 1++ gewesen). Die Arbeitsgruppe sah zudem wichtige Inkonsistenzen in den Ergebnissen. Auch gab es Ungewissheit bezüglich der Direktheit, da nur Patienten mit einem Familienangehörigen eingeschlossen wurden, der auch an der Therapieform teilnehmen konnte, was eine Selektion der Patientenpopulation darstellt; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Konsensusprozess wurde angemerkt, dass nur einschließbare Studien vorlagen, die unter der Leitung eines Wissenschaftlers durchgeführt wurden.

Empfehlungen:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe25 Zur rezidiv-prophylaktischen Behandlung einer Bipolaren Störung kann eine familienfokussierte Therapie angeboten werden	**0**

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe26 Die familienfokussierte Therapie zeigt zum Teil deutliche rezidiv-prophylaktische Effekte, aber die Therapiemodalitäten (zwei Therapeuten, Zuhause bei der Familie) machen die Umsetzung schwierig. Es handelt sich allerdings um die einzige Behandlungsform, die bislang zeigen konnte, dass das Risiko mehrerer Rezidive gesenkt werden kann.	**Statement**

5.4.3.2.5 Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie (IPSRT)

Eingeschlossene Studien:
Eine Studie konnte eingeschlossen werden (Frank et al. 2005, Publikation 1999 mit ersten Ergebnissen bei laufender Studie nicht berücksichtigt), in der die generelle rezidiv-prophylaktische Wirkung von IPSRT bei Bipolar I Patienten untersucht wurde.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme				Hauptziel-kriterium	E
Frank et al. 2005 (#709A)	randomisiert, einfach verblindet Rater für Recurrence verblindet	Bipolare I Störung, ggw. manisch, depressiv oder gemischt geringer Anteil schizoaffektiver Patienten	präventive Phase: 24 Monate	Akute IPSRT + präventive IPSRT N=39	Akute IPSRT + präventives intensives klinisches Management (ICM) N=48	Akutes ICM + präventives ICM N=43	Akutes ICM + präventives IPSRT N=45	Nicht explizit getrennt	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
In der Studie von Frank et al. 2005 wurden 175 Patienten verglichen, die zu einer von vier Bedingungen randomisiert wurden: 39 Patienten erhielten akut und präventiv IPSRT, 48 Patienten

©DGBS und DGPPN 2012

akut IPSRT und präventiv intensives klinisches Management (kurze psychoedukative Sitzungen, ICM), 43 Patienten akut und präventiv ICM und 45 Patienten akut ICM und präventiv IPSRT. Die Präventivphase dauerte 2 Jahre an. Patienten, die bereits in der Akutphase IPSRT erhalten hatten, wiesen in der Präventivphase eine längere Dauer bis zum Rückfall auf als Patienten, die in der Akutphase ICM zugeordnet waren (p=0,01).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde durch Grants des National Institute of Mental Health finanziert. Eine Stellungnahme zu weiteren potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.

Zusammenfassung:
Bislang liegt nur eine Studie (Frank et al., 2005) vor, die die generelle rezidiv-prophylaktische Wirkung von IPSRT bei Bipolaren Störungen untersuchte. Die Wirksamkeit von IPSRT hinsichtlich einer generellen Rückfallverhütung konnte in der Studie gezeigt werden: Patienten, die in der Akutphase IPSRT durchführten, blieben länger stabil als Patienten, die lediglich Intensive Clinical Management erhalten hatten. Es ist wichtig anzumerken, dass die Behandlung über den gesamten zweijährigen Zeitraum in Form von IPSRT oder ICM weitergeführt wurde, sprich eine konstante Betreuung erhalten blieb.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (Studie mit hohem Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-) und eines weiteren wegen spärlicher Datenlage; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Keine.

Empfehlung:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe27 Zur rezidiv-prophylaktischen Behandlung einer Bipolaren Störung kann dann eine Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie fortgeführt werden, wenn sie bereits in der akuten Episode begonnen wurde und eine langfristige und kontinuierliche Betreuung intendiert ist (und keine zeitlich befristete Kurzzeittherapie).	**0**

5.4.3.2.6 Weitere psychotherapeutische Verfahren (tiefenpsychologisch fundierte Therapie, Psychoanalyse)

Zu anderen psychotherapeutischen Verfahren wie z. B. tiefenpsychologisch fundierte Therapie oder Psychoanalyse wurden keine den hier angelegten methodischen Anforderungen entsprechenden empirischen Studien gefunden, die systematisch die Wirksamkeit dieser Therapien für die Rezidivprophylaxe Bipolarer Störungen untersuchten. Aus diesem Grund können wir keine spezifischen Empfehlungen im Hinblick auf den Einsatz dieser Verfahren bei dieser Patientenpopulation formulieren. Siehe hierzu nochmals Ausführungen im Kapitel Grundsätzliches zur Behandlung und Behandlungsoptionen.

©DGBS und DGPPN 2012

5.4.3.3 Rezidivprophylaxe bezüglich manischer Episoden

Viele Studien haben keine explizite Unterteilung bzgl. der Art des Rückfalls (depressiv, hypomanisch, manisch oder gemischt) gemacht, so dass zu den meisten Therapieverfahren nur wenige Studien vorliegen.

5.4.3.3.1 Einfache Psychoedukation

Eingeschlossene Studien:
Eine randomisierte, kontrollierte Studie (Perry et al. 1999) hat die rezidiv-prophylaktische Wirkung einfacher psychoedukativer Therapie bezüglich manischer Episoden gezielt untersucht und ausgewertet.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Perry et al. 1999 (#714)	randomisiert, nicht verblindet	Bipolare Störung, I und II (DSM-III-R)	12 Einzelsitzungen, Follow-up 6,12, 18 Monate	TAU +Training im Erkennen von Frühwarnsymptomen (7-12 Sitzungen à 1h) N=34	TAU N=35	Zeit bis Rückfall	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Perry et al. 1999 untersuchten 69 bipolare Patienten: 34 Patienten erhielten zusätzlich zu TAU 7–12 Einzelsitzungen, in denen ein Training im Erkennen von Frühwarnsymptomen stattfand, 35 Patienten wurden zur Kontrollgruppe randomisiert, die lediglich TAU beinhaltete. Ein Follow-Up erfolgte 6, 12 und 18 Monate nach der Randomisierung. Nach 18 Monaten zeigte sich, dass die Zeit bis zu einem manischen Rückfall in der Trainingsgruppe (65 Wochen) signifikant länger war als in der Kontrollgruppe (17 Wochen; p=.008).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde durch einen Projekt-Grant der North West Regional Health Authority finanziert. Eine Stellungnahme zu weiteren potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.

Zusammenfassung:
Es konnte nur eine Studie zu dieser Form der Psychoedukation eingeschlossen werden. Diese Studie (Perry et al. 1999) konnte die Wirksamkeit einer kurzen psychoedukativen Maßnahme mit Schwerpunkt auf Rückfallverhütung hinsichtlich einer Rückfallverhütung für manische Episoden zusätzlich zu TAU zeigen.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (Studie mit hohem Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-) und eines weiteren wegen spärlicher Datenlage; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Keine.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe28 Zur rezidiv-prophylaktischen Behandlung manischer Episoden einer Bipolaren Störung kann eine einfache Psychoedukation, die auf das Erkennen von Frühwarnzeichen fokussiert, durchgeführt werden.	**0**

5.4.3.3.2 Ausführliche und interaktive Gruppenpsychoedukation

Eingeschlossene Studien:
Zwei randomisierte, kontrollierte Studien (Colom et al., 2003b, 2003a) konnten eingeschlossen werden, in welchen die rezidiv-prophylaktische Wirkung bezüglich manischer Episoden von ausführlicher psychoedukativer Gruppentherapie gezielt untersucht und ausgewertet wurde.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Colom et al. 2003b (#707)	randomisiert, einfach verblindet	Bipolar I Störung, ggw. euthym ambulant	6 Monate, Follow-up nach 24 Monaten	Ausführliche Psychoedukation (20 Gruppensitzungen à 90 min) N=25	TAU+ Gesprächsgruppe N=25	Rückfall (YMRS ≥ 12 oder HAMD ≥ 12)	1-
Colom et al. 2003a (#708) *Colom et al. 2009 (#3031)*	randomisiert, einfach verblindet	Bipolar I und II Störung, ggw. euthym ambulant	6 Monate, Follow-up nach 24 Monaten *Follow-up nach 60 Monaten*	Ausführliche Psychoedukation (21 Gruppensitzungen à 90 min) N=60 *Ausführliche Psychoedukation (21 Gruppen-sitzungen à 90 min)* *N=50 (60)*	TAU+ Gesprächsgruppe N=60 *TAU+ Gesprächs-gruppe* *N=49 (60)*	Rückfall	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse
Für die Studienbeschreibung siehe 5.4.3.2.

Bei Colom et al. 2003a hatten Patienten der Psychoedukationsgruppe weniger (hypo-)manische Rückfälle im Vergleich zur Kontrollgruppe: Nach 6 Monaten 12/60 vs. 20/60 (p=0,13), nach 24 Monaten 28/60 vs. 45/60 (p=0,003) und nach 60 Monaten lag weiterhin ein mittlerer Effekt für den Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor (Cohen's *d* = 0,57 für manische Episoden und 0,41 für hypomanische Episoden). Die durchschnittliche Anzahl an Tagen in manischen Episoden betrug nach 5 Jahren 26,1 Tage bei der Interventionsgruppe und 61,27 Tage bei der Kontrollgruppe (p=0,035).
Bei Colom et al. 2003b waren nach 6 Monaten in der Psychoedukationsgruppe bereits signifikant weniger Patienten mit einer Manie bzw. Hypomanie rückfällig (3/25 vs. 9/25; p=.04), auch nach 24 Monaten konnte dieses Ergebnis bestätigt werden (12/25 vs. 20/25; p=.01).

©DGBS und DGPPN 2012

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie Colom et al. 2003b wurde zum Teil durch einen unrestricted Grant des Stanley Medical Research Institute und der Fundatio Maria Francisca Roviralta (Barcelona/Spanien) finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie Colom et al. 2003a wurde zum Teil durch einen unrestricted Grant des Stanley Medical Research Institute und vom Instituto de Salud Carlos III-Fondos para la Investigacion Sanitaria, Madrid, Spanien, von der Fundacio Marato de TV3, Barcelona, Catalonia, Spanien, und der Fundacio Roviralta, Barcelona, Catalonia. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.

Zusammenfassung:
Die Arbeitsgruppe um Colom et al. 2003a, Colom et al. 2003b, Colom et al. 2009 konnte die Wirksamkeit einer ausführlichen und interaktiven Gruppenpsychoedukation bzgl. der Rückfallverhütung manischer Episoden in zwei Studien zeigen. Allerdings liegen zu dieser Form der Psychoedukation bislang nur Ergebnisse aus dieser spanischen Arbeitsgruppe vor.

Bewertung nach GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (beide Studien mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-), keine mit geringem Risiko, wäre SIGN 1++ gewesen); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Konsensusprozess wurde angemerkt, dass nur einschließbare Studien vorlagen, die in der gleichen Arbeitsgruppe durchgeführt wurden.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach Ende der letzten systematischen Literaturrecherche wurde eine einschließbare Studie publiziert (Castle et al. 2010) (Studienbeschreibung siehe 5.4.3.2)

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Castle et al. 2010 (#4200)	randomisiert, nicht verblindet	Bipolare Störung, I, II oder NOS, aktuell nicht in Episode	3 Monate, Follow-up nach 12 Monaten	PE (MAPS) (12+3 Gruppensitzungen à 90 min) N=42	TAU + 12 wöchentliche Telefonanrufe N=42	Rückfall	1-

Ergebnisse:
In der Studie von Castle et al. (2010) hatte in der neunmonatigen Verlaufsbeobachtung kein Teilnehmer der Interventionsgruppe einen manischen Rückfall, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, in der insgesamt 6 manische Rückfälle auftraten (Überlebenskurve bis zum ersten manischen Rückfall, p=0,01). Andererseits wurden in der Gruppe, die Psychoedukation erhielt, insgesamt 9 Patienten mit einer hypomanischen Episode rückfällig, im Vergleich zu 5 Patienten der Kontrollgruppe.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:

Auswirkungen auf Empfehlung:
Die Studie von Castle et al. (2010) unterstützt die Ergebnisse der beiden Studien von Colom et al. (2003a, 2003b, 2009), dass eine ausführliche Psychoedukation bei der Rezidivprophylaxe manischer Episoden wirksam ist.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe29 Zur rezidiv-prophylaktischen Behandlung manischer Episoden einer Bipolaren Störung sollte eine ausführliche und interaktive Gruppenpsychoedukation durchgeführt werden.	**B**

5.4.3.3.3 Kognitive Verhaltenstherapie

Eingeschlossene Studien:
Zwei randomisierte, kontrollierte Studien (Ball et al., 2006; Lam et al., 2003, 2005b, 2005a) konnten eingeschlossen werden, und haben die rezidiv-prophylaktische Wirkung der Kognitiven Verhaltenstherapie bezüglich manischer Episoden gezielt untersucht und ausgewertet.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Ball et al. 2006b (# 705)	randomisiert, Rater verblindet	Bipolare Störung I oder II ambulant	6 Monate Follow-up nach 12 Monaten	KVT einschl. emotiven Techniken (20 Sitzungen à 1h) N=25	TAU N=27	Nicht explizit getrennt	1-
Lam et al. 2003 (#711) *Lam et al. 2005b (#711 A)* *Lam et al. 2005a (#711B)*	randomisiert, Rater verblindet	Bipolar I Störung, ggw. nicht in Episode ambulant	Interventionsdauer: 52 Wochen, Endpunkt: 6 und 12 Monate *Endpunkt: 6 Monate* *Endpunkt: 18, 24 und 30 Monate*	minimale psychiatrische Behandlung (MS u. ambulante psychiatrische Behandlung) + KVT N=51	Minimale psychiatrische Behandlung (s. o.), N=52	Nicht explizit getrennt	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Für die Studienbeschreibung siehe 5.4.3.2. Ball et al. 2006b konnten bezüglich der Prophylaxe manischer Episoden keinen Unterschied zwischen den Gruppen feststellen.
Lam et al. 2003, Lam et al. 2005a, Lam et al. 2005b konnten lediglich im 12-Monats-Follow-up signifikant weniger manische Episoden in der KVT-Bedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung registrieren (8/48 vs. 15/48, p=0,002). Dieser Effekt zeigte sich jedoch nicht bezüglich hypomanischer Episoden (8/48 vs. 6/48, p=0,26). Nach 30 Monaten wiesen 50 % der KVT-Gruppe einen (hypo-)manischen Rückfall auf im Vergleich zu 67 % der Kontrollgruppe (p=0,30).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie Ball et al. 2006b wurde durch den Australia Rotary Research Fund, Eli Lilly Australia und das Black Dog Institute Australia finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

©DGBS und DGPPN 2012

Zur Studie von Lam et al. 2003 ist keine Stellungnahme zur Finanzierung und zu potentiellen Interessenkonflikten vorhanden.

Zusammenfassung:
Die Arbeitsgruppen um Ball et al. 2006b und Lam et al. 2003, Lam et al. 2005a, Lam et al. 2005b konnten die Wirksamkeit von KVT hinsichtlich einer Rückfallverhütung für manische Episoden nicht konsistent zeigen. Obwohl in der Studie von Lam et al. nach einem Jahr signifikant weniger Patienten, die KVT erhielten, manische Rückfälle aufwiesen, schwächt sich dieser Effekt im weiteren Verlauf ab. Eine Kognitive Verhaltenstherapie im engeren Sinn scheint hier trotz medikamentöser Behandlung weniger erfolgreich zu sein.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (alle Studien mit hohem Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-), keine mit geringem Risiko, wäre SIGN 1++ gewesen). Die Arbeitsgruppe sah zudem wichtige Inkonsistenzen in den Ergebnissen; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Keine.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach Ende der letzten systematischen Literaturrecherche wurde eine Studie publiziert und konnte eingeschlossen werden (Gonzalez-Isasi et al. 2010). Die Autoren untersuchten in einer Pilotstudie die Wirksamkeit einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppenintervention zusätzlich zur psychiatrischen Behandlung (N=10) im Vergleich zur psychiatrischen Behandlung ohne formale psychotherapeutische Intervention (N=10).

Autoren, Jahr	Design	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Gonzalez-Isasi et al. 2010 (#4201)	randomisiert, nicht verblindet	3 Monate, Follow-up nach 12 Monaten	Psychiatrische Behandlung +KVT (13 Sitzungen à 90 Min) N=10	Psychiatrische Behandlung N=10	Nicht explizit getrennt	1-

Ergebnisse:
In dieser Studie zeigt sich, dass der Anteil an Patienten mit (hypo-)manischen Symptomen sich in beiden Gruppen vergleichbar reduziert. In der Studie wurde das Outcome Rückfall nicht explizit untersucht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie und die Fertigung der Publikation wurden durch Health Research Funds der Spanischen Regierung, Entwicklungsfunds der EU (FEDER) und lokale Funds unterstützt. Die Stanley Research Foundation unterstützte die Forschung am Institut insgesamt. Die Letztautorin erhielt eine Förderung im Rahmen eines Kooperationsvertrags der Spanischen und der Baskischen Regierung. Eine Stellungnahme zu weiteren potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.

Auswirkungen auf Empfehlung:
Die Studie von Gonzalez-Isasi et al. 2010 stellt eine Pilotstudie mit kleiner Stichprobengröße dar, die keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der (hypo-)manischen Symptome zwischen der Kontrollgruppe und Interventionsgruppe zur Verlaufsuntersuchung nach 12 Monaten nachweisen kann, explizite Ergebnisse für Rückfälle in (hypo-)manische Episoden liegen nicht vor. Die Studie widerspricht den oben genannten Ergebnissen nicht, so dass die Empfehlung aufrechterhalten werden kann.

©DGBS und DGPPN 2012

Statement:

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe30 Wenn eine rezidiv-prophylaktische Behandlung manischer Episoden einer Bipolaren Störung im Vordergrund steht, kann aufgrund der Datenlage für die kognitiv-verhaltenstherapeutische Behandlung keine Empfehlung ausgesprochen werden. Es gibt keine empirischen Belege dafür, dass eine zusätzliche kognitiv-verhaltenstherapeutische Behandlung konsistent und dauerhaft besser wirkt als eine rein medikamentöse Behandlung.	**Statement**

5.4.3.3.4 Familienfokussierte Psychotherapie

Eingeschlossene Studien:
Nur eine randomisierte kontrollierte Studie (Miklowitz et al., 2000, 2003) hat die rezidiv-prophylaktische Wirkung bezüglich manischer Episoden von familienfokussierter Psychotherapie bzw. Familientherapie spezifisch ausgewertet und konnte eingeschlossen werden.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Miklowitz et al. 2000 (#712A) *Miklowitz et al. 2003 (#712B)*	randomisiert, Rater verblindet	Bipolar I Störung (DSM-III-R), akute Episode in letzten 3 Monaten (noch nicht remittiert) Stationär und ambulant	Interventions-dauer: 9 Monate, Endpunkt: 12 Monate *Endpunkt: 24 Monate*	Pharmakotherapie +FFT N=31	Pharmakotherapie +CM (Crisis Management) N=70	Veränderung Symptomschwere (SADS-C)	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.

Zusätzlich wurden die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der Studie von Miller et al. 2004 (Solomon et al. 2008) berücksichtigt.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Für die Studienbeschreibung siehe 5.4.3.2. Miklowitz et al. 2000, Miklowitz et al. 2003 konnten keinen rezidivprophylaktischen Effekt der FFT explizit bezüglich manischer Rückfälle zeigen. Bei der Untersuchung der Patienten, die bis zum Follow-Up in der Studie verblieben, zeigte sich, dass es in der FFT-Gruppe 3 manische Rückfälle bei insgesamt 28 Patienten und in der Kontrollgruppe 7 Rückfälle bei insgesamt 51 Patienten auftraten. Auch nach zwei Jahren unterschied sich die Anzahl der manischen Rückfälle, die innerhalb des Follow-up's eintraten, nicht zwischen den beiden Gruppe (5/31 vs. 6/70). Allerdings wiesen die Patienten der FFT-Gruppe geringere manische Symptomatik über die Zeit im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (p=0,049; korrigiert für manische Symptomatik zu Baseline).

In der Subgruppenanalyse der Studie von Miller et al. 2004 (Solomon et al. 2008) wurden bis zur Verlaufsuntersuchung nach 28 Monaten in der Gruppe der individuellen Familientherapie acht manische Rückfälle, in der Gruppe der Multifamilientherapie 10 und in der Pharmakotherapie-

©DGBS und DGPPN 2012

gruppe 6 manische Rückfälle beobachtet. Die Analyse konnte folglich keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Rückfallverhütung manischer Episoden aufzeigen.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Miklowitz et al. 2000, Miklowitz et al. 2003 wurde durch Grants des National Institute of Mental Health, des John D. und Catherine T. MacArthur Foundation Network on the Psychobiology of Depression, eines Young Investigator Award (Dr.Miklowitz) der National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression, und einem Faculty Fellowship (Dr. Miklowitz) der Universität von Colorado unterstützt. Eine Stellungnahme zu weiteren potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.

Zusammenfassung:
Die Arbeitsgruppe um Miklowitz konnte die Wirksamkeit von familienfokussierter Therapie hinsichtlich einer Rückfallverhütung speziell für manische Episoden nicht zeigen. Allerdings wiesen die Patienten, die eine familienfokussierte Behandlung erhielten, geringere manische Symptome im Vergleich Kontrollgruppe auf.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität und eines weiteren Punktes wegen spärlicher Datenlage (eine Studie mit hohem Risiko für Bias behaftet, SIGN 1-); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Konsensusprozess wurde beschlossen, ein Statement zu formulieren.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe31 Wenn eine rezidiv-prophylaktische Behandlung manischer Episoden einer Bipolaren Störung im Vordergrund steht, kann aufgrund der Datenlage für die familienfokussierte Behandlung keine Empfehlung formuliert werden. Es gibt keine empirischen Belege dafür, dass eine zusätzliche familienfokussierte Behandlung konsistent und dauerhaft besser wirkt als eine rein medikamentöse Behandlung.	**Statement**

5.4.3.3.5 Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie

Es lag keine qualitativ ausreichend gute Studie vor, die eine separate Auswertung der Rezidive im Hinblick auf die Polarität der Episoden vorgenommen hat. Folglich kann nicht genau abgeschätzt werden, ob der rezidiv-prophylaktische Effekt der IPSRT auch spezifisch für manische Episoden gegeben ist (siehe Kapitel generelle Prophylaxe, IPSRT).

5.4.3.3.6 Weitere psychotherapeutische Verfahren (tiefenpsychologisch fundierte Therapie, Psychoanalyse)

Da kontrollierte Studien zur tiefenpsychologisch fundierten Therapie oder Psychoanalyse, welche den hier gesetzten methodischen Anforderungen entsprechen, fehlen, lässt sich keine Aussage hinsichtlich der Prävention manischer Episoden durch diese Therapieformen treffen. Siehe hierzu nochmals Ausführungen im Kapitel Grundsätzliches zur Behandlung und Behandlungsoptionen.

©DGBS und DGPPN 2012

5.4.3.4 Rezidivprophylaxe bezüglich depressiver Episoden

Auch hier gilt, dass viele Studien keine explizite Unterteilung bzgl. der Art des Rückfalls (depressiv, hypomanisch, manisch oder gemischt) gemacht haben, so dass zu den meisten Therapieverfahren nur wenige Studien vorliegen.

5.4.3.4.1 Einfache Psychoedukation

Eingeschlossene Studien:
Eine randomisierte, kontrollierte Studie (Perry et al. 1999) hat die rezidiv-prophylaktische Wirkung einfacher psychoedukativer Therapie bezüglich depressiver Episoden gezielt untersucht und ausgewertet.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Perry et al. 1999 (#714)	randomisiert, nicht verblindet	Bipolare Störung, I und II (DSM-III-R)	12 Einzelsitzungen, Follow-up 6,12, 18 Monate	TAU +Training im Erkennen von Frühwarnsymptomen (7-12 Sitzungen à 1h) N=34	TAU N=35	Zeit bis Rückfall	1-

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Für die Studienbeschreibung siehe 5.4.3.2. Nach 18 Monaten unterschied sich die Zeit bis zu einem depressiven Rückfall nicht zwischen den beiden Gruppen.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde durch einen Projekt-Grant der North West Regional Health Authority finanziert. Eine Stellungnahme zu weiteren potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.

Zusammenfassung:
Die Studie der Arbeitsgruppe um Perry et al. 1999 zeigt keine signifikanten Effekte hinsichtlich der rezidivprophylaktischen Wirkung depressiver Episoden.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (Studie mit hohem Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-) und eines weiteren wegen spärlicher Datenlage; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Keine.

©DGBS und DGPPN 2012

Statement:

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe32 Zur rezidiv-prophylaktischen Behandlung depressiver Episoden einer Bipolaren Störung kann aufgrund der Datenlage für eine einfache Psychoedukation keine Empfehlung formuliert werden.	**Statement**

5.4.3.4.2 Ausführliche und interaktive Gruppenpsychoedukation

Eingeschlossene Studien:
Zwei randomisierte, kontrollierte Studien (Colom et al., 2003b, 2003a) konnten eingeschlossen werden, in welchen die rezidiv-prophylaktische Wirkung bezüglich depressiver Episoden von ausführlicher psychoedukativer Gruppentherapie gezielt untersucht und ausgewertet wurde.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	SIGN
Colom et al. 2003b (#707)	randomisiert, einfach verblindet	Bipolar I Störung, ggw. euthym ambulant	6 Monate, Follow-up nach 24 Monaten	Ausführliche Psychoedukation (20 Gruppensitzungen à 90 min) N=25	TAU+ Gesprächsgruppe N=25	Rückfall (YMRS ≥ 12 oder HAMD ≥ 12)	1-
Colom et al. 2003a (#708) *Colom et al. 2009 (#3031)*	randomisiert, einfach verblindet	Bipolar I und II Störung, ggw. euthym ambulant	6 Monate, Follow-up nach 24 Monaten *Follow-up nach 60 Monaten*	Ausführliche Psychoedukation (21 Gruppensitzungen à 90 min) N=60 *Ausführliche Psychoedukation (21 Gruppen-sitzungen à 90 min)* *N=50 (60)*	TAU+ Gesprächsgruppe N=60 *TAU+ Gesprächs-gruppe* *N=49 (60)*	Rückfall	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Für die Studienbeschreibung siehe 5.4.3.2. Bei Colom et al. 2003a, Colom et al. 2009 zeigten Patienten der Psychoedukationsgruppe zu allen Zeitpunkten nach der Intervention signifikant weniger depressive Rückfälle ($p<0,001$): nach 6 Monaten: 8/60 vs. 19/60 ($p<.01$), nach 24 Monaten 24/60 vs. 43/60 ($p<0,001$) und nach 60 Monaten betrug die durchschnittliche Anzahl an Tagen in depressiven Episoden: 364,17 vs. 398,55 ($p<0,001$).

Bei Colom et al. 2003b waren in den ersten 6 Monaten in der Psychoedukationsgruppe weniger Patienten mit einer depressiven Episode rückfällig geworden (1/25 vs. 5/25; n. s.), der Unterschied wurde allerdings erst zur Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten signifikant (6/25 vs. 16/25; $p=0,004$).

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

©DGBS und DGPPN 2012

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie Colom et al. 2003b wurde zum Teil durch einen unrestricted Grant des Stanley Medical Research Institute und der Fundatio Maria Francisca Roviralta (Barcelona/Spanien) finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Die Studie Colom et al. 2003a wurde zum Teil durch einen unrestricted Grant des Stanley Medical Research Institute und vom Instituto de Salud Carlos III-Fondos para la Investigacion Sanitaria, Madrid, Spanien, von der Fundacio Marato de TV3, Barcelona, Catalonia, Spanien, und der Fundacio Roviralta, Barcelona, Catalonia. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.

Zusammenfassung:
Die Arbeitsgruppe um Colom konnte in zwei Studien die Wirksamkeit einer ausführlichen und interaktiven Psychoedukation hinsichtlich einer Rückfallverhütung für depressive Episoden zeigen. Für die Validität der Effekte spricht die Replikation der Ergebnisse in den unabhängigen Studien.

Bewertung nach GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (beide Studien mit einem hohen Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-), keine mit geringem Risiko, wäre SIGN 1++ gewesen); daher final: moderat.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Konsensusprozess wurde angemerkt, dass nur einschließbare Studien vorlagen, die in der gleichen Arbeitsgruppe durchgeführt wurden.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach Ende der letzten systematischen Literaturrecherche wurde eine einschließbare Studie publiziert (Castle et al. 2010).

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Castle et al. 2010 (#4200)	randomisiert, nicht verblindet	Bipolare Störung, I, II oder NOS, aktuell nicht in Episode	3 Monate, Follow-up nach 12 Monaten	PE (MAPS) (12+3 Gruppensitzungen à 90 min) N=42	TAU + 12 wöchentliche Telefonanrufe N=42	Rückfall	1-

Ergebnisse:
Studienbeschreibung siehe 5.4.3.2. In der Studie traten in der neunmonatigen Verlaufsbeobachtung nach der Behandlung in der Interventionsgruppe insgesamt 4 depressive Rückfälle und in der Kontrollgruppe insgesamt 15 depressive Rückfälle auf (Überlebenskurve bis zum ersten depressiven Rückfall, p=0,02). Die Rückfallrate war in der Interventionsgruppe signifikant geringer (p=0,03) und die Patienten der Kontrollgruppe verbrachten mehr Zeit in einem affektiven Rückfall (p=0,02).

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie wurde durch Grants der Medical Benefits Fund Foundation und dem beyondblue Victorian Centre of Excellence in Depression and Related Disorders finanziell unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Auswirkungen auf Empfehlung:
Die Studie unterstützt die Ergebnisse der beiden Studien von Colom et al. (2003a, 2003b), dass eine ausführliche Psychoedukation bei der Rezidivprophylaxe depressiver Episoden wirksam ist.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe33 Zur rezidiv-prophylaktischen Behandlung von depressiven Episoden einer Bipolaren Störung sollte eine ausführliche und interaktive Gruppenpsychoedukation angeboten werden.	**B**

5.4.3.4.3 Kognitive Verhaltenstherapie

Eingeschlossene Studien:
Zwei randomisierte, kontrollierte Studien (Ball et al., 2006; Lam et al., 2003, 2005b, 2005a) konnten eingeschlossen werden, und haben die rezidiv-prophylaktische Wirkung der Kognitiven Verhaltenstherapie bezüglich depressiver Episoden gezielt untersucht und ausgewertet.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Ball et al. 2006b (# 705)	randomisiert, Rater verblindet	Bipolare Störung I oder II ambulant	6 Monate Follow-up nach 12 Monaten	KVT einschl. emotiven Techniken (20 Sitzungen à 1h) N=25	TAU N=27	Nicht explizit getrennt	1-
Lam et al. 2003 (#711) *Lam et al. 2005b (#711 A)* *Lam et al. 2005a (#711B)*	randomisiert, Rater verblindet	Bipolar I Störung, ggw. nicht in Episode ambulant	Interventionsdauer: 52 Wochen, Endpunkt: 6 und 12 Monate *Endpunkt: 6 Monate* *Endpunkt: 18, 24 und 30 Monate*	minimale psychiatrische Behandlung (MS u. ambulante psychiatrische Behandlung) + KVT N=51	Minimale psychiatrische Behandlung (s. o.), N=52	Nicht explizit getrennt	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Für die Studienbeschreibung siehe 5.4.3.2. Ball et al. 2006b konnten, obwohl es in der Therapiegruppe nach 6 Monaten weniger depressive Rückfälle (1/25) als in der Kontrollgruppe (7/27), nur einen Trend zeigen (p=0,06). Nach 18 Monaten betrug die Rückfallrate bezogen auf depressive Episoden 24 % (6/25) in der Therapiegruppe und 40,7 % (11/27) in der Kontrollgruppe. Die Zeit bis zum depressiven Rückfall war nicht signifikant unterschiedlich (p=0,36).

Bei Lam et al. 2003 waren bereits nach 6 Monaten in der KVT-Bedingung weniger Patienten mit einer Depression rückfällig (p=0,003), nach 12 (p=0,001) und 30 (p<0,006) Monaten konnte dies weiter bestätigt werden.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

©DGBS und DGPPN 2012

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Ball et al. 2006b wurde vom Australischen Rotary Health Research Fund, EliLilly und dem Black Dog Institute finanziell unterstützt. Keiner der Autoren war Firmenangestellter von EliLilly, eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.
Für die Studie von Lam et al. 2003 ist keine Stellungnahme zur Finanzierung und zu potentiellen Interessenkonflikten vorhanden.
Die Studie von Scott et al. 2001 wurde durch einen Medical Research Counsil (UK) Projekt-Grant finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.
Auch die Studie von Scott et al. 2006 wurde durch einen Medical Research Counsil (UK) Projekt-Grant finanziert. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.

Zusammenfassung:
Die Arbeitsgruppe um Lam konnte die Wirksamkeit einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen Psychotherapie hinsichtlich einer Rückfallverhütung für depressive Episoden zeigen. Die Studie von Ball zeigte keinen signifikanten Effekt.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität (alle Studien mit hohem Risiko für Bias behaftet (SIGN 1-), keine mit geringem Risiko, wäre SIGN 1++ gewesen). Die Arbeitsgruppe sah zudem wichtige Inkonsistenzen in den Ergebnissen; daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Im Konsensusprozess wurde ein Update auf B beschlossen, da die Rezidivprophylaxe als wesentlicher Zielparameter gerade durch die KVT im nicht-akuten Zustand erreicht werden soll (hier am Günstigsten durchzuführen) und indirekte Evidenz aus der Behandlung unipolarer Depressionen vorliegt.

Update (letzte Recherche in Medline):
Nach Ende der letzten systematischen Literaturrecherche wurde eine Studie publiziert und konnte eingeschlossen werden (Gonzalez-Isasi et al. 2010). Die Autoren untersuchten in einer Pilotstudie die Wirksamkeit einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppenintervention zusätzlich zur psychiatrischen Behandlung (N=10) im Vergleich zur psychiatrischen Behandlung ohne formale psychotherapeutische Intervention (N=10).

Autoren, Jahr	Design	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Gonzalez-Isasi et al. 2010 (#4201)	randomisiert, nicht verblindet	3 Monate, Follow-up nach 12 Monaten	Psychiatrische Behandlung +KVT (13 Sitzungen à 90 Min) N=10	Psychiatrische Behandlung N=10	Nicht explizit getrennt	1-

Ergebnisse:
Für die Studienbeschreibung siehe 5.4.3.2. Eine Rückfallrate wurde nicht analysiert, die depressive Symptomatik besserte sich besser unter der Intervention mit KVT, der Unterschied wurde aber nicht statistisch signifikant.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie und die Fertigung der Publikation wurden durch Health Research Funds der Spanischen Regierung, Entwicklungsfunds der EU (FEDER) und lokale Funds unterstützt. Die Stanley Research Foundation unterstützte die Forschung am Institut insgesamt. Die Letztautorin erhielt eine Förderung im Rahmen eines Kooperationsvertrags der Spanischen und der Baskischen Regierung. Eine Stellungnahme zu weiteren potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.

Das Ergebnis stützt die Empfehlung.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe34 Wenn im Vordergrund eine rezidiv-prophylaktische Behandlung depressiver Episoden einer Bipolaren Störung steht, dann sollte eine kognitiv-verhaltenstherapeutische Psychotherapie angeboten werden.	**B**

5.4.3.4.4 Familienfokussierte Therapie

Eingeschlossene Studien:
Nur eine randomisierte kontrollierte Studie (Miklowitz et al., 2000, 2003) hat die rezidiv-prophylaktische Wirkung bezüglich depressiver Episoden von familienfokussierter Psychotherapie bzw. Familientherapie untersucht und konnte eingeschlossen werden.

Autoren, Jahr	Design	Diagnose, Setting	Dauer	Studienarme		Hauptziel-kriterium	E
Miklowitz et al. 2000 (#712A) *Miklowitz et al. 2003 (#712B)*	randomisiert, Rater verblindet	Bipolar I Störung (DSM-III-R), akute Episode in letzten 3 Monaten (noch nicht remittiert) Stationär und ambulant	Interventions-dauer: 9 Monate, Endpunkt: 12 Monate *Endpunkt: 24 Monate*	Pharmakotherapie +FFT N=31	Pharmakotherapie +CM (Crisis Management) N=70	Veränderung Symptomschwere (SADS-C)	1-

Zusätzliche Publikationen zu Hauptpublikation kursiv.

Zusätzlich wurden die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der Studie von Miller et al. 2004 (Solomon et al. 2008) berücksichtigt.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Für die Studienbeschreibung siehe 5.4.3.2. Wenn die Patienten betrachtet wurden, welche bis zum Follow-Up nach 12 Monaten in der Studie verblieben, zeigt sich, dass die Patienten der FFT (5/28) signifikant weniger depressive Rückfälle zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe (20/51; p=0,034).

In der Subgruppenanalyse der Studie von Miller et al. 2004 (Solomon et al. 2008) wurden unter individueller Familientherapie drei depressive Rückfälle, unter Multifamily-Therapie einer und unter Pharmakotherapie drei beobachtet.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Studie von Miklowitz et al. 2000, Miklowitz et al. 2003 wurde durch Grants des National Institute of Mental Health, des John D. und Catherine T. MacArthur Foundation Network on the Psychobiology of Depression, eines Young Investigator Award (Dr.Miklowitz) der National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression, und einem Faculty Fellowship (Dr. Miklowitz) der Universität von Colorado unterstützt. Eine Stellungnahme zu weiteren potentiellen Interessenkonflikten ist nicht vorhanden.

©DGBS und DGPPN 2012

Zusammenfassung:
Die Arbeitsgruppe um Miklowitz konnte in einer Studie die Wirksamkeit von familienfokussierter Psychotherapie hinsichtlich einer Rückfallverhütung für depressive Episoden zeigen.

Bewertung in Anlehnung an GRADE:
Ausgangswertung: hoch; Abzug eines Punktes wegen Limitierungen der Studienqualität und eines weiteren Punktes wegen spärlicher Datenlage (eine Studie mit hohem Risiko für Bias behaftet, SIGN 1-); daher final: gering.

Bemerkungen zum Konsensusprozess:
Keine.

Empfehlung:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe35 Zur rezidiv-prophylaktischen Behandlung depressiver Episoden einer Bipolaren Störung kann eine Psychotherapie angeboten werden. Empirische Belege liegen für familienfokussierte Psychotherapie vor.	**0**

5.4.3.4.5 Interpersonelle und soziale Rhythmustherapie

Da Frank et al (2005) keine separate Auswertung der Rezidive im Hinblick auf die Polarität der Episoden vorgenommen haben, kann nicht genau abgeschätzt werden, ob der rezidiv-prophylaktische Effekt auch spezifisch für depressive Episode gegeben war, wenn in der Akutphase IPSRT zum Einsatz kam.

5.4.3.4.6 Weitere psychotherapeutische Verfahren (tiefenpsychologisch fundierte Therapie, Psychoanalyse)

Da kontrollierte Studien zu anderen Verfahren wie z. B. tiefenpsychologisch fundierter Therapie oder Psychoanalyse, die den hier gesetzten methodischen Anforderungen entsprechen, fehlen, lässt sich keine Aussage hinsichtlich der Prävention depressiver Episoden durch diese Therapieformen treffen. Siehe hierzu nochmals Ausführungen im Kapitel Grundsätzliches zur Behandlung und Behandlungsoptionen.

5.4.4 Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren

5.4.4.1 Hintergrund

Für die Anwendung nicht-medikamentöser somatischer Therapieverfahren in der Phasenprophylaxe bipolarer Erkrankungen liegen keine systematischen und methodisch höherwertigen Studien vor. Hinzu kommt, dass alle genannten Verfahren mit Ausnahme von Vagusnervstimulation (VNS) und tiefe Hirnstimulation (DBS) akute und im Rahmen von wiederholten Einzelbehandlungen eingesetzte Interventionen sind und methodisch an sich nicht für eine kontinuierliche Langzeitbehandlung optimiert sind. Wenn eine Langzeitbehandlung erfolgt, geht es darum die intermittierende Einzelbehandlung bezüglich Zeitpunkt und Intervall zwischen den Behandlungen so abzustimmen, dass der therapeutische Effekt der Einzelbehandlung möglichst bis zur nächsten Behandlung aufrechterhalten bleibt.

5.4.4.2 Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Eine Erhaltungs-EKT ist eine nichtpharmakologische Rezidivprophylaxe nach erfolgreicher Akutbehandlung. Die Behandlungsserie wird dabei in der Regel für mindestens 6 Monate bei

©DGBS und DGPPN 2012

langsamer und an der klinischen Stabilität orientierter Reduktion der Behandlungsfrequenz fortgesetzt. Üblich ist nach Akutbehandlung, die mit 2-3 Behandlungssitzungen pro Woche durchgeführt wird, die Behandlung 1x/Woche für ca. 8 Wochen, dann eine weitere langsame Frequenzreduktion auf eine Behandlung alle 4 Wochen. Diese Frequenz wird in der Regel bis Ende des 6. Monats nach vollständiger Remission fortgesetzt. Bei klinischer Verschlechterung kann die Behandlungsdauer verlängert und die Behandlungsfrequenz erhöht werden. Maßgeblich sind hierfür immer Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie sowie der Wunsch der Patienten.
Die Durchführung der Erhaltungs-EKT wird üblicherweise im tagklinischen oder kurzstationären Setting angeboten.

Eingeschlossene Studien:
Es lagen keine Studien ausreichender Qualität vor, die zur Bewertung der Evidenzlage herangezogen werden kann.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Zusammenfassung:
Die Empfehlung basiert lediglich auf klinischer Erfahrung und gibt eine Handlungsempfehlung unabhängig vom klinischen Erscheinungsbild der Indexepisode.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe36*	**0**
Nach erfolgreicher Durchführung einer Elektrokonvulsionstherapie (EKT) zur Akutbehandlung kann aufgrund klinischer Erfahrung zur Aufrechterhaltung des therapeutischen Erfolgs als Therapieoption auch eine Fortführung der EKT angeboten werden. Dies kommt vor allem dann in Frage, wenn Patienten auf eine andere leitliniengerechte phasenprophylaktische Therapie nicht angesprochen haben und eine Fortführung der EKT wünschen. Limitierende Faktoren: Diese Empfehlung basiert nicht auf Studienergebnissen. Häufige Nebenwirkungen sind mögliche Kopfschmerzen und vorübergehende kognitive Beeinträchtigungen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind die Risiken der Narkose.	

*Ein stimmberechtigtes Mitglied der Konsensuskonferenz konnte sich dem Konsens für die offene Empfehlung nicht anschließen (Veto).

5.4.4.3 Neuere Hirnstimulationsverfahren

5.4.4.3.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Eingeschlossene Studien:
Zum Einsatz der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) in der Phasenprophylaxe bipolarer Erkrankungen liegen bislang nur kasuistische Berichte vor.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

©DGBS und DGPPN 2012

Zusammenfassung:
Neben der bislang fehlenden Evidenz aus methodisch ausreichend guten Studien gibt es keine hinreichende klinische Erfahrung zur Anwendung der rTMS in der Phasenprophylaxe.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe37 Es liegen keine Studienergebnisse und keine hinreichende klinische Erfahrung zur repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) in der Phasenprophylaxe bipolarer Störung vor.	**Statement**

5.4.4.3.2 Vagusnervstimulation (VNS)

Eingeschlossene Studien:
Zur Bewertung der Evidenzlage konnten zwei Publikationen genutzt werden, welche zum Teil Daten einer randomisierten, kontrollierten Studie beinhalten, die unipolar depressive und bipolar depressive Patienten eingeschlossen hatte, die mit VNS oder Sham (Placebo-VNS) zusätzlich zu TAU behandelt wurden. Während im Untersuchungszeitraum des ersten Jahres eine Vergleichsgruppe bipolarer Patienten vorlag (George et al. 2005b), wurden im weiteren Verlauf (1-3 Jahre) ausschließlich Patienten mit unipolaren Depressionen als Vergleichsgruppe herangezogen.

Autoren, Jahr	Design	Diagn Setting	Dauer	Studienarme	Hauptziel-kriterium	SIGN
Nierenberg et al. 2008b (#2212)	doppelt verblindet 10 Wochen, dann weiter offen,	Bipolare Störung (I oder II), ggw. depressive Episode*	24 Monate	VNS+TAU N=25	Unterschied in Responserate (HAMD)	2-
George et al. 2005b (#3112)	VNS+TAU: doppelt verblindet 10 Wochen, dann weiter offen, TAU: Beobachtungsstudie	Bipolare Störung (I oder II), ggw. depressive Episode*	12 Monate	VNS+TAU N=20 TAU N=15	Unterschied in Responserate (IDS-SR**)	2-

*therapieresistente Depression
**für die Studie, aus der der VNS+TAU-Arm stammt (Rush et al. 2005) war die Responserate im HAMD primäres Zielkriterium

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Ergebnisse:
Die Ergebnisse und die Limitationen der Beurteilung wurden im Abschnitt Behandlung der akuten Depression detailliert dargestellt (siehe 5.3). Aufgrund des spezifischen Ansatzes der VNS im Sinne einer über 24 Stunden gehenden Stimulation mittels eines implantierten Stimulators liegen bereits Langzeitergebnisse über 1 bis 3 Jahre vor. Bislang fehlt hier allerdings der Vergleich mit etablierten Langzeittherapien und rezidivprophylaktischer Standardbehandlung.

Die Qualitätsbewertung und die Extraktionsbögen mit den Ergebnissen der Studien werden auf Anfrage zugänglich gemacht.

Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:
Die Analyse von Nierenberg et al. 2008b wurde wie die Gesamtstudie von Cyberonics, dem Hersteller des VNS-Geräts finanziell unterstützt. Ein Co-Autor war Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist

©DGBS und DGPPN 2012

vorhanden. Die Analyse von George et al. 2005b wurde ebenfalls wie die Gesamtstudie, aus der die Daten für den VNS+TAU-Arm stammen, von Cyberonics, dem Hersteller des VNS-Geräts finanziell unterstützt. Mindestens ein Co-Autor war Firmenangestellter. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikten ist vorhanden.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe38 Trotz der vorliegenden Langzeitstudien kann für die Vagusnervstimulation (VNS) derzeit noch keine Empfehlung zur phasenprophylaktischen Behandlung der Bipolaren Störung formuliert werden.	**Statement**

5.4.4.4 Lichttherapie

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Lichttherapie in der Langzeittherapie Bipolarer Störungen lagen keine einschließbaren Studienergebnisse vor.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe39 Es liegen keine qualitativ ausreichenden Studienergebnisse und keine hinreichende klinische Erfahrung zur Lichttherapie in der Phasenprophylaxe Bipolarer Störungen vor.	**Statement**

5.4.4.5 Wachttherapie

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Wachtherapie in der Langzeittherapie Bipolarer Störungen lagen keine einschließbaren Studienergebnisse vor.

Alle ausgeschlossenen Publikationen (inklusive nicht eingeschlossener nichtvergleichender Studien und vergleichender Studien, deren Ergebnisse nicht genutzt wurden, da die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse nicht sicher einzuschätzen war) sind im Anhang A3 aufgelistet.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe40 Es liegen keine qualitativ ausreichenden Studienergebnisse und keine hinreichende klinische Erfahrung zur Wachtherapie in der Phasenprophylaxe Bipolarer Störungen vor.	**Statement**

5.4.5 Unterstützende Therapieverfahren

Hierunter werden, wie im Supkapitel Grundsätzliches zur Behandlung beschrieben Therapieverfahren wie Entspannungs- und Bewegungstherapie sowie Ergo-, Kunst- und Musik-/Tanztherapie verstanden.

Wie bereits zu Beginn des Therapiekapitels beschrieben, beziehen sich die vorhandenen Effizienzstudien häufig auf sogenannte „schwere psychische Erkrankungen“, die u. a. Patienten mit Bipolaren Störungen mit einschließen. Hierzu verweisen wir auf die aktuell in der Fertigstellung befindliche S3-Leitlinie der DGPPN für „Psychosoziale Therapien bei Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen“, welche sich detailliert mit der Evidenz für diese unterstützenden Verfahren beschäftigt haben (S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien 2012).

©DGBS und DGPPN 2012

Zur Wirksamkeit der **Ergotherapie** in der Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen findet sich keine spezifische Evidenz, für Evidenz zum Einsatz bei manischen und depressiven Patienten siehe entsprechende Subkapitel. Verbesserungen bezüglich der Berufstätigkeit mit einer früheren, häufigeren und längeren Wiederaufnahme der Tätigkeit weisen auf einen positiven Langzeiteffekt der Ergotherapie hin. In einem integrierten Versorgungskonzept kann Ergotherapie der gezielten Rehabilitation und Rückfallprophylaxe dienen.

Zum Einsatz von **Kunsttherapie** bei schweren psychischen Erkrankungen gibt es inzwischen sowohl Grundlagenliteratur als auch empirische Studien und spezifische Fachtexte. Doch bis auf Erfahrungsberichte finden sich keine störungsspezifischen Untersuchungen. Aufgrund der eher begleitenden und unterstützenden Funktion dieser Therapieform stand dieser Aspekt bisher auch nicht im Fokus der Untersuchungen. Kunsttherapie kann in einem integrierten Behandlungskonzept eine wichtige ergänzende Funktion haben und sowohl der Rehabilitation als auch der Rückfallprophylaxe dienen, indem sie Affektregulation, Selbstwertgefühl und soziale Kompetenz fördert.

Zur Anwendung von **Musiktherapie** gibt es bisher keine störungsspezifischen Studien. Ein Review inkl. Metaanalyse zur Frage einer dosisabhängigen Wirkung von Musiktherapie bei schweren psychischen Störungen (Gold et al. 2009) berichtet von positiven Effekten insbesondere auch hinsichtlich des Zugangs zu Gefühlen, des Ausdrucks von Stimmungen und des Zuwachses an Selbstbewusstsein.

Bislang ist unklar, inwieweit Musiktherapie durch die angenommene Förderung der Affektregulation, des Selbstwertgefühls und der sozialen Kompetenz in einem integrierten Behandlungskonzept eine ergänzende Funktion im Hinblick auf die Rehabilitation und Rückfallprophylaxe hat. Ähnliches gilt für die Tanztherapie.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe41 Obwohl empirische Untersuchungen spezifisch zu Bipolaren Störungen in ausreichender Qualität fehlen, legt die klinische Erfahrung nahe, dass kreative und handlungsorientierte Therapieverfahren wie beispielsweise Ergo-, Kunst- und Musik-/Tanztherapie im Rahmen eines ambulanten oder (teil-) stationären Behandlungskonzepts zur psychischen und sozialen Stabilisierung bipolarer Patienten beitragen können.	**Statement**

Entspannungsverfahren werden häufig im stationären und ambulanten Bereich als Methoden eingesetzt, um mit verschiedensten Belastungssituationen umzugehen. Auch wenn kontrollierte Studien fehlen, die spezifisch und ausschließlich die Effekte von Entspannungsverfahren bei Patienten mit Bipolaren Störungen evaluierten, spricht nichts gegen den Einsatz von Entspannungsverfahren im Rahmen einer Behandlung von Bipolaren Störungen aufgrund der nachgewiesenen Effekte auf spezifische Symptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Anspannung, Schmerz oder Schlafstörungen. Der Nachweis der Wirksamkeit bezieht sich insbesondere auf die Progressive Relaxation (E. Jacobson, 1929) und vor allem auf die verkürzte Version (Bernstein & Borkovec, 1973). Eine sinnvolle Anwendung ergibt sich in der Regel primär im Rahmen eines umfassenden Behandlungskonzepts und daher in Kombination mit anderen Behandlungsmaßnahmen wie z. B. Kognitive Verhaltenstherapie (Doubrawa, 2006). Von einer kurzfristigen und alleinigen Anwendung vom Tonträger seien hingegen kaum anhaltende Wirkungen zu erwarten. Für Übersichtsarbeiten siehe Doubrawa (2006) und Grawe et al. (1994).

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-Prophylaxe42 Obwohl empirische Untersuchungen spezifisch zu Bipolaren Störungen in ausreichender Qualität fehlen, legt die klinische Erfahrung nahe, dass Entspannungsverfahren (wie z. B. die Progressive Muskelrelaxation) im Rahmen eines ambulanten oder (teil-) stationären Behandlungskonzepts bipolarer Patienten beitragen können, Patienten durch die Linderung spezifischer Symptome (wie z. B. Anspannung oder Schlafstörungen) zu stabilisieren.	**Statement**

©DGBS und DGPPN 2012

5.4.6 Übersicht über die Evidenzlage und die konsentierten Empfehlungsgrade zur Phasenprophylaxe

Therapie	Plac*	SIGN	GRADE	Empf-grad	Referenzen
Pharmakotherapie					
Monotherapie					
Stimmungsstabilisierer					
Lithium	ja	2x 1+ 9x 1-	moderat	A A	Bowden et al. 2000, Bowden et al. 2003, Calabrese et al. 2003, Prien et al. 1973, Tohen et al. 2005, Coxhead et al. 1992, Greil et al. 1997, Hartong et al. 2003, Amsterdam and Shults 2010, Geddes et al. 2010, Licht et al. 2010
Carbamazepin	nein	3x 1-	gering	0	Coxhead et al. 1992, Greil et al. 1997, Hartong et al. 2003
Valproat	ja	1x 1+ 1x 1-	gering	0	Bowden et al. 2000, Geddes et al. 2010
Lamotrigin	ja	1x 1+ 3x 1-	moderat	B KKP Statement	Calabrese et al. 2000, Bowden et al. 2003, Calabrese et al. 2003, Licht et al. 2010
Atypische Neuroleptika					
Olanzapin	ja	2x 1+	moderat	0	Tohen et al. 2006, Tohen et al. 2005
Aripiprazol	ja	1x 1-	gering	0	Keck, Jr. et al. 2006
Quetiapin	nein	1x 1-	gering	0	Altamura et al. 2003
Risperidon	ja	1x 1+	-	0	Quiroz et al. 2010
Asenapin	ja	1x 1-	-	Statement	McIntyre et al. 2010
Kombinationen und zusätzliche Medikation					
Alle	Ja	2x 1+ 7x1-	gering	Statement Statement Statement 0 0 0 0 Statement	Berk et al. 2008, Tohen et al. 2004, Vieta et al. 2008, Suppes et al. 2009, Lin et al. 2008, Vieta et al. 2006, Geddes et al. 2010, Macfadden et al. 2009, Bowden et al. 2010,
Psychotherapie					
Phasenprophylaxe gesamt					
Ausführliche und interaktive Psychoedukation	.	3x 1-	moderat	B	Colom et al. 2003b, Colom et al. 2003a, Castle et al. 2010
KVT	.	5x 1-	gering	0	Ball et al. 2006b, Lam et al. 2003, Scott et al. 2001, Scott et al. 2006, Gonzalez-Isasi et al. 2010
FFT	.	2x 1-	gering	0 Statement	Miklowitz et al. 2000, Rea et al. 2003
IPSRT	.	1x 1-	gering	0	Frank et al. 2005

©DGBS und DGPPN 2012

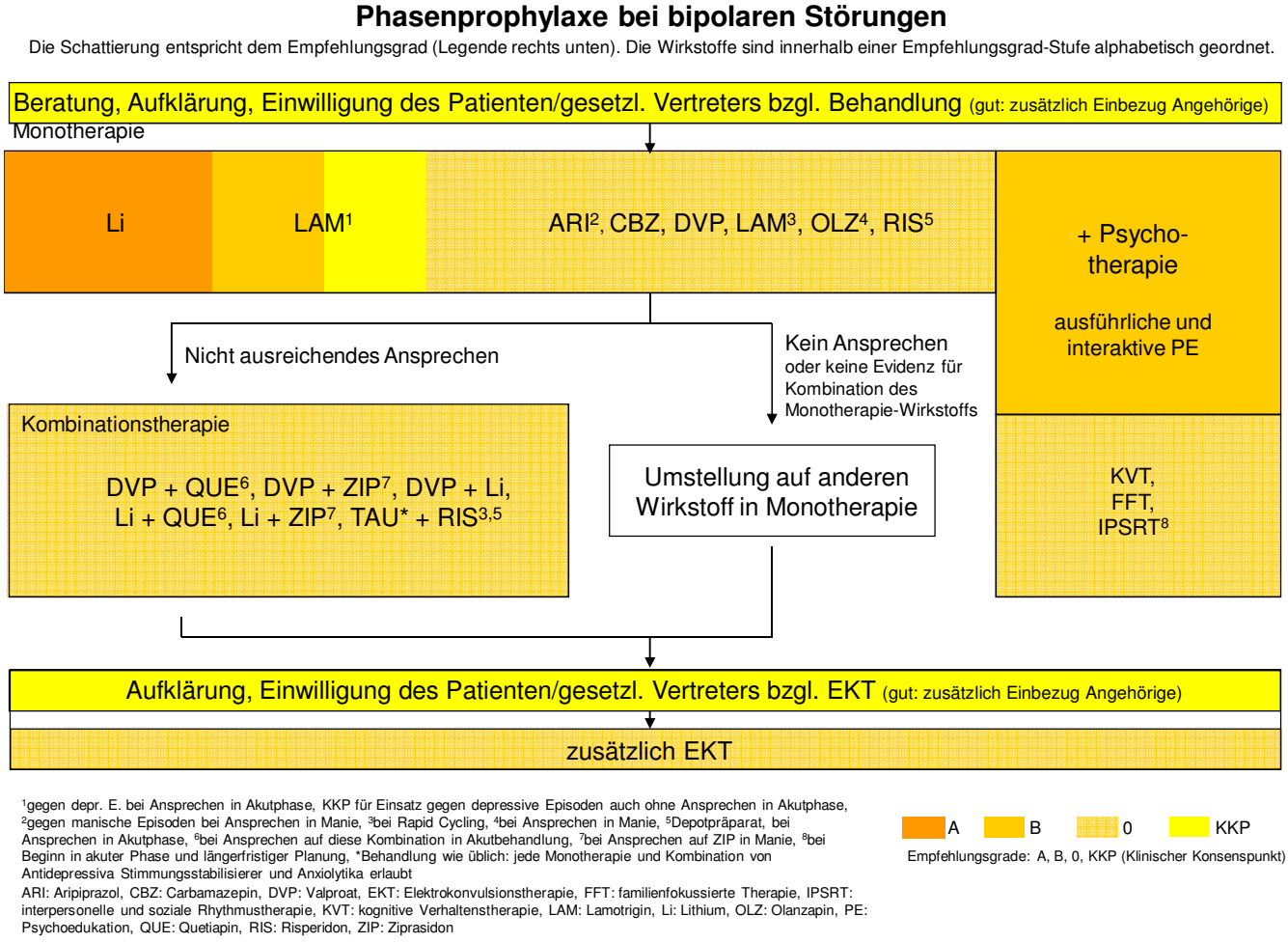
Therapie	Plac*	SIGN	GRADE	Empf-grad	Referenzen
Phasenprophylaxe manische Episode					
Einfache Psychoedukation	.	1x 1-	gering	0	Perry et al. 1999
Ausführliche und interaktive Psychoedukation	.	3x 1-	moderat	B	Colom et al. 2003b, Colom et al. 2003a, Castle et al. 2010
KVT	.	3x 1-	gering	Statement	Ball et al. 2006b, Lam et al. 2003, Gonzalez-Isasi et al. 2010
FFT	.	1x 1-	gering	Statement	Miklowitz et al. 2000
Phasenprophylaxe depressive Episode					
Einfache Psychoedukation	.	1x 1-	gering	Statement	Perry et al. 1999
Ausführliche und interaktive Psychoedukation	.	3x 1-	moderat	B	Colom et al. 2003b, Colom et al. 2003a, Castle et al. 2010
KVT	.	3x 1-	gering	B	Ball et al. 2006b, Lam et al. 2003, Gonzalez-Isasi et al. 2010
FFT	.	1x 1-	gering	0	Miklowitz et al. 2000
Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren					
EKT	-	-	-	0	-
rTMS	-	-	-	Statement	-
VNS	-	2x 2-	-	Statement	Nierenberg et al. 2008b, George et al. 2005b
Lichttherapie	-	-	-	Statement	-
Wachtherapie	-	-	-	Statement	-
Unterstützende Therapieverfahren					
Ergo-, Kunst-, Musik- und Tanztherapie	-	-	-	Statement	-
Entspannungsverfahren	-	-	-	Statement	-

©DGBS und DGPPN 2012

5.4.7 Algorithmus

Im Folgenden ist ein Algorithmus abgebildet, der die Empfehlungen zur Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen zusammenfasst.

Algorithmus 5: Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen



[1]gegen depr. E. bei Ansprechen in Akutphase, KKP für Einsatz gegen depressive Episoden auch ohne Ansprechen in Akutphase, [2]gegen manische Episoden bei Ansprechen in Manie, [3]bei Rapid Cycling, [4]bei Ansprechen in Manie, [5]Depotpräparat, bei Ansprechen in Akutphase, [6]bei Ansprechen auf diese Kombination in Akutbehandlung, [7]bei Ansprechen auf ZIP in Manie, [8]bei Beginn in akuter Phase und längerfristiger Planung, *Behandlung wie üblich: jede Monotherapie und Kombination von Antidepressiva Stimmungsstabilisierer und Anxiolytika erlaubt

ARI: Aripiprazol, CBZ: Carbamazepin, DVP: Valproat, EKT: Elektrokonvulsionstherapie, FFT: familienfokussierte Therapie, IPSRT: interpersonelle und soziale Rhythmustherapie, KVT: kognitive Verhaltenstherapie, LAM: Lamotrigin, Li: Lithium, OLZ: Olanzapin, PE: Psychoedukation, QUE: Quetiapin, RIS: Risperidon, ZIP: Ziprasidon

©DGBS und DGPPN 2012

5.5 Behandlung spezifischer Patientengruppen bzw. in speziellen Situationen

5.5.1 Einleitung

Im folgenden Subkapitel werden Behandlungsmöglichkeiten spezifischer Patientengruppen und solchen in speziellen Situationen dargestellt. Insgesamt ist die Datenlage spärlicher als bei Bipolaren Störungen ohnehin, da diese Patienten (und Situationen) in klassischen randomisierten kontrollierten klinischen Studien meist Ausschlusskriterien erfüllen. Dennoch stehen Therapeuten, Patienten und Angehörige gerade hier in häufig komplexen Situationen schwierigen Therapieentscheidungen gegenüber. Daher wurde versucht, Empfehlungen (meist als klinischer Konsenspunkt, KKP) und Statements zu formulieren.

Die methodische Vorgehensweise unterscheidet sich dahingehend von den vorangegangenen Therapiekapiteln als dass hier auch Evidenz präsentiert wird, welche die hohen methodischen Anforderungen der Vorkapitel nicht erfüllen konnten. In einigen Bereichen, zum Beispiel dem der nicht-medikamentösen somatischen Behandlungsmethoden (mit Ausnahme der EKT), liegen allenfalls kasuistische Erfahrungen vor, so dass eine Anwendung im Einzelfall zwar nicht gänzlich ausgeschlossen ist, aber diskutiert und sorgfältig bezüglich des Kosten-Nutzen-Risikos abgewogen werden sollte. Insbesondere die Invasivität der Methode, die Verträglichkeit und Wirksamkeit, bzw. die Frage, inwieweit Folgen der Therapie bei Nichtansprechen irreversibel sind (z. B. implantiertes Stimulatorsystem bei VNS), sind wichtige Kriterien, die diese Abwägung lenken.

Bei einigen der geschilderten Situationen und Patientengruppen ist eine fachärztliche Mitbehandlung sicher wichtig und anzustreben (siehe Kapitel Versorgung, 7).

Wenn im Folgenden Wirkstoffe empfohlen werden, sind selbstverständlich die limitierenden Faktoren, die in den Subkapiteln 5.2 bis 5.4 bei den jeweiligen Wirkstoffen aufgelistet sind, zu beachten.

5.5.2 Kinderwunsch/Schwangerschaft/Stillzeit

5.5.2.1 Pharmakotherapie

Aufgrund einer unbefriedigenden wissenschaftlichen Datenlage pharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten von schwangeren und stillenden Frauen sind viele Ärzte zurückhaltend bezüglich einer pharmakologischen Behandlung dieser Patientengruppe. Aufgrund ethischer Überlegungen gibt es bezüglich des Einflusses von Psychopharmaka auf Mutter und Kind in der Schwangerschaft keine systematischen Studien mit randomisiertem Interventions-Kontrollgruppendesign. Folglich basieren alle Aussagen auf Fallberichten, Fallserien sowie retro- und prospektiven Kohortenstudien mit und ohne Kontrollgruppendesign, deren einzelne Aussagekraft begrenzt ist. Kein Psychopharmakon ist daher bislang zur Behandlung von Frauen in der Schwangerschaft zugelassen. Nichtsdestotrotz wird eine durchgehende pharmakologische Behandlung bei Vorliegen einer schweren bipolaren affektiven Erkrankung auch in Schwangerschaft und Stillzeit häufig notwendig, um nicht nur das Rückfallrisiko, sondern auch die Krankheitsschwere der Mutter zu vermindern. Oft kann nur mit einer dauerhaften medikamentösen Intervention die Sicherheit der Mutter und so auch die des ungeborenen Kindes sowie die Versorgung des neugeborenen Kindes nach der Entbindung durch die Mutter gewährleistet werden. Neben der Versorgung ist auch die frühe Bindungsfähigkeit von Mutter und Kind postpartal essentiell, um die Chancen des Kindes auf eine gesunde psychische Entwicklung zu erhöhen.
Demgegenüber steht nicht nur das teratogene Risiko durch die Einnahme psychotroper Substanzen der Mutter in der Frühschwangerschaft, sondern auch unkalkulierbare Risiken des

©DGBS und DGPPN 2012

Einflusses medikamentöser Interventionen auf die psychische und physische Entwicklung des Kindes.
Das teratogene Risiko bedingt durch Psychopharmaka muss unter Berücksichtigung folgender Fakten beurteilt werden: bei allen Schwangerschaften wird von einer spontanen Missbildungsrate von 3-6 % ausgegangen (Rohde and Schäfer 2009). Davon werden 20 % auf genetische Erkrankungen, 5 % auf chromosomale Anomalien, 2 % anatomische Faktoren, 4 % auf mütterliche Erkrankungen (z. B. Diabetes, Epilepsie, Lues), 65 % auf unbekannte Faktoren und 4 % auf chemische/physikalische Ursachen wie Arzneimittel, Drogen und Alkohol zurückgeführt (Nelson and Holmes 1989; Schardein 2000). Eine Schädigung des Ungeborenen durch Arzneimittel ist immer vor dem Hintergrund der kritischen Phasen in der vorgeburtlichen Organentwicklung zu sehen, in welchen eine Empfindlichkeit der spezifischen Organsysteme gegenüber entwicklungstoxischen Einflüssen besteht: so ist die Entwicklung des Zentralnervensystems, des Herzens, der Extremitäten, der Sinnesorgane, des Gaumens sowie des äußeren Genitales bereits am Ende des ersten Trimenons abgeschlossen (Rohde and Schäfer 2009). Häufig wird die Schwangerschaft erst nach Abschluss dieser Phasen bekannt bzw. die Patientin stellt sich dann erst dem Arzt vor.

Nachfolgend dargestellt ist die Entwicklung genereller Empfehlungen für den Einsatz einzelner psychotroper Substanzen in Schwangerschaft und Stillzeit, die in der Therapie der bipolaren affektiven Störung eine Rolle spielen.

5.5.2.1.1 Antidepressiva

5.5.2.1.1.1 Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)

Die überwiegende Zahl an Studien ergibt keine Hinweise auf die Teratogenität dieser Medikamentengruppe mit Ausnahme von Fluoxetin und Paroxetin (z. B. Louik et al. 2007; Alwan et al. 2007; Chambers et al. 2006; Berard et al. 2007; Malm et al. 2005). Bezüglich letztgenannter gibt es in den vergangenen Jahren Hinweise auf ein erhöhtes Gefäß- und Herzfehlbildungsrisiko. Weitere Studien dokumentieren spezifische Risiken für den Feten. Bei circa 1 % der Neugeborenen (6-12 von 1000 Neugeborenen), die in den letzten 20 Wochen vor Geburt für ein SSRI exponiert waren, wurde die Manifestation einer persistenten pulmonalen Hypertonie festgestellt (Chambers et al. 2006). In neueren Studien wird dieser Befund derzeit kontrovers diskutiert (Andrade et al. 2009; Kallen and Olausson 2008; Wichman et al. 2009). Wen et al. 2006 weisen nach Ergebnissen einer retrospektiven Kohortenstudie bei 972 SSRI-exponierten im Vergleich zu 3878 nicht exponierten Schwangeren auf das erhöhte Risiko für geringeres Geburtsgewicht (<2500g: 9 % vs. 5,3 %; adjustiertes Odds Ratio, 1.58; 95 % CI, 1.19, 2.11), Frühgeburten (<37 Woche: 19,3 % vs. 12,0 %; adjustiertes Odds Ratio, 1.57; 95 % CI, 1.28, 1.92), Krampfanfälle (0,4 % vs. 0,1 %; adjustiertes Odds Ratio, 3.87; 95 % CI, 1.00, 14.99) und Totgeburten (1,5 % vs. 0,6 %; adjustiertes Odds Ratio, 2.23; 95 % CI, 1.01, 4.93) bei Einnahme von SSRI hin.
Darüber hinaus wird bei etwa jedem dritten Kind, das insbesondere im letzten Trimenon einem SSRI exponiert war, ein sogenanntes neonatales Anpassungssyndrom beobachtet (Koren et al. 2005), welches durch folgende Symptome gekennzeichnet ist (Bergemann 2007): Übererregbarkeit, Tremor, erhöhter Muskeltonus, Agitiertheit, niedriger Apgar-Score, Hypoglykämie, Ernährungsstörung, exzessives oder ausbleibendes/schwaches Schreien, Atemnotsyndrom, Schlafstörungen, eingeschränktes Repertoire an Verhaltensmustern und/oder zerebrale Krampfanfälle.
Nach aktuellem Stand der bisherigen Forschung sollten Citalopram und Sertralin in der Schwangerschaft bevorzugt Beachtung in der Behandlung von Depressionen finden, da hierzu die umfangreichste Datenbasis vorliegt (Bergemann 2007). Nimmt die Patientin bei Feststellung der Schwangerschaft jedoch bereits ein anderes Antidepressivum ein, so wird von einer generellen medikamentösen Umstellung sowie von einem abrupten Absetzen der Medikation abgeraten. Die Rückfallrate bei einem schnellen Absetzen eines Antidepressivums bei einer Schwangeren beträgt 68 % versus 25 % bei Nichtabsetzen (Cohen et al. 2006).

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch1 SSRI sollten zu einer Akutbehandlung einer bipolaren Depression bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. In der Literatur wird ein teratogenes Risiko für die beiden Substanzen Paroxetin und Fluoxetin diskutiert. Deshalb sollen diese beiden Substanzen in der Schwangerschaft nicht neu verordnet werden. Ist eine Einstellung schon vor Eintreten der Schwangerschaft erfolgt, kann die Umstellung auf ein anderes SSRI erwogen werden. Für die Substanzen Sertralin und Citalopram liegt die beste Datenlage in Schwangerschaft und Stillzeit vor, so dass der Einsatz dieser Substanzen am ehesten in der Akutbehandlung empfohlen werden kann.	**KKP**

5.5.2.1.1.2 SNRI

Die Datenlage bezüglich der Anwendung von SNRIs in Schwangerschaft und Stillzeit ist sehr spärlich. Daten zu Duloxetin finden sich nur in Form von Fallbeschreibungen. Hinweise für eine spezifische Toxizität der Substanz konnten beim Kind nicht beschrieben werden (Briggs et al. 2009). Auch die Datenlage zu der Substanz Venlafaxin ist unzureichend. Es gibt Hinweise in der Literatur, dass das Risiko von Fehlgeburten durch den Einsatz in der Schwangerschaft erhöht sein könnte (Tuccori et al. 2009; Nakhai-Pour et al. 2010). Erste Hinweise gibt es auch darauf, dass Kinder, deren Mütter Venlafaxin im zweiten Trimester der Schwangerschaft einnahmen ein leicht erhöhtes Risiko hatten zu leicht, bezogen auf das Gestationsalter, geboren zu werden (Ramos et al. 2010). Ein erhöhtes teratogenes Risiko für die Substanzen Venlafaxin und Duloxetin konnten bisher nicht beschrieben werden (Tuccori et al. 2009).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch2 SNRI können zu einer Akutbehandlung einer bipolaren Depression bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität von SNRI ist nicht bekannt. Jedoch ist einschränkend zu bedenken, dass die Datenlage für diese Substanzen sehr gering ist. Das erhöhte Switch-Risiko ist zu bedenken.	**KKP**

5.5.2.1.1.3 Trizyklische Antidepressiva

Für die Gruppe der Trizyklika wie z. B. Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Doxepin oder Imipramin besteht eine ausreichende Datenlage für deren Einsatz während der Schwangerschaft. Aus mehreren Studien mit insgesamt über 850 Frauen, die während der Schwangerschaft ein Trizyklikum einnahmen, ergaben sich bislang keine Hinweise auf körperliche oder entwicklungsbezogene Beeinträchtigungen des Säuglings oder gar auf Teratogenität (Davis et al. 2011; Pearson et al. 2007; Kallen 2004; Simon et al. 2002). Langfristig negative Auswirkungen einer in-utero-Exposition auf das kognitive Leistungsniveau und das Verhalten im Vorschulalter wurden nicht gefunden (Nulman et al. 1997). In einem Übersichtsartikel von Bergemann (Bergemann 2007) werden für die Schwangerschaft und Stillzeit nach klarer Indikationsstellung aus der Gruppe der Trizyklika die Medikamente Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Desipramin, Imipramin und Nortriptylin empfohlen. Direkt nach der Geburt können zentralnervöse, gastrointestinale und respiratorische Anpassungsstörungen auftreten, die eine intensivmedizinische Versorgung des Säuglings notwendig machen. Diese vorübergehenden Anpassungsstörungen haben nach bisheriger Datenlage keine Auswirkungen auf das langfristige Erleben und Verhalten des Neugeborenen (Überblick siehe Rohde and Schäfer 2009).
Zu bedenken ist neben einem erhöhten Switch-Risiko bei bipolar erkrankten Patientinnen eine höhere Wahrscheinlichkeit anticholinerger Nebenwirkungen und das höhere Risikos einer Intoxikation im Vergleich zur Gruppe der SSRIs.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch3 Trizyklische Antidepressiva können zu einer Akutbehandlung einer bipolaren Depression bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität trizyklischer AD ist nicht bekannt. Bei der Verordnung sollen unerwünschte Wirkungen für die Mutter bedacht werden. Die Möglichkeit der Verabreichung nebenwirkungsärmerer Substanzen, wie z. B. SSRI sollte erwogen werden. Das erhöhte Switch-Risiko ist zu bedenken.	**KKP**

5.5.2.1.1.4 Weitere

Bupropion ist eine Substanz, die in Deutschland als Antidepressivum noch nicht seit langer Zeit eingesetzt wird. Deshalb ist die praktische Erfahrung mit dem Umgang der Substanz in Schwangerschaft und Stillzeit als noch gering einzustufen. In der Literatur finden sich mehrfach Hinweise darauf, dass das Risiko für Malformationen des Ungeborenen durch Exposition der Mutter für die Substanz Bupropion im ersten Trimester nicht erhöht ist. (Cole et al. 2007; Chun-Fai-Chan et al. 2005; Einarson and Einarson 2005). Lediglich die Autoren einer Fall-Kontroll-Studie kommen zu dem Schluss, dass das Risiko für angeborene Malformationen des linken Herzens leicht erhöht sein könnte (Alwan et al. 2010). Ein Hinweis findet sich in der Literatur auf ein erhöhtes Risiko des späteren Auftretens eines ADHS beim Kind, wenn die Mutter im zweiten Trimester die Substanz Bupropion einnahm (Figueroa 2010). Insgesamt ist zum jetzigen Zeitpunkt von einer guten Verträglichkeit des Medikaments in Schwangerschaft und Stillzeit auszugehen.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch4 Bupropion kann zu einer Akutbehandlung einer bipolaren Depression bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität von Bupropion ist nicht bekannt. Jedoch ist einschränkend zu bedenken, dass die Datenlage für diese Substanz gering ist.	**KKP**

5.5.2.1.2 Neuroleptika

Die Aussagen zu den Neuroleptika beruhen auf etwa 2000 Fallbeschreibungen, woraus sich für einzelne Medikamente erste Empfehlungen unter Berücksichtigung der Fallzahlen generieren lassen. Aufgrund des längeren Verordnungszeitraumes und des damit verbundenen längeren Beobachtungszeitraumes können für typische Neuroleptika, insbesondere das Haloperidol sicherere Aussagen zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit getroffen werden als für die meisten atypischen Neuroleptika.

5.5.2.1.2.1 Typische Neuroleptika

Für Flupentixol, Perphenazin und Zuclopenthixol liegen jeweils circa 100 beobachtete Schwangerschaften vor, für Fluphenazin sind es etwa 200. Der Einsatz von Promethazin wurde an mehreren 100 Fallzahlen beobachtet (Reis and Kallen 2008; Diav-Citrin et al. 2005; Gentile 2010; Bartfai et al. 2008). Bei keinem Neugeborenen wurden teratogene Effekte festgestellt. Die beste Datenlage besteht bislang für Haloperidol in der Schwangerschaft (Diav-Citrin et al. 2005). Obwohl aus der älteren Literatur zwei Fälle mit Extremitätenanomalien bekannt wurden, zeigen neuere Studien an über 350 Patientenfällen keine Teratogenität (Reis and Kallen 2008; Diav-Citrin et al. 2005). Die Datenlage zu anderen Typika (z. B. Melperon, Sulpirid) lässt keine Schlussfolgerungen bezüglich Teratogenität zu.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch5 Haloperidol kann zu einer Akutbehandlung einer Manie bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität von Haloperidol ist nicht bekannt. Bei der Verordnung müssen unerwünschte Wirkungen (z. B. EPMS) bedacht werden. Die Möglichkeit der Verabreichung nebenwirkungsärmerer Substanzen, wie z. B. einiger atypischer Neuroleptika, sollte erwogen werden.	**KKP**

5.5.2.1.2.2 Atypische Neuroleptika

Olanzapin ist das von den Atypika am besten untersuchte Medikament mit über 200 publizierten und etwa 250 durch den Hersteller dokumentierten Fällen. Aufgrund des erhöhten Risikos der Entwicklung eines Gestationsdiabetes unter Olanzapin, sollte die Untersuchung der diabetischen Stoffwechsellage regelmäßig erfolgen.
Risperidon weist derzeit 120 publizierte und 200 durch den Hersteller dokumentierte Fälle auf, Quetiapin mehr als 70 publizierte und circa 150 durch den Hersteller dokumentierte Fälle. Weder bei Olanzapin, noch bei Risperidon und Quetiapin traten teratogene Effekte auf (Reis and Kallen 2008; Coppola et al. 2007; Newport et al. 2007; McKenna et al. 2005). Für Amisulprid, Aripiprazol und Ziprasidon kann aufgrund ausschließlich vorliegender Einzelfallberichte keine Aussage getroffen werden.
Newport et al. 2007 untersuchten die plazentare Passage unterschiedlicher Neuroleptika. Dabei zeigte Quetiapin den geringsten plazentaren Übergang (24,1 %), gefolgt von Risperidon (49,2 %), Haloperidol (65,5 %) und Olanzapin (72,1 %).
Die Mehrzahl der Studien berichten von einer erhöhten Fehlgeburtenrate (14,5 % vs. 8,6 %), einer erhöhten Anzahl von Schwangerschaftsabbrüchen (9,9 % vs. 1,3 %) und niedrigerem Geburtsgewicht (2 % vs. 10 %) (Reis and Kallen 2008; Diav-Citrin et al. 2005; McKenna et al. 2005).
Zu *Clozapin* liegen Daten von mehr als 200 Schwangerschaften vor, bei denen kein Hinweis auf Teratogenität festgestellt wurde (Reis and Kallen 2008; McKenna et al. 2005; Gentile 2010). Es kann davon ausgegangen werden, dass Clozapin einen Einfluss auf die Blutbildung des Feten hat, wobei bisherige Studien keine Hinweise auf ein vorgeburtliches Agranulozytose-Risiko geben (Rohde and Schäfer 2009). Aufgrund des noch unzureichend einschätzbaren Risikos sollte bei der Behandlung bipolar erkrankter Frauen Clozapin nur als Reservemedikation bei Therapieresistenz Anwendung finden.

Prinzipiell können Neuroleptika beim Säugling nach der Geburt zu zentralnervösen, gastrointestinalen oder respiratorischen Anpassungsstörungen und Extrapyramidalstörungen führen. „Im Allgemeinen sind die Anpassungsstörungen selbst limitierend und ohne Folgen für die weitere Kindsentwicklung. Allerdings sind langfristige Auswirkungen auf das ZNS des Kindes nicht ausreichend untersucht." (Rohde and Schäfer 2009). Bei Einnahme im letzten Trimenon wurden Symptome von Schläfrigkeit, Unruhe, Trinkschwäche und extrapyramidal motorische Symptome beim Säugling beobachtet. Sofern es der Krankheitszustand der Mutter zulässt, wird aufgrund theoretischer Überlegungen bezüglich der eingeschränkten Exkretionsleistung beim Neugeborenen empfohlen, die Medikamentendosis vor dem Geburtstermin zu reduzieren. Auf jeden Fall sollte der Säugling mehrere Tage nach Geburt stationär überwacht werden.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch6 Olanzapin sollte zu einer Akutbehandlung einer Manie und zu einer Phasenprophylaxe bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität von Olanzapin ist nicht bekannt. Jedoch ist einschränkend zu bedenken, dass die Datenlage für diese Substanz gering ist.	**KKP**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch7 Quetiapin soll zu einer Akutbehandlung einer Depression, einer Manie und zu einer Phasenprophylaxe bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität von Quetiapin ist nicht bekannt. Jedoch ist einschränkend zu bedenken, dass die Datenlage für diese Substanz gering ist.	**KKP**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch8 Risperidon sollte zu einer Akutbehandlung einer Manie bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität von Risperidon ist nicht bekannt. Jedoch ist einschränkend zu bedenken, dass die Datenlage für diese Substanz gering ist.	**KKP**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch9 Andere atypische Neuroleptika, wie z. B. Aripiprazol und Ziprasidon können zu einer Akutbehandlung einer Manie bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität dieser Substanzen ist nicht bekannt. Jedoch ist einschränkend zu bedenken, dass die Datenlage für diese Substanzen sehr gering ist.	**KKP**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch10 Abratend: Clozapin sollte bei schwangeren Patientinnen nicht eingesetzt werden. Es besteht ein Risiko für schwere unerwünschte Nebenwirkungen bei Mutter und Kind.	**KKP**

5.5.2.1.3 Stimmungsstabilisierer

Stimmungsstabilisierer sind bei der Behandlung von bipolaren affektiven Störungen oft nicht verzichtbar, dies gilt auch in der Zeitspanne von Schwangerschaft und Stillzeit.

5.5.2.1.3.1 Carbamazepin

Das Risiko für eine Spina bifida ist bei Exposition im ersten Trimenon mit Carbamazepin um das 10-fache erhöht. Dies bedeutet, dass etwa einer von 150 im ersten Trimenon exponierten Säuglingen an dieser Malformation leidet. Das Risiko für Totgeburten und Missbildungen beträgt bei Gabe von Carbamazepin insgesamt 8,2 % (Meador et al. 2006). Darüber hinaus findet man in der Literatur Hinweise für ein erhöhtes Risiko für kraniofaziale Anomalitäten, geringeren Kopfumfang und Geburtsgewicht des Neugeborenen (Pearlstein 2008). Eine besonders hohes Teratogenitätsrisiko wird bei der Verabreichung einer Kombinationstherapie aus Carbamazepin und Valproat berichtet (Holmes et al. 2001).

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch11 Nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung kann Carbamazepin im Einzelfall bei Fehlen von Alternativen als Phasenprophylaxe bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität besteht für diese Substanz in Form von z. B. Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. <u>Beachte:</u> Eine Kombination von Valproinsäure und Carbamazepin soll vermieden werden, da das teratogene Risiko bei gleichzeitiger Gabe steigt.	**KKP**

5.5.2.1.3.2 Lamotrigin

Das Auftreten von Fehlbildungen beim Kind unter Monotherapie der Mutter mit Lamotrigin beträgt 2-3 %. Dies entspricht in etwa dem Risiko in der Allgemeinbevölkerung (3-6 %) und ist somit unter Lamotrigin nicht erhöht. Wird Lamotrigin hingegen in Kombination mit Valproat verabreicht, steigt die Fehlbildungsrate auf bis zu 10 % an (Rohde and Schäfer 2009). Dies wiederum macht die Notwendigkeit einer Monotherapie klar, um das Risiko für Fehlbildungen gering zu halten.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch12 Lamotrigin sollte zur Behandlung einer bipolaren Depression und als Phasenprophylaxe bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Es besteht eine spezifische Teratogenität für diese Substanz (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte), diese wird jedoch als gering eingestuft. In Anbetracht des häufigen Einsatzes der Substanz bei Schwangeren in den letzten Jahrzehnten ist das Risiko für genannte Fehlbildungen als relativ gering einzustufen.	**KKP**

5.5.2.1.3.3 Lithium

Lange Zeit galt Lithium in der Schwangerschaft als hoch teratogen und war daher aufgrund des erhöhten Risikos für Herzfehlbildungen (u. a. Ebstein-Anomalie) kontraindiziert (Nora 1994). Diese Aussage beruhte vornehmlich auf retrospektiven Datenauswertungen. In zwei Fallsammlungen mit über 300 Kindern, die an einer Ebstein-Anomalie litten, wurde jedoch kein Fall mit Lithiumexposition beschrieben (Cohen et al. 1994; Shepard et al. 2002). Dies mag daran liegen, dass das Risiko für eine Ebstein-Anomalie insgesamt als gering einzustufen ist: das generelle Risiko für diese Fehlbildung beträgt 1:20000, unter Lithium steigt das Fehlbildungsrisiko auf 1:1000 bis 2:1000 an und ist somit unter Lithium um das 20- bis 40-fache erhöht (Cohen et al. 1994). Neuere Studien gehen inzwischen von einer Überschätzung des teratogenen Risikos von Lithium aus (Yonkers et al. 2004; Yacobi and Ornoy 2008). Aus mehreren Studien wird bei Neugeborenen, welche Lithium exponiert waren, ein „Floppy Infant Syndrom“ berichtet (Nair SRN et al. 2000), welches durch die Symptome Lethargie, Trinkschwäche, Tachypnoe, Tachykardie, Zyanose, Hypothermie und Muskelhypotonie charakterisiert wird.
Aufgrund der guten stimmungsstabilisierenden Eigenschaften bei geringer antidepressiver und guter antimanischer Wirksamkeit behält Lithium auch in Schwangerschaft und Stillzeit seinen wichtigen Platz bei der Behandlung der bipolaren Erkrankung.
Während der Schwangerschaft sind mögliche Veränderungen der Clearance-Werte zu beachten, weshalb regelmäßige Serumspiegelkontrollen des Lithiums (14tägig, ab 20. SSW ggf. wöchentlich) und gegebenenfalls Dosisanpassungen erforderlich werden. Daneben gibt es weitere beachtenswerte Regeln zum Einsatz von Lithium in der Schwangerschaft (Berghöfer 2006, modifiziert nach Weinstein et al. 1980): So sollte die Tagesdosis auf 3-5 Einzeldosen eines retardierten Präparats zu 6-8 mmol verteilt werden, um Serumspiegelspitzen zu vermeiden. Vermieden werden sollten Diuretika, salzarme Diät, Saunabesuche und starke sportliche

©DGBS und DGPPN 2012

Betätigung. Bei gastrointestinalen Störungen (auch Übelkeit im Zusammenhang mit der Schwangerschaft) und fieberhaften Erkrankungen muss der Serumspiegel engmaschig kontrolliert werden, differentialdiagnostisch muss eine Lithium(sub-)intoxikation ausgeschlossen werden. Aufgrund des erhöhten Missbildungsrisikos sollten Feinultraschall-Kontrollen in einem speziell dafür ausgestatteten und ausgebildeten Zentrum erfolgen, ein fetales Echokardiogramm sollte in der 18. und 23. SSW erfolgen.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch13 Lithium sollte als Phasenprophylaxe bei Schwangeren erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität für diese Substanz besteht für das Herz- und Gefäßsystem des ungeborenen Kindes. In Anbetracht des häufigen Einsatzes der Substanz bei Schwangeren in den letzten Jahrzehnten ist das Risiko für genannte Fehlbildungen als relativ gering anzusehen, des Weiteren sind aufgetretene Fehlbildungen in den meisten Fällen nach der Geburt operabel. Beachte: Stillen während der Einnahme von Lithium kann nicht empfohlen werden, da das Risiko für das Kind, Nebenwirkungen oder Intoxikationen zu erleiden, als zu hoch einzustufen ist.	**KKP**

5.5.2.1.3.4 Valproat

Das Teratogenitätsrisiko von Valproat ist im Vergleich zu Carbamazepin deutlich höher einzustufen. Große Fehlbildungen, darunter Neuralrohrdefekte, Herz- und Extremitätenfehlbildungen, traten bei 5-9 % der Säuglinge auf, die im ersten Trimenon Valproat exponiert waren (McElroy et al. 2001) Darüber hinaus wird ein fetales Valproat-Syndrom beschrieben, bestehend aus kraniofazialen und kardiovaskulären Anomalitäten und Entwicklungsverzögerungen (Burt and Rasgon 2004), wobei die Daten vermuten lassen, dass die Fehlbildungen dosisabhängig auftreten. Eine aktuell publizierte Studie bestätigt Vorbefunde eines geringeren kognitiven Funktionsniveaus bei Kindern, die im ersten Trimenon Valproat exponiert waren. So wurde die Intelligenz von 309 Kindern im Alter von drei Jahren untersucht, bei denen die Mutter im 1. Trimenon der Schwangerschaft eines von vier Antiepileptika einnahm (Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin oder Valproat). Dabei wurde eine Vielzahl an potentiell konfundierenden Variablen wie Alter der Mutter, IQ der Eltern, Medikamentendosis, Geburtswoche des Säuglings, etc. bei den Berechnungen berücksichtigt. Es zeigte sich, dass die Kinder mit Valproat-Exposition einen signifikant geringeren IQ-Wert (9 IQ-Punkte weniger im Vergleich zu Lamotrigin, 7 IQ-Punkte weniger im Vergleich zu Phenytoin und 6 IQ-Punkte weniger im Vergleich zu Carbamazepin) aufwiesen als die Kinder der zu vergleichenden Gruppen. Nur bei Valproat korrelierte der IQ des Kindes nicht mit dem der Mutter (Meador et al. 2009).
Aufgund des hohen Risikos komplexer Fehlbildungen und der berichteten kognitiven Einschränkungen der Kinder nach der Geburt muss diskutiert werden, ob auf den Einsatz von Valproat bei Frauen mit Kinderwunsch gänzlich verzichtet werden sollte.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch14 Abratend: Valproinsäure soll als Phasenprophylaxe bei Schwangeren und Stillenden nicht verabreicht werden. Eine spezifische Teratogenität für diese Substanz besteht in Form komplexer Fehlbildungen. Valproinsäure soll vor Eintritt einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Wissenschaftlich belegt sind die Entwicklungsverzögerungen der Kinder, die gegenüber Valproinsäure exponiert waren, bis zum dritten Lebensjahr. Erwogen werden muss, ob von der Verordnung von Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter generell abgeraten werden soll. Ist eine Schwangerschaft unter Valproinsäure eingetreten, kann die Substanz in der kleinstmöglichsten Dosierung weiter verordnet werden, die benötigt wird, um die Wirksamkeit aufrecht zu erhalten. Auf eine gleichzeitige Gabe von Folsäure ist zu achten. Eine Kombination von Valproinsäure und Carbamazepin soll vermieden werden, da das teratogene Risiko bei gleichzeitiger Gabe steigt.	**KKP**

Zusammenfassend ergibt sich, dass insbesondere im ersten Trimenon Lamotrigin als Medikament der ersten Wahl diskutiert wird. Ist eine Schwangerschaft unter einem anderen Stimmungsstabilisierer bereits eingetreten, gilt es, die kleinstmögliche Dosis der bestehenden Medikation zu wählen und diese wiederum in kleinen Dosen über den Tag zu verteilen, um Spiegelspitzen zu vermeiden. Ein abruptes Absetzen der bestehenden Medikation sollte aufgrund hoher Rückfallraten vermieden werden: die Rückfallrate bei Absetzen eines Stimmungsstabilisierers beträgt 85 % versus 37 % bei Nichtabsetzen (Viguera et al. 2007).

5.5.2.3.5 Anxiolytika

Benzodiazepine werden oftmals als Zusatzmedikation bei akut auftretender Symptomatik mit Suizidalität im Rahmen der bipolaren Erkrankung vorübergehend verordnet. Eros et al. (Eros et al. 2002) verglichen 22865 Kinder mit angeborenen Fehlbildungen mit 38151 gesunden Kindern, wobei sich keine Assoziation zwischen Benzodiazepin-Exposition im ersten Trimenon und einer Fehlbildung ergab. Andere Studien wiederum kommen zu dem Schluss, dass beim Einsatz von Benzodiazepinen im ersten Trimenon ein leicht erhöhtes Risiko für die Bildung einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Wikner et al. 2007), für eine Pylorusstenose oder Magen-Darm-Atresie, für geringes Geburtsgewicht und Frühgeburten besteht (Dolovich et al. 1998). Folglich sollten nach Möglichkeit Benzodiazepine im ersten Trimenon vermieden werden.
Werden Benzodiazepine im letzten Trimenon verabreicht, ist mit Entzugssymptomen beim Neugeborenen mit erhöhter Irritierbarkeit, Unruhezuständen, Hypertonie, Erbrechen, Durchfall, Zittrigkeit und Trinkproblemen zu rechnen (Levey et al. 2004). Darüber hinaus zeigt sich ein erhöhtes Risiko für das „Floppy Infant Syndrom“.

5.5.2.3.6 Zusammenfassung

Trotz dargestellter Empfehlungen bleibt der Arzt in einem Konflikt, bei dem es abzuwägen gilt, ob der Nutzen des Medikaments, nämlich die Mutter als auch den Fötus vor den Folgen der psychischen Erkrankung zu schützen, dessen Risiko, nämlich das einer möglichen Schädigung des Fötus durch das Medikament, übersteigt. Diese Risiko-Nutzen-Analyse muss in jedem Einzelfall neu erfolgen. Dabei sollten nicht nur die Betroffenen sondern auch deren Angehörige in jedem Fall in den Entscheidungsprozess mit einbezogen werden, der mit einer detaillierten Aufklärung der bisher bekannten Risiken der medikamentösen Exposition beginnt und die

©DGBS und DGPPN 2012

Unwissenheit über die langfristigen Folgen für das Kind bei der Einnahme psychotroper Substanzen in der Schwangerschaft von der Mutter nicht auslässt.

Allgemeine Prinzipien:

- Beim Einsatz psychotroper Substanzen gilt in Schwangerschaft und Stillzeit eine besondere Vorsicht, da derzeit keine randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien verfügbar sind und dies auch aller Voraussicht nach zukünftig nicht sein werden. Ethische Gründe machen die Durchführung solcher Studiendesigns unmöglich.
- Psychotrope Substanzen sollen individuell nach Erhebung einer differenzierten Anamnese verordnet und im Verlauf der Schwangerschaft und Stillzeit immer wieder hinsichtlich einer möglichen Modifikation (der Substanzen und/oder Dosierungen) überprüft werden.
- In jedem Fall soll eine schriftliche Aufklärung der Patientinnen zu Risiken der Medikation (mögliches Fehlbildungsrisiko des ungeborenen Kindes, mögliche körperliche und geistige/psychische Entwicklungsstörungen des neugeborenen Kindes) erfolgen. Neben der Patientin sollte auch der Kindsvater in die Aufklärung mit einbezogen werden.
- Die gesicherte Teratogenität einzelner Substanzen soll wiederholt und insistierend benannt werden.
- Eine Verabreichung psychotroper Substanzen sollte möglichst in Monotherapie erfolgen, da über Wechselwirkungen verschiedener Substanzen, das Risiko von Teratogenität und Entwicklungsstörungen des Kindes nur wenig bekannt ist.
- Dosierungen sollten so gering wie möglich gewählt werden, jedoch effizient genug, um möglichst eine Remission der psychischen Symptomatik zu erreichen, bzw. eine Remission aufrecht zu erhalten.
- Über die Notwendigkeit eines regelmäßigen Drugmonitoring bei Mutter und Kind bestehen in der Literatur gegensätzliche Einschätzungen, so dass keine generelle Empfehlung zu einem speziellen Drugmonitoring gegeben werden kann.
- Neben den Risiken durch die Medikation sollte auch der Hinweis auf Risiken durch die unbehandelte psychische Erkrankung und deren mögliche Folgen aufgeklärt werden (Geburtskomplikationen, mögliche körperliche und geistige/psychische Entwicklungsstörungen des neugeborenen Kindes, Isolierung des Kindes von der Mutter durch notwendigen stationären Krankenhausaufenthalt, Suizidalität, erweiterte Suizidgedanken etc.).
- Das erhöhte Risiko der Exazerbation einer psychischen Erkrankung nach der Geburt bei ersten psychischen Symptomen in der Schwangerschaft ist wissenschaftlich belegt. Dieses Wissen soll in die Abwägung ob und wann ein Medikament verordnet wird, Berücksichtigung finden.
- Generell sollen die Eltern des ungeborenen/neugeborenen Kindes die Möglichkeit bekommen, Entscheidungen zu revidieren, Sorgen zu äußern, Veränderungen der Befindlichkeit anzuzeigen und jederzeit einen kompetenten Ansprechpartner zu kontaktieren (ärztliche Verfügbarkeit telefonisch und/oder persönlich muss gewährleistet sein, auch für Notfälle in der Nacht und am Wochenende).

5.5.2.2 Psychotherapie

Spezifische Studien zur Wirksamkeit psychotherapeutischer Interventionen bei schwangeren Bipolaren Störungen fehlen. Da psychotherapeutische Interventionen jedoch geeignet sind, psychologische Prozesse positiv zu beeinflussen wie z. B. Stress, Ängste oder dysfunktionale Erwartungen abzubauen, die auch im Verlauf oder im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft auftreten können, spricht nichts dagegen, diese schwangeren bipolaren Patienten als zusätzliche Unterstützung anzubieten.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch15	**KKP**
Bei schwangeren oder stillenden Patientinnen soll eine spezifische Psychotherapie, die wesentliche Elemente wie z. B. Psychoedukation, individuelle Rezidivanalyse und Identifikation von Frühwarnsymptomen beinhaltet, zur Behandlung depressiver oder manischer Episoden zusätzlich zur medikamentösen Behandlung angeboten werden.	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch16	**KKP**
Wenn eine schwangere oder stillende Patientin trotz eingehender Aufklärung über die Notwendigkeit einer akuten oder langfristigen Pharmakotherapie oder anderer biologischer Behandlungsmaßnahmen diese ablehnt, kann ihr eine spezifische Psychotherapie angeboten werden.	

5.5.2.3 Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren

5.5.2.3.1 Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Es gab keine Studie, die zur Bewertung der Evidenzlage herangezogen werden konnte. Da eine EKT lege artis nur in Kurznarkose, bei medikamentöser Muskelrelaxation und nach Beatmung mit 100 % Sauerstoff durchgeführt wird, kann davon ausgegangen werden, dass sie sowohl für die schwangere Patientin, als auch für das ungeborene Kind ohne eine Risikoerhöhung über das übliche Risiko einer Kurznarkose hinaus durchgeführt werden kann. Dies wird in der Literatur vielfach in Fallberichten bestätigt.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch17	**Statement**
Trotz fehlender Evidenz stellt die EKT auf Grund klinischer Erfahrung bei Versagen oder Kontraindikation anderer Therapiemaßnahmen zur Behandlung Bipolarer Störungen in der Schwangerschaft und postpartal eine therapeutische Option dar. Limitierender Faktor: Spezielle Narkoserisiken für Mutter und Kind müssen beachtet werden.	

5.5.2.3.2 Neuere Hirnstimulationsverfahren

5.5.2.3.2.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Zur rTMS-Behandlung in der Schwangerschaft liegen bislang lediglich Einzelfallberichte vor (Nahas et al. 1999; Zhang 2008), in denen keine Nebenwirkungen für Mutter und Kind beschrieben wurden. Aktuelle Konsensusleitlinien zur TMS weisen darauf hin, dass eine direkte Einwirkung des TMS Magnetfeldes auf den Fetus aufgrund der raschen Abnahme der Feldstärke mit Abstand von der Spule unwahrscheinlich ist und schließen eine therapeutische Anwendung in der Schwangerschaft bei sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung nicht aus (Rossi et al. 2009).

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch18	**Statement**
Es liegen keine Studienergebnisse und keine hinreichende klinische Erfahrung zur repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) in Schwangerschaft und Stillzeit vor.	

©DGBS und DGPPN 2012

5.5.2.3.2.2 Vagusnervstimulation (VNS)

Bislang wurde nur kasuistisch über die Anwendung der VNS in der Schwangerschaft berichtet (Husain et al. 2005). Sicherheit und Wirksamkeit der VNS bei Schwangeren können daher noch nicht eingeschätzt werden.

5.5.2.3.3 Lichttherapie

Zur Lichttherapie liegen Untersuchungen bei schwangeren, depressiven Patientinnen vor, die für eine gewisse Wirksamkeit des Verfahrens sprechen (Oren et al. 2002; Epperson et al. 2004). Die Anwendung der Lichttherapie in der Schwangerschaft bei bipolarer Erkrankung wurde hierbei nicht speziell untersucht. Auch in dieser Indikation ist eine Anwendung der Lichttherapie bei sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung angesichts der guten Verträglichkeit des Ansatzes im Einzelfall nicht grundsätzlich ausgeschlossen.

5.5.2.3.4 Wachtherapie

Prä- oder postpartal bietet sich auch für bipolare Patientinnen mit akuter Depression die Wachtherapie ggf. als eine nicht-medikamentöse nebenwirkungsarme und rasch wirksame Behandlungsform an, wobei angesichts einer ersten vorliegenden Studie bei Frauen mit Major Depression eine partielle WT in der zweiten Nachthälfte zu empfehlen ist (Parry et al. 1987).

5.5.2.4 Unterstützende Therapieverfahren

Zur Rolle unterstützender Therapieverfahren bei dieser spezifischen Patientengruppe wurde keine Evidenz identifiziert. Im individuellen Fall muss die Übertragbarkeit der Evidenz zur Gruppe bipolarer Patienten allgemein überprüft werden.

5.5.2.5 Fazit

Die psychopharmakologische Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter sowie in der Schwangerschaft und Stillzeit ist bei Patientinnen mit Bipolaren Störungen bis auf Ausnahmefälle nötig und stellte eine komplexe Herausforderung dar. Die Evidenzlage, klinische Sachverhalte und Empfehlungen bzw. Statements sind detailliert dargestellt und zusammengefasst. Eine begleitende spezifische Psychotherapie soll angeboten werden und kann im Falle der Ablehnung einer Pharmakotherapie trotz umfassender Aufklärung über die möglichen Konsequenzen helfen und die therapeutische Beziehung erhalten. In Situationen mit unzureichendem Ansprechen auf die Behandlung oder Kontraindikationen ist die EKT eine therapeutische Option.

Wichtig ist bei allem, dass die Nutzen-Risiko-Analyse in jedem Einzelfall neu erfolgen muss. Dabei sollten nicht nur die Betroffenen sondern auch deren Angehörige in jedem Fall in den Entscheidungsprozess mit einbezogen werden, der mit einer detaillierten Aufklärung der bisher bekannten Risiken der Interventionen beginnt und die Unwissenheit über die langfristigen Folgen für das Kind bei der Einnahme psychotroper Substanzen in der Schwangerschaft von der Mutter nicht auslässt.

©DGBS und DGPPN 2012

5.5.3 Altersspezifische Besonderheiten

Im Folgenden werden Besonderheiten bei der Behandlung älterer Patienten mit Bipolaren Störungen dargestellt. Hierzu zählen an dieser Stelle, wenn nicht anders dargestellt, Patienten ab dem 65. Lebensjahr, da diese Grenze in klinischen Studien häufig als Ein- bzw. Ausschlusskriterium genutzt wird.

Wichtig ist, anzumerken, dass das Alter an sich keine Einschränkung des therapeutischen Repertoires bedeuten sollte. Gerade Patienten mit einer dann oftmals längeren Erkrankungsgeschichte sind behandlungsbedürftig. Das hier vorliegende Subkapitel soll den Anwendern helfen, auch für ältere Patienten eine moderne und wirksame Behandlungsstrategie zu wählen, sehr wohl angepasst an die zu beachtenden Besonderheiten dieser spezifischen Patientengruppe.

5.5.3.1 Pharmakotherapie

Nach derzeitigem Kenntnisstand liegen keine RCT für die Pharmakotherapie der Bipolaren Störung im höheren Lebensalter (65+) vor (siehe auch Aziz et al. 2006). Empfehlungen müssen deswegen den Therapieempfehlungen für gemischte Altersgruppen folgen und für Besonderheiten des höheren Lebensalters anpassen. Insbesondere ist auf die im Alter veränderte Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und auf die Interaktion mit anderen Medikamenten zu achten. Dosierungen sind dementsprechend anzupassen. Die im Alter erhöhte somatische und psychische Komorbidität und die häufige Multimorbidität müssen berücksichtigt werden. Zudem weisen ältere Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit für Nebenwirkungen auf. Die individuelle Eignung des Nebenwirkungsprofils der Pharmakotherapie ist von entscheidender Bedeutung. Unter Beachtung der genannten mit dem Alter assoziierten veränderten Bedingungen können vermehrte unerwünschte Arzneimittelwirkungen und –wechselwirkungen weitgehend vermieden werden.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch19 Bei der Pharmakotherapie von älteren Patienten sind die veränderte Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und die Interaktion mit anderen Medikamenten zu beachten. Die im Alter erhöhte somatische und psychische Komorbidität und die häufige Multimorbidität müssen berücksichtigt werden. Zudem weisen ältere Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit für Nebenwirkungen auf. Dosierungen sind dementsprechend anzupassen.	**Statement**

Eine wichtige Informationsquelle zu möglichen Interaktionen und Nebenwirkungen findet sich in der PRISCUS-Liste (http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf, welche in einem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Verbundprojekt des Programms „Gesundheit im Alter“ (genauer im Teilprojekt 3: Multimorbidität und Polypharmakotherapie: Analyse von Interaktionen, inadäquater Medikation und Nebenwirkungen) erarbeitet wurde (siehe auch Holt et al. 2010).

5.5.3.1.1 Stimmungsstabilisierer

5.5.3.1.1.1 Carbamazepin

Für Carbamazepin liegen für ältere Patienten keine kontrollierten Studien für das Indikationsgebiet der Bipolaren Störung vor. Nur wenige Einzelfallberichte untersuchen den Einsatz von Carbamazepin im höheren Lebensalter (Schneier and Kahn 1990, Kellner and Neher 1991). Ältere Patienten scheinen besonders empfindlich für hämatologische Nebenwirkungen von Carbamazepin zu sein (Cates and Powers 1998). Bei älteren Patienten mit hepatischer Insuffizienz

©DGBS und DGPPN 2012

ist die Metabolisierung von Carbamazepin um mehr als 20 % reduziert und damit die Gefahr spiegelabhängiger zentralnervöser Nebenwirkungen erhöht (Battino et al. 2003). Ältere Patienten dürften für eine Carbamazepin induzierte Hyponatriämie empfindlicher sein, ebenso für kardiale und gastrointestinale Nebenwirkungen. Carbamazepin induziert das Zytochrom P 450 2D6 System. Daraus resultiert ein erhebliches Potential für Medikamenteninteraktionen, das angesichts der häufigen Polypharmazie im höheren Lebensalter eine kritische Indikationsstellung für eine Therapie mit Carbamazepin notwendig macht. Insbesondere werden die Serumspiegel diverser Medikamente der internistischen Pharmakotherapie gesenkt, wie auch vieler Psychopharmaka.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch20	**Statement**
Carbamazepin ist wegen der schlechteren Verträglichkeit nicht gut zur Behandlung älterer Patienten geeignet. Sollte dennoch eine Therapie mit Carbamazepin erfolgen, müssen die veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, Komorbiditäten und mögliche Interaktion mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden.	

5.5.3.1.1.2 Lamotrigin

Auch zu Lamotrigin ist die Datenlage zur Behandlung der Bipolaren Störung im höheren Lebensalter schwach. Ein positiver Effekt auf den Verlauf der bipolaren Depression deutet sich an (Robillard and Conn 2002, Sajatovic et al. 2005a). Die Verträglichkeit scheint gut zu sein (Bowden et al. 2004).
Bei einer eingeschränkten Leber- und/oder Nierenfunktion sollte eine niedrigere Dosierung genutzt werden.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch21	**Statement**
Lamotrigin kann auch im Alter eine Behandlungsoption sein, eine abschließende Beurteilung ist jedoch noch nicht möglich.	

5.5.3.1.1.3 Lithium

Weltweit ist ein Trend zu reduzierten Neuverordnungen von Lithiumsalzen im höheren Lebensalter zu beobachten. (Shulman et al. 2003) Finden jedoch pharmakokinetische Besonderheiten im Alter entsprechende Berücksichtigung, können Lithiumsalze auch in dieser Altersgruppe sicher angewendet werden.
Es liegen Daten vor, die für ältere Patienten eine klinische Wirksamkeit schon bei niedrigeren Serumspiegeln um 0.5 mmol/l angeben (Shulman et al. 1987), andere Autoren empfehlen, auch im höheren Lebensalter Serumspiegel um 0.8 mmol anzustreben, um eine volle klinische Wirkung zu erhalten (Chen et al. 1999). Die Dosierung ist anzupassen; eine Studie zeigt, dass ältere Patienten um bis zu 36 % reduzierte Tagesdosierungen benötigen, um therapeutische Serumspiegel aufzubauen (Greil et al. 1985). Zumindest zu Beginn der Behandlung sollten die Tagesdosen daher halbiert werden. Die Verabreichung einer einmaligen Tagesdosis ist gut möglich (Hardy et al. 1987), die Gabe zweimal täglich ist jedoch empfehlenswert, da gerade bei älteren Patienten Serumspiegelspitzen vermieden werden sollten.
Einige Kontraindikationen treten häufiger auf und sind daher besonders zu beachten, so beispielsweise schwere Nierenfunktionsstörungen, schwere Herz-Kreislauferkrankungen und Störungen des Natriumhaushalts.
Da die Nierenfunktion im Alter oftmals eingeschränkt ist, sind engmaschigere Kontrollen des Lithium-Spiegels und der Nierenfunktionsparameter zu empfehlen. Exsikkosen treten häufiger auf und können zu Intoxikationen führen, der Patient und die Betreuungspersonen müssen darüber detailliert aufgeklärt werden.
Auf die im Alter potentiell erhöhte Neurotoxizität von Lithium (Evidenz aus Fallberichten) (Mavrogiorgou and Hegerl 1997) ist besonders zu achten.

©DGBS und DGPPN 2012

Auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die den Lithiumspiegel erhöhen oder absenken können, ist zu achten (u. a. Diuretika, ACE-Hemmer, nicht - steroidale Antiphlogistika).

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch22 Lithium kann auch bei älteren Patienten mit Bipolaren Störungen angewandt werden. Die veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, Komorbiditäten und mögliche Interaktion mit anderen Medikamenten müssen berücksichtigt werden.	**Statement**

5.5.3.1.1.4 Valproat

Bisher liegen zum Einsatz von Valproinsäurepräparaten bei älteren bipolaren Patienten nur Einzelfallstudien und kleinere Fallserien vor (Ketter et al. 2010). Leber- und Niereninsuffizienz können den Metabolismus von Valproat reduzieren und so eine Dosisreduktion erfordern. Die hauptsächlichen Nebenwirkungen sind Sedierung und gastrointestinaler Art; auch diese können eine Absenkung der Tagesdosen erforderlich machen. Valproat ist ein schwacher Inhibitor des Zytochrom P 450 2D6. Entsprechende Arzneimittelinteraktionen sind zu beachten, dies gilt insbesondere für die Wechselwirkung mit Warfarin (Janicak 1993). Die Gefahr einer Valproat-Enzephalopathie ist in die therapeutische Abwägung einzubeziehen.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch23 Valproat kann auch bei älteren Patienten mit Bipolaren Störungen angewandt werden. Die veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, Komorbiditäten und mögliche Interaktion mit anderen Medikamenten müssen berücksichtigt werden.	**Statement**

5.5.3.1.2 Neuroleptika

5.5.3.1.2.1 Typische Neuroleptika

Zu typischen Neuroleptika liegen für die Anwendung bei Bipolaren Störungen im höheren Lebensalter keine RCT vor. Die bei Älteren höhere Inzidenz extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen wie tardiver Dyskinesien (Kane et al. 1988), anticholinerger Nebenwirkungen vor allem der niederpotenten Substanzen, und kardialer Nebenwirkungen (Arrhythmien) beschränken den Einsatz bei älteren Patienten mit Bipolaren Störungen (Ray et al. 2009).

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch24 Typische Neuroleptika können in der Notfallsituation und zur Kurzzeittherapie zum Einsatz kommen. Bei vorhandener Indikation zu einer längerfristigen neuroleptischen Behandlung stellen typische Neuroleptika nicht die erste Behandlungsoption dar.	**Statement**

5.5.3.1.2.2 Atypische Neuroleptika

Für atypische Neuroleptika stehen zur Behandlung der Bipolaren Störung vorwiegend Daten zur Verfügung, welche an Populationen mit breiter Altersverteilung erhoben wurden. Die Datenlage zu gerontopsychiatrischen Patienten ist auch hier schmal (Gareri et al. 2006).

Antipsychotika-induzierte EPMS und tardive Dyskinesien sind unter der Behandlung älterer Patienten mit atypischen Neuroleptika geringer ausgeprägt und treten seltener auf als unter

©DGBS und DGPPN 2012

typischen Neuroleptika (Jeste et al. 2004). Folgerisiken der Behandlung, wie Sturzfolgen und Pneumonien sind jedoch nicht unbedingt seltener.
Mögliche Verlängerungen der QT-Zeit sind zu berücksichtigen und erfordern EKG-Kontrollen. Dieser Effekt gilt besonders für Risperidon, Quetiapin und Ziprasidon. Bei älteren Patienten ist das metabolische Risiko der atypischen Neuroleptika in erhöhtem Maße zu berücksichtigen, dies gilt besonders für Clozapin und Olanzapin, weniger deutlich für Quetiapin und Risperidon, und in geringerem Maße für Aripiprazol und Ziprasidon (Correll et al. 2006). Wahrscheinlich ist die Differenz im Risiko zwischen den Wirkstoffen bei älteren Patienten geringer als bei jüngeren (Lambert et al. 2006). Die regelmäßige Kontrolle der Stoffwechselparameter gilt für Patienten jeder Altersgruppe (siehe Kapitel Diagnostik).

Bei den **Arzneimittelinteraktionen** bei älteren Patienten sind insbesondere folgende Kombinationen zu beachten:

- Kombinationen von cholinergen und anticholinergen Substanzen (z. B. mit bestimmten Antidementiva)
- Kombinationen von zwei anticholinergen Substanzen (z. B. mit bestimmten Antidepressiva, Antiallergika oder Parkinsonmedikamenten)
- Kombinationen von Clozapin mit anderen potenziell Blutbild-schädigenden Substanzen (z. B. mit Carbamazepin, Metamizol und einigen Thyreostatika)
- Kombinationen von QT-Zeit-verlängernden Substanzen (z. B. mit bestimmten Antiarrhythmika, Antibiotika, Antihistaminika und Antimykotika).

(nach Dietmaier et al. 2008).

Neuroleptika sind oftmals Substrate der CYP-Enzyme und als solche von potenziellen Wechselwirkungen betroffen, die im Voraus bedacht werden müssen.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch25 Bei einer Indikation für eine neuroleptische Behandlung ist bei älteren Patienten den atypischen Neuroleptika der Vorzug zu geben. Kardiale und metabolische Nebenwirkungen, die bei den einzelnen Substanzen unterschiedlich ausgeprägt sind, sind bei der Indikationsstellung und im Monitoring der Behandlung besonders zu beachten.	**Statement**

Obwohl die Datenlage aufgrund methodischer Limitationen der Studien nicht als gesichert anzusehen ist, geht man von einer erhöhten Mortalität älterer Demenzpatienten unter einer Behandlung mit sowohl typischen als auch atypischen Neuroleptika aus. Auch Risperidon ist nur zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wo) von anhaltender Aggressivität bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, die auf nicht-pharmakologische Methoden nicht angesprochen haben und wenn ein Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung besteht, zugelassen.

5.5.3.1.3 Antidepressiva

Auch wenn Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva (in Mono- oder Kombinationstherapie) bei der akuten bipolaren Depression älterer Patienten fehlen, ist im Analogieschluss zur Evidenz bei unipolar-depressiven Verläufen davon auszugehen, dass Antidepressiva auch bei älteren Patienten wirksam sind. Die oben angesprochenen erhöhten Nebenwirkungs- und Interaktionsrisiken älterer Patienten sowie deren häufige Multimedikation werden die Wahl des geeigneten Wirkstoffs beeinflussen. Neuere Antidepressiva wie SSRI sind auch bei älteren Patienten oft besser verträglich. TZA sind häufiger mit kardiovaskulären und anticholinergen Nebenwirkungen behaftet. Zu beachten ist dennoch z. B. ein erhöhtes Risiko für Bewegungsstörungen, Hyponatriämie und gastrointestinaler Blutungen unter SSRI. Für eine ausführliche Darstellung siehe S3-Leitlinie unipolare Depression (DGPPN 2009). Ob das

©DGBS und DGPPN 2012

Switchrisiko bei älteren Patienten unter Antidepressiva anders einzuschätzen ist als bei jüngeren Patienten, ist nicht geklärt.

Statement

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch26 Bei einer Indikation für eine Behandlung mit einem Antidepressivum ist bei älteren Patienten den neueren Substanzen wie den SSRI aufgrund des oftmals günstigeren Nebenwirkungs- und Interaktionsprofils der Vorzug zu geben. Die substanzspezifischen Risiken für unerwünschte Wirkungen und Interaktionen sind bei der Indikationsstellung und im Monitoring der Behandlung zu beachten.	**Statement**

5.5.3.2 Psychotherapie

Um Belege für altersspezifische Besonderheiten bei der Behandlung der Bipolaren Störung zu erhalten, bedarf es Studien, die Patienten verschiedener Altersspannen vergleichen. Bei den eingeschlossenen Studien werden keine Altersgruppen separat untersucht, sondern Patienten im jungen (ab 18 Jahren) und mittleren Erwachsenenalter bis einschließlich 60, 65 oder 70 Jahren gemeinsam analysiert. Bei wenigen Studien ist die Altersrange begrenzt, z. B. schlossen Rea et al. 2003 nur Patienten zwischen 18 und 45 Jahren in ihre Studie ein. (Depp et al. 2007) untersuchten Patienten zwischen 53 und 73 Jahren, wobei keine Altersgruppen miteinander verglichen wurden.

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch27 Es gibt bislang keine Hinweise auf altersspezifische Besonderheiten bei der psychotherapeutischen Behandlung erwachsener Patienten mit Bipolaren Störungen.	**Statement**

5.5.3.3 Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren

Wie in der Einleitung geschildert, liegen hier allenfalls kasuistische Erfahrungen vor.

5.5.3.4 Unterstützende Therapieverfahren

Zur Rolle unterstützender Therapieverfahren bei dieser spezifischen Patientengruppe wurde keine Evidenz identifiziert. Im individuellen Fall muss die Übertragbarkeit der Evidenz zur Gruppe bipolarer Patienten allgemein überprüft werden.

5.5.3.5 Fazit und praktische Hinweise

Wie eingangs beschrieben, sollte das Alter an sich keine Einschränkung des therapeutischen Repertoires bedeuten. Gerade Patienten mit einer dann oftmals längeren Erkrankungsgeschichte sind behandlungsbedürftig. Auch für ältere Patienten sollte eine moderne und wirksame Behandlungsstrategie gewählt werden, angepasst an die zu beachtenden Besonderheiten dieser spezifischen Patientengruppe.

Bei einer Pharmakotherapie sind die veränderte Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und die Interaktion mit anderen Medikamenten zu beachten. Die im Alter erhöhte somatische und psychische Komorbidität und die häufige Multimorbidität müssen berücksichtigt werden. Zudem weisen ältere Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit für Nebenwirkungen auf. Abgesehen von generellen Anpassungen im Einzelfall (z. B. größere Schrift bei therapiebegleitenden Materialien, Berücksichtigung von Gedächtnisproblemen), liegen im Rahmen der Psychotherapie bislang keine Hinweise darauf vor, dass altersspezifische Besonderheiten eine wesentliche Rolle spielen. Zu

©DGBS und DGPPN 2012

nicht-medikamentösen somatischen Behandlungsstrategien ist durch die fehlende Evidenz derzeit keine Aussage möglich.

Die Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und Psychotherapie (DGGPP) hat praktische Hinweise für den Leitliniennutzer formuliert, die hier wiedergegeben werden: Danach können bei leichteren manischen Syndromen im Alter in erster Linie Stimmungsstabilisierer genutzt werden, wobei vorher verordnete Antidepressiva ausschleichend abgesetzt werden sollten. Schwere manische Syndrome können die gleichzeitige Gabe eines Neuroleptikums, ggf. auch kurzfristig eines Benzodiazepins, notwendig machen. Dabei ist sorgfältig auf zerebrovaskuläre Ereignisse, auch unter atypischen Neuroleptika, zu achten. Siehe auch Alexopoulus et al. 2004 für eine Experten-Konsensus-Empfehlung zu Antipsychotika bei älteren Patienten. Insgesamt sei auch hier nochmals auf die sehr spärliche Evidenzlage verwiesen.

©DGBS und DGPPN 2012

5.5.4 Komorbidität

Im Folgenden wird die vorhandene Evidenz zur Behandlung der im Kapitel Diagnostik dargestellten häufigsten komorbiden Erkrankungen dargestellt.

5.5.4.1 Psychiatrische Komorbidität

5.5.4.1.1 Komorbide Angststörung

In der STEP-BD-Studie hatten Patienten mit einer bipolaren Depression und komorbider aktueller Angststörung eine um 34 % geringere Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten Recovery erreicht zu haben als Patienten ohne diese Komorbidität. Patienten, die aktuell episodenfrei waren hatten mit Komorbidität ein um 76 % erhöhtes Risiko für eine erneute Episode (Otto et al. 2006).

5.5.4.1.1.1 Pharmakotherapie

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten Studie über 8 Wochen untersuchten Sheehan et al. die Wirksamkeit von Risperidon in Monotherapie bezüglich der Reduzierung der Angstsymptomatik bei ambulanten bipolaren Patienten (mit Bipolar-I oder II-Störung oder Bipolar NOS) mit komorbider Panikstörung oder GAD und gegenwärtig mindestens mittelgradig-schwerer Angstsymptomatik (Risperidon n=54, Placebo n=57). Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Reduktion der Angstsymptomatik zwischen den Gruppen. Die Verträglichkeit von Risperidon war gut. (Sheehan et al. 2009).

In der Patienten- und Rater-verblindeten Pilot-Studie von Maina et al. 2008 wurde die zusätzliche Gabe eines zweiten stimmungsstabilisierenden Wirkstoffs zu einer bestehenden Lithiumbehandlung über 12 Wochen bei 49 euthymen (remittierten) bipolaren Patienten (Typ Bipolar I und II) mit einem HAM-A-Wert von ≥12 untersucht. Alle eingeschlossenen Patienten erfüllten die Diagnosekriterien einer komorbiden Angststörung. Dabei wurde die zusätzliche Gabe von Olanzapin mit der von Lamotrigin verglichen. Primäres Outcome-Kriterium war der Unterschied in der Veränderung der HAM-A-Werte zwischen den Gruppen.

Gemessen an der Abnahme des HAM-A-Wertes in den Wochen 6 und 12 zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der zusätzlichen Gabe von Olanzapin im Vergleich zu der von Lamotrigin. Das Funktionsvermögen (GAF-Wert) war nach 6 Wochen signifikant, nach 12 Wochen im Trend besser unter Olanzapin. Die Ergebnisbewertung ist u. a. durch die kurze Laufzeit, die geringe Fallzahl und die fehlende Verblindung der Behandler limitiert.

In einer Studie mit Patienten mit Panikstörung und komorbider Bipolar-II-Störung, welche in einer unkontrollierten, nicht verblindeten Studie zusätzlich zu einer Behandlung mit Antidepressiva (Imipramin, Clomipramin, Paroxetin) Valproat erhielten (im Mittel 600-700 mg/d), erreichten 87 % Patienten eine symptomatische Remission ihrer Angsterkrankung. In den drei Jahren Follow-up erlebten 49 % der Patienten eine neue Episode ihrer Panikstörung, jedoch keine depressive oder hypomane Episode (wobei nur 55 % der Patienten über drei Jahre nachuntersucht werden konnten (Perugi et al. 2010).

5.5.4.1.1.2 Psychotherapie

In einer Subgruppen-Analyse fanden Frank et al. (Frank et al. 2005) im Subkapitel Phasenprophylaxe dargestellt) eine signifikante Interaktion dahingehend, dass Patienten mit einer komorbiden Angststörung, die in der Akutphase IPSRT erhalten hatten, schlechter abschnitten und eine schneller wieder ein Rezidiv hatten, als diejenigen, die eine intensives Case-Management erhalten hatten. Erklärt wird dies damit, dass in der intensiven supportiven Kontrollbedingung mehr Freiraum war, auch auf andere Probleme der Betroffenen einzugehen, während der Fokus in der IPSRT eindeutig auf dem sozialen Rhythmus und interpersonellen Schwierigkeiten lag.

©DGBS und DGPPN 2012

In einer Post-hoc-Analyse der Studie von Miller et al. 2004 (Gaudiano and Miller 2005) untersuchten die Autoren die Effektivität einer zusätzlichen Familientherapie zur Psychopharmakotherapie gegenüber Pharmakotherapie allein bei den 20 bipolaren Patienten (von 92 bei Miller et al. 2004 eingeschlossenen), welche zusätzlich aktuell oder anamnestisch die diagnostischen Kriterien einer Angststörung erfüllten. Insgesamt war der Behandlungserfolg geringer als bei den Patienten ohne Komorbidität. Explorativ zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Behandlungserfolg zwischen den Behandlungsstrategien, wobei hier die geringe Fallzahl und damit fehlende Power berücksichtigt werden muss. Hinzu kommt, dass einige Patienten nur anamnestisch, aber nicht akut, eine Angststörung aufzeigten.

5.5.4.1.1.3 Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren

Auch hier liegen, wie in der Einleitung beschrieben, allenfalls kasuistische Erfahrungen vor.

5.5.4.1.1.4 Unterstützende Therapieverfahren

Zur Rolle unterstützender Therapieverfahren bei dieser spezifischen Patientengruppe wurde keine Evidenz identifiziert. Im individuellen Fall muss die Übertragbarkeit der Evidenz zur Gruppe bipolarer Patienten allgemein überprüft werden.

5.5.4.1.1.5 Indirekte Evidenz aus der Behandlung unipolar depressiver Erkrankungen

In der S3-Leitlinie Unipolare Depression werden bei Vorliegen depressiver Episoden und komorbider Angststörung als wirksame Therapieverfahren die Psychotherapie (mit empirischen Belegen für KVT und die Interpersonelle Psychotherapie, IPT) und Pharmakotherapie (mit empirischen Belegen für SSRI und Venlafaxin) genannt (DGPPN 2009).

5.5.4.1.1.6 Fazit

Das Vorliegen einer komorbiden Angststörung verschlechtert das Therapieansprechen und erhöht das Risiko für neue Episoden, daher muss die Komorbidität in der Behandlung beachtet werden. Die Evidenzlage ist sehr dünn. Psychopharmakotherapeutisch konnte in einem placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten RCT bei bipolaren Patienten mit komorbider Panikstörung oder GAD kein signifikanter Unterschied in der Reduktion der Angstsymptomatik bei Monotherapie mit Risperidon gegenüber Placebo gefunden werden. Eine Studie mit hohem Biasrisiko zeigte die Überlegenheit der zusätzlichen Gabe von Olanzapin gegenüber der von Lamotrigin zu einer bestehenden Lithiumbehandlung bezüglich Angstsymptomatik und allgemeinem Funktionsvermögen. In einer unkontrollierten Studie mit der zusätzlichen Gabe von Valproat zu Antidepressiva bei Panikpatienten mit komorbider Bipolar-II-Störung war dies mit einer hohen Remissionsrate der Angstsymptomatik verbunden. Die indirekte Evidenz für die Wirksamkeit von SSRI kann konform der im Subkapitel „Phasenspezifische Behandlung der akuten bipolaren Depression“ (5.3) formulierten Empfehlungen übertragen werden, da SSRI dort gegenüber vielen anderen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen bevorzugt empfohlen werden (ob allein oder in Kombination mit einem stimmungsstabilisierenden Wirkstoff konnte dort nicht beantwortet werden). Venlafaxin war aufgrund des gegenüber SSRI erhöhten Risikos für Switch eher nicht empfohlen worden.

Zur Effektivität psychotherapeutischer Interventionen kann derzeit aufgrund nicht vorliegender aussagekräftiger direkter Evidenz nur indirekt über die Evidenz zur Behandlung von Depressionen im Rahmen unipolar-depressiver Verläufe der Schluss gezogen werden, dass eine KVT angeboten werden könnte, was sich mit den Empfehlungen aus dem oben genannten Subkapitel zur phasenspezifischen Behandlung deckt. Die indirekte Evidenz für IPT kann nur mit der Einschränkung übertragen werden, dass die im entsprechenden Subkapitel empfohlene IPSRT eine Erweiterung der IPT darstellt und die Ergebnisse der IPSRT Studie (Frank et al, 2005) eher nahelegen, dass eine komorbide Angststörung prognostisch ungünstig war. Zu den nicht-

©DGBS und DGPPN 2012

medikamentösen somatischen Therapieverfahren ist durch die fehlende Evidenz derzeit keine Aussage möglich.

5.5.4.1.2 Komorbide Substanzabhängigkeit

5.5.4.1.2.1 Komorbide Alkoholabhängigkeit

Patienten mit komorbider Substanzabhängigkeit (davon 71 % mit Alkoholabhängigkeit oder kombinierter Abhängigkeit von Alkohol und anderen Drogen) zeigten signifikant weniger häufig eine hohe Compliance (Keck Jr et al. 1998). Daten der STEP-BD-Studie wiesen darauf hin, dass insgesamt Patienten mit aktueller oder anamnestischer Komorbidität schlechter eine Remission der bipolaren Symptomatik erreichten, dass jedoch Patienten, die eine anhaltende Abstinenz erreichen konnten, eine höhere Lebensqualität erzielten, welche jedoch immer noch schlechter war als die nicht-abhängiger Patienten (Weiss et al. 2005)

5.5.4.1.2.1.1 Pharmakotherapie

In einer randomisierten, doppelt-verblindten Add-on-Studie über 24 Wochen (Salloum et al. 2005, n=59) wurde die zusätzliche Gabe von Valproat versus Plazebo zu einer bestehenden Lithiumbehandlung bei Patienten mit akuter Episode der Bipolaren Störung (manisch, depressiv oder gemischt) und komorbider Alkoholabhängigkeit mit aktuellem Alkoholmissbrauch untersucht.

Im Studienverlauf ergaben sich Hinweise auf einen besseren Verlauf der Abhängigkeitserkrankung (gemessen in Tagen mit starkem Alkoholkonsum) unter Valproat: in der Valproat-Gruppe lag der Anteil solcher Tage bei 9 %, in der Placebogruppe bei 19 %; dies entspricht einer Number needed to treat (NNT) von 10. Auch nahm die Zahl der Drinks pro Tag mit starkem Alkoholkonsum ab. In Bezug auf die affektive Symptomatik ergab sich allerdings kein Vorteil für die zusätzliche Valproat-Gabe, wobei die Power der Studie hierfür nicht ausreichend erscheint.
In der Valproat-Gruppe traten folgende unerwünschte Wirkungen häufiger auf als in der Plazebo- oder Lithium-Gruppe (zu den Lithium-UAW siehe dort): Tremor, Müdigkeit, Infektionen, Tinnitus, Gewichtszunahme, Haarausfall, Thrombozytopenie, Leukozytopenie. Der Ziel-Serumspiegel hatte in dieser Untersuchung 50-100 Mikrogramm/ml betragen (Durchschnitt: 51,5, SD 29, µg/ml).

In der randomisierten, kontrollierten Studie von Brown et al. 2008 wurde Quetiapin (n=52) oder Placebo (n=50) zusätzlich zu ihrer bestehenden psychopharmakologischen Behandlung (Stimmungsstabilisierer, Antidepressiva, wenige mit Sedativa/Anxiolytika) bei bipolaren Patienten (aktuell überwiegend in depressiver Episode) über 12 Wochen gegeben. Es fand sich kein signifikanter Unterschied im Alkoholkonsum und Craving (primärer Endpunkt) oder der manischen Symptomatik zwischen den Gruppen, lediglich die depressive Symptomatik ging signifikant stärker zurück.

5.5.4.1.2.1.2 Psychotherapie

Schmitz et al. untersuchten die Wirksamkeit einer individuellen spezifischen kognitiven Verhaltenstherapie für Bipolare Störungen und komorbide Substanzabhängigkeit im Rahmen einer randomisierten, nicht-verblindeten Studie zusätzlich zu vier kurzen Visiten zum Medikationsmonitoring (n=25) verglichen mit diesem Monitoring allein (n=21) (ambulante Patienten, Schmitz et al. 2002). Die spezifische KVT bestand in 16 einstündigen Einzel-Therapiesitzungen (im ersten Monat 2x/Wo, dann einmal wöchentlich). Die Patienten erhielten ihren Stimmungsstabilisierer weiter (Valproat in 93 %, Lithium in 7 % der Fälle). Aufgrund von fehlenden Angaben für die Einschätzung der Vergleichbarkeit der Gruppen zu Baseline konnten die Ergebnisse nur im vorher/nachher-Vergleich genutzt werden. Unter der kombinierten Behandlung verbesserte sich die affektive Symptomatik signifikant, der Konsum von Drogen inklusive Alkohol veränderte sich nicht. Immerhin 60 % der Patienten dieser Gruppe nahm die Therapie bis zum Ende der 12 Wochen wahr, und 50 % zeigten eine gute Medikamenten-Compliance.

©DGBS und DGPPN 2012

In einer Post-hoc-Analyse der Studie von Miller et al. 2004 (Gaudiano et al. 2008) untersuchten die Autoren die Effektivität einer zusätzlichen Familientherapie zur Psychopharmakotherapie gegenüber Pharmakotherapie allein bei den 41 bipolaren Patienten (von 92 bei Miller et al. 2004 eingeschlossenen), welche zusätzlich die diagnostischen Kriterien einer remittierten Substanzmissbrauchs- oder -abhängigkeitserkrankung erfüllten (substance use disorder, SUD; ein aktueller Substanzmissbrauch war ein Ausschlusskriterium bei Miller et al. 2004 gewesen). Insgesamt war der Behandlungserfolg geringer als bei den Patienten ohne Komorbidität. Explorativ zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Behandlungserfolg zwischen den Behandlungsstrategien.

5.5.4.1.2.1.3 Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren

Auch hier liegen, wie in der Einleitung beschrieben, allenfalls kasuistische Erfahrungen vor.

5.5.4.1.2.1.4 Unterstützende Therapieverfahren

Zur Rolle unterstützender Therapieverfahren bei dieser spezifischen Patientengruppe wurde keine Evidenz identifiziert. Im individuellen Fall muss die Übertragbarkeit der Evidenz zur Gruppe bipolarer Patienten allgemein überprüft werden.

5.5.4.1.2.1.5 Indirekte Evidenz aus der Behandlung unipolar depressiver Erkrankungen

In der S3-Leitlinie Unipolare Depression wird bei Vorliegen einer depressiven Störung und komorbider Alkoholabhängigkeit ausgesagt, dass eine Pharmakotherapie mit Antidepressiva (mit empirischen Belegen für Fluoxetin, Desipramin und Mirtazapin) sowohl die depressiven Symptome als auch die Wahrscheinlichkeit eines Alkoholrückfalls reduziere. Zur Wirksamkeit der Psychotherapie wird berichtet, dass eine antidepressiv-ausgerichtete Psychotherapie die depressiven Symptome reduzieren könne (sowohl einzeln als auch in Kombinationsbehandlung mit einer Pharmakotherapie oder einer auf die Alkoholabhängigkeit ausgerichteten Psychotherapie (mit empirischen Belegen für KVT). (DGPPN 2009)

5.5.4.1.2.1.6 Fazit

Patienten mit Bipolaren Störungen weisen häufig eine **komorbide Alkoholabhängigkeit** auf, welche die Compliance negativ beeinflusst und das Erreichen einer Remission weniger wahrscheinlich macht. Die Alkoholabhängigkeit muss daher, und aufgrund der durch diese Komorbidität verursachten psychischen Folgen und erhöhten somatischen Risiken immer mitbehandelt werden, häufig wird die Behandlung der Abhängigkeitserkrankung zu Beginn im Vordergrund stehen (von Kriseninterventionen und bei schwerer affektiver Episode, mit Suizidalität, abgesehen). Die Evidenz bezüglich pharmakotherapeutischer Interventionen ist sehr begrenzt. Eine Placebo-kontrollierte Studie mit moderatem Biasrisiko lässt den Schluss zu, dass V Valproat zusätzlich zu einer bestehenden Lithiumtherapie zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit (Verminderung des Alkoholkonsums) eingesetzt werden sollte. Die zusätzliche Gabe von Quetiapin zu einer bestehenden psychopharmakologischen Behandlung zeigte in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie keinen zusätzlichen Nutzen bezüglich des Alkoholkonsums und des Cravings.
Die indirekte Evidenz aus der Behandlung komorbider unipolar-depressiver Patienten be-züglich der Wirksamkeit von Fluoxetin kann konform der im Subkapitel „Phasenspezifische Behandlung der akuten bipolaren Depression“ (5.3) formulierten Empfehlungen übertragen werden, da SSRI dort gegenüber vielen anderen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen bevorzugt empfohlen werden (ob allein oder in Kombination mit einem stimmungsstabilisierenden Wirkstoff konnte dort nicht beantwortet werden). Desipramin wurde als TZA dort aufgrund des höheren Switch-Risikos eher nicht empfohlen, über Mirtazapin konnte keine Aussage getroffen werden.
Zur Effektivität psychotherapeutischer Interventionen kann derzeit aufgrund nur eingeschränkt aussagekräftiger direkter Evidenz nur indirekt über die Evidenz zur Behandlung von Depressionen im Rahmen unipolar-depressiver Verläufe der Schluss gezogen werden, dass eine Psychotherapie

©DGBS und DGPPN 2012

(dort KVT, FFT, IPSRT) angeboten werden könnte, was sich mit den Empfehlungen aus dem oben genannten Subkapitel zur phasenspezifischen Behandlung deckt. Zu den nicht-medikamentösen somatischen Therapieverfahren ist durch die fehlende Evidenz derzeit keine Aussage möglich.

5.5.4.1.2.2 Komorbide Abhängigkeit von Kokain und Amphetaminen

In einer 20wöchigen randomisierten, doppelt verblindeten Studie von Nejtek et al. (Nejtek et al. 2008) erhielten ambulante Patienten mit bipolarer Störung und komorbider Abhängigkeit von Kokain oder Amphetaminen, die gegenwärtig eine (hypo-)manische, depressive oder gemischte Episode hatten, Quetiapin (n=42) oder Risperidon (n=38). Sowohl Quetiapin als auch Risperidon verbesserten signifikant die affektive Symptomatik und verminderten das Craving, es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den Gruppen. Beide Wirkstoffe wurden gut toleriert.

5.5.4.1.3 Komorbide Impulskontrollstörungen und Essstörungen sowie Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD)

5.5.4.1.3.1 Pharmakotherapie

Zur Frage nach Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bipolaren Störungen und komorbider Essstörung haben McElroy et al. (2006) in einer Übersichtsarbeit berichtet, dass bis dahin keine randomisierte kontrollierte Studie vorlag. Ergebnisse von Studien an Patienten mit Essstörung ohne affektive Symptomatik hätten Hinweise für ein Ansprechen der Manie und Anorexia nervosa auf Lithium und atypische Neuroleptika sowie der bipolaren Depression und Binge eating auf Antidepressiva (nicht aber von Manie und Anorexia nervosa auf Antidepressiva) ergeben (McElroy et al. 2006). Rybakowski und Kaminska berichteten von fünf mit Lamotrigin behandelten Patienten mit Diagnose aus bipolarem Spektrum und komorbider Bulimia (Rybakowski et al. 2008).

Zur Frage nach Behandlungsstrategien bei erwachsenen Patienten mit Bipolaren Störungen und komorbider ADHD konnte keine klinische Studie eingeschlossen werden. Es liegen einzelne Studienergebnisse an Kindern und Jugendlichen mit dieser Komorbiditätskonstellation vor, die jedoch auf Grund der Fokussierung der vorliegenden Leitlinie auf Patienten ab 18 Jahren nicht detailliert berichtet werden. Die Evidenzlage sollte im Sinne einer frühen Erkennung und frühen Intervention beobachtet und deren Übertragbarkeit auf erwachsene Patienten untersucht werden.

5.5.4.1.3.2 Psychotherapie

Es gibt bislang keine Untersuchungen, die spezifisch untersucht haben, ob und welche Form psychotherapeutischer Interventionen speziell bei bipolaren Patienten helfen könnten, Essstörungen erfolgreich zu behandeln. Es ist allerdings nicht zu erwarten, dass differentielle Effekte zu erwarten sind, wenn die Behandlung hinreichend sowohl die Bipolare Störung als auch die Essstörung berücksichtigt.

5.5.4.1.3.3 Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren

Hier liegen, wie in der Einleitung beschrieben, allenfalls kasuistische Erfahrungen vor.

5.5.4.1.3.4 Unterstützende Therapieverfahren

Zur Rolle unterstützender Therapieverfahren bei dieser spezifischen Patientengruppe wurde keine Evidenz identifiziert. Im individuellen Fall muss die Übertragbarkeit der Evidenz zur Gruppe bipolarer Patienten allgemein überprüft werden.

5.5.4.1.3.5 Indirekte Evidenz aus der Behandlung unipolar depressiver Erkrankungen

In der S3-Leitlinie Unipolare Depression wird bei Vorliegen einer depressiven Episode und komorbider Bulimia nervosa ausgesagt, dass eine Pharmakotherapie mit Fluoxetin zur Verbesserung der depressiven Symptomatik beitragen könne, wobei insgesamt

©DGBS und DGPPN 2012

substanzspezifische Effekte einer Pharmakotherapie auf die Essstörung beachtet werden sollten (wie z. B. Gewichtszunahme (z. B. Mirtazapin, Mianserin, sedierende TZA) und Übelkeit und Appetitreduktion (z. B. SSRI), aber auch die Reduktion von Essattacken (empirisch belegt für Fluoxetin). Zur Psychotherapie lagen keine verwertbaren Studien vor. (DGPPN 2009)

5.5.4.1.3.6 Fazit

Eine Komorbidität mit Impulskontrollstörung, Essstörung und ADHD ist wahrscheinlich häufig bei Patienten mit Bipolaren Störungen, nicht nur im Kindes- und Jugendalter. Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien wurde nicht identifiziert, so dass hier nur Hinweise aus Fallserien o.ä. und indirekte Evidenz aus der Behandlung der Störungen ohne Vorliegen einer affektiven Diagnose und aus der Behandlung mit komorbider unipolarer Depression genutzt werden kann. Hier müssen substanzspezifische Effekte auf die komorbide Störung beachtet werden (die negativ sein, aber auch positiv genutzt werden können). Die indirekte Evidenz aus der Behandlung einer Bulimia nervosa bei komorbider unipolar-depressiver Störung bezüglich der Wirksamkeit von Fluoxetin kann konform der im Subkapitel „Phasenspezifische Behandlung der akuten bipolaren Depression“ (5.3) formulierten Empfehlungen übertragen werden, da SSRI dort gegenüber vielen anderen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen bevorzugt empfohlen werden (ob allein oder in Kombination mit einem stimmungsstabilisierenden Wirkstoff konnte dort nicht beantwortet werden).
Speziell zur Frage komorbider Impulskontrollstörungen und ADHD sollte die Evidenzlage zur Behandlung bei Kindern und Jugendlichen im Sinne einer frühen Erkennung und frühen Intervention beobachtet und deren Übertragbarkeit auf erwachsene Patienten untersucht werden.

5.5.4.1.4 Komorbide Persönlichkeitsstörung

5.5.4.1.4.1 Pharmakotherapie

Hier liegen, wie in der Einleitung beschrieben, allenfalls kasuistische Erfahrungen vor.

5.5.4.1.4.2 Psychotherapie

In einer Subgruppenanalyse der randomisierten, einfach-verblindeten Studie von Colom et al. 2003 (Colom et al. 2004) wurden die 37 bipolaren Patienten (Bipolar-I) (von 120 bipolaren Patienten der Studie von Colom et al. 2003 mit einer komorbiden Persönlichkeitsstörung (nach den Kriterien des DSM IV) untersucht, von denen 15 in eine Psychoedukationsgruppe und 22 in eine unstrukturierte Gesprächsgruppe jeweils zusätzlich zur Standardbehandlung randomisiert worden waren.
Nach 2 Jahren Follow-up erfüllten 100 % der Patienten aus der Kontrollgruppe die Kriterien für einen Rückfall, während es in der Psychoedukationsgruppe lediglich 67 % der Patienten waren ($p< 0.005$). Patienten der Psychoedukationsgruppe zeigten signifikant weniger manische und depressive Rückfälle sowie Rückfälle gesamt. Es zeigte sich kein Unterschied in der Anzahl der Patienten, die einen Krankenhausaufenthalt benötigten, aber die durchschnittliche Aufenthaltsdauer war bei Patienten aus der Kotrollgruppe signifikant höher.

Swartz et al. 2005 untersuchten in einer quasi-experimentellen Studie die differentielle Wirksamkeit einer Kombination aus einer pharmakologischen Behandlung mit IPSRT bei Bipolar I Patienten mit (n=12) vs. ohne (n=58) komorbide Borderline-Persönlichkeitsstörung. Nur 25 % der Patienten mit zusätzlicher Persönlichkeitsstörung erreichten eine Stabilisierung (4 Wochen HAMD-17 und BRMS ≤ 7) gegenüber 74 % der Patienten ohne. Zwei der drei stabilisierten Patienten mit BPS brauchten über 95 Wochen um sich zu stabilisieren, in der Bipolar I Gruppe lag der Median der Zeit bis zur Stabilisierung bei 35 Wochen. Außerdem erhielten die komorbiden Patienten häufiger nicht-klassische Stimmungsstabilisierer und die Dropoutrate in dieser Gruppe war sehr hoch.

5.5.4.1.4.3 Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren

Hier liegen, wie in der Einleitung beschrieben, allenfalls kasuistische Erfahrungen vor.

©DGBS und DGPPN 2012

5.5.4.1.4.4 Unterstützende Therapieverfahren

Zur Rolle unterstützender Therapieverfahren bei dieser spezifischen Patientengruppe wurde keine Evidenz identifiziert. Im individuellen Fall muss die Übertragbarkeit der Evidenz zur Gruppe bipolarer Patienten allgemein überprüft werden.

5.5.4.1.4.5 Indirekte Evidenz aus der Behandlung unipolar depressiver Erkrankungen

In der S3-Leitlinie Unipolare Depression wird bei Vorliegen einer depressiven Störung und komorbider Borderline-Persönlichkeitsstörung dargelegt, dass empirische Hinweise für die Wirksamkeit einer Pharmakotherapie mit einem SSRI oder MAO-Hemmer oder atypischem Neuroleptikum vorlägen. Für die Wirksamkeit einer Psychotherapie (mit empirischen Belegen KVT, IPT und psychodynamische Kurzzeitpsychotherapie) bei Patienten mit komorbider Borderline-, paranoider, ängstlich vermeidender und dependenter Persönlichkeitsstörung gäbe es empirische Belege einzeln oder als Teil einer Kombinationsbehandlung mit Pharmakotherapie. Es gäbe Hinweise dafür, dass die Kombination aus Psycho- und Pharmakotherapie einer alleinigen Pharmakotherapie bei Patienten mit komorbider Borderline-PKS überlegen sei (DGPPN 2009).

5.5.4.1.4.5 Fazit

Das Vorliegen komorbider Persönlichkeitsstörungen, insbesondere die des Borderline-Typ, führt häufig zu schwerwiegenderen Verläufen, u. a. mit mehr Substanzmissbrauch und –abhängigkeit sowie mehr Suizidalität. Während bei Persönlichkeitsstörungen ohne komorbide Bipolare Störung eher die Psychotherapie die wichtigste Therapiesäule darstellt, ist dies bei bipolaren Patienten auch aufgrund der durch die Persönlichkeitsstörung zusätzlich schlechteren Outcome-Chancen eher die psychopharmakologische Behandlung. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass Persönlichkeitsstörungen sich insbesondere negativ auf interpersonelle Bereiche auswirken, was somit auch die Arzt-Patient Beziehung betrifft. Es könnte deswegen sein, dass eine parallel psychotherapeutische Behandlung sich auch positiv auf die Mitarbeit in der Pharmakotherapie auswirkt. Dennoch liegt hier keine ausreichende Evidenz vor. Die indirekte Evidenz zur Pharmakotherapie bei Borderline-Störung und komorbider unipolar-depressiver Erkrankung bezüglich der Wirksamkeit von SSRI kann konform der im Subkapitel „Phasenspezifische Behandlung der akuten bipolaren Depression“ (5.3) formulierten Empfehlungen übertragen werden, da SSRI dort gegenüber vielen anderen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen bevorzugt empfohlen werden (ob allein oder in Kombination mit einem stimmungsstabilisierenden Wirkstoff konnte dort nicht beantwortet werden). Auch die Hinweise zur Wirksamkeit atypischer Neuroleptika können übertragen werden.

5.5.4.1.5 Empfehlung

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch28 Komorbidität mit Abhängigkeitserkrankungen, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen kommt sehr häufig vor. Bei der Therapieplanung ist es wichtig, im Einzelfall vorliegende komorbide psychische Störungen hinreichend zu berücksichtigen und das therapeutische Vorgehen anzupassen.	**Statement**

Neue psychotherapeutische Behandlungsmanuale, die speziell auf Patienten mit Komorbiditäten zugeschnitten sind, sollten etabliert und auf ihre Wirksamkeit überprüft werden.

5.5.4.2 Somatische Komorbidität

Zur Frage der Behandlung bei Komorbidität mit somatischen Erkrankungen wurden keine Studien identifiziert, die dies Frage explizit untersuchten und eingeschlossen werden konnten. Gleichwohl sprechen, wie im Kapitel Diagnostik diskutiert, u. a. die Häufigkeit somatischer Komorbiditäten

©DGBS und DGPPN 2012

(durch gemeinsame Risikofaktoren, kausalem Zusammenhang u. a. Mechanismen) bei steigender Lebenserwartung dafür, dass dem Thema in der Zukunft mehr Beachtung zukommen muss.

Neben einer adäquaten Behandlung der bipolaren und der komorbiden somatischen Erkrankung sollten präventive Ansätze bei Wissen um ein für bipolare Patienten erhöhtes Risiko für bestimmte somatische Komorbiditäten erforscht und praktisch genutzt werden. Hier ist zu beachten, dass neben den in den individuellen somatischen Disziplinen angewandten Strategien solche entwickelt und erprobt werden müssen, die sich speziell an den besonderen Bedürfnissen psychisch erkrankter Patienten orientieren, da diese u. a. durch erkrankungsimmanente Verhaltensmuster (z. B. mit vermindertem Antrieb) in z. B. Präventionsprogrammen mit mehr sportlicher Aktivität adäquat angesprochen werden müssen. Etablierte Früherkennungsmaßnahmen sollten genutzt bzw. die Patienten zur Nutzung explizit ermutigt werden.

In der Pharmakotherapie beider komorbid auftretender Erkrankungen müssen wie bereits oben erwähnt, auch hier substanzspezifische Effekte auf die jeweils komorbide Störung (in beide Richtungen) beachtet werden (z. B. den Stoffwechsel beeinflussende psychopharmakologische Interventionen oder den Affekt beeinflussende somatische Pharmakotherapie). Auch das Interaktionspotential multipler medikamentöser Interventionen muss hier fortwährend bedacht werden.

5.5.4.2.1 Indirekte Evidenz aus der Behandlung unipolar depressiver Erkrankungen

In der S3-Leitlinie Unipolare Depression wird bei Vorliegen einer depressiven Störung und komorbider somatischer Erkrankung festgestellt, dass pharmakotherapeutische Behandlungen (empirisch belegt für SSRI und TZA) wirksam in der Reduzierung depressiver Symptome sind. Die Datenlage zur Einschätzung der Wirksamkeit von Psychotherapie wurde als unzureichend eingeschätzt.

Für die Behandlung bei komorbider koronarer Herzkrankheit empfiehlt die Leitlinie bei mittelschwerer bis schwerer depressiver Episode vorzugsweise die SSRI Sertralin oder Citalopram anzubieten und insgesamt TZA nicht zu verordnen. Für die Behandlung einer Depression nach Schlaganfall sollte eine Pharmakotherapie unter Beachtung der Auswirkungen möglicher anticholinerger Nebenwirkungen angeboten werden (mit empirischen Hinweisen für Fluoxetin, Citalopram und Nortriptylin).

Für die Behandlung von Depressionen bei komorbidem Diabetes mellitus sollten laut der Leitlinie substanzspezifische Effekte auf die Stoffwechsellage beachtet werden, wie bspw. ein reduzierter Insulinbedarf unter SSRI oder eine potentielle Gewichtszunahme unter Mirtazapin, Mianserin und sedierenden TZA. SSRI sollten angeboten werden. Wenn zusätzlich eine diabetische sensomotorische schmerzhafte Neuropathie bestehe, könne eine Therapie mit TZA oder Duloxetin angeboten werden (jedoch unter Beachtung der mit TZA verbundenen möglichen Gewichtszunahme und Verschlechterung der glykämischen Kontrolle. Eine Psychotherapie zur Verringerung depressiver Symptome und Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus sollte angeboten werden.

5.5.4.2.2 Fazit

Obgleich die Frage der Behandlung bei Komorbidität mit somatischen Erkrankungen ein Thema mit steigender Wichtigkeit ist, wurden keine Studien identifiziert, die diese Frage explizit untersuchten und eingeschlossen werden konnten.

Neben einer adäquaten Behandlung der bipolaren und der komorbiden somatischen Erkrankung sollten präventive Ansätze bei Wissen um ein für bipolare Patienten erhöhtes Risiko für bestimmte somatische Komorbiditäten erforscht und praktisch genutzt werden. Hier ist zu beachten, dass

©DGBS und DGPPN 2012

Strategien entwickelt und erprobt werden sollten, die sich an den besonderen Bedürfnissen psychisch erkrankter Patienten orientieren. Etablierte Früherkennungsmaßnahmen sollten genutzt bzw. die Patienten zur Nutzung explizit ermutigt werden.

In der Pharmakotherapie beider komorbid auftretender Erkrankungen müssen substanzspezifische Effekte auf die jeweils komorbide Erkrankung (in beide Richtungen) beachtet und das Interaktionspotential multipler medikamentöser Interventionen bedacht werden.

Für die Versorgung von Patienten mit psychiatrischer und somatischer (Ko)morbidität könnten Ansätze im Sinne des Chronic Care Modell (inklusive Case-Management) von besonderem Wert sein (siehe Subkapitel 6.4 Perspektiven der Versorgung im Kapitel Versorgung).

5.5.4.2.3 Empfehlung

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch29 Komorbidität mit somatischen Erkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolisches Syndrom bzw. Diabetes mellitus, muskuloskeletale Erkrankungen und Migräne kommt sehr häufig vor. Bei der Therapieplanung ist es wichtig, im Einzelfall vorliegende komorbide somatische Erkrankung hinreichend zu berücksichtigen und das therapeutische Vorgehen anzupassen. Präventive Ansätze inklusive Früherkennungsmaßnahmen für häufige komorbide somatische Erkrankungen sollten auf die besonderen Bedürfnisse bipolarer Patienten (wenn diese im speziellen Fall eine wesentliche Rolle spielen) ausgerichtet werden.	**Statement**

5.5.5 Therapieresistenz einschließlich Rapid Cycling

5.5.5.1 Definition Therapieresistenz

Zeigt ein Patient ein nur partielles oder kein Ansprechen auf die Behandlung, wird das Behandlungsregime angepasst, um ein adäquates Ansprechen zu erreichen. Es gibt jedoch eine nicht geringe Anzahl Patienten, die auch auf die Anpassung des („Standard“)-Behandlungsregimes nicht ausreichend gut respondieren. Dabei ist es wichtig, das übergeordnete Ziel einer jeden Behandlung, nämlich (wie bereits zu Beginn des Therapiekapitels beschrieben) die Aufrechterhaltung eines möglichst hohen psychosozialen Funktionsvermögens, im Fokus zu behalten, und nicht einzig die Reduktion der akuten Symptomatik unter einen bestimmten Punktwert eines Erfassungsinstrumentes oder die Freiheit von jeglichen Episoden mit der Konsequenz einer ungünstigen Nutzen-Nebenwirkungs-Relation.

Bei unipolar depressiven Verläufen wird eine Therapieresistenz allgemein dann festgestellt, wenn ein Patient auf mindestens zwei adäquat erfolgte Behandlungsversuche mit verschiedenen antidepressiven Wirkstoffklassen nicht ausreichend gut angesprochen hat. Ein adäquater Behandlungsversuch muss ausreichend lange in ausreichend hoher Dosierung erfolgt sein (siehe auch Wijeratne and Sachdev 2008).

Bei bipolaren Verläufen ist es aufgrund der Unterschiedlichkeit der Behandlungsregime in den unterschiedlichen Phasen der Erkrankung schwerer, eine Therapieresistenz zu definieren. Es gibt derzeit keinen internationalen Konsensus über eine solche Definition.

©DGBS und DGPPN 2012

Für manische Phasen wurde z. B. von Sachs 1996 vorgeschlagen, eine ausbleibende Remission trotz adäquater Behandlung über mindestens sechs Wochen mit mindestens zwei antimanischen Substanzen unter Vermeidung von die Stimmung hebenden Substanzen als Therapieresistenz zu bezeichnen.

Für bipolar-depressive Phasen schlug Sachs 1996 parallel zur oben genannten Definition vor, eine ausbleibende Remission trotz zwei adäquater Behandlungsversuche mit Antidepressiva (über mindestens je 6 Wochen) mit oder ohne Augmentation als Therapieresistenz zu bezeichnen. Nach Yatham et al. 2003a sollte dies nach einem Behandlungsversuch mit Lithium über mindestens 8 Wochen mit einem Serumspiegel von mindestens 0,8 mmol/l bei ausbleibender Remission erfolgen.

Da es bei gemischten Episoden und bei Patienten mit Rapid Cycling wahrscheinlich länger dauert, bis eine Remission zu erreichen ist (Berk et al. 2007), sollten diese vorgeschlagenen Definitionen in solchen Fällen angepasst werden.

Als Definition für eine phasenprophylaktische Resistenz haben Bauer and Strohle 1999 das Nichtansprechen auf mindestens zwei verschiedene, adäquat durchgeführte Behandlungsversuche (d. h. länger als 12 Monate bzw. länger als 6 Monate bei RC) in Form von Mono- oder Kombinationsprophylaxe mit Standardprophylaktika (siehe Empfehlungen) vorgeschlagen. Dabei sollten im Beobachtungszeitraum nach spontanem Verlauf mehrere Episoden aufgetreten sein.

Sowohl bei unipolar depressiven als auch bipolaren Verläufen ist es wichtig, Intoleranz und Pseudotherapieresistenz gegenüber einer Behandlung von Therapieresistenz zu unterscheiden. Pseudotherapieresistenz umfasst diagnostische Probleme (Fehldiagnose einer anderen psychiatrischen oder einer somatischen Erkrankung als Depression oder (Hypo-)Manie, unerkannte komorbide psychiatrische Erkrankung, welche die Symptomatik aufrechterhält, pharmakogen verursachte Symptomatik), inadäquat durchgeführte Behandlungsversuche (zum Beispiel zu kurz, ungeeignete Dosis, ungeeignetes Therapieverfahren), Non-Compliance, (unerkannte) psychosoziale Faktoren, welche die Symptomatik verursachen oder aufrechterhalten und deinen hohen sekundären Krankheitsgewinn des Patienten (nach Bschor et al. 2008).

5.5.5.2 Faktoren, welche mit Therapieresistenz assoziiert sind

In einer multizentrischen Studie hat die Group for the Study of Resistant Depression untersucht, welche klinischen Faktoren bei Patienten mit einer bipolaren Depression mit einem fehlenden Ansprechen auf mindestens zwei Behandlungsversuche mit Antidepressiva assoziiert waren. Die 99 von 261 Patienten der Studie, welche nicht ausreichend ansprachen, waren häufiger durch melancholische Symptome (OR 2,4), Komorbidität mit sozialer Phobie (OR 2,3), aktuelle Suizidalität (OR 1,8) und eine schwere aktuelle depressive Episode (OR 1,8) charakterisiert (Mendlewicz et al. 2010).

Bezüglich des Ansprechens auf eine phasenprophylaktische Behandlung mit Lithium wurde gezeigt, dass Patienten eher eine geringere Effektivität zeigen, die sogenannte atypische Charakteristika aufweisen (wie beispielsweise psychiatrische Komorbidität, stimmungsinkongruente psychotische Symptome, Residualsymptomatik und einen Verlauf mit mehr manischen als depressiven Episoden vor Beginn der Lithiumbehandlung (Berghofer et al. 2008; Pfennig et al. 2010).

5.5.5.3 Therapieoptionen bei Therapieresistenz

Zur Vermeidung und Überwindung von Therapieresistenz ist eine Behandlung nach einem Stufenplan o.ä. sicher sinnvoll. In der Regel sollte bei Rezidiven innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn der phasenprophylaktischen Behandlung keine Veränderungen im

©DGBS und DGPPN 2012

Behandlungsregime vorgenommen werden. Treten nach dieser Frist Rezidive auf, müssen Entscheidungen einer Anpassung der Behandlung anhand der der Schwere und Dauer des Rezidivs, der Zeitspanne zwischen Rezidiven und der Veränderungen der Episodenfrequenz getroffen werden. Vor einer solchen Anpassung muss eine Pseudotherapieresistenz soweit möglich ausgeschlossen worden sein.

5.5.5.3.1 Pharmakotherapie

Bei inadäquater Response kommen in der pharmakologischen Behandlung natürlich alle für die Patientengruppe mit Bipolaren Störungen insgesamt genannten Optionen potentiell in Frage. In den Algorithmen der Subkapitel der Therapie bei akuter Depression, Manie und zur Prophylaxe sind bereits Vorschläge zum Vorgehen bei Nicht-Ansprechen enthalten.

Zudem wurde für die folgenden Optionen Evidenz identifiziert, wenn auch oftmals aus Studien mit einem hohen Risiko für Bias, unkontrollierten Studien oder solchen mit einer kleinen Fallzahl:

Zur Behandlung einer resistenten bipolaren Depression:

- *Venlafaxin-Monotherapie* bei 17 depressiven Bipolar-II-Patienten, welche nicht ausreichend auf eine Lithium-Monotherapie (angewandt im Rahmen eines RCT, Amsterdam and Shults 2008) angesprochen hatten, in einer offenen, nicht-kontrollierten, nicht randomisierten klinischen Studie (Amsterdam et al. 2009, Information): nach 12 Wochen war eine Reduktion des HAMD-17-Werts um knapp 10 Punkte auf im Mittel unter 8 zu verzeichnen. Die eine hypomane und die drei subsyndromal hypomanen Episoden, die unter Venlafaxin auftraten, waren kurz und führten nicht zum Studienabbruch.
- *Zusätzliche Gabe von Paroxetin zur Behandlung mit Lamotrigin oder Placebo (bei bestehender Lithiumbehandlung)* bei unzureichender Response nach 8 Wochen im Rahmen eines RCT mit bipolar-depressiven Patienten (van der Loos et al. 2009): In der Zusatzanalse von van der Loos et al. 2010 zeigte sich, dass Paroxetin bei Patienten, welche im Studienarm Lithium+Placebo gewesen waren zusätzlich wirksam war, nicht jedoch bei denen, welche bereits Lithium+Lamotrigin erhielten
- *Zusätzliche Gabe von Lithium zu einem Antidepressivum* (2/3 TZA) in der Behandlung bei therapieresistenter bipolarer Depression bei 14 Patienten mit einer Bipolaren Störung in einer offenen, nicht-kontrollierten, nicht randomisierten klinischen Studie (Rybakowski and Matkowski 1992, Information): 11 der 14 Patienten (79 %) remittierten innerhalb von vier Wochen.
- *Zusätzliche Gabe von Lamotrigin (n=21), Inositol (n=23) oder Risperidon (n=21) zu einem Stimmungsstabilisierer* bei depressiven Bipolar-I- oder -II-Patienten mit Therapieresistenz gegenüber einer mindestens zwei Antidepressiva oder einer Kombination aus einem Antidepressivum mit einem Stimmungsstabilisierer (STEP-BD-Studie, Nierenberg et al. 2006): In der Gruppe der Patienten, die zusätzlich Lamotrigin erhielten, reduzierte sich die depressive Symptomatik erheblich und es wurde eine Remissionsrate von 24 % erreicht. In der Gruppe mit Inositol betrug die Remissionsrate 17 % und in der mit Risperidon 5 %. Ein Vergleich zwischen den Wirkstoffen ist aufgrund der mangelnden Baseline-Vergleichbarkeit der Gruppen nicht zulässig.
- *Zusätzliche Gabe des irreversiblen MAO-Hemmers Tranylcypromin (n=8) oder Lamotrigin (n=11)* über 10 Wochen zu einer bestehenden Behandlung mit einem Stimmungsstabilisierer (Lithium, Valproat oder Carbamazepin) bei depressiven Bipolar-I oder –II-Patienten, die in der jetzigen oder vorhergehenden Episode nicht ausreichend auf eine mindestens 6-wöchige Behandlung mit einem herkömmlichen Antidepressivum (SSRI, TZA, Venlafaxin, Bupropion) angesprochen hatten (Nolen et al. 2007). Unter der zusätzlichen Gabe von Tranylcypromin erreichten 5/8 Patienten eine Response, unter der von Lamotrigin 4/11. Auch hier war ein Vergleich zwischen den Wirkstoffen ist aufgrund der mangelnden Baseline-Vergleichbarkeit der Gruppen nicht zulässig. Zudem

©DGBS und DGPPN 2012

war die Fallzahl sehr gering, es konnten nur 19 der ursprünglich geplanten 70 Patienten rekrutiert werden.

- *Zusätzliche Gabe von Trijodthyronin* (T3) in einer allerdings nur retrospektiven Studie bei 159 depressiven Bipolar-II-Patienten oder solchen mit Bipolar NOS, welche vor der T3-Augmentation nicht ausreichend stabilisiert werden konnten: Bei 84 % der Bipolar-II und 85 % der Bipolar NOS-Patienten stellte sich eine Verbesserung ein, 32 bzw. 38 % remittierten. 10 % der Patienten brachen die Behandlung mit T3 wegen unerwünschten Wirkungen ab. Die häufigste unerwünschte Wirkung, Tremor, konnte meist durch Dosisreduktion gemindert werden. (Kelly and Lieberman 2009, Information).
- *Zusätzliche Gabe von hochdosiertem Thyroxin* (T4, Dosierung in Schritten von 50 µg/d bis zur Zieldosis von 500 µg/d) zur bestehenden Behandlung mit Antidepressiva in einer offenen, 8-wöchigen Studie mit 12 bipolaren Patienten mit einer behandlungsresistenten Depression (nach mindestens zwei Antidepressiva): 5 von 12 Patienten remittierten vollständig, einer partiell und 6 nicht. Fünf dieser Patienten zeigten keine unerwünschten Wirkungen, die anderen hatten eher leichtere (Tremor, Schwitzen, Flush, leichte Erhöhung der Pulsfrequenz), so dass seine Dosisreduktion nur bei einem Patienten nötig wurde. (Bauer et al. 1998, Information). In einer nicht-kontrollierten, nicht-verblindeten und nicht randomisierten 7wöchigen PET-Studie untersuchten Bauer et al. zehn Frauen mit Bipolar-I- (n=9) und eine Frau mit Bipolar-II-Störung in einer depressiven Episode bei Therapieresistenz (nach mindestens einem Antidepressivum über mindestens 6 Wochen). Die Frauen erhielten L-Thyroxin zusätzlich zu ihrer bestehenden Behandlung (Antidepressivum und Stimmungsstabilisierer) (Dosiserhöhung L-T4 in Schritten von 100 µg/Woche bis 300 µg, bei nicht supprimiertem TSH bis auf 400 µg). Sieben der 10 Frauen respondierten vollständig, drei partiell (Bauer et al. 1998, Bauer et al. 2005).

Zur Behandlung einer resistenten Manie:
Zusätzliche Gabe von Verapamil oder Lithium bei 12 manischen Patienten, welche nicht ausreichend auf eine Monotherapie mit Lithium (4/8) oder Verapamil (7/10) angesprochen hatten (welches im Rahmen der ersten zwei Phasen einer klinischen Studie gegeben worden war: randomisierte, doppelt verblindete Phase 3 (Mallinger et al. 2008). Acht der 11 Patienten respondierten auf die zusätzliche Gabe von Verapamil zu Lithium.

Zur Behandlung bei Patienten mit resistenter gemischter, manischer oder depressiver Episode:
Zusätzliche Gabe von Gabapentin zu einer bestehenden psychopharmakologischen Behandlung (Stimmungsstabilisierer, Benzodiazepine, Neuroleptika oder Antidepressiva) über 8 Wochen bei 43 Patienten mit einer Bipolaren Störung (gemischte Episode n=24, depressive Episode n=14, manische Episode n=5), welche durch eine Behandlung mit Standard-Stimmungsstabilisierer(n) nicht ausreichend stabilisiert werden konnten (Perugi et al. 2002, Information): 18 der 43 Patienten respondierten unter der zusätzlichen Gabapentin-Gabe (8 sehr gut, 10 moderat). Nur drei Patienten brachen die Studie aufgrund von unerwünschten Wirkungen ab. 17/18 Respondern blieben zwischen vier und 18 Monate stabil.

Zur Behandlung einer Resistenz auf die Phasenprophylaxe:
Monotherapie mit niedrig-dosiertem Clozapin über ein Jahr bei 9 Bipolar-I-Patienten (aus einer klinischen Studie mit einer gemischten Population, Suppes et al. 1999), welche trotz Behandlungsversuchen nicht ausreichend stabilisiert werden konnten (Kombination zweier Stimmungsstabilisierer, Lithium mit Valproat oder mit Carbamazepin, oder bei psychotischen Symptomen Kombination aus einem Stimmungsstabilisierer mit einem atypischen Neuroleptikum): drei der 9 Patienten konnten vollständig stabilisiert werden, fünf erreichten eine signifikante Verbesserung (moderate Stabilisierung), ein Patient zeigt nur eine minimale Response (Fehr et al. 2005, Information).

©DGBS und DGPPN 2012

5.5.5.3.2 Psychotherapie

Zur psychotherapeutischen Behandlung von Patienten mit der Sonderform Rapid Cycling siehe unten.

5.5.5.3.3 Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren

Die hier erwähnten Studien wurden oftmals bereits in den vorhergehenden Subkapiteln Phasenspezifische Behandlung der akuten Depression/der Manie und Phasenprophylaxe dargestellt, da z. B. die EKT und VNS meist bei Patienten eingesetzt wird, welche auf eine pharmakotherapeutische Behandlung nicht ausreichend gut angesprochen haben.

- *Zusätzliche EKT* (bilateral, 2x/Wo) bei Bipolar-I-Patienten in manischer oder gemischter in (n=41) oder depressiver (n=23) Episode, welche gegenüber einer psychopharmakologischen Behandlung resistent waren (manisch/gemischt: mind. 2 Stimmungsstabilisierer oder typische oder atypische Neuroleptika oder Antidepressiva, depressiv: mind. 2 mind. 8-wöchige Behandlungen mit erstens Stimmungsstabilisierer(n) und TZA und zweitens das Vorgenannte und SSRI, Ciapparelli et al. 2001, Studie ist im Subkapitel Phasenspezifische Behandlung der akuten Depression dargestellt): 23 von 41 Patienten mit manischer/gemischter Episode und 6 von 23 depressiven Patienten respondierten auf die zusätzliche EKT. In einer unkontrollierten, nicht-randomisierten und nicht-verblindeten Studie von Medda et al. 2010 wurden ebenfalls Bipolar-I-Patienten mit therapieresistenter depressiver (n=46) oder gemischter Episode (n=50) (Kriterien vergleichbar mit vorgenannter Studie) mit einer bilateralen EKT (2x/Wo) behandelt. 70 % bzw. 66 % der Patienten respondierten auf die Behandlung (Remission 26 % bzw. 30 %).
- *Zusätzliche VNS* bei therapieresistenten bipolar-depressiven Patienten (George et al. 2005b, Nierenberg et al. 2008b, beide Studien sind im Subkapitel Phasenspezifische Behandlung der akuten Depression dargestellt): bei Nierenberg et al. 2008b (10 Wochen doppelt-verblindet, dann weiter offen) respondierten 6 der 25 bipolaren Patienten im primären Outcome (Response im HAMD) im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten. Bei George et al. 2005b respondierten nach 12 Monaten 5 der 17 bipolaren Patienten.

5.5.5.3.4 Unterstützende Therapieverfahren

Zur Rolle unterstützender Therapieverfahren bei dieser spezifischen Patientengruppe wurde keine Evidenz identifiziert. Im individuellen Fall muss die Übertragbarkeit der Evidenz zur Gruppe bipolarer Patienten allgemein überprüft werden.

5.5.5.4 Sonderform Rapid Cycling

Rapid Cycling kann als besondere Form der Prophylaxeresistenz angesehen werden. Von einem Rapid Cycling-Verlauf spricht man, wenn vier oder mehr affektive Episoden innerhalb von 12 Monaten auftreten, entweder getrennt durch mindestens zwei Monate Remission oder mit Polaritätswechsel (z. B. Übergang einer depressiven in eine (hypo-)manische Episode).

Analysen haben ergeben, dass Patienten mit Rapid Cycling eher weiblich sind und u. a. einen frühen Krankheitsbeginn aufweisen als Patienten ohne diese Form der Erkrankung (Schneck et al. 2004, Kupka et al. 2005).

Rapid Cycling ist eine Verlaufsform, die besondere Herausforderungen an die Behandlung stellt. Insgesamt ist die Evidenzlage zu Behandlungsstrategien sehr begrenzt, da in vielen Studien RC als Ausschlusskriterium gilt oder die Auswertungen bezüglich der Auswirkungen von RC auf die Wirksamkeit von Interventionen nur post-hoc (und damit oftmals mit erheblichen Limitationen) erfolgten.

©DGBS und DGPPN 2012

5.5.5.4.1 Pharmakotherapie

Da ein Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit Antidepressiva und dem Entstehen von Rapid Cycling gefunden wurde, wird eine Antidepressiva-Behandlung eher vermieden.

- *Lamotrigin (n=93) vs. Placebo (n=89)* über sechs Monate in der randomisierten, doppelt verblindeten Studie (Calabrese et al. 2000, Studie ist im Subkapitel Phasenprophylaxe dargestellt): keine Gruppenunterschiede in der Zeit bis zu zusätzlicher Pharmakotherapie wegen neu aufgetretenen affektiven Symptomen (primäres Erfolgskriterium). Die „Number needed to treat“ (NNT) für Verhinderung einer zusätzlichen Pharmakotherapie wegen neu aufgetretener affektiver Symptome lag bei 6 Monaten Behandlung gegenüber Placebo bei 16, das heißt, es müssten 16 Patienten mit Lamotrigin anstelle vom Placebo behandelt werden, um eine zusätzliche Pharmakotherapie zu verhindern.
- Bei insgesamt hoher Abbruchrate war die mittlere Verweildauer im Lamotrigin-Arm signifikant länger als im Placebo-Arm, auch lag die Zahl der Patienten, welche über die gesamte Laufzeit ohne zusätzliche Medikation auskamen, im Lamotrigin-Arm signifikant höher (41 % vs. 26 %).
- In einer Subgruppenanalyse ergab sich ein Hinweis auf eine bessere Wirkung bei BPD-II-Patienten mit Rapid Cycling.
- *Lithium bzw. Valproat* über 20 Monate aus einer randomisierten, doppelt verblindeten Studie (Calabrese et al. 2005b) bei Patienten mit Rapid Cycling (Patienten, die unter der offenen Behandlung mit Lithium+Valproat weiter Cycling boten): aufgrund von Unterschieden der Gruppen zu Baseline konnten nur vorher/nachher-Vergleiche in den Behandlungsarmen genutzt werden. 18/32 Patienten mit Lithium erlebten eine erneute Episode und 14 der 28 mit Valproat behandelte. 27/32 Patienten beendeten mit Lithium die Studie vorzeitig und 20/28 mit Valproat.
- *Quetiapin (n=21) vs. Valproat (n=16)* über 12 Monate in einer randomisierten, offenen Studie (Langosch et al. 2008) bei remittierten oder teilremittierten bipolaren Patienten mit RC: aufgrund von Unterschieden der Gruppen zu Baseline konnten nur vorher/nachher-Vergleiche in den Behandlungsarmen genutzt werden. Die mit Quetiapin behandelten Patienten erlebten im Durchschnitt 44 euthyme Tage (vor allem weniger schwer-depressive), die mit Valproat behandelten Patienten erlebten 21 euthyme Tage.
- *Zusätzliche Gabe von hochdosiertem Thyroxin* (T4) zur bestehenden medikamentösen Behandlung, unter der sie weiterhin RC boten (Lithium bei 8 Patienten, teils in Kombination mit Neuroleptika oder Carbamazepin; Antidepressiva bei 2 Patienten, Benzodiazepin bei einem Patienten) bei elf bipolaren Patienten mit RC: bei 10 der 11 Patienten respondierte die depressive Symptomatik, bei 5 von 7 die manische. Es kam zu keinen gravierenden unerwünschten Wirkungen. Sechs der 10 Patienten erlitten einen Rückfall, wobei bei vier durch Dosisadjustierung und Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus wieder eine ausreichende Stabilisierung erreicht werden konnte (Bauer and Whybrow 1990, Information).

5.5.5.4.2 Psychotherapie

Wie oben bereits erwähnt liegen zur psychotherapeutischen Behandlung von Patienten mit Rapid Cycling bislang nur vielversprechende Fallberichte vor, aber keine kontrollierten Studien (z. B. Reilly-Harrington et al. 2007, Reilly-Harrington et al. 2005; Satterfield et al. 1999).

©DGBS und DGPPN 2012

5.5.5.4.3 Nicht-medikamentöse somatische Behandlungsmethoden

- *EKT*: Es konnte keine Studie zur Bewertung der Evidenzlage herangezogen werden. Klinischer Erfahrung siehe Empfehlung.
- *VNS*: Marangell et al. 2008 haben die Anwendung der VNS bei therapieresistenten bipolaren Patienten mit Rapid-Cycling in einer offenen Studie untersucht. Neun Patienten wurden über 40 Wochen behandelt. Die Begleitmedikation wurde im Verlauf verändert. Die Wirksamkeit wurde mittels prospektiver Lifechart-Untersuchungen, Stimmungsmessungen und der HAM-D_{28} sowie der MADRS (Montgomery Asberg Depressions Rating Skala) und zusätzlich der IDS-SR_{30} erfasst. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung in der Symptomausprägung im Laufe der VNS-Behandlung, die mittels der LCM-P (Prospective Life Charting Methodology) erfasst wurde. Im Verlauf der zwölfmonatigen Studie zeigte sich eine Verbesserung um 38 % im Vergleich zu den Baseline-Werten. Für die Depressions-Scores ergab sich eine Verbesserung um 38 % und für die Manie-Scores eine Verbesserung um 40 %. Insgesamt erwies sich die VNS dabei als gut verträglich. Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe kann jedoch aufgrund der vorliegenden Daten nicht festgestellt werden, ob VNS bei Rapid Cycling überhaupt wirksam ist (da das RC ggf. auch von selbst remittiert sein kann).
- *Wachtherapie*: Über eine erhöhte Switchrate von Depression zur Manie bei einem hohen Anteil bipolarer Patienten mit Rapid-Cycling wurde berichtet (Wehr et al. 1982; Wehr 1992). Dieses Risiko sollte insbesondere bei gleichzeitiger medikamentöser Therapie mit monoaminerg wirksamen Antidepressiva berücksichtigt werden (Solomon et al. 1990). Für das Risiko einer erhöhten Switchrate bei Anwendung von WT und v. a. serotonerg wirkenden Psychopharmaka bei akuter Depression finden sich in den einbezogenen Studien: Colombo et al. 2000, Smeraldi et al. 1999 keine Hinweise. Eine abschließende Bewertung ist jedoch nicht möglich. Allerdings scheint die Switchrate von WT nicht oberhalb der Switchrate von 5-7 % unter serotonerg wirksamen Antidepressiva bzw. 12-17 % bei SNRI zu liegen.

5.5.5.4.4 Unterstützende Therapieverfahren

Zur Rolle unterstützender Therapieverfahren bei dieser spezifischen Patientengruppe wurde keine Evidenz identifiziert. Im individuellen Fall muss die Übertragbarkeit der Evidenz zur Gruppe bipolarer Patienten allgemein überprüft werden.

5.5.5.4.5 Sonderfall Ultrarapid Cycling

Es gibt Patienten, bei denen sich die Phasen sogar innerhalb von mehreren Tagen abwechseln. Hierzu sind Fallberichte (bspw. Juckel et al. 2000) und Übersichtsarbeiten (bspw. Tillman und Geller 2003) veröffentlicht worden.

5.5.5.4.6 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch30 Lamotrigin kann zur Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen bei Patienten mit Rapid Cycling eingesetzt werden.	**0**

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch31 Trotz fehlender systematischer Studien legen Einzelfallberichte nahe, dass auch Betroffene mit Rapid Cycling von einem entsprechend adaptierten Vorgehen in der Psychotherapie profitieren können.	**Statement**

©DGBS und DGPPN 2012

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch32 Trotz fehlender Evidenz stellt EKT auf Grund klinischer Erfahrung bei Versagen anderer Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Rapid-Cycling-Verläufen eine therapeutische Option dar.	**Statement**

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch33 Es liegen keine Studienergebnisse und keine hinreichende klinische Erfahrung zur repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) bei speziellen Verlaufsformen Bipolarer Störungen vor.	**Statement**

Statement	Empfehlungsgrad
Therapie-spezifisch34 Obwohl aktuell eine offene Studie darauf hinweist, dass die Vagusnervstimulation (VNS) den Verlauf bei Rapid Cycling günstig beeinflusst, kann derzeit noch keine Behandlungsempfehlung gegeben werden.	**Statement**

5.5.6 Weitere Patientengruppen und Situationen

Außer den vorgenannten spezifischen Patientengruppen und Situationen gibt es Weitere, zu deren spezifischen Behandlungsmöglichkeiten im Rahmen der vorliegenden Version der Leitlinie nicht oder nur sehr eingeschränkt Stellung genommen wird oder werden kann. Für das geplante Update sind hierzu spezifische Recherchen geplant. Ausdrücklich wird darauf hingewiesen, dass dies keinesfalls bedeutet, dass die spezielle Frage weniger wichtig als ausführlicher Bearbeitete ist. Der Hauptgrund ist die weitgehend fehlende Evidenz für diese Bereiche. Ein weiterer Grund ist, dass bei einigen der Fragen nicht bipolar-spezifische, sondern allgemeine, für psychisch erkrankte Patienten zutreffende Aussagen nötig sind, deren Erarbeitung den Leitlinienrahmen aktuell überfordert hätte. Beide Gründe treffen beispielsweise für *bipolare Patienten mit Intelligenzminderung* und für *bipolare Patienten mit Migrationshintergrund* zu. Zu letztem Punkt sei aktuell auf die für 2012 erwartete S3-Leitlinie zu Psychosozialen Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen hingewiesen, die für diese Patientengruppe Empfehlungen beinhalten wird (S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien 2012)

Zu zwei spezifischen Situationen werden hier einzelne Aussagen getroffen:
Bei Vorliegen einer *Katatonie* (meist katatone Schizophrenie, aber auch katatones Syndrom bei uni- oder bipolarer Depression möglich) kann eine hochfrequent eingesetzte EKT, d. h. die tägliche Initialbehandlung über meist 5 Tage mit rascher Reduktion der Behandlungsfrequenz auf 2-3 Behandlungen pro Woche zu einem besonders raschen Therapieerfolg, meist innerhalb der ersten Behandlungswoche, führen.
Bei Vorliegen einer perniziösen Katatonie mit vegetativer Entgleisung (Hyperthermie), die manchmal auch im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung nicht ausreichend therapiert werden kann, stellt die EKT eine lebensrettende Therapiemaßnahme dar.

Bei Vorliegen eines *malignen neuroleptischen Syndroms*, das durch Gabe typischer, aber auch atypischer Antipsychotika ausgelöst werden kann, stellt die EKT aufgrund der Kontraindikation der Gabe einer neuroleptischen Medikation eine rasch wirksame und gut verträgliche Therapieoption dar, die zur Behandlung von Bipolaren Störungen mit psychotischen Symptomen eingesetzt werden kann.

©DGBS und DGPPN 2012

6 Spezifische Situation: Suizidalität

Mit dem separaten Kapitel zur Suizidalität wird der Häufigkeit und Schwere der Konsequenz von Suizidgedanken, Suizidversuchen und vollendeten Suiziden bei Patienten mit Bipolaren Störungen Rechnung getragen.

Wo passend, sind wörtliche Zitate und am Inhalt angelehnte Textpassagen aus der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009) enthalten. Diese sind gekennzeichnet und mit Verweis auf diese Leitlinie versehen.

6.1 Epidemiologie

In der Bundesrepublik Deutschland nehmen sich jedes Jahr etwa 9000 Menschen das Leben (2010 waren es 10.021 Personen (7.465 Männer und 2556 Frauen, Quelle: Statistisches Bundesamt 2010). Diese Zahl ist immer noch deutlich höher als die der Verkehrstoten (dies waren 2010 laut Statistischem Bundesamt 3648 Personen).

Für die Altersverteilung der Suizidziffern findet sich für Deutschland das sogenannte „ungarische Muster“, d. h. die Suizidgefährdung nimmt mit dem Alter für Männer und Frauen signifikant zu. Aktuell sind 35 % der Männer, die sich das Leben nehmen, über 60 Jahre, ihr Anteil an der Gesamtbevölkerung beträgt dagegen nur 20 %. Bei den Frauen sind 50 % der Suizidenten über 60 Jahre, ihr Anteil an der Gesamtbevölkerung beträgt dagegen nur 27 %. „Durch die Veränderung der Alterspyramide und des dadurch zu erwartenden weiteren Ansteigens des Anteils älterer Altersgruppen werden die Absolutzahlen von Suiziden älterer Menschen mit hoher Wahrscheinlichkeit zunehmen, auch wenn sich innerhalb der einzelnen Altersgruppen das Suizidrisiko nicht ändert. Es sollten daher entsprechende Suizidpräventionsmaßnahmen für diese Altersgruppe gefördert werden (vgl. Diekstra, 1992; McIntosh, 1992).“ (www.suizidprophylaxe.de). Seit Mitte der 70er Jahre nehmen die Suizidziffern der Männer und Frauen in Deutschland ab. Suizide bei Kindern sind sehr selten, bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen waren und sind sie nach Unfällen jedoch die häufigste Todesursache (Hasselkus 1988; Schmidtke et al. 1996).

Zur Abschätzung der Suizidversuchshäufigkeit liegen keine offiziellen statistischen Angaben vor. Die Altersverteilung der Personen mit Suizidversuchen ist der der Suizide entgegengesetzt. Die höchsten Raten sind für die jüngeren Altersgruppen, besonders bei den weiblichen Jugendlichen und jungen Frauen zwischen 15 und 30 Jahren, zu ermitteln.

Das Risiko, suizidale Handlungen zu unternehmen, ist bei verschiedenen psychiatrischen Störungen deutlich erhöht (Clark & Fawcett, 1992; Fricke et al., 1995, Woltersdorfer und Etzersdorfer 2011). Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen sind besonders gefährdet, mehrere Suizidversuche zu unternehmen (Asnis et al. 1993; Petronis et al. 1990).“ (www.suizidprophylaxe.de).

Circa 15 bis 20 % der Patienten mit einer Bipolaren Störung nehmen sich das Leben (Guze and Robins 1970, Goodwin und Jamison 1990). Die Suizidalität scheint bei Patienten mit Bipolaren Störungen nochmals schwerer als bei denen mit unipolarer Depression zu sein (Sharma and Markar 1994; Jamison 1986, Zalsman and Mann 2005), es gibt jedoch auch Untersuchungen, die eine vergleichbare (Lönnqvist 2000) oder geringere (Angst et al. 2005) Rate fanden. Ob die Schätzung von 15 bis 20% auf die Gesamtgruppe Bipolarer Patienten bezogen exakt ist, ist aktuell nicht geklärt. Zu einer Diskussion methodischer Aspekte (z.B. der Auswahl der Studienpopulationen) siehe Woltersdorfer und Etzersdorfer 2011.

Suizide finden sich am Häufigsten in depressiven Phasen bipolarer Patienten, sie kommen auch in gemischen Phasen vor, selten in der Manie (Goodwin und Jamison 1985, Isometsä et al. 1994).

©DGBS und DGPPN 2012

6.2 Risikopersonen

Personen, welche ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten tragen können, sind u.a.:

- Menschen mit psychischen Erkrankungen (z. B. mit Bipolaren Störungen, unipolar depressiven Störungen, Suchterkrankungen, Schizophrenien und Persönlichkeitsstörungen). Bei Komorbidität steigt das Risiko zusätzlich an!
- Menschen mit Suizidversuch in der Vorgeschichte
- Menschen mit bereits vorliegender Suizidalität (d. h. wenn bereits eine Ankündigung oder gar bereits ein Suizidversuch erfolgt ist)
- Alte Menschen (aufgrund u.a. von Vereinsamung; schmerzhaften, chronischen und/oder einschränkenden Erkrankungen; nach Partnerverlust)
- Jugendliche und junge Erwachsene (u.a. mit Entwicklungs- und/oder Beziehungskrisen sowie solche mit Problemen bezüglich der familiären Situation und/oder der Ausbildung und/oder einem bestehenden Drogenkonsum)
- Menschen in traumatischen Krisen und Veränderungskrisen (Beziehungskrisen, Partnerverlust, Kränkungen; Verlust des sozialen, kulturellen und/oder politischen Lebensraumes, Identitätskrisen, chronische Arbeitslosigkeit, Kriminalität)
- Menschen mit körperlichen Erkrankungen (z.B. mit schmerzhaften, chronischen, einschränkenden und/oder verstümmelnden körperlichen Erkrankungen, insbesondere des ZNS und des Bewegungsapparats sowie mit terminalen Erkrankungen).

Speziell für Patienten mit Bipolaren Störungen fanden sich folgende Risikofaktoren (von denen sich einige mit den oben genannten überschneiden):

- Suizidversuch in der Vorgeschichte
- Gegenwärtig depressive oder gemischte Phase
- Schwere Depression in der Vorgeschichte
- Junges Alter bei Ersterkrankung (< 30 Jahre)
- Komorbider Substanzmissbrauch
- Abruptes Absetzen einer Phasenprophylaxe mit Lithium.

(Baldessarini et al. 1999)

Die Erhebung dieser Faktoren liefert lediglich eine Entscheidungshilfe zur Einschätzung des Suizidrisikos; sie stellt keine Checkliste zur validen Diagnostik von Suizidalität dar.

6.3 Diagnostik

Da Suizidalität ein häufiges Phänomen bei Bipolaren Störungen darstellt, ist im ärztlichen bzw. therapeutischen Gespräch unbedingt danach zu fragen. Bei jedem Patienten mit einer Bipolaren Störung, und zwar unabhängig, ob eine depressive oder manische Phase bzw. ein Mischzustand vorliegt, sollte Suizidalität regelmäßig, bei jedem Patientenkontakt klinisch eingeschätzt und gegebenenfalls exploriert werden.

„Bei der Diagnostik von Suizidalität ist auf eine möglichst konkrete Erfassung Wert zu legen und direkt nachzufragen, da sich daraus Handlungskonsequenzen ableiten." (www.suizidprophylaxe.de). Dabei soll der aktuelle Handlungsdruck erfasst werden (ansteigend von Todesgedanken über Suizidabsichten, Suizidpläne und Suizidversuche). Das Befragen der Patienten über ihre suizidalen Gedanken, Impulse und Pläne führt entgegen einer weit verbreiteten Fehleinschätzung nicht dazu, dass diese erst dadurch auf die Idee gebracht werden. Die meisten Patienten sind sehr erleichtert, wenn das Thema entlastend angesprochen wird (Härter et al. 2007).

©DGBS und DGPPN 2012

Die folgenden Fragebeispiele sind der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009) entnommen:

- Haben Sie in letzter Zeit daran denken müssen, nicht mehr leben zu wollen?
- Häufig?
- Haben Sie auch daran denken müssen, ohne es zu wollen? D. h. mit anderen Worten: Haben sich Suizidgedanken aufgedrängt?
- Konnten Sie diese Gedanken beiseite schieben?
- Haben Sie konkrete Ideen, wie Sie es tun würden?
- Haben Sie Vorbereitungen getroffen?“
- Umgekehrt: Gibt es etwas, was Sie davon abhält?
- Haben Sie schon mit jemandem über Ihre Suizidgedanken gesprochen?
- Haben Sie jemals einen Suizidversuch unternommen?
- Hat sich in Ihrer Familie oder Ihrem Freundes- und Bekanntenkreis schon jemand das Leben genommen?

Empfehlungen:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Suizidalität1	**KKP**
Aufgrund des besonders hohen Risikos muss der Behandler Suizidalität bei jedem Patientenkontakt klinisch einschätzen und ggf. direkt thematisieren, präzise und detailliert erfragen und vor dem Hintergrund der Anamnese früherer Suizidalität und vorhandener Eigenkompetenz und sozialer Bindungen beurteilen.	

Statement	Empfehlungsgrad
Suizidalität2	**Statement**
Die Diagnostik bei suizidalen Patienten schließt die Erfassung der graduellen Ausprägung der Suizidalität und die Abschätzung des aktuellen Handlungsdrucks bzw. die aktuelle Distanziertheit von Suizidalität ein.	

6.4 Allgemeine Therapiemaßnahmen

Allgemeine Maßnahmen in der Behandlung suizidaler Patienten beinhalten:

- die Herbeiführung und kontinuierliche Aufrechterhaltung eines Gesprächskontaktes (langfristig und über Phasen ohne oder mit weniger akuter Suizidalität hinweg)
- die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung und
- das Abwenden akuter Gefahr (z. B. über die Aufnahme auf eine geschützte Station).

Aktuelle akute Suizidalität kann insbesondere bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für suizidales Verhalten die Auswahl der therapeutischen Maßnahmen in Hinsicht auf eine langfristige das Suizidrisiko senkende Behandlung beeinflussen.

©DGBS und DGPPN 2012

Spezifische Situation: Suizidalität

Werden in einem Gespräch oder durch Beobachtungen suizidale Äußerungen offensichtlich, muss aus der abgeklärten konkreten Gefährdung das weitere Handeln bestimmt werden:

1. Ausführliche Krisengespräche mit dem Angebot engmaschiger, d. h. möglichst täglicher therapeutischer und/oder pflegerischer Begleitung durch die Krise. Dabei richtet sich das Betreuungsangebot nach den individuellen Risikofaktoren, der Absprachefähigkeit des Patienten sowie den Umgebungsfaktoren.
2. Ist eine Bewältigung der Krise unter ambulanten Bedingungen nicht mehr möglich bzw. bestehen eindeutige Hinweise für eine starke Gefährdung des Patienten (z. B. psychotisches Erleben) ist die Einweisung in ein Krankenhaus zu erwägen. Eine Einweisung sollte vorgenommen werden, wenn ein Patient akut suizidal ist bzw. nach einer Intervention bleibt, nach einem Suizidversuch mit einer daraus notwendigen medizinischen Therapie, beim Vorliegen einer schweren Episode der bipolaren Erkrankung, bei einer nicht ausreichend zuverlässigen Einschätzung der Suizidgefährdung und wenn es nicht möglich ist, eine tragfähige therapeutische Beziehung zu etablieren.
3. Bei Weglaufgefahr während einer stationären Behandlung oder bei fehlender Absprache- oder Bündnisfähigkeit in Bezug auf das Verbleiben auf der Station soll eine engmaschige oder Einzelbetreuung rund um die Uhr durchgeführt werden, falls durchführbar, und/oder im Notfall die Unterbringung auf einer geschützten Station geprüft werden.
4. Neben einer adäquaten Behandlung der Grundkrankheit ist eine zusätzliche Medikation mit niederpotenten, sedierenden Neuroleptika bzw. Benzodiazepinen zu bedenken. Auf ausreichende Dosierung ist zu achten. Ziel von dieser Medikation ist Anxiolyse, Entspannung, Sedierung, Herbeiführung von Schlaf sowie Dämpfung des Handlungsdruckes.
5. Häufige, d. h. tägliche Gesprächskontakte, möglichst mit konstanter Bezugsperson, mit jeweiliger Abklärung von Suizidalität und Bündnisfähigkeit.
6. Während der stationären Behandlung häufiger Informationsaustausch aller Beteiligten im Behandlerteam oder mit diensthabenden Ärzten.
7. Alle getroffenen Maßnahmen müssen gemeinsam überdacht und möglichst täglich überwacht werden.
8. Bei stationärer Behandlung hat das Pflegepersonal oder jedes Teammitglied bis zum Eintreffen und zur Entscheidung des Arztes entsprechende Sicherungsmaßnahmen selbständig und verantwortlich zu treffen.

Die eindeutige schriftliche Dokumentation sollte folgende Daten beinhalten:

a) Art und Ausmaß von Suizidalität, z. B. konkrete Suizidabsichten; hoher Handlungsdruck.
b) Konkrete Handlungsanweisungen zum Umgang mit dem Patienten (offene oder geschützte Unterbringung; engmaschige Betreuung; Einzelbetreuung oder freier Ausgang; häufige Kontrollen etc.) Ebenso besondere Absprachen mit dem verantwortlichen Facharzt.
c) Die Art der Kontakte zu Außenstehenden, z. B. mit welchen Bekannten und/oder Verwandten der Patient Ausgang haben soll. Grundsätzlich sollen die Besucher, mit denen ein suizidaler Patient die Station verlassen darf, über die suizidale Gefahr informiert sein.

Aus der Dokumentation sollte die Handlungskonsequenz ableitbar sein.

©DGBS und DGPPN 2012

Spezifische Situation: Suizidalität

Folgende bei der Gesprächsführung mit suizidalen Menschen zu berücksichtigenden Punkte sind der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009) entnommen:

- Raum und Zeit zur Verfügung stellen (Zuwendungsangebot);
- Sicherung eines emotionalen Zugangs und einer entsprechenden emotionalen Reaktion des Patienten;
- beruhigende Versicherung, dass Hilfe möglich ist;
- offenes, direktes, ernst nehmendes Ansprechen von Suizidalität;
- Entdramatisierung sowie Vermeidung von Bagatellisierung;
- Fragen nach bindenden, d. h. am Suizid hindernden *äußeren* (z. B. Familie, Kinder, religiöse Bindung usw.) und *inneren Faktoren* (z. B. Hoffnung auf Hilfe, frühere Erfahrungen, Vertrauen); je mehr bindende Faktoren genannt werden können, je mehr Gründe Patienten finden, die für das Leben sprechen, desto unwahrscheinlicher ist es, dass sie ihren Suizidgedanken entsprechend handeln (Blumenthal S.J. and Kupfer D. 1990)
- Vermittlung von Hoffnung, Hilfe und Chancen auf Veränderung (Zukunftsorientierung) sowie ein Angebot für weitere Therapie (selbst oder Vermittlung) und eine entsprechende Planung;
- konkrete Vereinbarung über regelmäßigen zusätzlichen Kontakt (direkt oder telefonisch, mit Uhrzeit und Ort) und Klärung des Behandlungssettings (ambulant/stationär). Grundsätzlich ist zu empfehlen, dass die Bezugsperson/der Therapeut im Verlauf nicht wechselt und damit eine kontinuierliche Betreuung ermöglicht wird.

Empfehlungen:

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Suizidalität3*	**KKP**
Suizidale Patienten müssen eine besondere Beachtung und Betreuung im Sinne einer Intensivierung des zeitlichen Engagements und der therapeutischen Bindung erhalten.	

*wörtlich übernommener Satz einer Empfehlung aus der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009)

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Suizidalität4*	**KKP**
Eine stationäre Einweisung muss für suizidale Patienten erwogen werden, • die akut suizidgefährdet sind; • die nach einem Suizidversuch medizinischer Versorgung bedürfen; • die wegen der zugrunde liegenden Bipolaren Störung einer intensiven psychiatrischen bzw. psychotherapeutischen Behandlung bedürfen; • wenn eine hinreichend zuverlässige Einschätzung des Weiterbestehens der Suizidalität anders nicht möglich ist, oder • wenn die Etablierung einer tragfähigen therapeutischen Beziehung nicht gelingt und die Person trotz initialer Behandlung akut suizidal bleibt • die bereits einen Suizidversuch in der Vorgeschichte haben.	

*geänderte Empfehlung mit wörtlicher Übernahme einzelner Elemente einer Empfehlung aus der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009)

(Diese Empfehlung wird durch die Empfehlung Versorgung8-10 und den dazugehörigen Zusatz zur stationären Einweisung bei Eigen- und Fremdgefährdung ergänzt.)

©DGBS und DGPPN 2012

Spezifische Situation: Suizidalität

Bei Suizidgefahr und fehlender Behandlungsbereitschaft muss eine Krankenhauseinweisung gegen den Willen des Patienten erwogen werden. Dies ist in den *Unterbringungsgesetzen* oder *Psychisch-Kranken-Gesetzen* (Psych-KGs) der einzelnen Bundesländer (bzw. im BGB für die betreuungsrechtliche Unterbringung, siehe unten) geregelt. Maßnahmen nach einem Unterbringungsgesetz können dann ergriffen werden, wenn eine Person psychisch krank, geistig behindert oder suchtkrank ist, wenn im Rahmen der Krankheit die Gefahr besteht, dass sie sich selbst oder anderen Schaden zufügt und wenn diese Gefahr nicht auf andere Weise abzuwenden ist.

Günstig für alle Beteiligten ist es, wenn Angehörige oder Freunde den Patienten selbst in das zuständige psychiatrische Krankenhaus bringen können. Der Wille des Patienten muss solange handlungsleitend sein, bis keine andere Möglichkeit mehr besteht, den Patienten selbst oder andere zu schützen. Der Patient und ggf. Angehörige müssen über ihre Rechte und das anstehende Procedere ausreichend informiert werden. Patienten sollten wenn möglich in gesunden Phasen festlegen, wer ihre Interessen im Notfall für sie vertreten darf.

Wenn der Patient eine stationäre Aufnahme trotz der oben genannten Umstände verweigert bzw. die Angehörigen oder Freunde mit der Situation überfordert sind, ist die Polizei befugt, den Patienten auch gegen seinen Willen in ein Krankenhaus zu bringen. In diesem Falle ist es besonders wichtig, die Beziehung zwischen Patient und Therapeut bestmöglich zu halten. Ausdrücklich ist darauf hinzuweisen, dass eine Unterbringung nicht automatisch eine Medikation gegen den Willen des Patienten erlaubt!

Wie in der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009) ausgeführt, ist das Unterbringungsverfahren nach Psych-KG in den einzelnen Bundesländern sehr ähnlich. In der Regel muss ein Arzt die Notwendigkeit der Behandlung gegen den Willen bestätigen. Die Polizei entscheidet unter Berücksichtigung des ärztliches Zeugnisses, ob die Einweisung in eine zur Behandlung autorisierte Einrichtung erforderlich ist. Der Leiter der psychiatrischen Einrichtung oder sein Vertreter, der Facharzt für Psychiatrie sein muss, fertigt ein ärztliches Gutachten an. Nach einer Frist von bis zu 72 Stunden – dies ist in den einzelnen Bundesländern verschieden – die als längstmögliche Dauer der Aufnahme oder Zurückhaltung eines Patienten ohne Antragstellung auf Anordnung einer Unterbringung erlaubt ist, muss der Amtsrichter den Patienten persönlich anhören, falls er sich nicht inzwischen zu einer Behandlung auf freiwilliger Basis entschlossen hat. Der Richter trifft aufgrund einer persönlichen Anhörung, aufgrund des ärztlichen Gutachtens eine Entscheidung über die Unterbringung. Falls der Richter die Auffassung vertritt, dass eine Unterbringung nicht erforderlich ist, muss der Patient entlassen werden.

Ist bereits eine Betreuung für den Patienten eingerichtet, welche die Gesundheitssorge einschließt und sind die Voraussetzungen nach §1906 des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB) erfüllt, kann eine Unterbringung auch betreuungsrechtlich erfolgen. In Absatz 1 wird dort vermerkt, dass eine Unterbringung des Betreuten durch den Betreuer, die mit Freiheitsentziehung verbunden ist, nur zulässig ist, solange sie zum Wohl des Betreuten erforderlich ist, weil auf Grund einer psychischen Krankheit oder geistigen oder seelischen Behinderung des Betreuten die Gefahr besteht, dass er sich selbst tötet oder erheblichen gesundheitlichen Schaden zufügt, oder eine Untersuchung des Gesundheitszustands, eine Heilbehandlung oder ein ärztlicher Eingriff notwendig ist, der ohne die Unterbringung des Betreuten nicht durchgeführt werden kann und der Betreute auf Grund einer psychischen Krankheit oder geistigen oder seelischen Behinderung die Notwendigkeit der Unterbringung nicht erkennen oder nicht nach dieser Einsicht handeln kann. In den folgenden Absätzen ist geregelt, dass dies nur mit Genehmigung des Betreuungsgerichts zulässig ist (ohne die Genehmigung nur, wenn mit dem Aufschub Gefahr verbunden ist; die Genehmigung ist unverzüglich nachzuholen) und dass sie unverzüglich zu beenden ist, wenn die Voraussetzungen nicht mehr erfüllt sind. Für weitere Details siehe BGB.

©DGBS und DGPPN 2012

Die Umgebung eines geschützten stationären Bereichs sollte dem Patienten Ruhe, Sicherheit, Kompetenz und Sensibilität für kulturelle Unterschiede bieten. Folgende Faktoren sollten berücksichtigt sein:

- Das Personal muss speziell und fortwährend geschult/fortgebildet werden.
- Eine Supervision für das Team sollte auch wegen ständiger Belastung durch akut kranke, ggf. fremdgefährdende Patienten kontinuierlich erfolgen.
- Spezifische Anforderungen an die bauliche Ausstattung einer geschützten Station sind unter anderem:
  - sogenannte „Time-out-Räume“ (auch „Isolierzimmer“ genannt), um den Patienten wenn nötig vor Reizüberflutung abschirmen zu können und Fixierungen vermeiden zu helfen
  - für Ausnahmefälle die Möglichkeiten der Fixierung (wobei eine Traumatisierung des Patienten bedacht werden muss und diese Maßnahme unbedingt so wenig und kurz wie irgend möglich angewandt werden sollte). Für Fixierungen wurden und werden (institutionelle) Standards erarbeitet, die eingehalten werden sollten, und deren Einhaltung geprüft werden sollte, wenn psychisch kranke Patienten in anderen medizinischen Fachabteilungen fixiert werden müssen.
- Bei Aufnahme des Patienten muss eine Untersuchung der Kleidung und Taschen des Patienten auf potentiell gefährliche Gegenstände erfolgen
- Die Betreuung des Patienten erfolgt weitgehend individuell, es sind jedoch auch Gruppenangebote möglich
- Ein strukturierter Tagesablauf trägt u. a. zur Stressreduktion und Möglichkeit der Entspannung und Regenerierung bei
- Die Behandlung sollte Therapiebausteine zu Coping mit Stress, Angst, Aggressionen, selbstverletzendem Verhalten enthalten
- Dabei sollte eine Lenkung der Aktivität/der Energie des Patienten auf sinnvolle Tätigkeiten statt Aggressionen erfolgen
- De-eskalierende Techniken sollten genutzt werden.

6.5 Pharmakotherapie

6.5.1 Allgemeines

In den meisten klinischen Studien wird die Wirksamkeit der Pharmakotherapie auf die Gesamtheit der vorliegenden Symptomatik der jeweiligen Episode untersucht. Sehr wenige Studien haben explizit die Wirksamkeit auf die Suizidalität berichtet. Suizidales Verhalten (Suizidgedanken, Suizidversuche, Suizide) wird häufig unter den Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen registriert. Da Suizidversuche und vollendete Suizide eher seltenere Komplikationen darstellen, würde ihre adäquate Untersuchung im Rahmen klinischer Studien große Fallzahlen und/oder lange Laufzeiten bedingen. Akut suizidale Patienten werden zudem von der Teilnahme an klinischen Studien aus verständlichen Gründen ausgeschlossen.

Daher werden auch Daten von Beobachtungsstudien genutzt, um die Frage der spezifischen antisuizidalen Wirksamkeit zu untersuchen. Hier müssen die methodischen Besonderheiten von nicht-interventionellen Studien beachtet werden, welche u. a. die Beurteilung kausaler Zusammenhänge einschränken. Zudem werden oftmals gemischte Sample (d. h. Patienten mit verschiedenen Erkrankungen) eingeschlossen.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Suizidalität5*	**KKP**
Bei einem suizidalen Patienten soll die Auswahl der Pharmaka auch hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses (Pharmaka mit Letalität in hoher Dosis, Agitationssteigerung in der Frühphase) abgewogen werden. Im ambulanten Bereich sollen nur kleine Packungsgrößen verordnet werden.	

*geänderte Empfehlung mit wörtlicher Übernahme einzelner Elemente einer Empfehlung aus der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009)

Die Verringerung von Packungsgrößen aus Gründen der Suizidprävention wurde im Nationalen Suizidpräventionsprogramm gefordert und konnte in einigen Fällen bereits durchgesetzt werden. Für weitere diesbezügliche Informationen siehe www.suizidpraevention-deutschland.de.

6.5.2 Wirkstoffe, für die eine potentielle antisuizidale Wirksamkeit explizit untersucht wurde

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Wirkstoffen präsentiert, für die eine potentielle antisuizidale Wirksamkeit explizit untersucht wurde. Für die nicht erwähnten Substanzen liegen aktuell keine ausreichend spezifischen Hinweise vor.

6.5.2.1 Lithium

Die antisuizidale Wirkung von Lithium speziell bei der Behandlung der Bipolaren Störung wurde nur von wenigen klinischen Studien untersucht (Oquendo et al. 2011). Einige Studien berichten das Auftreten von Suizidalität zusätzlich zu vordefinierten Endpunkten (Beispiel Young et al. 2010b). Weitere für dieser Fragestellung berücksichtigte Studien schlossen neben Patienten mit Bipolaren Störungen auch Patienten mit unipolar-depressiven und schizoaffektiven Störungen ein (Ahrens et al. 1995, Ahrens and Muller-Oerlinghausen 2001; Coppen and Farmer 1998; Lepkifker et al. 2007; Muller-Oerlinghausen et al. 1992a, Muller-Oerlinghausen et al. 1992b). Neben den RCT werden auch Studien ohne unabhängige Vergleichsgruppe (Muller-Oerlinghausen et al. 1992b; Baldessarini et al. 1999; Coppen and Farmer 1998, Lepkifker et al. 2007) sowie retrospektive Beobachtungsstudien mit Vergleichsgruppen (Goodwin et al. 2003) zur Beurteilung des Effekts von Lithium auf die Suizidalität herangezogen.
Lauterbach et al. (Lauterbach et al. 2008) untersuchten im einzigen publizierten placebokontrollierten RCT nur Patienten mit unipolarer depressiver Störung, Anpassungsstörung oder Dysthymie und schlossen explizit Patienten aus, bei denen Lithium zur Langzeitbehandlung (Phasenprophylaxe) indiziert wäre (wegen der Placebokontrolle). Wegen der Möglichkeit der indirekten Übertragbarkeit der Ergebnisse werden die Studienergebnisse dennoch berichtet.

Insgesamt handelt es sich bei den dargestellten Studien um eine Auswahl der publizierten Studien, solche mit einer sehr geringen Fallzahl und einer kurzen Beobachtungsdauer wurden nicht berücksichtigt.

Oquendo et al. 2011 veröffentlichten jüngst Ergebnisse einer 2,5 Jahre währenden randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten Studie mit 98 Patienten mit bipolarer Störung (davon 83 mit depressiver und 15 mit gemischter Episode) und Suizidversuchsanamnese, in der die Patienten randomisiert Lithium oder Valproat erhielten. Zusätzlich konnten alle Patienten nach einem Algorithmus unverblindet Antidepressiva und Neuroleptika erhalten, sofern benötigt. Die primären Endpunkte der Studie waren Zeit bis zu einem Suizid, Suizidversuch, oder einem Ereignis aufgrund akuter Suizidalität (neben Suizidversuch auch stationäre Aufnahme oder Medikationsanpassung). Im Verlauf der Studie kam es nicht zu Suiziden, jedoch traten 18 Suizidversuche bei 14 Patienten (6 aus der Lithiumgruppe und 8 aus der Valproatgruppe) auf. Ein Unterschied konnte weder in der Zeit bis zu einem Suizidversuch noch –ereignis gezeigt werden. Eine Poweranalyse zeigte, dass die Studie erst bei einem RR von 5 einen signifikanten

©DGBS und DGPPN 2012

Unterschied gefunden hätte. Die bei Studienplanung berechnete benötigte Kollektivgröße von 232 Patienten war in der Studie nicht erreicht worden (SIGN 1++, Oquendo et al. 2011).

Young et al. 2010b untersuchten in einer randomisierten kontrollierten Studie (EMBOLDEN I, im Subkapitel Behandlung depressiver Episoden genannt) die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lithium (n= 136) und Quetiapin (n= 265 für 300 mg/d, n=268 für 600 mg/d) im Vergleich zu Placebo (n= 133) bei der Behandlung depressiver Episoden im Rahmen einer Bipolaren Störung. Zusätzlich zu den primären und sekundären Endpunkten wurde der Anteil der Patienten mit Suizidalität mittels Item 3 der HAMD-Skala (Punktwert > = 3) sowie dem Auftreten der unerwünschten Ereignisse Suizidgedanken, Suizidversuch oder Suizid berichtet. In der Placebogruppe lag dieser Anteil mit 2,3 % am höchsten, in den mit Quetiapin behandelten Gruppen lag er bei 1,9 bzw. 1,1 %, in der Lithiumgruppe zeigte sich mit 0,7 % der niedrigste Anteil. Es werden keine Suizidversuche oder Suizide genannt Young et al. 2010b, SIGN 1-).

Baldessarini et al. 1999 untersuchten Daten von 310 Patienten mit einer Bipolar-I- bzw. Bipolar-II-Störung in Hinsicht auf lebensbedrohliche Suizidversuche vor, während und nach Absetzen einer Lithiumbehandlung. Die Daten waren im Rahmen der klinischen Routine standardisiert erhoben worden, die Patienten wurden im Mittel sechseinhalb Jahre mit Lithium behandelt (mittlerer Serumspiegel um 0,62 mmol/l). Eine Subgruppe von 128 Patienten wurde über im Mittel 3,7 Jahre nach Absetzen von Lithium beobachtet. Die Rate lebensbedrohlichen suizidalen Verhaltens war während der Lithiumbehandlung 6,6-fach geringer als vor der Lithiumbehandlung (0,36 vs. 2,3 pro 100 Patientenjahre) und 13,7-fach geringer als nach der Lithiumbehandlung (N = 128). Besonders hoch war die Rate suizidalen Verhaltens im ersten Jahr nach Beendigung der Lithiumtherapie, mit einem 20-fach erhöhten suizidalen Verhalten im Vergleich zur Zeit unter Lithiumbehandlung (Baldessarini et al. 1999, SIGN 2+)

Goodwin et al. 2003 untersuchten in einer retrospektiven Beobachtungsstudie die Rate der Suizidversuche sowie Suizide bei bipolaren Patienten ab 14 Jahren, die Lithium, Valproat, Carbamazepin, eine Kombination dieser Substanzen oder keine dieser Substanzen erhielten (Patienten as repräsentativen Stichproben zweier Managed-Care-Anbieter). Die Suizidversuchsrate (gemessen pro 1000 Personen-Jahre) war bei mit Lithium behandelten Patienten mit 4,2 geringer als bei Patienten, die Valproat (10,5), Carbamazepin (15,5) oder eine Kombination dieser Substanzen (12,4) erhielten ($p < 0,001$). Allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Patientengruppe, die mit keiner dieser Substanzen behandelt wurden (4,8, $p = ,44$). Die Suizidrate (ebenfalls berechnet auf 1000 Personen-Jahre) betrug in der Lithiumgruppe 0,7, in der Valproatgruppe 1,7, in der Carbamazepingruppe 1,0, in der Kombinationsgruppe 1,5 und in der Kontrollgruppe 1,2, wobei sich nur die Lithium- von der Valproatgruppe signifikant unterschied ($p = 0,04$) Goodwin et al. 2003, SIGN 2+).

Lepkifker et al. 2007 untersuchten Patientenakten älterer Patienten (> 60 Jahre) mit bipolarer Störung (N = 41) oder unipolarer Depression (N = 19). Sie verglichen die Verläufe der Erkrankung vor Beginn mit denen ab Beginn der Lithiumtherapie, wobei sie auch das suizidale Verhalten (Suizidgedanken und -versuche) erfassten. Bezüglich des suizidalen Verhaltens berichten die Autoren keine getrennten Daten für bipolare Patienten. Sie geben an, dass die Suizidversuchsrate der gesamten Stichprobe während der Lithiumbehandlung geringer (3,33 %, 2/60) als vor der Lithiumbehandlung (13,33, 8/60) war. Weniger Patienten entwickelten während der Lithiumbehandlung Suizidgedanken (10 %, 6/60) als vor der Behandlung (61,67 %, 37/60) ($p < 0,01$) (Lepkifker et al. 2007, SIGN 2-).

Coppen and Farmer 1998 untersuchten Patienten mit einer Bipolaren Störung (n=30), unipolar-depressiver (n=67) oder schizoaffektiver (n=6) Störung über längstens 18 Jahre Coppen and Farmer 1998, SIGN 2-). Insgesamt gab es zwei Suizide (einen unter Lithiumbehandlung einen nach ein Jahr, nachdem die Patientin ihre Unzufriedenheit mit der Behandlung geäußert hatte und nicht mehr in die Ambulanz kam). Die Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe wurde nicht berichtet.

©DGBS und DGPPN 2012

Muller-Oerlinghausen et al. 1992a (#4419, SIGN 2-) untersuchten die Mortalität u. a. bei bipolaren Patienten (55 % von 827, daher 455), die länger als 6 Monate mit Lithium behandelt wurden (Daten aus vier Spezialambulanzen für Lithiumtherapie, mittlere Zeit unter Lithium knapp 7 Jahre). Dabei konnten sie zeigen, dass die Mortalität, darunter auch Suizide (7 insgesamt), in der Population der bipolaren Patienten sowie auch in der gesamten Stichprobe (mit bipolaren, unipolar-depressiven und schizoaffektiven Patienten) nicht höher war als die Mortalität in der Gesamtbevölkerung. In einer weiteren Analyse dieser Daten Ahrens et al. 1995, #4414) konnte festgestellt werden, dass die Suizidrate bei Patienten, die weniger als zwei Jahre eine Lithium-Prophylaxe erhielten, wesentlich höher war als bei Patienten, die Lithium länger als 2 Jahre einnahmen (50-fach vs. 3,88-fach erhöhte Suizidrate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung). Eine weitere Analyse ausschließlich der Hochrisiko-Patienten (mindestens ein Suizidversuch in der Vorgeschichte) mit bipolarer Störung, unipolarer Depression und schizoaffektiver Störung Ahrens and Muller-Oerlinghausen 2001 konnte zeigen, dass sich unabhängig von der Güte des phasenprophylaktischen Ansprechens (sehr gute Lithium-Responder, moderate Responder, Non-Responder) eine reduzierte Rate an Suizidversuchen im Vergleich zu vor der Lithiumbehandlung fand. Insgesamt gab es 4 Suizide bei N = 167 Patienten, so dass die Suizidrate in der Studienpopulation im Vergleich zur erwarteten Suizidrate der allgemeinen Bevölkerung erhöht war. Dabei zeigte sich, dass die Non-Respondern mit einem 17-fach erhöhten Suizidrisiko das höchste Risiko aufwiesen im Vergleich zu den exzellenten Lithium-Respondern mit einem 11-fachen Risiko und den moderaten Respondern mit einem 10-fachen Risiko.

Born et al. 2005 untersuchen in einer retrospektiven Analyse die Daten von 128 Patienten mit Bipolaren Störungen, die pharmakotherapeutisch unterschiedlich behandelt wurden (Patientenkollektiv aus ‘‘Naturalistic Follow-up Study’’, NFS, des Stanley Foundation Bipolar Network, SFBN). Suizidalität wurde im Rahmen des Inventory of Depressive Symptoms - Clinician Version (IDS-C, Item 18) erhoben. Das relative Risiko für Suizidalität (mittlere Beobachtungszeit 13 Monate) war in der Valproatgruppe (n=34) höher als das der Lithiumgruppe (n=61) (RR = 1,16), der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p = 0,14). Ebenso war der Unterschied von Lithium zu Carbamazepin (1,54) und Lamotrigin (0,85) nicht signifikant Born et al. 2005, SIGN 2-), was auch an der kleinen Fallzahl gelegen haben kann. Auch Collins and McFarland 2008 untersuchten den Zusammenhang von suizidalem Verhalten und Psychopharmakabehandlung bei 12662 Patienten mit bipolarer Störung, die im Oregon Medicaid-Programm betreut wurden. Die Suizidrate unter Lithium war zwar nicht signifikant niedriger als in der Valproatgruppe (Hazard ratio für Valproat 1,5, p = 0,1), es fanden jedoch signifikant weniger Suizidversuche statt (Hazard ratio für Valproat 2,7, p < 0,001) (Suizidversuchsraten 18,52 pro tausend Personen-Jahre unter Valproat, Lithium 5,86, Gabapentin 9,49 und Carbamazepin 16,51) Collins and McFarland 2008, SIGN 2-).

In der oben erwähnten randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studie von Lauterbach et al. 2008 wurden Patienten mit unipolarer depressiver Störung, Anpassungsstörung oder Dysthymie für 12 Monate zusätzlich zu ihrer bestehenden/benötigten Therapie mit Lithium oder Placebo behandelt, die mindestens einen Suizidversuch (den letzten innerhalb der letzten 3 Monate) unternommen hatten. Der kombinierte primäre Endpunkt war das Eintreten eines Suizidversuchs oder vollendeten Suizids. In der multizentrischen Studie (6 Zentren) konnten nur 167 Patienten eingeschlossen werden (entspricht 36 % der avisierten Fallzahl). Insgesamt waren nur 17 Endpunkte eingetreten (3 vollendete Suizide und 14 Suizidversuche; alle 3 Suizide und die Hälfte der Suizidversuche unter Placebo). Die mittlere Zeit bis zu einem Ereignis betrug 16,3 Wochen unter Lithium und 10,0 Wochen unter Placebo. Nach einer verblindeten Zwischenanalyse wurde die Studie vorzeitig beendet, da sich nicht abzeichnete, das man die primäre Hypothese in einer vernünftigen Zeit erhärten oder widerlegen würde können (Hazard Ratio 0,517; 95 %CI 0,186-1,438, p=0,206). Dennoch lässt sich im sekundären Endpunkt Suizid unter Berücksichtigung der Monate unter Beobachtung erkennen, dass die Inzidenzrate unter Placebo im Vergleich mit Lithium mit 0,065 (95 %CI 0,013-0,190) signifikant höher lag.

©DGBS und DGPPN 2012

Zusammenfassung:
Insgesamt weisen die Studien auf ein geringeres Suizidversuchs- bzw. Suizidrisiko unter der Behandlung von Lithium hin. Einschränkend sind bei der bislang vorliegenden Studienlage die meist geringe Studienqualität sowie die Stichproben, die sich aus Patienten verschiedener Störungen zusammensetzen.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Suizidalität6*	
In der Rezidivprophylaxe bei suizidgefährdeten bipolaren Patienten soll zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) eine Medikation mit Lithium in Betracht gezogen werden.	**A**

*geänderte Empfehlung mit wörtlicher Übernahme einzelner Elemente einer Empfehlung aus der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009)

6.5.2.2 Valproat

In der oben bereits erwähnten jüngst publizierten Studie von Oquendo et al. 2011 kam es im Verlauf nicht zu Suiziden, jedoch traten 18 Suizidversuche bei 14 Patienten (6 aus der Lithiumgruppe und 8 aus der Valproatgruppe) auf. Ein Unterschied konnte weder in der Zeit bis zu einem Suizidversuch noch –ereignis gezeigt werden (SIGN 1++, Oquendo et al. 2011).

In der ebenfalls bereits vorgestellten retrospektiven Beobachtungsstudie von Goodwin et al. war die *Suizidversuchs*rate (gemessen pro 1000 Personen-Jahre) bei mit Valproat behandelten Patienten mit 10,5 höher als bei Patienten, die Lithium (4,2) oder keine der Substanzen Lithium, Valproat oder Carbamazepin (4,8) erhielten, jedoch geringer als bei Patienten, die Carbamazepin (15,5) oder eine Kombination dieser Substanzen (12,4) einnahmen (p<,001). Die *Suizid*rate (ebenfalls berechnet auf 1000 Personen-Jahre) betrug in der Valproatgruppe 1,7, in der Lithiumgruppe 0,7, in der Carbamazepingruppe 1,0, in der Kombinationsgruppe 1,5 und in der Kontrollgruppe 1,2, dabei war im Vergleich zur Lithiumgruppe die Suizidrate in der Valproatgruppe signifikant höher (p=0.04) (Goodwin et al. 2003, SIGN 2+)

Wie bereits oben beschrieben fanden Born et al. in ihren Beobachtungsdaten bipolarer Patienten ein höheres relatives Risiko für Suizidalität in der Valproatgruppe (n=34) als in der Lithiumgruppe (n=61) (RR = 1,16), der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p = 0,14) Born et al. 2005, SIGN 2-, beachte geringe Fallzahl). Und bei den bipolaren Patienten des Oregon Medicaid-Programms (Collins and McFarland 2008, SIGN 2-) war wie bereits beschrieben die Suizidrate in der Valproatgruppe im Vergleich zu Lithium zwar nicht signifikant unterschiedlich (Hazard ratio 1,5, p = 0,1), es fanden jedoch signifikant mehr Suizidversuche statt (Hazard ratio 2,7, p < 0,001) (Suizidversuchsraten 18,52 pro tausend Personen-Jahre unter Valproat, Lithium 5,86, Gabapentin 9.49 und Carbamazepin 16,51).

Weiterhin wurden Auswertungen von Registerstudien, welche mit Valproat behandelte Patienten (unabhängig von ihrer Diagnose) einschlossen, einbezogen. Olesen et al. 2010 fanden in dänischen Registerdaten (alle Einwohner, unabhängig von Behandlung) ein erhöhtes Risiko für Suizid nach Ansetzen von Valproat (OR 2,08; CI 1,04-4,16; case-crossover). In den ersten 180 Tagen nach Ansetzen des Wirkstoffs betrug die Hazard Ratio gegenüber einer Behandlung mit Carbamazepin (welche das Risiko eher nicht zu erhöhen schien) 2,40 (CI 1,42-4,05; historische Kohorte) (Olesen et al. 2010). Patorno et al. 2010 fanden in Registerdaten (HealthCore Integrated Research Database (HIRD)), bei Patienten, welche begonnen hatten, Antikonvulsiva einzunehmen, ein erhöhtes Risiko für Suizidversuche und vollendete Suizide in den ersten 180 Tagen unter Valproat im Vergleich zu Topiramat (HR 1,65; CI 1,25-2,19).

©DGBS und DGPPN 2012

Zusammenfassung:
Die Evidenz zur Beurteilung eines potentiellen antisuizidalen Effekts von Valproat weist nicht darauf hin, dass Valproat – zumindest im Vergleich zu Lithium – die Suizidraten und Suizidversuchsraten reduziert (im Gegenteil, das Risiko ist in den ersten 180 Tagen nach Ansetzen des Wirkstoffs wahrscheinlich sogar erhöht).

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Suizidalität7 Abratend: Nach der vorhandenen Datenlage kann Valproat in der Rezidivprophylaxe bei suizidgefährdeten bipolaren Patienten zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) nicht empfohlen werden.	**0**

6.5.2.3 Lamotrigin

Im RCT von Calabrese et al. 2003 zum Vergleich der phasenprophylaktischen Effektivität von Lamotrigin (n=221) mit Lithium (n=121) und Placebo (n=121) begingen während der offenen-Phase, in der die Patienten zusätzlich Lamotrigin erhielten, zwei Patienten Suizid. Ein weiterer Patient nahm sich drei Wochen nach der offenen Phase das Leben. Ca. 6 Wochen nach der Randomisierung zu Lamotrigin (400 mg/d) beging ein vierter Patient Suizid. Insgesamt berichteten die Autoren 11 Suizidversuche: davon 10 in der offen Phase und einer in der Placebo-Gruppe nach Randomisierung. Die Autoren gaben an, dass kein Tod in direktem Zusammenhang mit der Studienmedikation zu sehen sei.

In der bereits oben beschrieben Beobachtungsstudie von Born et al. 2005 wurde das Risiko für Suizidalität unter Lamotrigin (n=38) gegenüber Lithium mit 0,85 angegeben, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p = 0,17) (Born et al. 2005, SIGN 2-), beachte geringe Fallzahl).

Aus den Auswertungen von Registerstudien, welche mit Lamotrigin behandelte Patienten (unabhängig von ihrer Diagnose) einschlossen, ergab sich bei Olesen et al. 2010 ein erhöhtes Risiko für Suizid nach Ansetzen von Lamotrigin (OR 3,15; CI 1,35-7,34; case-crossover). In den ersten 180 Tagen nach Ansetzen des Wirkstoffs betrug die Hazard Ratio gegenüber einer Behandlung mit Carbamazepin (welche das Risiko eher nicht zu erhöhen schien) 2,09 (CI 1,25-3,50; historische Kohorte) (Olesen et al. 2010). Patorno et al. 2010 fanden in Registerdaten bei Patienten, welche begonnen hatten, Antikonvulsiva einzunehmen, ein erhöhtes Risiko für Suizidversuche und vollendete Suizide in den ersten 180 Tagen unter Lamotrigin im Vergleich zu Topiramat (HR 1,84; CI 1,43-2,37).

Empfehlung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Suizidalität8 Abratend: Nach der vorhandenen Datenlage kann Lamotrigin in der Rezidivprophylaxe bei suizidgefährdeten bipolaren Patienten zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) nicht empfohlen werden.	**0**

6.5.2.4 Carbamazepin

In der bereits oben beschrieben Beobachtungsstudie von Born et al. 2005 wurde das Risiko für Suizidalität unter Lamotrigin (n=14) gegenüber Lithium mit 1,54 angegeben, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p = 0,14) Born et al. 2005, SIGN 2-, beachte geringe Fallzahl). In der ebenso bereits vorgestellten Studie von Collins and McFarland 2008 fand sich eine Suizidversuchsrate von 16,51 pro tausend Personen-Jahre unter Carbamazepin verglichen mit

©DGBS und DGPPN 2012

18,52 unter Valproat, 5,86 unter Lithium und 9,49 unter Gabapentin. Die Hazard ratio für Suizidversuche betrug unter Carbamazepin gegenüber Lithium 2,8 (Collins and McFarland 2008, SIGN 2-).

Aus den Auswertungen von Registerstudien, welche mit Lamotrigin behandelte Patienten (unabhängig von ihrer Diagnose) einschlossen, ergab sich bei Olesen et al. 2010 ein numerisch (jedoch nicht signifikant) geringeres Risiko für Suizid nach Ansetzen von Carbamazepin (OR 0,48; CI 0,21-1,12; case-crossover). Carbamazepin wurde für die historische Kohorte als Referenzsubstanz genutzt, die Hazard Ratios mehrerer Antikonvulsiva in den ersten 180 Tagen nach Ansetzen des Wirkstoffs waren höher (Olesen et al. 2010). Patorno et al. 2010 fanden in Registerdaten (HealthCore Integrated Research Database (HIRD)), bei Patienten, welche begonnen hatten, Antikonvulsiva einzunehmen, ein numerisches (aber nicht signifikant) erhöhtes Risiko für Suizidversuche und vollendete Suizide in den ersten 180 Tagen unter Carbamazepin im Vergleich zu Topiramat (HR 1,24; CI 0,77-1,99).

Statement	Empfehlungsgrad
Suizidalität9	**Statement**
Aufgrund der spärlichen Datenlage kann keine Empfehlung für oder gegen Carbamazepin in der Rezidivprophylaxe bei suizidgefährdeten bipolaren Patienten zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) formuliert werden.	

6.5.2.5 Antidepressiva

Zur Frage einer potentiellen akut antisuizidalen Effektivität von Antidepressiva konnte keine speziell mit Patienten mit Bipolaren Störungen durchgeführte klinische Studie eingeschlossen werden.

Mindestens eine Meta-Analyse liegt vor, welche Suizidraten unter Antidepressiva unabhängig von der Diagnose der Patienten untersuchte (Khan et al. 2003). Hier wurde in Daten aus Studien, deren Ergebnisse der FDA vorgelegt worden waren, gefunden, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Suizidrate zwischen Patienten mit SSRI, mit anderen Antidepressiva (Nefazodon, Mirtazapin, Bupropion, Venlafaxin, Imipramin, Amitriptylin, Maprotilin, Trazodon, Mianserin, Dothiepin) und mit Placebo gab. Die Rate von Suizidversuchen oder -gedanken wurde nicht ausgewertet.

Da die Patientenauswahl und die Rahmenbedingungen klinischer Studien vom Versorgungsalltag abweichen, wurde eine Publikation eingeschlossen, welche Daten von über 142000 mit Antidepressiva behandelten Patienten aus 85 Kliniken (Projekt Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie, AMSP) berichtete. Stubner et al. 2010 fanden insgesamt eine geringe Suizidalitätsrate unter einer Behandlung mit Antidepressiva. Unter SSRI (0,034 %, 95 % CI 0,020-0,054) und Venlafaxin/Duloxetin (0,034 %, 95 % CI 0,015-0,068) war sie etwas höher als unter Mirtazapin (0,009 %, 95 % CI 0,002-0,027) und TZA (0,002 %, 95 % CI 0,000-0,014). Klinisch wurde bei den Patienten mit Suizidalität oft Unruhe, Ich-Dystonie und/oder Impulsivität beobachtet. Inwieweit diese unterschiedlich häufig in den Wirkstoffgruppen ausgelöst wurden, ist nicht untersucht (Stubner et al. 2010).
Zur Frage des erhöhten Risikos für suizidale Handlungen unter SSRI bei Kindern und Jugendlichen wird hier nicht Stellung genommen, da sich die Leitlinie ausschließlich auf erwachsene Patienten bezieht.

In der Beobachtungsstudie von Angst et al. 2002 wurden neben unipolar depressiven (n=186) bipolare (n=220) Patienten eingeschlossen und mindestens 22 Jahre nachbeobachtet. Eine Behandlung mit Antidepressiva oder einer Kombination von Antidepressiva mit Neuroleptika oder Lithium (oder einer Kombination aus Lithium mit Neuroleptika) war über die Gesamtgruppe der

©DGBS und DGPPN 2012

Patienten mit einer Reduktion der standardisierten Mortalitätsrate für Suizid verbunden. Auch in der bipolaren Subgruppe zeigte sich eine geringere Suizidmortalität bei den behandelten vs. unbehandelten Patienten (eine Aufschlüsselung nach Wirkstoffart wurde nicht untersucht).

Fazit:
Insgesamt besteht ein geringeres Suizidrisiko unter der Behandlung mit Antidepressiva als ohne eine Behandlung. Antidepressiva wirken dabei nicht spezifisch antisuizidal (sondern über die Minderung eines Teils der depressiven Symptomatik).

Zu Behandlungsbeginn kann es unter der Behandlung mit SSRI aufgrund der antriebssteigernden bei verzögert einsetzender antidepressiver Wirkung zu einem höheren Suizidrisiko kommen, daher sind hier eine besonders engmaschige Beobachtung und ein aktives Nachfragen wichtig.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Suizidalität10*	**B**
Abratend: Zur akuten Behandlung des Zielsyndroms Suizidalität sollten Antidepressiva nicht eingesetzt werden.	

*geänderte Empfehlung mit wörtlicher Übernahme einzelner Elemente einer Empfehlung aus der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009)

6.5.6 Neuroleptika

Zur Frage einer potentiellen akut antisuizidalen Effektivität von Neuroleptika konnte keine speziell mit Patienten mit Bipolaren Störungen durchgeführte klinische Studie eingeschlossen werden.

Ergebnisse aus Studien mit Patienten mit Schizophrenien sind nur sehr eingeschränkt übertragbar, da es sich um ein Erkrankungsbild handelt, dass in Symptomatik, Verlauf und Therapieansprechen sehr unterschiedlich dem der Bipolaren Störungen ist. Für die Klientel der Schizophrenie-Patienten ist in klinischen Studien gezeigt worden, dass das Suizidrisiko unter Clozapin geringer ist als zum Beispiel unter Olanzapin (Meltzer et al. 2003). Ergebnisse finnischer Registerstudien (z. B. Tiihonen et al. 2009) werden aufgrund methodischer und konzeptueller Limitationen nicht berichtet (DeHert M. et al. 2010).

Statement	Empfehlungsgrad
Suizidalität11	**Statement**
Es gibt keine Hinweise, dass Neuroleptika eine suizidalitätsreduzierende Wirkung haben.	

6.5.7 Gabapentin

Zur Frage einer potentiellen akut antisuizidalen Effektivität von Gabapentin konnte keine speziell mit Patienten mit Bipolaren Störungen durchgeführte klinische Studie eingeschlossen werden.

Bei den bipolaren Patienten des Oregon Medicaid-Programms (Collins and McFarland 2008, SIGN 2-) war wie bereits beschrieben die Suizidversuchsrate bei Patienten unter Gabapentin mit 9,49 pro tausend Personen-Jahre geringer als unter Valproat und Carbamazepin, und höher als unter Lithium. Die Hazard ratio für Suizid war signifikant höher als unter Lithium (2,6; $p < 0,001$).

6.5.8 Benzodiazepine

Benzodiazepine wirken spezifisch antidepressiv und nicht spezifisch antisuizidal. Das Ziel dieser Medikation ist die Anxiolyse, Entspannung, Sedierung, Herbeiführung von Schlaf sowie eine Dämpfung des Handlungsdruckes.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Suizidalität12*	
Eine ergänzende Akutbehandlung (möglichst nicht länger als 14 Tage) mit einem Benzodiazepin kann bei suizidgefährdeten Patienten in Betracht gezogen werden.	**0**

*geänderte Empfehlung mit wörtlicher Übernahme einzelner Elemente einer Empfehlung aus der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009)

6.6 Psychotherapie von Suizidalität

Auf wesentliche Aspekte der Krisenintervention bei akuter Suizidalität und der Bedeutung der Gestaltung einer tragfähigen therapeutischen Beziehung wurde bereits in der Einleitung hinwiesen.

Wie in der S3-Leitlinie Unipolare Depression beschrieben, sollte eine Psychotherapie bei suizidgefährdeten Patienten (mit einer depressiven Episode) in Betracht gezogen werden, die zunächst auf die Suizidalität fokussiert (DGPPN et al. 2009).

Miklowitz and Taylor 2006 zeigen einen Zusammenhang zwischen Suizidalität bipolarer Patienten und sehr problematischen Kommunikationsmustern sowie massiven innerfamiliären Konflikten auf. Dies traf vor allem auf junge bipolare Patienten zu. In der Folge wurden drei Module des dort angewandten FFT-Manuals (Psychoedukation, Kommunikationsfertigkeiten und Problemlösestrategien) für suizidale Patienten angepasst. Ziel war es hierbei, die ganze Familie in die Suizidprävention mit einzubeziehen, und auf Kontrollmöglichkeiten, aber auch deren Grenzen hinzuweisen.

Für eine Übersicht zu psychoanalytischen Therapieansätzen bei bipolaren Patienten mit Suizidalität siehe Etzersdorfer und Schell 2006.

Sachs et al. 2001 plädierten dafür, Risiken und Frühwarnsignale für Suizidalität in die Routineversorgung bipolarer Patienten mit aufzunehmen, d. h. diese regelmäßig abzufragen, zu dokumentieren und gemeinsam im Vorfeld Strategien für den Umgang mit Suizidalität zu erarbeiten. Bereits im Stadium des Beziehungsaufbaus sollte unabhängig von der aktuellen Phase über ein mögliches Suizidrisiko gesprochen werden. Dies erleichtere es, Suizidalität in den Gesamtbehandlungsplan sowie im Rahmen der Erfassung von Frühwarnsignalen zu integrieren. Die Art der Interventionen sollte idealerweise an die Behandlungsphase (Akuttherapie, Prophylaxe) angepasst werden.

Wie in der S3-Leitlinie Unipolare Depression beschrieben, ist die Studienlage zu psychotherapeutischen Strategien bei akuter Suizidalität und zur Suizidprävention unzureichend, was auch für die Bipolaren Störungen gilt. Insgesamt erscheint übertragbar, dass KVT, Problemlösetherapie und eine intensive Nachbetreuung wirksam sein können, wiederholtes suizidales Verhalten vermindern helfen können (DGPPN et al. 2009).

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Suizidalität13	
Bei suizidgefährdeten Patienten soll eine Psychotherapie in Betracht gezogen werden, die zunächst auf die Suizidalität fokussiert. Das kurzfristige Ziel besteht dabei in intensiver Kontaktgestaltung und aktiver unmittelbarer Unterstützung und Entlastung bis zum Abklingen der Krise. Bei suizidgefährdeten Patienten kann eine tragfähige therapeutische Beziehung per se suizidpräventiv wirken.	**KKP**

©DGBS und DGPPN 2012

In der Praxis werden zwischen Patient und Therapeut auch sogenannte Nonsuizid-Verträge genutzt. Inhalte werden individuell gestaltet. Einerseits geht es darum, zu vereinbaren, dass der Patient bis zum nächsten therapeutischen Kontakt keinen Suizidversuch unternehmen wird, aber auch darum, konkret festzulegen, ab welcher Schwere der Suizidalität der Patient sich an wen wie wenden wird, wenn sich sein Zustand vor dem nächsten Termin verschlechtert. Wie in der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009) beschrieben, sollte ein solcher Vertrag als Maßnahme zur Stärkung der therapeutischen Beziehung gesehen werden, die auch beitragen kann, das Erleben von Selbstkontrolle zu stärken. Dem Therapeuten muss klar sein, dass auch Patienten mit Nonsuizid-Vertrag gefährdet sind, einen Suizidversuch zu begehen (Althaus et al. 2004).

6.7 Nicht-medikamentöse somatische Behandlungsmethoden

6.7.1 EKT

Unkontrollierte Studien haben eine deutliche Reduktion akuter Suizidalität (gemessen anhand des Suiziditems der HAMD) bei Patienten mit Depressionen gezeigt (Prudic and Sackeim 1999; Rich et al. 1986). Daneben wurden Fallberichte von Patienten veröffentlicht, welche sich während einer EKT-Behandlung das Leben nahmen (Barraclough et al. 1974; Sharma 1999). Ein Langzeiteffekt einer EKT mit Abnahme von Suizidalität konnte nicht gezeigt werden.

Statement

Statement	Empfehlungsgrad
Suizidalität14*	**Statement**
Trotz fehlender Evidenz im Rahmen von großen kontrollierten Studien stellt die EKT auf Grund klinischer Erfahrung bei akuter Suizidalität im Rahmen bipolarer Depressionen eine therapeutische Option dar.	

*Zwei stimmberechtigte Mitglieder der Konsensuskonferenz konnten sich dem Konsens für das Statement nicht anschließen (Veto).

6.7.2 Andere Verfahren

Zu rTMS und VNS liegen keine ausreichenden Daten und klinische Erfahrung vor, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei suizidalen bipolaren Patienten gut einschätzen zu können. Zur Anwendung von Lichttherapie liegen widersprüchliche Daten bezüglich der Beeinflussung der Suizidalität vor, so dass auch hier die Datenlage nicht ausreichend für eine Empfehlung ist.

Vorliegende Studien zur Schlafentzugsbehandlung auf depressive Symptome haben die Auswirkungen auf Suizidalität nicht gesondert untersucht. Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, dass Schlafentzugsbehandlungen unter Umständen zu einer erhöhten Agitation und inneren Unruhe führen können. Aus diesem Grunde ist für eine Subgruppe von bipolaren depressiven suizidale Patienten (nämlich die sehr agitierten, unruhigen) eine Anwendung dieses Verfahrens nicht bzw. nur unter intensiver Überwachung anzuraten.

6.8 Unterstützende Therapieverfahren

Es existieren keine Studien zum Einfluss von Bewegungs- und Körpertherapie auf Suizidalität bei bipolaren Patienten. Ebenso gibt es keine Untersuchungen zum spezifischen Zusammenhang zwischen Physio-, Ergo-, Kunst- und Musiktherapie und suizidalen bipolaren Patienten. Eine Untersuchung zeigte einen positiven Effekt von Qigong auf Suizidalität bei depressiven älteren Patienten (Ismail and Tsang 2003). Dieses Verfahren ist jedoch nicht speziell für bipolare Depressionen untersucht.

©DGBS und DGPPN 2012

6.9 Bevölkerungsweite Suizidprävention

Um das Wissen und die Aufmerksamkeit der Bevölkerung und von mit möglichen Betroffenen arbeitenden Multiplikatoren (z. B. Lehrern) zu verbessern, und es in der Folge den Betroffenen zu erleichtern, sich Hilfe zu holen, wurde in Deutschland das Programm „Bündnis gegen Depression und Suizidalität“ initiiert, in dem die Suizidprävention eines der Hauptanliegen ist. Mit Start Anfang 2001 in der Region um Nürnberg hat sich dieses Programm mittlerweile deutschland- und europaweit (European Alliance against Depression) etabliert. In Deutschland sind aktuell knapp 70 regionale Bündnisse aktiv (www.buendnis-depression.de, Zugriff 12.08.2011). Erste Ergebnisse zeigen für die zwei Jahre der Intervention für die Region Nürnberg eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts Suizidversuche und vollendete Suizide gegenüber dem Jahr vor Beginn des Projekts und gegenüber der Kontrollregion. Im Jahr nach der Intervention konnten die guten Ergebnisse gehalten und numerisch sogar noch verbessert werden (Hegerl et al. 2010).

Auf Initiative der Deutsche Gesellschaft für Suizidprävention (DGS) startete 2002 das Nationale Suizidpräventionsprogramm für Deutschland (www.suizidpraevention-deutschland.de).
Aufgrund der Erfahrungen der Länder, in denen bereits nationale Suizidpräventionsprogramme durchgeführt werden, wurden beim Entwurf des nationalen deutschen Suizidpräventionsprogrammes folgende Grundsätze befolgt:

- Suizidprävention ist möglich (wie nationale Suizidpräventionsprogramme anderer Länder zeigen).
- Suizidalität ist ein komplexes Phänomen (da sie gesellschaftlich-kulturelle, individuell-psychologische und biologische Aspekte umfasst).
- Suizidprävention ist eine gesellschaftliche Aufgabe (um nachhaltig zu wirken und die Tabuisierung suizidalen Verhaltens zu brechen)
- Suizidprävention ist auf verschiedenen Ebenen nötig (ein generelles suizidpräventives Klima soll bewirkt und Forschung und praktisches Handeln stimuliert werden, sinnvolle regional angepasste Strukturen sind zu schaffen)
- Suizidprävention muss die Angehörigen miteinbeziehen (die Hilfe benötigen, jedoch zu selten erfahren).

Die Erfahrungen aus der Arbeit der oben genannten Bündnisse gegen Depression gehen in die Programmarbeit ein. Auf der entsprechenden Homepage können weitere Informationen gefunden und Broschüren sowie Faltblätter heruntergeladen werden.

©DGBS und DGPPN 2012

7 Versorgung und Versorgungssystem

7.1 Die Bedeutung der Analyse von Versorgungssituation und Versorgungskonzepten

Um die Versorgung von Menschen mit Bipolaren Störungen optimal zu gestalten, sollten folgende Grundsätze des Herangehens beachtet werden: Der Patient soll im Zentrum der Bemühungen um seine Versorgung stehen. Die Betreuung soll im Trialog (Patient – Angehörige – Behandler) gestaltet werden. Da dies essentiell, jedoch noch nicht in allen Bereichen ausreichend gut umgesetzt wird, wurde diesem Thema ein eigenständiges Kapitel der Leitlinie gewidmet (Kapitel Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe). Und: die Versorgung soll patienten- statt institutionszentriert gestaltet werden.

Die vorliegende Leitlinie enthält aktuelle evidenzbasierte Statements und Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Diese müssen im Versorgungssystem umgesetzt werden, welches gewachsene und erprobte Strukturen besitzt und finanziellen Rahmenbedingungen unterliegt, welche die strukturelle inklusive personelle Ausstattung mitbestimmen. Daher ist ein wichtiges Ziel des Kapitels Versorgung, den Rahmen zu beschreiben, in dem die Umsetzung der Statements und Empfehlungen gut möglich ist bzw. der gewünscht wäre. Zugleich soll der IST-Zustand des Versorgungssystems beschrieben und durch den Vergleich mit dem SOLL-Zustand auf Defizite bzw. Inkongruenzen hingewiesen werden.

Die psychiatrische Versorgung befindet sich in ständiger Entwicklung. Trotzdem erachten wir es als sinnvoll, explizite Beispiele für geschaffene Versorgungsstrukturen zu benennen. Zusätzlich werden Sie auf der Homepage der S3-Leitlinie (www.leitlinie-bipolar.de) für jedes Bundesland Verweise auf Homepages z. B. von Verbänden und staatlichen Einrichtungen finden, die wiederum regelmäßigen Updates unterliegen.

Während die Kapitel zur Diagnostik und Therapie explizit auf Patienten mit bipolar affektiven Störungen fokussiert sind, wurde im Kapitel Versorgung auch Evidenz zu anderen psychiatrischen Erkrankungen gesichtet, wenn diese für unsere Fragestellungen relevant war und/oder wenn für die Versorgung von Patienten mit bipolar affektiven Störungen keine Evidenz vorlag. Als aktuellste Evidenzgrundlage wurde hierbei zusätzlich die 2009 veröffentlichte NICE Guideline Schizophrenie gesichtet. Neben einer systematischen Literaturrecherche wurde für das vorliegende Kapitel eine weitreichende Handsuche zugelassen, da relevante Evidenz zum Thema Versorgung nicht nur in einschlägigen (internationalen) Literaturdatenbanken zu finden ist.

Die aktuell unmittelbar vor der Veröffentlichung stehende S3-Leitlinie der DGPPN zu psychosozialen Therapien bei schweren psychischen Störungen (zu denen ja auch die Bipolaren Störungen gehören) wird Stellungnahmen zu einigen in unserem Kapitel dargestellten Versorgungsmodulen für die Gruppe von Menschen mit schweren psychischen Störungen beinhalten. Ein konkreter Verweis auf sich kongruente oder abweichende Details war uns leider noch nicht möglich, dies wird in der jeweils aktuellen Online-Version unserer Leitlinie nach Veröffentlichung der Leitlinie zu psychosozialen Therapien erfolgen. Wir waren jedoch als Gast zum Konsensusprozess eingeladen, so dass wir die Diskussionen verfolgen konnten.

Der Fokus der hier vorliegenden Leitlinie liegt auf der Versorgungssituation der Patienten in Deutschland. Effektive und effiziente Interventionen aus anderen Ländern könnten jedoch wertvolle Impulse für die hiesige Versorgung bieten, daher stellen wir eine Analyse wesentlicher Interventionen dar und diskutieren die Möglichkeit, diese ins deutsche Versorgungssystem zu integrieren bzw. diese im deutschen Versorgungssystem zu ermöglichen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Versorgungssysteme zum Teil erheblich verschieden von unserem sind, so dass u.U. Kontrollbedingungen wie eine „Versorgung wie üblich“ bereits nicht mehr mit der

©DGBS und DGPPN 2012

hiesigen Versorgung vergleichbar sind und daher auch Unterschiede zu dann in Studien vergleichend untersuchten neuen bzw. innovativen Versorgungsansätzen im hiesigen System anders ausfallen könnten. Zum Beispiel sind in Großbritannien bevölkerungsnahe, gemeindepsychiatrische Versorgungsansätze bereits weitgehend flächendeckend umgesetzt, so dass der Effekt von darüber hinausgehenden Interventionen eventuell kleiner ist als er im hiesigen System sein könnte.

Das Kapitel Versorgung beginnt mit der Ableitung der Voraussetzungen für eine optimale Versorgung der Patienten und für die Umsetzung der Empfehlungen der Leitlinie (SOLL) (7.2). Anschließend wird der aktuelle Zustand des deutschen Versorgungssystems (IST) dargestellt (7.3). Dann werden Perspektiven der Versorgung und deren Umsetzung in Deutschland (7.4) sowie Ansätze zur Annäherung von SOLL und IST in der Versorgung der Patienten (7.5) diskutiert.

Für relevante Aspekte zur Versorgung spezifischer Patientengruppen in speziellen Situationen verweisen wir hier auf das entsprechende Subkapitel (5.5) und auf das Kapitel Suizidalität (6).

Da in die Versorgung bipolarer Patienten verschiedene Akteure (Berufs- und Fachgruppen, Patienten, Angehörige) involviert sind, hoffen wir, dass das vorliegende Kapitel eine Grundlage für eine weiterführende konstruktive Diskussion bietet.

7.2 Voraussetzungen für eine optimale Versorgung der Patienten und für die Umsetzung der Empfehlungen der Leitlinie (SOLL)

Der Krankheitsverlauf bipolar affektiver Störungen ist interindividuell höchst unterschiedlich (Marneros and Brieger 2002). Ein Teil der Betroffenen zeigt längerfristig keine oder nur geringe Beeinträchtigungen des sozialen Funktionsniveaus, eine relevante Gruppe erleidet dagegen aber dauerhafte Beeinträchtigungen (auch im Sinne der „Behinderung“ gemäß dem deutschen Sozialrecht). Internationale Studien zur Versorgung chronisch psychisch kranker Menschen beziehen sich zumeist auf solche prognostisch ungünstigen Verläufe. Dabei wird in Studien zur Versorgung in der Gemeindepsychiatrie häufig das Konzept der „Severe Mental Illness“ (SMI – dt.: „schwere psychische Krankheit“) verwandt, das diagnoseübergreifend von einer Beeinträchtigung/Behinderung der sozialen Funktion (operationalisiert anhand eines Wertes des Global Assessment Functioning (GAF) von unter 50 (Endicott et al. 1976) über mindestens 2 Jahre ausgeht Parabiaghi et al. 2006.

Aktuell wird gesundheitspolitisch diskutiert, welche Verteilung von Ressourcen in unserem Gesundheitssystem stattfindet: Stehen sie den Schwerstkranken und Bedürftigsten zur Verfügung oder findet eine Steuerung dahingehend statt, dass leichtgradiger Erkrankte niederschwelligere Hilfen zur Verfügung haben? Bei begrenzten Ressourcen wird dies zunehmend zu einem ethischen und gesundheitsökonomischen Problem (Melchinger et al. 2006, Rossler 2003).

Wie bereits an verschiedenen Stellen in der Leitlinie dargestellt, stellt der Erhalt bzw. die Wiedererlangung sozialer Teilhabe das wesentliche Ziel der Betroffenen und ihrer Angehörigen im Verlauf der Erkankung dar. Zur Bedeutung der bio-psycho-sozialen Betrachtungsweise im Kontext psychischer Störungen siehe International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF, 2001).

7.2.1 Herleitung der notwendigen Rahmenbedingungen für eine optimale Versorgung und von potentiellen Qualitätsindikatoren

Um die Rahmenbedingungen zu beschreiben, unter denen die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen optimal möglich wäre, wurden im Anhang A4 ausgehend von den Statements und Empfehlungen zu Prävention, Trialog/Wissensvermittlung/Selbsthilfe, Diagnostik, Therapie und Suizidalität notwendige Bedingungen definiert, um eine hohe Versorgungsqualität gewährleisten zu können, und wo sinnvoll potentielle Qualitätsindikatoren abgeleitet.

©DGBS und DGPPN 2012

Zusätzlich wurden daran anschließend Empfehlungen aus der Analyse internationaler Versorgungsansätze und von optimalen Versorgungspfaden integriert. Markiert sind diejenigen Qualitätsindikatoren, welche im Ansatz Leistungsmessgrößen (performance measures) aus dem Projekt „STAndards for BipoLar Excellence“ (STABLE) entsprechen (www.cqaimh.org/stable, Brewster 2008). Dieses Projekt wurde 2005 initiiert, um die Versorgungsqualität bipolarer Patienten durch besseres Erkennen und evidenz-basiertes Management zu verbessern. Das nationale koordinierende Expertenboard für das Projekt umfasste Experten für Bipolare Störungen, Psychiatrie, hausärztliche Versorgung und Verbesserung der Leistungserbringung.
Zusammengefasst werden hier die hergeleiteten Rahmenbedingungen dargelegt, unter denen die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen gut möglich wäre:

- Eine bessere Einbindung von Patienten und Angehörigen in alle Schritte der Diagnostik und Behandlung
- Themenbezogene Fort- und Weiterbildung (z.B. zu Trialog, partizipativer Entscheidungsfindung, EKT, rTMS, Lichttherapie)
- Die Möglichkeit der Schulung in der Anwendung von Fremdbeurteilungsinstrumenten für dimensionale Diagnostik und Verlaufsmonitoring und in der Anwendung von Screeninginstrumenten
- Ein Vergütungssystem, welches die notwendige Zeit für empfohlene diagnostische und therapeutische Maßnahmen berücksichtigt (wie bspw. für ausführliche Anamnese, Einbindung der Patienten und Angehörigen in alle Schritte, detaillierte Beratung und Aufklärung, detaillierte Diagnostik, Verlaufsmonitoring inklusive Beobachtung von Nebenwirkungen, komplexe Betreuung von spezifischen Patientengruppen wie bspw. solchen mit psychiatrischer und/oder somatischer Komorbidität)
- Die zeitnahe Verfügbarkeit von geeigneten Maßnahmen/Therapien (diagnostische Maßnahmen, Monitoring-Maßnahmen, Psychotherapien, nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren, Zusatztherapien)
- Eine Intensivierung der kooperativen Zusammenarbeit von Allgemein- mit Fachärzten und anderen professional an der Behandlung beteiligten Personen sowie vom niedergelassenen mit dem stationären Bereich (u.a. auch für die komplexe Betreuung von spezifischen Patientengruppen wie bspw. solchen mit psychiatrischer und/oder somatischer Komorbidität)
- Die Möglichkeit der Schulung von Patienten und Angehörigen (z. B. für Monitoring der Stimmung, Peer-Beratung)
- Möglichkeiten für Ausstattungsbeihilfen für Patienten (z.B. für elektronisches Monitoring der Stimmung).

Aktuell wurden in Deutschland von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) Qualitätsindikatoren für vier psychiatrische Störungsbilder (nämlich die (unipolare) Depression, die Demenz, die Alkoholabhängigkeit und die Schizophrenie) ausgehend von vorhandenen Leitlinien mit Unterstützung der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) entwickelt (siehe auch Wobrock et al. 2010). Nach Veröffentlichung der hier vorgelegten S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen möchten wir unsere abgeleiteten potentiellen Qualitätsindikatoren auf Übereinstimmungen mit den für die anderen schweren psychischen Erkrankungen entwickelten Indikatoren überprüfen und perspektivisch in einem ähnlichen formalen Entwicklungsprozess weiterentwickeln. Im Rahmen der vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragten Entwicklung eines Qualitätssicherungsverfahrens, welches unter anderem auf Patienten mit schweren und schwersten Verläufen psychischer Erkrankungen fokussiert, sind Vertreter unserer Projektgruppe eingeladen, sich frühzeitig in den Entwicklungsprozess einzubringen und ggf. aktiv zu beteiligen. Ein erster Scoping-Workshop findet im Juli 2012 statt.

©DGBS und DGPPN 2012

7.2.2 Die Rolle der Angehörigen in der Versorgung

Mehr als die Hälfte der psychisch kranken Menschen leben in der Familie. Daher sind die Angehörigen nicht nur ein unverzichtbares sondern das größte, oft aber auch schwächste, Glied in der Versorgungskette. Während die professionelle Seite „von der Krankheit lebt“, müssen die Angehörigen „mit der Krankheit leben“. Viele Angehörige chronisch psychisch kranker Menschen erkranken aufgrund des anhaltenden Dauerstresses langfristig selbst und werden behandlungsbedürftig belastet. Häufig, insbesondere bei wiederholten akuten Manien, führt die bipolare Erkrankung letztlich zum Zerbrechen der Partnerschaft bzw. der familiären Bindung.

Die professionellen Helfer haben die Betroffenen bei der stationären Behandlung über einige Wochen um sich, bei der ambulanten Behandlung vielleicht einige Male im Quartal für Bruchteile einer Stunde. Während professionelle Helfer geregelte Freizeit zur Verfügung haben, sind Angehörige über 24 Stunden pausenlos „im Dienst“, und das in aller Regel über eine sehr lange Zeit. Angehörige haben zudem in der Regel eine starke emotionale Bindung zum Betroffenen, welche professionelle Helfer aus gutem Grund möglichst vermeiden. Und professionelle Helfer haben in aller Regel in der Krise zusätzliche, auch personelle, Hilfen verfügbar, während die Angehörigen meist auf sich allein gestellt sind. In vielen Fällen ist es den Angehörigen nicht möglich, den Erkrankten aufgrund fehlender Krankheitseinsicht gegen seinen Willen in Behandlung zu bringen. Geeignete Hilfen sind oft nicht verfügbar, z.B. am Wochenende, in der Nacht oder an Feiertagen. Niedergelassene Fachärzte bieten oft keine Hausbesuche an.

Die professionellen Helfer geben den psychisch kranken Menschen den Angehörigen nach der stationären Behandlung wieder in der Hoffnung zurück, dass diese Angehörigen angemessen mit dem Betroffenen umgehen, um Rückfälle zu vermeiden. Dazu benötigen diese aber Unterstützung. Die Angehörigen besitzen oftmals bei weitem nicht das Maß an Sachinformation über die Erkrankung wie die professionellen Helfer. Psychoedukation ist aktuell nur für wenige Prozent der Angehörigen verfügbar.

Eine psychische Erkrankung trifft nie nur den Betroffenen allein sondern immer das ganze soziale Umfeld mit. Einbeziehung der Angehörigen in die Behandlung einer Bipolaren Störung sollte immer angestrebt werden. Diese Einbeziehung ist bereits für die Anamnese hilfreich und sinnvoll, da die Darstellung des Betroffenen, insbesondere in der Krise, häufig „gefärbt“ ist, was erfahrungsgemäß auch für den Fachmann nicht immer leicht erkennbar ist. Insbesondere in die Entlassvorbereitung beim bevorstehenden Ende der stationären Behandlung müssen die Angehörigen im notwendigen Umfang mit einbezogen werden. Dies erfolgt bisher nicht überall in ausreichendem Maße.

Die Möglichkeiten zur Unterstützung der Angehörigen werden im Kapitel Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe ausführlich dargestellt.

7.3 Aktueller Zustand des deutschen Versorgungssystems (IST)

Das System der psychiatrischen Versorgung in Deutschland wird aus seiner Entstehungsgeschichte heraus verstehbar: Bis in die 1970er Jahre war es von großen Anstalten (sogenannten Landes- und Bezirkskrankenhäusern) geprägt, die häufig durch ihre Rolle bzw. dort geschehene Ereignisse in der Zeit des Nationalsozialismus belastet waren. Die Psychiatrieenquete des Deutschen Bundestages der 1970er Jahre hat in dieser Hinsicht Missstände aufgezeigt und neue Versorgungsmodelle dargestellt. Im Bericht wurden Ziele formuliert, die bis heute Bestand haben Kunze 2001, wie die Bevorzugung einer ambulanten vor einer stationären Behandlung (so möglich), die Gleichstellung von psychisch Kranken mit somatisch Erkrankten und eine gemeindenahe und regionalisierte psychiatrische Versorgung. In den letzten Jahren wird zunehmend ein personenzentrierter statt institutionsorientierter Ansatz der Hilfen angestrebt, in dem nicht die Einrichtung bestimmt, welcher Patient wie behandelt wird, sondern Bedürfnisse und Bedarfe der Betroffenen und ihre Angehörigen die Leitschnur einer angemessenen Versorgung

©DGBS und DGPPN 2012

sind Kunze 1999 (siehe auch Gesundheitsministerkonferenz der Länder: 2007Arbeitsgruppe Psychiatrie der Obersten Landesgesundheitsbehörden 2007).

In der Bundesrepublik Deutschland sind an der Versorgung von Patienten mit bipolar affektiver Störung Akteure unterschiedlicher Professionen beteiligt. Dies ist Voraussetzung dafür, dass den vielfältigen Versorgungsbedürfnissen entsprochen werden kann, bedingt jedoch, dass eine enge und effiziente Zusammenarbeit angestrebt wird.

7.3.1 Akteure

Maßgebliche Gestalter der Versorgung sind im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung die Patienten selbst, ihre Angehörigen und die Therapeuten bzw. Betreuenden. Letztere umfassen ärztliche und nichtärztliche medizinische und nicht-medizinische Berufsgruppen wie:

- Ärzte der Primärversorgung/Hausärzte
- Ambulant und stationär tätige Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie /Fachärzte für Psychiatrie/ Fachärzte für Nervenheilkunde und Ärzte in entsprechender Weiterbildung
- Ambulant und stationär tätige Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. Fachärzte für Psychotherapeutische Medizin und Ärzte in entsprechender Weiterbildung
- Ambulant und stationär tätige psychologische Psychotherapeuten
- Ambulant und stationär tätige Fachärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie und Ärzte in entsprechender Weiterbildung
- Ärzte anderer Gebietsbezeichnung mit der Zusatzbezeichnung Psychotherapie
- Co-Therapeuten inklusive Sozio-, Ergo- und Musiktherapeuten und Sozialarbeitern
- Gesundheits- und Krankenpfleger.

Selbsthilfe-, Betroffenen- und Angehörigenverbände sind für die Gestaltung des Versorgungssystems wesentliche Partner, wie auch die Kostenträger (Krankenkassen, Rentenversicherungen (gleichzeitig Leistungserbringer), Arbeitsverwaltung, Sozialhilfeträger und andere).

Die Zusammenarbeit der oben genannten Akteure wird teilweise durch Rechtsvorschriften und staatliche Institutionen geregelt.

7.3.2 Settings bzw. Versorgungsebenen

Die Akteure arbeiten in verschiedenen Settings bzw. Versorgungsebenen zusammen. Im Übergang von der institutionszentrierten zur personenzentrierten Versorgung werden die Settings vielfältiger und weniger strukturbezogen:

Im **stationären Bereich** werden Menschen mit bipolar affektiven Störungen überwiegend in Fachkrankenhäusern für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik bzw. in Abteilungen für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik an Allgemeinkrankenhäusern behandelt. Reine psychotherapeutisch-psychosomatische Fachkrankenhäuser und Abteilungen an Allgemeinkrankenhäusern dagegen sind in der Versorgung bipolar affektiver Störung nicht vordergründig.

Bei der Betreuung von Patienten mit Bipolaren Störungen kommt dem stationären Bereich besonders bei der diagnostischen Abklärung, im Rahmen von Manien und schweren Depressionen (u.a. mit Eigen- oder Fremdgefährdung) und bei komplexen therapeutischen und sozialen Herausforderungen Bedeutung zu.

©DGBS und DGPPN 2012

Die **ambulante Versorgung** bipolar affektiver Patienten, findet überwiegend durch Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Fachärzte für Psychiatrie bzw. Fachärzte für Nervenheilkunde statt. Diese Versorgung kann in vertragsärztlichen Praxen oder in Institutsambulanzen an Abteilungen (§118, Abs. 2 SGB V) oder Fachkrankenhäusern (§118, Abs. 1 SGB V) stattfinden. Fachärzte für Psychotherapeutische Medizin bzw. Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie und auch Ärzte anderer Gebietsbezeichnung mit der Zusatzbezeichnung Psychotherapie übernehmen wie auch Psychologische Psychotherapeuten eine wichtige Funktion in einer psychotherapeutischen Behandlung der Erkrankung.
Hausärzte sind in vielen Regionen für die Basisversorgung bipolar affektiver Patienten unverzichtbar: Gerade im ländlichen Raum ist die ambulante psychiatrische Versorgung oft so ausgedünnt, dass eine kontinuierliche Betreuung von bipolar affektiven Patienten durch Fachärzte für Psychiatrie mangels Kapazitäten oder mangels Erreichbarkeit nicht realisierbar ist. Hier hat sich in vielen Regionen eine Kooperation zwischen Hausärzten und Fachärzten für Psychiatrie (sowohl in der Praxis wie auch in Institutsambulanzen) bewährt.
Die Arbeitsweise Psychologischer Psychotherapeuten in der Versorgung bipolar affektiver Störungen hat sich in den letzten Jahren denen der ärztlichen Psychotherapeuten angeglichen. Die entsprechenden Verfahrenswege und Vorschriften des Psychotherapeutengesetztes sind dabei relevant.

Die Struktur und Dichte der stationären und ambulanten Versorgung ist dabei im Stadt-Land- und Bundesland-Vergleich durchaus unterschiedlich. Die Versorgungsdichte ist z.B. in großen Städten und Ballungsgebieten deutlich höher als in sogenannten Flächenländern (Gesundheitsministerkonferenz der Länder 2007: Arbeitsgruppe Psychiatrie der Obersten Landesgesundheitsbehörden 2007)).

Der Anteil der Ärzte und Psychologen und des stationären und ambulanten Sektors an der Versorgungsarbeit psychiatrisch erkrankter Patienten kann durch die folgenden Eckdaten abgeschätzt werden:
Im Jahr 2009 betrug die Gesamtzahl der Betten in psychiatrischen Fachabteilungen 65.478 (davon 5.208 in der Kinder- und Jugendpsychiatrie und 6.481 in der Psychotherapeutischen Medizin). Stationär waren 4.268 Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie, 548 Fachärzte für Psychotherapeutische Medizin und 46 Fachärzte für Nervenheilkunde tätig. Zusätzlich waren 7.766 Psychologen und Psychotherapeuten im Krankenhaus tätig (ohne Nennung der Fachrichtung, in der sie arbeiteten). (Statistisches Bundesamt 2010).
An der vertragsärztlichen Versorgung nahmen 2009 5.493 Nervenärzte/Neurologen/Psychiater, 13.369 psychologische Psychotherapeuten und 5.322 ärztliche Psychotherapeuten teil (KBV 2010: Grunddaten vertragsärztliche Versorgung 2010).
Die Relation der von einem Nervenarzt bzw. Psychotherapeuten zu versorgenden Einwohnerzahl betrug 2009/2010 in Kernstädten 12.864 bzw. 2.577, in verdichteten Regionen 34.947 bzw. 10.139 und in ländlichen Regionen 40.767 bzw. 15.692 (Ärzteatlas 2011, Wissenschaftliches Institut der AOK). Ein Psychiater oder Nervenarzt mit einem Psychotherapie-Arbeitsanteil von bis zu 30% sah im Durchschnitt zwischen 700 und 900 Patienten pro Quartal (siehe z. B. Kassenärztliche Vereinigung Bremen 2011: für zweites Quartal 2011).
Detaillierte Versorgungsdaten für Patienten mit Bipolaren Störungen liegen nicht vor.

Rehabilitation ist die Summe jener aufeinander abgestimmten Maßnahmen, die darauf gerichtet sind, den höchsten individuell erreichbaren Grad geistiger, sozialer, beruflicher und wirtschaftlicher Leistungsfähigkeit körperlich, geistig und/oder seelische behinderter Menschen herzustellen oder wiederherzustellen, damit diese einen angemessenen Platz in der Gemeinschaft finden – so lautet die Definition der Internationalen Arbeitsorganisation (ILO) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Weig et al. 2009). **Psychiatrische Rehabilitation** wird definiert Deister 1996 als Gesamtheit der Leistungen und Maßnahmen, die dem Ziel einer Eingliederung bzw. Wiedereingliederung von Patienten in die Gesellschaft dienen. Wesentliche Bestandteile sind die Bemühungen zur sozialen Rehabilitation und zur Rehabilitation in Arbeit und Beruf. Unter dem

©DGBS und DGPPN 2012

Begriff **Arbeitsrehabilitation** werden Reker 1998 alle systematischen und organisierten Bemühungen um eine Integration und Förderung psychisch Kranker und Behinderter in Beruf, Ausbildung oder Beschäftigung zusammengefasst. Erwerbs- und andere Tätigkeiten sind für Menschen mit bipolar affektiven Störung von hoher Relevanz: Sie haben gesundheitsfördernde und stabilisierende Effekte (Brieger et al. 2006). Deswegen ist es von hoher Bedeutung, Arbeitsplätze über entsprechende Maßnahmen (z. B. Integrationsfachdienste) zeitnah zu erhalten und durch präventive Maßnahmen (z.B. Ergotherapie) Arbeitsplatzverlust vorzubeugen. Der National Comorbidity Survey (Kessler et al. 2006) zeigte, dass bipolar affektive Patienten in den USA 66 Tage pro Jahr arbeitsunfähig waren (im Gegensatz zu 28 Tagen pro Jahr bei unipolar depressiven Patienten). Bei Arbeitslosigkeit oder im Zuge der beruflichen Neuorientierung oder auch zum Erhalt oder dem Wiedererwerb der Arbeitsfähigkeit sind Maßnahmen der beruflichen Rehabilitation von hoher Relevanz. In der **beruflichen Rehabilitation** findet sich in Einrichtungen vom Typ der RPK (Rehabilitation für psychisch Kranke) ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten mit bipolar affektiven Störungen. Hier ist von einer Zahl von etwa 20 Prozent der Teilnehmer auszugehen (Brieger et al. 2006). Störungsspezifische Betreuungsangebote für Menschen mit bipolar affektiven Störungen sind in diesem Bereich kaum zu finden. Neben den RPKs tragen andere Einrichtungstypen wesentlich zur beruflichen Rehabilitation psychisch Kranker und Behinderter bei. Hier sind vor allem Berufsbildungswerke, Berufsförderungswerke, Berufliche Trainingszentren, Einrichtungen der ambulanten Arbeitstherapie, begleitende Hilfen (einschließlich Integrationsfachdienste), Integrationsfirmen, Zuverdienstprojekte und auch Werkstätten für behinderte Menschen zu nennen Albrecht and Bramesfeld 2004. Das Paradigma des „*Supported Employment*“ bzw. dessen manualisierte Interventionsform „*Individual Placement and Support*“ Becker and Drake 1994 wurde in den USA entwickelt. Es stellt die Platzierung am alten oder neuen Arbeitsplatz in den Mittelpunkt. Zielgruppe sind Personen, die noch nicht ins Arbeitsleben integriert waren oder nicht mehr an ihren alten Arbeitsplatz zurückkehren können sowie Rehabilitanden, die Probleme bei der Rückkehr an den alten Arbeitsplatz haben. Das Vorgehen ist hier durch Vorbereitungstrainings und Leistungserprobungen, das Platzieren am alten oder an einem neuen Arbeitsplatz, dortiges Training und Unterstützung sowie Nachbetreuung mit kontinuierlichem Abbau der Hilfen gekennzeichnet. Dieser Ansatz wurde in seiner Wirksamkeit in einer Vielzahl von Untersuchungen bezüglich der Wiedereingliederungsquote belegt Burns et al. 2007. Aus internationalen, diagnoseübergreifenden Studien gibt es Hinweise, dass Supported Employment klassischen RPK-Maßnahmen überlegen ist, wobei dieser Effekt möglicherweise in Deutschland aufgrund sozial- und arbeitsrechtlicher Voraussetzungen geringer ausgeprägt ist als in englischsprachigen Ländern oder der Schweiz Burns et al. 2007.

Insgesamt muss hier für Deutschland konstatiert werden, dass das aktuelle Angebot von insgesamt weniger als 1000 RPK-Plätzen unbedingt ausgebaut werden sollte.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Versorgung1 Für Menschen mit Bipolaren Störungen ist der Erhalt bzw. die Schaffung von Arbeitsplätzen von hoher Relevanz, da berufliche Tätigkeit gesundheitsfördernd wirkt. Deswegen sollten Maßnahmen der beruflichen Rehabilitation und Integration ausgebaut und angeboten werden. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass Supported Employment besonders erfolgreich ist.	**KKP**

Für den Bereich der „klassischen“ **medizinischen Rehabilitation** (im Sinne der Rentenversicherung) spielen bipolar affektive Störungen eine untergeordnete Rolle. Solche spezifischen rehabilitativen Behandlungsangebote für Menschen mit bipolar affektiven Störungen sind sowohl stationär wie auch ambulant kaum zu finden. Sinnvoll ist, dass gemeindenah und bedarfsorientiert spezifische rehabilitative Angebote wie z.B. Psychoedukation und Maßnahmen der Teilhabe (z.B. Tages- und Begegnungsstätten, ambulant betreutes Wohnen, ambulante

©DGBS und DGPPN 2012

Ergotherapie) in diesem Bereich unter Berücksichtigung der spezifischen Bedarfe von bipolar affektiven Patienten vorgehalten werden.

So genannte **komplementäre Einrichtungen der Gemeindepsychiatrie**, d. h. ambulant betreutes Wohnen, Tagesstätten, Begegnungsstätten, Patientenclubs, teilweise auch sozialpsychiatrische Dienste, betreuen in nicht unerheblichem Maße Menschen mit bipolar affektiven Störungen, ohne dass ihre genaue Zahl bekannt wäre. Hier verweisen wir auf die Leitlinien-Homepage www.leitlinie-bipolar.de. Störungsspezifische Betreuungsangebote für bipolar affektive Störungen sind in diesem Bereich kaum zu finden.

An immer mehr Orten entstehen jedoch **ambulante Gruppen mit dem Ziel der Psychoedukation zu bipolar affektiven Störungen**. Diese sind häufig an Institutsambulanzen von Fach- von Allgemeinkrankenhäusern angebunden. Teilweise finden sie auch in Arztpraxen statt oder in Einrichtungen der Gemeindepsychiatrie. An dieser Stelle verweisen wir auf die entsprechenden Subkapitel des Therapiekapitels, welche sich der Rolle der Psychoedukation widmen.

Der **öffentliche Gesundheitsdienst** ist in allen Bundesländern außer in Bayern und Baden-Württemberg für die sozialpsychiatrischen Dienste zuständig. Vielerorts übernimmt der sozialpsychiatrische Dienst auch Krisenfunktion, ggf. auch Funktionen bei Einweisungen gemäß den Unterbringungsgesetzen (hier verweisen wir auf die Leitlinien-Homepage www.leitlinie-bipolar.de und das Kapitel Suizidalität, 6). Der öffentliche Gesundheitsdienst ist Ländersache und variiert deswegen von Bundesland zu Bundesland erheblich.

Krisendienste, die 24 Stunden am Tag unabhängig von Krankenhäusern ihren Dienst versorgen, sind bislang nur in wenigen Regionen realisiert.

Der Bereich der **Selbsthilfe** hat in den letzten Jahren gerade im Bereich der bipolar affektiven Störungen enorm an Bedeutung gewonnen. In vielen Regionen bestehen diagnosespezifische Selbsthilfegruppen für bipolar affektive Störungen. Sie werden von der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen zentral erfasst und im Internet publik gemacht (www.dgbs.de). Oft gibt es hier Kooperationen zwischen den Selbsthilfegruppen und entsprechenden anderen Akteuren im Gesundheitswesen. An dieser Stelle verweisen wir auf das Kapitel Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe.

Auch **Gruppen für Angehörige von bipolar affektiv erkrankten Menschen** sind in immer mehr Regionen am Entstehen. Hier besteht aber noch kein flächendeckendes Netzwerk. An dieser Stelle verweisen wir ebenfalls auf das Kapitel Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Versorgung2 Gemeindenahe und bedarfsorientierte ambulante Angebote mit dem Ziel der Rehabilitation und Integration wie z.B. Informations- und Beratungsangebote, Ergotherapie, Sozialpsychiatrische Dienste, Tages- und Begegnungsstätten, ambulant betreutes Wohnen oder auch Angebote der Selbsthilfe sind unter Berücksichtigung des spezifischen Bedarfs von bipolar affektiven Patienten weiter auszubauen.	**KKP**

7.3.3 Schnittstellen in der Versorgung

Schnittstellen sind ein grundlegendes Problem der psychiatrischen Versorgung. Steuerung und Koordination sind sowohl auf der Ebene des (Gesundheits-)Systems wie auch auf der Ebene des Einzelfalls von großer Bedeutung.

©DGBS und DGPPN 2012

Relevante Schnittstellen im Versorgungsverlauf sind u.a. der Übergang von einem stationären Aufenthalt in eine ambulante Weiterbetreuung, die gemeinsame Betreuung eines Patienten durch mehrere Therapeuten und Co-Therapeuten sowie der Übergang von einer rehabilitativen Maßnahme im ersten Arbeitsmarkt.

In Deutschland ist die Zersplitterung der Finanzierung des psychiatrischen Versorgungssystems ein grundlegendes Problem. Angebote der stationären und ambulanten sowie teilstationären medizinischen Versorgung werden von der gesetzlichen bzw. privaten Krankenversicherung bezahlt (überwiegend gemäß SGB V). Aspekte der beruflichen Rehabilitation sowie der sozialen Teilhabe dagegen sind Leistungen der Sozialhilfe (SGB XII). Aspekte der beruflichen und medizinischen Rehabilitation fallen häufig oder überwiegend in den Zuständigkeitsbereich der Rentenversicherung oder Arbeitsverwaltung. Eine **Koordination** und Abstimmung entsprechender Leistungsanbieter - auch und gerade mit den Nutzern - wird allerorts gefordert. Durch gemeindepsychiatrische Verbünde (GPV) bestehen in mehreren Regionen Konzepte dafür. Es gibt hier aber Schwierigkeiten in der konkreten Umsetzung. Störungsspezifische Angebote (z.B. für Menschen mit bipolar affektiven Störungen) stehen dabei im Hintergrund.

Durch die Zersplitterung ist die Überwindung von Schnittstellen häufig problematisch. Unzureichende Information über Versorgungsangebote, mangelnde Abstimmung, missverständliche Kommunikation und längere Wartezeiten führen an diesen Punkten zu Schwierigkeiten in der Versorgung und damit oft zu einer Verschlechterung des individuellen Befindens der Betroffenen. Wartezeiten finden sich im Bereich der niedergelassenen Ärzte, aber auch im Bereich bestimmter Rehabilitationseinrichtungen, teilweise auch bei Institutsambulanzen und Kliniken. Bei psychologischen und ärztlichen Psychotherapeuten sind sie flächendeckend die Regel. Ob Sorgen vor Überschreitungen der von den Kostenträgern zugestandenen Leistungsvolumina dazu führen, dass Patienten Leistungen vorenthalten oder diese später ausgeführt werden, ist bislang wenig systematisch untersucht worden, Befragungen weisen allerdings in diese Richtung (Strech et al. 2008; Strech et al. 2009).

7.4 Perspektiven der Versorgung und deren Umsetzung in Deutschland

Im Folgenden werden Versorgungsansätze diskutiert, die bislang in der Regelversorgung in Deutschland noch nicht flächendeckend realisiert sind, die aber im Kontext von bipolar affektiven Störungen von Relevanz erscheinen.

7.4.1 Umschriebene Versorgungsmodule

7.4.1.1 Genesungsbegleiter/Peer-Berater

Siehe Subkapitel 3.6.3 im Kapitel Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe. Das Statement dort lautet, dass Peer-Beratung erprobt und auf beiden Seiten (Patient und Peer) evaluiert werden sollte.

7.4.1.2 Soziotherapie/Sozialtherapie

In der psychiatrischen Versorgung wird grundsätzlich multidisziplinär und multiprofessionell gearbeitet Ovretveit 2001. Dies umfasst neben ärztlichem, pflegerischem und psychologischem Handeln auch so genannte Zusatztherapien wie Ergo-, Kunst-, Musik-, Körper- und Bewegungstherapie. Zentral für die Gemeindepsychiatrie ist die Sozialtherapie. Sozialtherapie stellt neben der biologischen Therapie (medikamentös und nicht-medikamentös) und der Psychotherapie die dritte Säule der Behandlung dar. Sie stellt eine Unterstützung und Handlungsanleitung für chronisch psychisch kranke Menschen zur Überwindung krankheitsspezifischer Defizite und daraus entstehender Beeinträchtigung im sozialen Umfeld dar. Darüber hinaus übernimmt sie Funktionen der Sozialberatung und des Case Managements. Sie soll den Patienten die Inanspruchnahme ärztlicher und ärztlich verordneter Leistungen

©DGBS und DGPPN 2012

ermöglichen und dem Patienten durch Motivierungsarbeit und strukturierte Trainingsmaßnahmen helfen, psychosoziale Defizite abzubauen. Patienten sollen in die Lage versetzt werden, die erforderlichen Leistungen zu akzeptieren und selbständig in Anspruch zu nehmen. Sie bietet koordinierende und begleitende Unterstützung und Handlungsanleitung für schwer psychisch Kranke auf der Grundlage von definierten Therapiezielen. Dabei kann es sich auch um Teilziele handeln, die schrittweise erreicht werden sollen. Ein Ziel soziotherapeutischer Behandlung ist die Sicherung von Compliance bzw. Adhärenz. (Gemäß der Definition des gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen aus dem Jahr 2004). Sie ist häufig Teilangebot komplexer ambulanter Leistungen (Betreutes Wohnen, Sozialpsychiatrische Dienste, Tagesstätten, Institutsambulanzen u.a.).

Eine spezielle Form stellt Soziotherapie nach § 37a SGB V dar. Leider ist es aufgrund komplizierter Ausführungsvorschriften nach der Gesetzeseinführung 2005 nicht gelungen, dieses Angebot flächendeckend zu implementieren, die entsprechenden Hoffnungen wurden nicht erfüllt. Unter strengen Vorgaben können Angehörige folgender Berufsgruppen solche Soziotherapie erbringen: Diplom-SozialarbeiterInnen/-SozialpädagogInnen, Fachkrankenschwester/-pfleger für Psychiatrie.

7.4.1.3 Care und Case Management sowie andere gemeindepsychiatrische Konzepte

Case Management kann in erster Linie als Strategie verstanden werden, den Kontakt zu Personen mit schweren psychiatrischen Erkrankungen aufrecht zu erhalten und die von verschiedenen Institutionen angebotenen Dienste wirksam zuzuteilen und zu koordinieren. Ein Case Manager ist autonom verantwortlich für eine bestimmte Anzahl von Patienten. Case Manager bieten eine individuelle, bedarfsgerechte Unterstützung an und halten Sicht auf die Interessen und die Versorgung der betreuten Personen. Die Erreichbarkeit von Serviceleistungen und damit verbunden die Aufrechterhaltung von Behandlungskontinuität sind weitere Kernprinzipien des Case Management. Ziel ist die Förderung von Unabhängigkeit im Alltag der Betroffenen. Je nach Betreuungsschlüssel kann die Intensität von Case Management unterschieden werden (Intensives Case Management (ICM) mit einem Betreuungsschlüssel von maximal 15 Patienten pro Case Manager). Case Management bedeutet somit bedarfsgerecht im Einzelfall die nötige Unterstützung, Behandlung, Begleitung, Förderung und Versorgung von Menschen angemessen zu bewerkstelligen. Hierbei sind Fallmanagement (Optimierung der Hilfe im konkreten Fall) als auch Systemmanagement (Optimierung der Versorgung im Zuständigkeitsbereich) möglich. Solche Ansätze der Steuerung werden teilweise auch als „Managed Care“ bezeichnet, wobei dafür keine allgemein akzeptierte Definition vorliegt. Ein „Netzwerk Case-Management Schweiz“ hat z.B. Care Management folgendermaßen definiert: “Care Management (Versorgungsmanagement) soll die Kooperation zwischen den Akteuren der Gesundheits-, Sozial- und Versicherungsinstitutionen verbindlich und dauerhaft strukturieren, um insbesondere bei komplexen gesundheitlichen Problemen, sektoren – und disziplinübergreifend Versorgungsabläufe zu steuern bzw. zu rationalisieren. Dabei geht es um die Vermeidung von Unter-, Über-, und Fehlversorgung. Care Management hat die Optimierung der Versorgung im jeweiligen Bereich zum Ziel.“ (http://www.netzwerk-cm.ch/index.php?id=129; Zugriff am 8.9.2010).

In Deutschland gibt es kaum Daten über die Verbreitung von Case Management in der psychiatrischen Versorgung. Die PRoMPT Studie Gensichen et al. 2005 zeigte, dass Case Management durch Arzthelferinnen (telefonisches Monitoring) in deutschen Hausarztpraxen positive Effekte bei 600 Patienten mit Depression hatte. Mit Case Management fand sich nach 12 Monaten eine signifikant stärkere Verringerung von Symptomschwere, eine positivere Bewertung der Behandlung und eine Verbesserung der Medikamentencompliance.

Für bipolar affektive Patienten zeigten zwei RCTs, dass Case Management als Teil eines integrativen Behandlungskonzepts positive Effekte auf den weiteren Behandlungsverlauf der bipolar affektiven Störung hatte.

©DGBS und DGPPN 2012

Unverzichtbar ist, dass Care/Case Management partnerschaftlich mit Betroffenen durchgeführt wird. Ziele von Care/Case Management dürfen keine primären wirtschaftlichen sein, was beim Care Management jedoch häufig der Fall ist. Es geht dann in Konzepte des „Managed Care“ über, das in der Regel ein Management der Gesundheitsversorgung durch den Kostenträger ist und nach Einschätzung vieler Psychiater in den USA, wo dies umfassend realisiert wurde, zu einer systematischen Verschlechterung der Versorgung geführt hat (vgl. z.B. Appelbaum 2003).

Aus anderen europäischen Ländern und Nordamerika sind darüber hinaus spezifische gemeindepsychiatrische Hilfen wie **Community Mental Health Teams (CMHT), Assertive Community Treatment** (ACT) und **Home Treatment** (HT) bekannt.

Assertive Community Treatment ist ein teambasierter Ansatz, der darauf abzielt, kranke Menschen in Kontakt mit den gemeindepsychiatrischen Diensten zu halten, Klinikeinweisungen zu reduzieren und das Behandlungsergebnis zu verbessern.
Unter Home Treatment wird die wohnfeldnahe psychiatrische Akutbehandlung als multiprofessionelles Behandlungskonzept und Alternative zur herkömmlichen stationären Krankenhausbehandlung verstanden. Dabei steht ein multiprofessionelles Team (Mobiles Krisenteam) im Zentrum des Angebotes, das in der Lage ist, den akutpsychiatrisch behandlungsbedürftigen Patienten in seiner gewohnten Umgebung im Rahmen eines mit ihm vereinbarten Behandlungsplanes zu betreuen. Das familiäre bzw. soziale Umfeld wird in die Behandlung eng mit einbezogen (Definition nach http://www.bkh-guenzburg.de/psychiatrie/home_treatment.htm, Zugriff 14.9.2010).

Die Wirksamkeit solcher Interventionen für die gemeindepsychiatrische Versorgung bei schwereren psychischen Erkrankungen ist belegt, ihre Realisierung im deutschen Gesundheitssystem ist aber bislang nicht flächendeckend gelungen (Becker 2010).

Noch darüber hinausgehend führte eine zusätzliche 6 mal 2stündige Fortbildung der Community Mental Health Teams zur besseren Rezidivprophylaxe in einer cluster-randomisierten kontrollierten Interventionsstudie im britischen Gesundheitssystem zu geringeren Rezidivraten und einem über die Zeit besseren psychosozialen Funktionsniveau bei den von ihnen betreuten Patienten mit Bipolaren Störungen im Vergleich zu den von Teams betreuten bipolaren Patienten, die nicht zusätzlich geschult worden waren. Da es sich um eine Machbarkeitsstudie handelte, waren die Fallzahlen mit 50 vs. 40 Patienten relativ gering, was fehlende Signifikanzen der Unterschiede zum Teil erklären könnte. (Lobban et al. 2010).

Insgesamt zeigt die Evidenz, dass besonders aufsuchende, teambasierte gemeindepsychiatrische Behandlungen effektiv sind. Eine modellhafte Intervention im Sinne des Assertive Community Treatment wurde in Deutschland in Hamburg realisiert, im Rahmen eines RCT mit schizophrenen Patienten wurde ein besserer 1-Jahres-Verlauf berichtet (Lambert et al. 2010a). Modellhafte Umsetzungen von Home Treatment gibt es in Deutschland unter anderem in Günzburg/Ulm und Frankfurt/Main („Bamberger Hof“), ohne dass hier weiter gehende empirische Berichte bekannt wären.

Aus Studien zu schweren psychischen Erkrankungen gibt es Hinweise, dass klassisches („einfaches“) Case Management stärker strukturierten Interventionen wie z.B. Assertive Community Treatment (ACT) mit Case Management-Anteilen unterlegen ist (Rosen et al. 2007). Die Weiterentwicklung des deutschen psychiatrischen Versorgungssystems in Richtung verbindlichem Case Management (z.B. im Sinne des Assertive Community Treatment) unter Ermöglichung der Akutbehandlung zuhause (Home Treatment) ist wünschenswert und könnte auch die Versorgungsqualität von schwerer erkrankten Patienten mit bipolar affektiven Störungen verbessern.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Versorgung3 Für Patienten mit Bipolaren Störungen sollten Ansätze des Case Management ausgebaut und dann angeboten werden. Dabei kommt dem Aspekt der Verbindlichkeit und der bedarfsweise nachgehenden Hilfegewährung besondere Bedeutung zu. Insbesondere die Vorgehensweise des Assertive Community Treatment (aufsuchende, teambasierte, gemeindenahe Versorgung) ist besonders zu empfehlen. Die Versorgung von Patienten mit Bipolaren Störungen in akuten Phasen durch Kriseninterventions- und Home Treatment Teams sollte außerdem angestrebt werden. Entsprechende Angebote sollten ausgebaut werden.	**KKP**

7.4.1.4 Einsatz aktueller, insbesondere elektronischer Kommunikations- und Interaktionsmedien als Hilfe für den Patienten und bei dessen Betreuung

Das Internet und andere "neue Medien" werden von Menschen mit psychischen Erkrankungen in vielfältiger Weise genutzt Powell and Clarke 2006. In Übersichten wurden Möglichkeiten und Fallstricke der Nutzung des Internets für Menschen mit psychischen Erkrankungen für den deutschsprachigen Raum ausführlich dargestellt Bauer and Kordy 2008. Allerdings sind im Internet angebotene gesundheitsbezogene Informationen kaum überblickbar und oft von zweifelhafter Qualität Eysenbach et al. 2002. Insbesondere muss auf die Gefahr hingewiesen werden, die von sogenannten „Suizidforen“ ausgehen können. Siehe hierzu auch http://www.uke.de/extern/tzs/online-text/suizidforen.pdf sowie Untersuchungen des Jugendschutz.net: http://www.jugendschutz.net/selbstgefaehrdung/suizid/index.html).

Die Medien werden passiv (als Informationsquelle) und aktiv (Teilnahme in krankheitsbezogenen Foren, Chats und E-Mail-Gruppen) genutzt. Die aktive Nutzung kann entweder als Austausch von Menschen mit psychischer Erkrankung untereinander, oder aber auch unter Beteiligung von professionellen Helfern geschehen. Beispiel für ersteres ist das Bipolar-Forum der DGBS e.V. (www.bipolar-forum.de). Beispiel für letzteren Fall ist die Chat-Betreuung von Menschen mit psychischer Erkrankung nach einem stationären Aufenthalt (Golkaramnay et al. 2007, Haug et al. 2008. Haug et al. 2007).

Im Folgenden wird auf die Evidenz in Bezug für die Internetnutzung von Menschen mit bipolaren Erkrankungen Bezug genommen.

Passive Nutzung: Bei der Analyse von 80 englischsprachigen Internetseiten zu bipolaren Erkrankungen wurde eine gute Inhaltsqualität gefunden Morel et al. 2008a, Morel et al. 2008b. Dies steht im Gegensatz zur generell schlechten Qualität von im Internet angebotener gesundheitsbezogener Information Eysenbach et al. 2002. Für deutschsprachige Seiten liegt keine entsprechende Evidenz vor. Siehe Subkapitel Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe für evidenzbasierte Patienteninformation.

Aktive Nutzung: Während Online-Foren für Depression weit verbreitet sind, ist dieses Angebot für Menschen mit bipolarer affektiver Erkrankung wesentlich spärlicher verfügbar. In einer jüngeren Arbeit Schielein et al. 2008 wurden im deutschsprachigen Raum lediglich zwei solcher Foren gefunden. Eine Analyse von 1200 Einträgen in diesen Foren erbrachte das Ergebnis, dass die Forumsteilnehmer hauptsächlich die Themen soziale Unterstützung, Krankheitssymptome sowie medikamentöse Therapie diskutierten. Die Autoren schlussfolgern, dass ein Netzwerk der Online-Selbsthilfe eine wichtige Ergänzung zu professionellen Angeboten darstellen könnte. Auch wäre eine engere Vernetzung verschiedener professioneller Unterstützungsangebote mit Angeboten virtueller und nicht virtueller Selbsthilfe wünschenswert. Einschränkend ist allerdings zu sagen, dass die Effektivität von Internet-Selbsthilfe-Foren für Menschen mit bipolarer Erkrankung und ggf. deren Angehörige bislang nicht belegt ist.

©DGBS und DGPPN 2012

Über andere aktive Nutzungsformen des Internets und anderer „neuer Medien“ für Menschen mit bipolarer Erkrankung ist keine Evidenz vorhanden.

7.4.2 Weiterführende Versorgungsansätze

7.4.2.1 Disease Management

Disease Management ist ein systematischer, sektorenübergreifender und populationsbezogener Ansatz zur Förderung einer kontinuierlichen, evidenzbasierten Versorgung von Patienten mit chronischen Erkrankungen über alle Krankheitsstadien und Aspekte der Versorgung hinweg. Der Prozess schließt die kontinuierliche Evaluation medizinischer, ökonomischer und psychosozialer Parameter sowie eine darauf beruhende kontinuierliche Verbesserung des Versorgungsprozesses auf allen Ebenen ein (Lauterbach 2000). Für den Bereich bipolar affektiver Störungen spielen Disease Management Programme bislang keine Rolle.

7.4.2.2 Psychiatrische Institutsambulanzen

Aufgabe psychiatrischer Institutsambulanzen ist die Versorgung von Patienten, die wegen Art, Schwere oder Dauer ihrer Erkrankung auf die multiprofessionelle ambulante Behandlung am psychiatrischen Krankenhaus angewiesen sind. Dies ist im § 118 Abs. 1 SGB V für Psychiatrische Fachkrankenhäuser und im § 118 Abs. 2 SGB V für Psychiatrische Abteilungen an Allgemeinkrankenhäusern und Universitätsklinika gesetzlich geregelt. Psychiatrische Institutsambulanzen sind ein wichtiger Baustein einer verbindlichen und multiprofessionellen Betreuung schwer psychisch erkrankter Menschen – einschließlich bipolar affektiv erkrankter Personen Kinzel et al. 2006.

7.4.2.3 Modelle zur Integrierten Versorgung

Versorgungskonzepte, die sich an der Integrierten Versorgung gemäß § 140a SGB V orientieren, haben in der Psychiatrie wachsende Beachtung gefunden. Ziel ist, Sektorgrenzen zu überwinden und durch eine Versorgung aus einer Hand oder mit guter Abstimmung an den Schnittstellen die Versorgungsqualität zu verbessern.

Ermutigende Ergebnisse aus einem solchen Projekt berichtet das „Hamburger Modell“ (Lambert et al. 2010b), bei dem in der integrierten Versorgung von Psychosekranken im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf auch bipolare Patienten behandelt werden. Dort wird eine komplexe Versorgungsstruktur geboten, die im Arbeitsbereich Psychosen des UKE geschaffen wurde. Diese umfasst eine Psychosespezialambulanz, eine Krisentagesklinik für junge Erwachsene, ein Assertive Community Treatment (ACT) Team, eine Psychosenspezialstation und eine Tagesklinik der Klinik für Erwachsenenpsychiatrie sowie Kooperationen mit niedergelassenen Fachärzten. Die Finanzierung erfolgt durch verschiedene Krankenkassen.

Kritisch wird diskutiert, dass „Selektivverträge“ mit einzelnen Versicherten abgeschlossen werden, was aber einer flächendeckenden und einheitlichen Versorgung entgegen steht und dass hier unter Umständen unangebrachte kommerzielle Interessen hinter solchen Konzepten stehen (vgl. z.B. Stellungnahme der DGPPN vom 14.10.2010: Schneider et al. 2010). Qualitätssicherung, Steuerung und Planung sind gerade deswegen von großer Bedeutung.

Zum Zeitpunkt der Abfassung der Leitlinie ist nicht absehbar, wie sich der Bereich der integrierten Versorgung weiterentwickeln wird.

©DGBS und DGPPN 2012

7.4.2.4 Weitere besondere Organisations- und Vergütungssysteme (MVZ, regionales Psychiatriebudget, neues Entgeltsystem)

Ein **Medizinisches Versorgungszentrum** (MVZ) ist eine vom deutschen Gesetzgeber mit dem GKV-Modernisierungsgesetz 2004 eingeführte Einrichtung zur ambulanten Krankenversorgung. Die Rechtsgrundlage bildet § 95 SGB V. Hierbei handelt es sich um eine spezielle Organisationsform der vertragsärztlichen Versorgung, die sicherlich die psychiatrische Versorgung berührt, ohne dass hier bisher grundsätzlich spezifische Auswirkungen auf Menschen mit bipolar affektiven Erkrankungen zu erkennen wären.

Ähnlich ist das **regionale Psychiatriebudget** zu bewerten (Roick et al. 2005): Die sektorübergreifende Versorgung jenseits der Unterscheidung zwischen ambulant, teilstationär und stationär ist grundsätzlich zu begrüßen. Die spezifischen Auswirkungen für Menschen mit bipolar affektiven Störungen wurden bislang nicht untersucht.

Das **neue Entgeltsystem** für die psychiatrischen und psychosomatischen Krankenhäuser (§ 17d KHG), das seit 2010 vorbereitet und dessen schrittweise Realisierung bis 2014 geplant ist, könnte zu weitgehenden Veränderungen der psychiatrischen Versorgung führen. Durch ein pauschaliertes Entgeltsystem für die Psychiatrie auf Basis von Tagespauschalen sollen unter anderem Schweregrad, Hilfebedarf und Komorbidität in der Vergütung berücksichtigt werden (vgl. z.B. Wolfersdorf and Hauth 2010). Welche Auswirkungen dies auf die Versorgung von Menschen mit bipolar affektiven Störungen haben wird, ist momentan nicht absehbar.

Empfehlung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Versorgung4 Sektorübergreifende Versorgungs- und Finanzierungsmodelle, die die strikte Trennung in ambulant, teilstationär und stationär überwinden, sollten für Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen und somit auch für einen Teil der bipolar affektiven Patienten in Deutschland weiter entwickelt werden.	**KKP**

7.5 Ansätze zur Annäherung von SOLL und IST in der Versorgung der Patienten

7.5.1 Notwendige Rahmenbedingungen

Wie bereits dargelegt, können folgende notwendige Rahmenbedingungen aus den Statements und Empfehlungen aus den Kapiteln Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe, Diagnostik, Therapie und Suizidalität abgeleitet werden, unter denen die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen gut möglich wäre:

- Eine bessere Einbindung von Patienten und Angehörigen in alle Schritte der Diagnostik und Behandlung
- Themenbezogene Fort- und Weiterbildung (z.B. zu Trialog, partizipativer Entscheidungsfindung, EKT, rTMS, Lichttherapie)
- Die Möglichkeit der Schulung in der Anwendung von Fremdbeurteilungsinstrumenten für dimensionale Diagnostik und Verlaufsmonitoring und in der Anwendung von Screeninginstrumenten
- Ein Vergütungssystem, welches die notwendige Zeit für empfohlene diagnostische und therapeutische Maßnahmen berücksichtigt (wie bspw. für ausführliche Anamnese, Einbindung der Patienten und Angehörigen in alle Schritte, detaillierte Beratung und Aufklärung, detaillierte Diagnostik, Verlaufsmonitoring inklusive Beobachtung von Nebenwirkungen, komplexe Betreuung von spezifischen Patientengruppen wie bspw. solchen mit psychiatrischer und/oder somatischer Komorbidität)

©DGBS und DGPPN 2012

- Die zeitnahe Verfügbarkeit von geeigneten Maßnahmen/Therapien (diagnostische Maßnahmen, Monitoring-Maßnahmen, Psychotherapien, nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren, Zusatztherapien)
- Eine Intensivierung der kooperativen Zusammenarbeit von Allgemein- mit Fachärzten und anderen professional an der Behandlung beteiligten Personen sowie vom niedergelassenen mit dem stationären Bereich (u.a. auch für die komplexe Betreuung von spezifischen Patientengruppen wie bspw. solchen mit psychiatrischer und/oder somatischer Komorbidität)
- Die Möglichkeit der Schulung von Patienten und Angehörigen (z. B. für Monitoring der Stimmung, Peer-Beratung)
- Möglichkeiten für Ausstattungsbeihilfen für Patienten (z.B. für elektronisches Monitoring der Stimmung).

Aus den Statements/Empfehlungen der Analyse des deutschen Versorgungssystems und verschiedener Versorgungsansätze lassen sich folgende zusätzlich notwendige Rahmenbedingungen ableiten:

- Ausbau und Angebot von Maßnahmen der beruflichen Rehabilitation und Integration, insbesondere Supported Employment
- Weiterer Ausbau gemeindenaher und bedarfsorientierter ambulanter Angebote mit dem Ziel der Rehabilitation und Integration (wie z.B. Informations- und Beratungsangebote, Ergotherapie, Sozialpsychiatrische Dienste, Tages- und Begegnungsstätten, ambulant betreutes Wohnen oder auch Angebote der Selbsthilfe) unter Berücksichtigung des spezifischen Bedarfs von bipolar affektiven Patienten
- Ausbau und Angebot von Ansätzen des Case Management, insbesondere Vorgehensweise des Assertive Community Treatment (aufsuchende, teambasierte, gemeindenahe Versorgung)
- Ausbau von Angeboten für die Versorgung in akuten Phasen durch Kriseninterventions- und Home Treatment Teams
- Weiterentwicklung sektorübergreifender Versorgungs- und Finanzierungsmodelle, die die strikte Trennung in ambulant, teilstationär und stationär überwinden, für Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen und somit auch für einen Teil der bipolar affektiven Patienten.

In einer umfassenden Metaanalyse zur Qualität institutioneller Hilfen für Menschen mit chronischen psychischen Erkrankungen Taylor et al. 2009 wurden folgende **Faktoren** isoliert, **die eine „gute Versorgung“** gewährleisten:

- Gemeindenähe
- Flexibilität der Hilfen
- geringe „Dichte“ für Nutzer, größtmögliche Privatsphäre
- spezifische, evidenzgeprüfte Interventionen (z.B. Psychotherapie oder Supported Employment) als Teil der Standardversorgung
- Vermeidung von Zwang und Gewalt
- Angemessene Ausbildung der Mitarbeiter einschließlich des Angebots der Supervision und des Erlernens von Maßnahmen der Deeskalation
- Einbeziehung der Nutzer bei Entscheidungen
- Gewährleistung positiver therapeutischer Beziehungen sowie
- das Umsetzen klinischer Leitlinien.

Versorgungsstudien, die randomisiert und kontrolliert durchgeführt werden und dabei die **spezifische Versorgung bipolar affektiver Störungen** im Fokus haben, sind rar. Außerdem sind sie von den Bedingungen des jeweiligen Gesundheitssystems bestimmt, in dem sie durchgeführt wurden. Zwei US-amerikanische RCTs, das Collaborative Care for Bipolar Disorders Programm (Bauer et al. 2006a; Bauer et al. 2006b) und eine Studie aus Washington State (Simon et al. 2006) stellten eine Interventionsgruppe einer Gruppe mit Standardbehandlung gegenüber. Die Studie

©DGBS und DGPPN 2012

von Bauer et al. 2006a untersuchte 306 Patienten über drei Jahre, die Untersuchung von Simon et al. 441 Patienten über zwei Jahre. Jeweils gelang es, in der Interventionsgruppe manische Episoden zu reduzieren. In der Untersuchung von Simon et al. 2006 waren dies 5,5 Wochen in zwei Jahren, in der Untersuchung von Bauer et al. 6,2 Wochen in drei Jahren. Interessanterweise nutzten beide Studien vergleichbare Interventionen für die Interventionsgruppe: Jeweils waren Psychoedukation, Supervision der Behandler und ein verbindliches Behandlungskonzept mit Terminmanagement und telefonischen Kontakten, teilweise auch nachgehenden Hausbesuchen, zentral.

Dahinter steht letztlich die Erkenntnis, dass wohl drei Aspekte für die Versorgung von Menschen mit bipolar affektiven Störungen relevant sind und gestärkt werden müssen:

1. Ärztliche Therapie: eine an Leitlinien orientierte Therapie (insbesondere medikamentös), die einfach verfügbar ist und zuverlässig im Alltag umgesetzt wird.
2. Kontinuität und Koordination: Hier sind Konzepte von Case-/Care-Management und ein hohes Maß an Verbindlichkeit erforderlich.
3. Psychoedukation und Empowerment: stärken die Selbstverantwortung und Autonomie der Betroffenen.

Es gibt Hinweise, dass, wenn diese drei Aspekte gemeinschaftlich realisiert werden, dies das Versorgungssystem für bipolar affektive Patienten verbessert und damit auch den Verlauf bipolar affektiver Störungen (weniger manische Episoden). Ob hier einzelne Versorgungselemente oder ihr Zusammenspiel wirksam sind, ist nicht untersucht.

Statement	Empfehlungsgrad
Versorgung5 Ein strukturiertes Vorgehen bestehend aus leitlinienorientierter ärztlicher (medikamentöser) Therapie, verbindlicher und kontinuierlicher Behandlung inklusive Telefonkontakten und Krisenmanagement wie auch Angeboten der Psychoedukation und des Empowerment (d. h. Stärkung der eigenen Fähigkeiten) für Betroffene reduziert die Dauer manischer Episoden.	**Statement**

Aus den Ergebnissen der Studien von Simon et al. (Simon et al. 2006) und von Bauer et al. (Bauer et al. 2006a; Bauer et al. 2006b) ist angesichts der aktuellen Versorgungssituation nachfolgendes zu empfehlen:

Statement	Empfehlungsgrad
Versorgung6 Für eine qualitativ gute Versorgung von Menschen mit bipolar affektiven Störungen ist zu fordern: - Zeitnaher Zugang zu entsprechender qualifizierter störungsspezifischer psychiatrischer Behandlung, Psychoedukation und psychotherapeutischer Behandlung - Verfügbarkeit verbindlicher und bei Bedarf nachgehender Hilfen - Verfügbarkeit von Kriseninterventionsbehandlungsplätzen (stationär ggf. teilstationär) - Zugang und Verfügbarkeit zu rehabilitativen Angeboten mit störungsspezifischen Schwerpunkten, wenn Bedarf besteht - Verfügbarkeit und Zugang zu störungsspezifischen Selbsthilfegruppen. Dabei muss das Versorgungssystem von einer Grundhaltung des Respekts und des trialogisch-partnerschaftlichen Umgangs zwischen Behandlern, Angehörigen und Betroffenen geprägt sein.	**Statement**

©DGBS und DGPPN 2012

7.5.2 Funktionen der am Betreuungsprozess beteiligten Partner

Gerade für die Langzeitbetreuung von Patienten mit einer so komplexen Erkrankung wie der bipolaren affektiven Störung soll **Case Management** bedarfsentsprechend im Einzelfall die nötige Unterstützung, Behandlung, Begleitung, Förderung und Versorgung von Menschen angemessen bewerkstelligen. Bei bipolar affektiven Störungen stellt sich für die Betroffenen die Frage, wer Care- bzw. Casemanager ist, falls es eines solchen bedarf. Der Hausarzt ist hier in der Regel nicht geeignet, da die Dauerbehandlung bipolar affektiver Störungen auf Grund der Komplexität eher in die Domäne des Facharztes fällt. Letzterer wird die Funktion des Care- bzw. Casemanagers übernehmen können, wenn im Zuge einer sozial- bzw. gemeindepsychiatrischen Struktur gearbeitet wird. Dies kann beispielsweise in einem sozialpsychiatrischen Dienst der Fall sein oder in einer psychiatrischen Institutsambulanz. Auch entsprechende Schwerpunktpraxen vermögen dies umzusetzen. **Koordinative Funktionen** haben oft auch gesetzliche Betreuer, wobei deren Funktionen und Aufgaben in medizinischer Hinsicht wenig untersucht sind und somit schwer zu beurteilen sind. Wesentliches Gewicht kommt hier natürlich dem Betroffenen und ggf. seinen Angehörigen zu. Ein modernes Behandlungskonzept bipolar affektiver Störung zielt auf **Partizipation**. Es hat die Perspektive, den Betroffenen zum Experten seiner eigenen Krankheit zu machen.

Grundsätzlich ist bei Konsultation eines Kollegen/weiteren Versorgenden die Zustimmung des Patienten erforderlich, wenn nicht Anhalt für Eigen- oder Fremdgefährdung bzw. andere Situationen mit Gefahr im Verzug vorliegen.

Im Folgenden sind die Eckpunkte des Versorgungspfads skizziert:

Schnittstelle Hausarzt - niedergelassener Kollege

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Versorgung7 Hausärzte und andere Behandler sollten bei Verdacht auf das Vorliegen einer bipolaren Erkrankung einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie/für Nervenheilkunde hinzuziehen.	**KKP**

Diese Empfehlung ergänzt Empfehlung D108 aus dem Kapitel Diagnostik, in welcher das Hinzuziehen eines Facharztes für Psychiatrie und Psychotherapie/für Nervenheilkunde bei positivem Screening (mittels eines Screeninginstruments) zur Diagnosesicherung empfohlen wird.

Schnittstelle niedergelassener Kollege – Klinik

Statement	Empfehlungsgrad
Versorgung8 Eine Einweisung in eine psychiatrische Klinik oder Abteilung sollte erfolgen: • Bei drohender Eigen- oder Fremdgefährdung • Wenn die Symptomatik und das daraus resultierende Verhalten sich derart verschlechtern, dass eine ambulante Behandlung als nicht ausreichend angesehen wird • Bei den Therapieerfolg massiv behindernden Lebensumständen.	**Statement**

Akute Eigen- oder Fremdgefährdung
Eine akute Eigengefährdung liegt vor, wenn der Patient aufgrund seiner psychischen Erkrankung sein Leben oder seine Gesundheit in erheblichem Maße gefährdet. Akute Fremdgefährdung liegt vor, wenn der Patient aufgrund seiner psychischen Erkrankung die öffentliche Sicherheit und Ordnung in erheblichem Maße gefährdet.

©DGBS und DGPPN 2012

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Versorgung9 Bei akuter Eigen- oder Fremdgefährdung muss eine Einweisung in eine psychiatrische Klinik oder Abteilung erfolgen.	**KKP**

Diese Empfehlung ergänzt Empfehlung Suizidalität4 aus dem Kapitel Suizidalität, in welcher Faktoren aufgelistet sind, bei denen eine stationäre Einweisung für suizidale Patienten erwogen werden muss.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
Versorgung10 Unter Berücksichtigung der rechtlichen Bestimmungen ist auch eine Einweisung ohne die Zustimmung des Patienten zu erwägen.	**KKP**

Dies ergänzt eine Aussage aus dem vorgenannten Kapitel, in der darauf hingewiesen wird, dass bei Suizidgefahr und fehlender Behandlungsbereitschaft die Krankenhauseinweisung gegen den Willen des Patienten erwogen werden muss.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Versorgung11 Der Behandler muss gemeinsam mit dem Patienten, und bei Zustimmung des Patienten auch mit dessen Angehörigen, verfügbare Behandlungsangebote besprechen und es sollte gemeinsam entschieden werden, welche davon genutzt werden sollen. Der Behandler bzw. das Behandlungsteam sollten koordinierend tätig werden und bei Bedarf Rückmeldung über den Verlauf einholen.	**KKP**

Diese Empfehlung ergänzt Empfehlungen aus den Kapitel Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe sowie Therapie, in denen die Einbindung von Patienten und Angehörigen sowie die umfassende Beratung dieser zu Behandlungsangeboten thematisiert werden.

7.5.3 Ausblick Versorgungs- und Behandlungspfade als ein Grundbaustein für strukturierte und integrierte Versorgungsmodelle

Die Statements und Empfehlungen der vorliegenden S3-Leitlinie sollen in daraus abgeleitete **Versorgungs- bzw. Behandlungspfade** münden. Hierzu sind die Leitlinienentwickler aktuell u.a. im Austausch mit dem Team „Vernetzte Versorgung“ (Profs. Wulf Rössler und Anke Bramesfeld) des Projekts Innovations-Inkubator Lüneburg, die sich explizit nur der Entwicklung solcher Pfade für die Versorgung von Patienten mit Bipolaren Störungen befassen (http://www.leuphana.de/inkubator/inkubator/teilmassnahmen/kompetenztandems/vernetzte-versorgung-i.html).

Gerade an den Schnittstellen der Versorgung können über Versorgungs- und Behandlungspfade und darauf aufbauende Versorgungsmodelle ein Netzwerk Professioneller schaffen, welches eine bessere Kommunikation ermöglicht. So werden verlässliche Kooperationsbeziehungen geschaffen, die sich auf einheitliche Leitlinien und (Qualitäts-)Indikatoren beziehen. Gerade auch im Hinblick bezogen auf spezifische Patientengruppen bzw. spezielle Situationen können solche funktionierenden Beziehungen die Versorgung der Patienten wesentlich verbessern. Forderungen nach weiteren Versorgungsverbesserungen (wie z.B. aufsuchenden Angebote) sind bei einer effizienten Versorgung leichter begründbar.

©DGBS und DGPPN 2012

Die Entwicklungsgruppe dieser Leitlinie wird abgeleitete Versorgungs- und Behandlungspfade im nächsten Update vorstellen.

7.5.4 Bedeutung anderer Akteure und Systempartner in der Versorgung bei der Umsetzung von Leitlinienempfehlungen und denkbare Bündnisse

Über die unmittelbar beteiligten bzw. betroffenen Patientinnen und Patienten sowie den an der Behandlung Mitwirkenden, kann die Leitlinie bzw. deren Anwendung auch weitere Gruppen und Organisationen betreffen. Dies kann sowohl die mehr oder weniger direkte Mitwirkung in Bezug auf die Umsetzbarkeit der Leitlinienempfehlungen, als auch die Berücksichtigung möglicher Auswirkungen bei der Anwendung der Leitlinien bedeuten.

Für die Träger der Finanzierung der Versorgung, in erster Linie die gesetzliche und private Krankenversicherung, jedoch ggf. auch andere Sozialversicherungs- oder Sozialleistungsträger (z. B. Sozialhilfe) sowie Länder und Kommunen, sind mögliche Auswirkungen auf die Versorgungskosten naturgemäß von Bedeutung. Ein generelles Interesse an einer guten Versorgungsqualität, wie sie durch die vorliegende Leitlinie ermöglicht und gefördert wird, sollte hier jedoch ebenfalls vorausgesetzt werden. Eine Problematik ergibt sich möglicherweise dadurch, dass es durch die Umsetzung von Leitlinienempfehlungen zu Akzentverschiebungen betreffend des Versorgungsbedarfs gegenüber der gegenwärtigen Versorgungspraxis kommen kann. Besonders in solchen Fällen ist eine Kooperation bzw. Verständigung unterschiedlicher Beteiligter sinnvoll und im Sinne der Umsetzbarkeit von Versorgungsverbesserungen auch zu fordern.

Einen weiteren wichtigen Aspekt stellt eine vorübergehende, aber insbesondere eine dauerhafte, Arbeitsunfähigkeit (bzw. Verminderung der Erwerbsfähigkeit bis hin zur Berentung) als Erkrankungsfolge dar. Diese hat, neben dem Betroffenen und Angehörigen selbst, sowohl für verschiedene Sozialleistungsträger als auch für Unternehmen bzw. Arbeitgeber und darüber hinaus für das Gemeinwesen Folgen. In der jüngeren Vergangenheit sind die psychischen Erkrankungen hier zunehmend in den Fokus gerückt, da ihre Bedeutung im Vergleich zu den traditionell in diesem Feld als besonders bedeutend wahrgenommenen Muskel-Skelett-Erkrankungen zugenommen hat. Über die Thematisierung der individuellen, einzelwirtschaftlichen und gesellschaftlichen Folgekosten der Arbeitsunfähigkeit wird die Diskussion hier auch in Bezug auf die arbeitsbedingten Gesundheitsrisiken für das Auftreten bzw. den Einfluss auf den Verlauf psychischer Erkrankungen geführt. Dabei stehen zwar bipolare Erkrankungen in der Regel nicht im Vordergrund der Diskussion. Eine analoge Betrachtungsweise zu anderen psychischen Erkrankungen erscheint aber durchaus sinnvoll. Hier kann, vor allem im Rahmen der (Sekundär- bzw. Tertiär-)Prävention sowohl von Unternehmensseite als auch seitens weiterer Beteiligter (Verbände sowohl der Arbeitgeber- als auch der Arbeitnehmerseite, Rentenversicherungen) mit Interesse gerechnet werden.

Schließlich ist die weitere Öffentlichkeit sowohl im Alltagsleben, als auch in Form der Medien und politischer Entscheidungsgremien generell zu bedenken. Psychische Erkrankungen nehmen in der Sozialgesetzgebung, insbesondere auch im Recht der Gesetzlichen Krankenversicherung (SGB V), in gewissem Maße eine Sonderstellung ein, da die Berücksichtigung der Belange psychisch Kranker ausdrücklich gefordert wird. Demzufolge kann hier generell auch gefragt werden, was unternommen wird, um dieser gesetzlichen Verpflichtung nachzukommen.

Zwar richtet sich die Leitlinie naturgemäß zunächst an unmittelbar Betroffene und an Fachkreise. Gerade im Hinblick auf psychische Erkrankungen ist jedoch generell zunächst von einem besonderen Interesse der Öffentlichkeit auszugehen. Diese kann, wie die noch immer anzutreffende Stigmatisierung psychisch Erkrankter zeigt, hemmenden Einfluss auf eine adäquate Wahrnehmung ausüben. Diese besondere Aufmerksamkeit bedeutet jedoch auch zugleich eine Chance, Verständnis und Unterstützung zu wecken. Eine ganz besonders augenscheinliche Rolle spielt hier die Suizidalität bzw. in der Wahrnehmung der Öffentlichkeit zumeist der vollendete und

©DGBS und DGPPN 2012

bekannt werdende Suizid. In den letzten Jahren hat sich die Wahrnehmung hier, zumindest teilweise, verändert. Die bekannt werdenden Selbsttötungen werden heute zunehmend als fatale Erkrankungsfolgen wahrgenommen. Der Bezug zur vorliegenden Leitlinie ist hier offenkundig allenfalls indirekt. Dennoch kann in diesem Zusammenhang generell erhofft werden, dass die dokumentierten Bemühungen aller unmittelbar Beteiligter in gemeinsamer Anstrengung zu einer Versorgungsverbesserung zu kommen, breitere Unterstützung finden kann.

©DGBS und DGPPN 2012

8 Gesundheitsökonomie

8.1 Grundlagen

Der Zweck der in der vorliegenden Leitlinie gegebenen Empfehlungen ist es, die aus der Sicht der Patienten, der Angehörigen, der Therapeuten und weiterer an der Betreuung Beteiligten **bestmögliche Versorgung** zu realisieren. Die dabei unvermeidlich entstehenden Aufwendungen und Kosten müssen von den am Behandlungsprozess Beteiligten (den Kranken- und anderen Sozialversicherungs- und Sozialleistungsträgern, der öffentlichen Hand oder anderen Dritten) aufgebracht bzw. getragen werden. Die Behandlungsprozesse und deren Ergebnisse in Zusammenhang mit den, nicht notwendigerweise in Geldbeträgen auszudrückenden, Aufwendungen und Kosten zu betrachten, ist Aufgabe der Gesundheitsökonomie, als Teil der Gesundheitswissenschaften und als Teildisziplin der Ökonomie. Letztere geht in der Regel von der Annahme aus, dass die zur Verfügung stehenden Mittel grundsätzlich immer knapp sind und nicht alle Bedürfnisse befriedigt werden können. Hierdurch kann sich ein **Zielkonflikt** ergeben, wenn die bestmögliche Versorgung in Bezug auf die Mittel, die zu ihrer Realisierung notwendig sind, im Hinblick auf andere Verwendungsmöglichkeiten kritisch befragt wird.

8.2 Finanzierungsfragen

Andauernde Diskussionen in verschiedenen Bereichen des Gesundheitssystems bzw. der Gesundheitspolitik und darüber hinaus in der weiteren politischen- und Medienöffentlichkeit vermitteln häufig den Eindruck, die Finanzierbarkeit dieses Systems sei akut gefährdet, es sei bereits heute oder werde in mehr oder minder naher Zukunft "unbezahlbar" werden. Dies hat in den vergangenen Jahren zu einer Reihe von Maßnahmen mit dem Ziel der Kostenreduktion bzw. der Verminderung des Kostenanstieges geführt. Ob hierbei die Qualität der Versorgung gelitten hat oder ob Effizienzgewinne ermöglicht wurden, d. h. eine Reduktion der Kosten ohne Verschlechterung oder sogar bei gleichzeitiger Verbesserung der Qualität, ist insgesamt umstritten.

Zwar ist die Finanzierung in der Regel grundsätzlich so konzipiert, dass damit die notwendigen Behandlungsleistungen finanziert werden können. Wird jedoch z. B. der Bedarf unterschätzt oder funktionieren die Finanzierungssysteme nicht wie erwartet, kann dies ein erhebliches Problem darstellen. Hinzu kommt, dass die mit den Versuchen zur Kostendämpfung einher gehenden Versuche, die Effizienz in der Gesundheitsversorgung zu steigern (z. B. durch die Einführung von Wettbewerbselementen) an verschiedenen Stellen und in unterschiedlicher Hinsicht zu Verunsicherung und Problemen führen können. Einzelne Versorgungsanbieter könnten versucht sein, eigentlich notwendige Leistungen nicht zu erbringen, um somit ihre wirtschaftlichen Probleme zu mildern. Eine **adäquate Bestimmung des Bedarfes**, der jeweils angemessenen Vorgehensweise und Qualität, zu dem die vorliegende Leitlinie beiträgt, kann dem entgegenwirken.

Die Bestimmung des Bedarfs und der notwendig bei der diesem entsprechenden Behandlung anfallenden Kosten ist auf globaler Ebene außerordentlich schwierig und zudem von politischen Erwägungen und Entscheidungen abhängig. Für einzelne Erkrankungsbereiche, Behandlungsprogramme und Interventionen stehen jedoch ausgearbeitete Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation zur Verfügung. Obwohl diese im Einzelnen bisweilen sehr ausgefeilt und technisch anspruchsvoll sein können, so liegt ihnen jedoch das einfache Prinzip zu Grunde, Kosten und Ergebnisse einer untersuchten Maßnahme (z. B. einer Arzneimitteltherapie oder eines Betreuungsprogramms) in ein Verhältnis zu setzen, bzw. das Verhältnis der der Kosten- und Ergebnisunterschiede alternativer Maßnahmen zu ermitteln.

©DGBS und DGPPN 2012

8.3. Wirksamkeit und Kosten einzelner Behandlungsmaßnahmen

Wird eine bestimmte Behandlung mit einer alternativen Vorgehensweise verglichen, so berücksichtigt die gesundheitsökonomische Betrachtung nicht nur die unterschiedlichen gesundheitlichen Effekte, sondern auch die unterschiedlichen Kosten. Im Ergebnis kann dann die so analysierte Behandlung im Vergleich zur Alternative entweder sowohl hinsichtlich der gesundheitlichen Effekte als überlegen bzw. unterlegen, als auch hinsichtlich der, dann geringeren bzw. höheren, Kosten, bewertet werden. Ein solches Ergebnis ist offenbar unproblematisch, da die ökonomische Analyse hier lediglich die auf der vorliegenden Evidenz und ihrer kritischen Bewertung basierenden Ergebnisse zu den Gesundheitseffekten bestätigt. Möglicherweise problematisch in Bezug auf eine Entscheidungsfindung ist dagegen ein Ergebnis, bei dem bessere gesundheitliche Resultate mit höheren Kosten einhergehen. Dann kann man sich die Frage stellen, ob die höheren Kosten im Vergleich zu den damit "erkauften" gesundheitlichen Ergebnissen gerechtfertigt sind.

Die Frage, ob Versorgungseinschränkungen aufgrund als (zu) hoch bewerteter Kosten vorgenommen werden sollten, bzw. ob Empfehlungen nur für als (hinreichend) "kosteneffektiv" eingestufte Behandlungen abgegeben werden sollen, ist in der Regel sehr schwer zu beantworten. Ethische und rechtliche Probleme, insbesondere im deutschen Gesundheitswesen, sind erheblich, wie gegenwärtige Diskussionen zeigen. Auch erscheint es sehr schwierig, konkrete Grenzen bzw. Schwellenwerte anzugeben bzw. zu begründen, bis zu denen eine Finanzierung einer Behandlung noch akzeptabel scheint. Zudem stellen sich weitere Schwierigkeiten und Herausforderungen eher technischer und methodischer Art. Eine orientierende Recherche nach wissenschaftlichen Publikationen, die gesundheitsökonomische Evaluationen von Behandlungsmaßnahmen bei bipolaren Patienten berichten, zeigte, dass nur für wenige Therapieansätze, Behandlungssituationen und Patientengruppen überhaupt Analysen vorliegen. Zudem berücksichtigten diese nicht die Gegebenheiten des deutschen Gesundheitssystems. In wesentlich höherem Maße als bei klinischen Studien sind gesundheitsökonomische Analysen in der Regel vom Versorgungskontext abhängig, u. a. da sich Preise, Art, Ausmaß und Kosten begleitender Therapien ggf. erheblich unterscheiden.

Aus den genannten Gründen wurden gesundheitsökonomische Aspekte bei der Bewertung von Interventionen in der vorliegenden Leitlinie nicht berücksichtigt. Die Empfehlungen sind von expliziten ökonomischen Bewertungen unberührt.

8.4 Grundsätzliche Hinweise

Wie soeben dargelegt, enthält die vorliegende Leitlinie keine Empfehlungen, bei denen explizite ökonomische Überlegungen z. B. zur Bevorzugung einer bestimmten Vorgehensweise gegenüber anderen Vorgehensweisen geführt hätten. Vielmehr basieren die Empfehlungen auf der vorliegenden Evidenz zur Wirksamkeit bzw. den erwartbaren Effekten und deren Bewertung und auf der Bewertung des Potentials für unerwünschte Wirkungen sowie auf der kritischen Würdigung von z.B. ethischen Aspekten sowie Patienten- und Angehörigenpräferenzen.

Neben der Formulierung von Empfehlungen ist es jedoch ebenso Ziel dieser Leitlinie, deren Umsetzung bzw. eine Verbesserung der Versorgung zu ermöglichen und soweit als möglich zu verwirklichen. In der alltäglichen Praxis können, aus unterschiedlichen Gründen, Hindernisse bei der Umsetzung bestehen. Obwohl diese nicht notwendig (unmittelbar) ökonomisch begründet sein mögen (sondern z. B. durch vorgegebene Strukturen und Abläufe), spielen (betriebs-)wirtschaftliche Vorgaben und Grenzen, z. B. in Krankenhaus und Arztpraxis, jedoch auch bei anderen Versorgungsträgern, zweifellos alltäglich eine erhebliche Rolle. Ohne bewerten zu wollen, ob es sich dabei jeweils in ökonomischer oder anderer Hinsicht um rationale Vorgaben handelt, können sie doch mit dem aus Sicht eines individuellen Falles besten Vorgehen, basierend auf den Leitlinienempfehlungen, in Konflikt geraten. Es erscheint daher sinnvoll, einige **grundsätzliche Hinweise** zu formulieren, wie mit solchen Situationen umgegangen werden kann: (1) Im Rahmen

©DGBS und DGPPN 2012

der Behandlung in einer Einrichtung, z. B. in einer Krankenhausabteilung oder einer Arztpraxis, sollte die Wirtschaftlichkeit generell beachtet werden, indem bei vergleichbaren Maßnahmen ohne Qualitätsverlust die kostengünstigere gewählt wird (soweit eine solche effiziente Vorgehensweise bekannt ist, oder Anstrengungen unternommen werden effiziente Verfahrensweisen zu ermitteln). (2) Generell ist nicht davon auszugehen, dass die unmittelbar für die Anwendung einer Maßnahme (z. B. einer Arzneimittel- oder Psychotherapie, von Schulungs- und Betreuungsangeboten) anfallenden Ausgaben deren tatsächlichen Kosten entsprechen. Das Unterlassen einer Maßnahme oder das Ausweichen auf eine andere, zunächst mit geringeren Aufwendungen verbundene, Maßnahme kann in der Folge höhere Kosten verursachen. Dies sollte bei der Entscheidung im Zweifelsfalle mit berücksichtigt werden, auch wenn die Einschätzung solcher Effekte mit Schwierigkeiten verbunden ist, sowie insbesondere auch die Frage, wann und an welcher Stelle Ausgaben bzw. Kosten jeweils anfallen bzw. vermieden werden, wichtig sein kann. (3) Schließlich ist in der Praxis davon auszugehen, dass je teurer eine Maßnahme ist, umso mehr eine Begründung für deren Notwendigkeit bzw. Angemessenheit im jeweiligen Falle gefordert werden wird. Hier kann die vorliegende Leitlinie insbesondere dazu beitragen, dass eine belastbare und nachvollziehbare Entscheidungsgrundlage angegeben werden kann.

©DGBS und DGPPN 2012

9 Konzept für Verbreitung und Einführung der Leitlinie, Qualitätsmanagement, Gültigkeitsdauer und Überarbeitung

9.1 Disseminierung und Implementierung

Im Rahmen der Entwicklung von Leitlinien erlangt der Implementierungsprozess insofern eine besondere Bedeutung, als die Wirksamkeit einer Leitlinie in hohem Maße von den Maßnahmen der Disseminierung und Implementierung beeinflusst wird (Davis et al. 2007, Grimshaw et al. 2004, Kochevar and Yano 2006, Sachs 2006). In der Literatur wird zwischen Disseminierungs- und Implementierungsstrategien unterschieden:

- Unter Disseminierung von Leitlinien im Gesundheitswesen versteht man die Verbreitung von Leitlinien an die beabsichtigte Zielgruppe durch Maßnahmen, die die Verfügbarkeit, das Verstehen, die Akzeptanz, die Anwendung und die positive Wirkung der Leitlinien unterstützen (Cheater and Closs 1997, Field and Lohr 1992). Disseminierungsstrategien zielen darauf, das Bewusstsein, die Einstellungen, das Wissen und das Verständnis der Anwender im Hinblick auf die Leitlinien zu beeinflussen (Cheater and Closs 1997, Eccles and Grimshaw 1995, Lomas 1994).
- Unter Implementierung von Leitlinien im Gesundheitswesen versteht man den Transfer von Handlungsempfehlungen in individuelles Handeln bzw. Verhalten z. B. von Ärzten, von in anderen Berufen des Gesundheitswesens Tätigen, von Patienten und von Betroffenen“ (Kirchner et al. 2001, Thorsen and Mäkelä 1999).

Im Ergebnis einer systematischen Literaturrecherche zeigte sich, dass aktuell sowohl in Bezug auf die Implementierung von Leitlinien im Allgemeinen als auch bezüglich der Implementierung psychiatrischer Leitlinien im Speziellen eine insuffiziente Evidenz für die Unterstützung spezifischer Implementierungsmethoden besteht und bezüglich der Implementierung psychiatrischer Leitlinien derzeit nur wenige Studien existieren. Trotz der zum Teil widersprüchlichen und auf niedriger methodischer Qualität basierenden Studienlage kann jedoch davon ausgegangen werden, dass der Einsatz multifaktorieller Strategien mit einer höheren Effektivität verbunden ist als die Anwendung von Einzelstrategien. Zudem weisen die Studienergebnisse darauf hin, dass bei der Durchführung bestimmter Maßnahmen eine größere Wahrscheinlichkeit positiver Effekte zu erwarten ist. Unklarheit besteht darüber, welche Maßnahmen unter welchen speziellen Umständen wirksam sind.

Das entwickelte Konzept für die Disseminierung und Implementierung der vorliegenden Leitlinie beinhaltet folgende Elemente:

- Publikation verschiedener Versionen der Leitlinie (Langversion, Kurzversion, Version für Patienten und Angehörige, englische Kurzversion) über verschiedene Medien (Druckversion, Online-Version)
- Präsentation von Leitlinieninhalten bei Kongressen und anderen Veranstaltungen (hier wird ein Folienset erstellt, welches verwendet werden kann)
- Präsentation von Leitlinieninhalten bei Fortbildungs- und Weiterbildungsveranstaltungen sowie in der studentischen Lehre (speziell die Leitlinie betreffend oder integriert in andere Veranstaltungen (hier wird ebenfalls ein Folienset erstellt, welches verwendet werden kann)
- Anwendungen („Apps“) zur Nutzung der Leitlinie auf Mobilplattformen (iPhone/iPad, Android)
- Modulares Online-Lernprogramm (wird über die Leitlinien-Homepage angeboten werden).

©DGBS und DGPPN 2012

9.2 Vergleich der Versorgungssituation vor und nach Disseminierung

Um den aktuellen Versorgungszustand vor Disseminierung (und hoffentlich Implementierung) der Leitlinie abbilden und Verbesserungspotentiale aufdecken zu können, wurde von September 2009 bis Februar 2010 eine Befragung von Mitgliedern der beiden die Leitlinie erarbeitenden Gesellschaften (DGBS e.V. und DGPPN e.V.) durchgeführt. Je nach Erreichbarkeit erfolgte dies mittels Fragebogen in Papierversion oder elektronisch. Die meisten Fragen wurden eigens für die Erhebung konzipiert, zusätzlich wurden validierte Instrumente zur Erhebung der aktuellen Stimmungslage und Einschätzung der Lebensqualität verwandt.

Die Rücklaufquote der DGBS-Kohorte betrug 40 % (490 von 1227 Personen), darunter 334 Patienten. Wesentliche Ergebnisse der Befragung der DGBS-Patienten-Kohorte wurden bereits in einer Publikation dargestellt (Pfennig et al. 2011). Zusammenfassend wurde gefunden, dass die Mehrheit der befragten Patienten regelmäßig im Verlauf von ihrem Arzt betreut wird. Einige Patienten wiesen allerdings auf fehlende adäquate Versorgungsstrukturen hin. Die Zufriedenheit mit und das Gefühl der Einbindung bei der Behandlung wurden von der Mehrheit der Patienten mit gut bewertet. Mindestens ein Viertel der Patienten berichteten jedoch Verbesserungswürdiges. Die Selbstkompetenz im Umgang mit der Erkrankung wird ebenfalls von der Mehrheit der Befragten als gut eingestuft. Die Ergebnisse zur Einschätzung der Lebensqualität zeigen deutliche Verbesserungspotentiale vor allem im Bereich sozialer Beziehungen. Aus den Ergebnissen ging hervor, dass ein hohes Maß an Engagement der Betroffenen erforderlich war, um eine adäquate Versorgung zu organisieren. Die auch noch in dieser Kohorte gefundenen Verbesserungspotentiale sprechen dafür, dass bei „durchschnittlichen“ Patienten wahrscheinlich noch größere Potentiale bestehen.

Es ist geplant, die Befragung in den gleichen Kohorten zwei und vier Jahre nach Veröffentlichung der Leitlinie zu wiederholen, um mögliche Veränderungen abbilden zu können.

9.3 Qualitätsmanagement

Qualitätssicherung bzw. -management ist ein aktiver Prozess der kontinuierlichen Verbesserung der medizinischen Versorgung, in dessen Mittelpunkt der Patient steht. Er beinhaltet auch die Berücksichtigung der Kosten-Nutzen-Balance. Durch die Novellierung des Fünften Sozialgesetzbuchs (SGB V) von 1999 (§§135a bis 140) ist die Verpflichtung zum QM gesetzlich geregelt worden. Die Entwicklung einer evidenz- und konsensbasierten Leitlinie und deren Disseminierung und Implementierung ein wesentlicher Bestandteil der zu schaffenden konkreten Konzepte und Strukturen zur Umsetzung qualitätssichernder und qualitätsverbessernder Maßnahmen (siehe auch PDF12, S.658). Patientenorientierung, -mitwirkung, -information und –beratung sind weitere Grundelemente des einrichtungsinternen QM, welche durch den zentralen Gedanken der vorliegenden Leitlinie gestärkt werden.

Anforderungen an Leitlinien, welche über qualitätssichernde Maßnahmen während der Entwicklung und über den Prozess der Disseminierung und Implementierung so gut wie möglich gewährleistet werden sollten, sind:

- Verfügbarkeit
- Transparenz
- Klarheit und Eindeutigkeit
- Gültigkeit
- Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit
- Einem multidisziplinären Entwicklungsansatz folgend
- Kosten-Nutzen-orientierte Anwendbarkeit
- Flexibilität
- Planmäßige Überprüfung.

(PDF5, S.2154-55)

©DGBS und DGPPN 2012

Die vorliegende Leitlinie wurde, wie bereits im Subkapitel Methodik (siehe Einleitung) beschrieben, nach den für Deutschland entwickelten höchsten Standards der systematischen Leitlinienentwicklung erarbeitet. Von der Vorgaben der Entwicklungsstufe S3 wurden zur Umsetzung der oben genannten Anforderungen an Leitlinien folgende Elemente integriert:

- Klare Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien für berücksichtigte Evidenz
- Formulierung von für die Beurteilung der Evidenz, den Konsensusprozess und die Abbildung der Versorgungserfahrungen von Patienten, Angehörigen und Therapeuten vor und nach Disseminierung (und Implementierung) wesentlichen relevanten Outcomes im Sinne einer Outcome-Analyse
- Aufbereitung der eingeschlossenen Evidenz (Checklisten, Extraktionsbögen, Evaluierungsbögen der Arbeitsgruppen in Anlehnung an GRADE)
- Erarbeitung von Empfehlungsentwürfen in multidisziplinären Arbeitsgruppen mit Beteiligten aus unterschiedlichen Arbeitssettings mit aktiver Beteiligung von Vertretern von Patienten- und Angehörigenverbänden
- Konsensfindung mit Beteiligung der wesentlichen an der Versorgung bipolarer Patienten partizipierenden Institutionen, Verbände und Organisationen inklusive der Patienten- und Angehörigenverbände
- Klare Wiedergabe der im Prozess der Empfehlungsformulierung und –Konzentrierung wesentlichen Diskussionspunkte
- Abbildung von Algorithmen zur Diagnostik (inklusive Differenzialdiagnostik) und Therapie (inklusive der phasenprophylaktischen Behandlung).

Auch die Auseinandersetzung mit vorhandenen und für eine bestmögliche Betreuung der Patienten notwendigen Versorgungsstrukturen ist erfolgt (siehe Kapitel 7). Aus diesem Prozess wurden potentielle Qualitätsindikatoren abgeleitet, die nach Veröffentlichung der Leitlinie auf Übereinstimmungen mit den für die anderen schweren psychischen Erkrankungen entwickelten Indikatoren überprüft und perspektivisch in einem formalen Entwicklungsprozess weiterentwickelt werden sollen, wie dies aktuell für vier andere psychiatrische Störungsbilder umgesetzt wird (siehe Subkapitel 7.2.1). Qualitätsindikatoren spiegeln die Einhaltung bestimmter Zielkriterien im Hinblick auf Strukturen, Prozesse, Ergebnisse, Gerechtigkeit und Effizienz wider, sie machen ein Abgleich von gewollten theoretischen Soll-Größen und praktisch erreichten Ist-Größen möglich.

Eine Stellungnahme der Leitlinienentwickler zur Kosten-Nutzen-Orientierung findet sich im Kapitel Gesundheitsökonomie (8). Um die Aktualität der vorliegenden Leitlinie zu gewährleisten und eine Überprüfung der Empfehlungen vorzunehmen, ist eine Überarbeitung alle vier Jahre angestrebt (siehe 9.4).

9.4 Gültigkeitsdauer und Überarbeitung der Leitlinie

Die vorliegende Langfassung der Leitlinie wurde am 11.05.2012 fertiggestellt. Angestrebt wird eine Überarbeitung alle vier Jahre. Verantwortlich sind hierfür die Vereine DGBS und DGPPN, welche die vorliegende Leitlinie initiiert und finanziert haben.

©DGBS und DGPPN 2012

Conflict of Interest Statements

Die Erklärungen zu potentiellen Interessenkonflikten aller an der Leitlinienentwicklung wesentlich beteiligter Personen inklusive derer der AG-Mitglieder werden auf der Leitlinien-Homepage (www.leitlinie-bipolar.de) zur Einsichtnahme zur Verfügung gestellt.

©DGBS und DGPPN 2012

Anhänge

A1: Klinisch-diagnostische Leitlinien und Forschungskriterien (ICD-10)
A2: Relevante Wirkstoffe, Wirkmechanismen bzw. Rezeptorprofile und potenzielle unerwünschte Wirkungen
A3: Auflistung der ausgeschlossenen Studien und der Ausschlussgründe
A4: Aus den Empfehlungen und Statements der Leitlinie abgeleitete notwendige Rahmenbedingungen für die Versorgung
A5: Suchstrategien der systematischen Literaturrecherchen
A6: Formatvorlagen Checklisten, Extraktionsbögen, Bewertung der Evidenz pro Fragestellung.

©DGBS und DGPPN 2012

Anhang A1: Klinisch-diagnostische Leitlinien und Forschungskriterien (ICD-10)

Manische Episode

Hier werden drei Schweregrade angegeben; bei allen dreien finden sich die gemeinsamen Charakteristika der Störung, nämlich gehobene Stimmung, sowie eine Steigerung in Ausmaß und Geschwindigkeit der körperlichen und psychischen Aktivität.
Diese Kategorie darf nur für eine einzelne Episode verwendet werden. Wenn zuvor oder später affektive depressive, manische oder hypomanische Episoden auftreten, ist eine bipolare affektive Störung (F31) zu diagnostizieren.

Dazugehörige Begriffe:
- Bipolare Störung, einzelne manische Episode
- manische Phase

Manie ohne psychotische Symptome (F30.1)
Die Stimmung ist situationsinadäquat gehoben und kann zwischen sorgloser Heiterkeit und fast unkontrollierbarer Erregung schwanken. Die gehobene Stimmung ist mit vermehrtem Antrieb verbunden und führt zu Überaktivität, Rededrang und vermindertem Schlafbedürfnis. Übliche soziale Hemmungen gehen verloren, die Aufmerksamkeit kann nicht mehr aufrechterhalten werden, stattdessen kommt es zu starker Ablenkbarkeit. Die Selbsteinschätzung ist aufgeblasen, Größenideen oder maßloser Optimismus werden frei geäußert.
Wahrnehmungsstörungen, wie etwa die Einschätzung von Farben als besonders lebhaft und meist schön können vorkommen, ferner eine Beschäftigung mit feinen Einzelheiten von Oberflächenstrukturen oder Geweben und eine subjektive Hyperakusis. Die betreffende Person kann überspannte und undurchführbare Projekte beginnen, leichtsinnig Geld ausgeben oder bei völlig unpassender Gelegenheit aggressiv, verliebt oder schmerzhaft werden. In einigen manischen Episoden ist die Stimmung eher gereizt und misstrauisch als gehoben. Die erste Episode tritt im Allgemeinen zwischen dem 15. und 30.Lebensjahr auf, aber auch in jedem anderen Alter zwischen der späten Kindheit und dem 7. oder 8. Lebensjahrzehnt.

Diagnostische Leitlinien:
Die Episode dauert wenigstens 1 Woche und ist schwer genug, um die berufliche und soziale Funktionsfähigkeit mehr oder weniger vollständig zu unterbrechen. Die gehobene Stimmung ist dabei von vermehrtem Antrieb und mehreren der genannten Symptome, besonders Rededrang, vermindertem Schlafbedürfnis, Größenideen und übertriebenem Optimismus begleitet.

<u>Forschungskriterien:</u>

A. Die Stimmung ist vorwiegend gehoben, expansiv oder gereizt und für den Betroffenen deutlich abnorm. Dieser Stimmungswechsel muss dominieren und mindestens eine Woche anhalten (es sei denn, eine Krankenhauseinweisung wird notwendig).

B. Mindestens drei der folgenden Merkmale müssen vorliegen (vier, wenn die Stimmung nur gereizt ist) und eine schwere Störung der alltäglichen Lebensführung verursachen:
   1. gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit,
   2. gesteigerte Gesprächigkeit (» Rededrang «),
   3. Ideenflucht oder subjektives Gefühl von Gedankenrasen,
   4. Verlust normaler sozialer Hemmungen, was zu einem den Umständen unangemessenen Verhalten führt,
   5. vermindertes Schlafbedürfnis,
   6. überhöhte Selbsteinschätzung oder Größenwahn,
   7. Ablenkbarkeit oder andauernder Wechsel von Aktivitäten und Plänen,

©DGBS und DGPPN 2012

8. tollkühnes oder rücksichtsloses Verhalten, dessen Risiken die Betroffenen nicht erkennen, z. B. Ausgaben von Lokalrunden, törichte Unternehmungen, rücksichtsloses Fahren,
9. gesteigerte Libido oder sexuelle Taktlosigkeit.

C. Fehlen von Halluzinationen oder Wahn; Wahrnehmungsstörungen können aber vorkommen (z. B. subjektive Hyperakusis, Wahrnehmung von Farben als besonders leuchtend etc.)

D. Ausschlussvorbehalt: Die Episode ist nicht auf einen Missbrauch psychotroper Substanzen (F1) oder auf eine organische psychische Störung im Sine des Kapitel F0 zurückzuführen.

Manie mit psychotischen Symptome (F30.2)

Klinisch-diagnostische Leitlinie:

Das klinische Bild entspricht einer schwereren Form einer Manie als in F30.1 beschrieben. Selbstüberschätzung und Größenideen können in Wahn einmünden; aus Reizbarkeit und Misstrauen kann sich ein Verfolgungswahn entwickeln. In schweren Fällen können Größenideen und religiöse Wahnvorstellungen, welche die eigene Identität oder Rolle betreffen, im Vordergrund stehen. Ideenflucht und Rededrang können dazu führen, dass der Betreffende nicht mehr verstanden wird. Ausgeprägte und anhaltende körperliche Aktivität und Erregung können in Aggression und Gewalttätigkeit münden. Eine Vernachlässigung der Nahrungsaufnahme und der persönlichen Hygiene kann zu gefährlicher Dehydratation und Verwahrlosung führen.
Wenn erforderlich, können mit der fünften Stelle Wahngedanken und Halluzinationen genauer als synthym oder parathym (stimmungskongruent oder –inkongruent) bezeichnet werden. Parathym sind auch affektiv neutrale Wahngedanken und Halluzinationen, z. B. ein Beziehungswahn ohne das Thema Schuld oder Anklage, oder Stimmen, die zu dem Patienten von Ereignissen ohne besondere emotionale Bedeutung sprechen.

F30.20 Manie mit parathymen psychotischen Symptomen
F30.21 Manie mit synthymen psychotischen Symptomen

Differentialdiagnose:
Eines der schwierigsten Probleme ist die Abgrenzung dieser Störung von der Schizophrenie; besonders wenn die Entwicklung der Hypomanie übersehen wurde und der Betreffende nur auf dem Höhepunkt der Erkrankung untersucht wird; wenn ausgedehnte Wahnideen; unverständliche Sprache und gewalttätige Erregung die grundlegende Störung des Affekts verdecken. Eine ähnliche diagnostische Schwierigkeit kann bei manischen Patienten unter neuroleptischer Behandlung auftreten, wenn ihre körperliche und seelische Aktivität sich bereits normalisiert hat, Wahnvorstellungen oder Halluzinationen aber noch andauern. Gelegentliche für eine Schizophrenie (F20) typische Halluzinationen oder Wahngedanken können auch als parathym aufgefasst werden. Wenn diese Symptome aber vorherrschen und andauern, ist die Diagnose einer schizoaffektiven Störung (F25) wahrscheinlicher.

Dazugehöriger Begriff:
- Manischer Stupor

Forschungskriterien:
Die Episode erfüllt die Kriterien für eine Manie ohne psychotische Symptome (F30.1) mit Ausnahme des Kriteriums C.
Die Episode erfüllt nicht gleichzeitig die Kriterien für eine Schizophrenie (F20.0-F20.3) oder eine schizomanische Störung (F25.0).
Wahnideen oder Halluzinationen kommen vor, aber andere als die unter F20.0-F20.3 G1.1b, c und d aufgelisteten typisch schizophrenen (d. h., die Wahngedanken sind nicht bizarr oder kulturell

©DGBS und DGPPN 2012

unangemessen, bei den Halluzinationen handelt es sich nicht um Rede in der dritten Person oder kommentierende Stimmen). Am häufigsten sind Größen-, Liebes-, Beziehungs- und Verfolgungswahn.
Ausschlussvorbehalt: Die Episode ist nicht auf einen Missbrauch psychotroper Substanzen (F1) oder auf eine organische psychische Störung im Sinne des Kapitel F0 zurückzuführen.
Mit der **fünften Stelle** können die Halluzinationen oder Wahnideen als synthym oder parathym differenziert werden:

F30.20 Manie mit synthymen psychotischen Symptomen (z. B. Größenwahn oder Stimmen, die dem Betroffenen sagen, er habe übermenschliche Kräfte).

F30.21 Manie mit parathymen psychotischen Symptomen (z. B. Stimmen, die zum Betroffenen von affektiv neutralen Dingen sprechen, ferner Beziehungs- oder Verfolgungswahn)

Hypomanie (F30.0)

Klinisch-diagnostische Leitlinie:

Hypomanie ist eine leichte Ausprägung der Manie (F30.1). Die Störungen der Stimmung und des Verhaltens sind dabei zu anhaltend und auffallend, um als Zyklothymia (F34.0) klassifiziert zu werden. Halluzinationen oder Wahn sind nicht vorhanden. Es findet sich eine anhaltende leicht gehobene Stimmung(wenigstens einige Tage hintereinander), gesteigerter Antrieb und Aktivität und gewöhnlich ein auffallendes Gefühl von Wohlbefinden und körperlicher und seelischer Leistungsfähigkeit. Gesteigerte Geselligkeit, Gesprächigkeit, übermäßige Vertraulichkeit, gesteigerte Libido und verminderte Schlafbedürfnis sind häufig vorhanden, aber nicht in dem Ausmaß, dass sie zu einem Abbruch der Berufstätigkeit oder zu sozialer Ablehnung führen. Reizbarkeit, eingebildetes Auftreten und flegelhaftes Verhalten können anstelle der häufigen euphorischen Geselligkeit auftreten.

Konzentration und Aufmerksamkeit können beeinträchtigt sein, und damit auch die Fähigkeit, sich der Arbeit zu widmen, sich zu entspannen und zu erholen. Dies verhindert nicht das Interesse an ganz neuen Unternehmungen und Aktivitäten oder etwas übertriebene Geldausgaben.

Diagnostische Leitlinien:
Einige der genannten Merkmale gehobener oder veränderter Stimmung bzw. gesteigerter Aktivität sollen zumindest einige tage deutlicher und durchgehender vorhanden sein, als für eine Zyklothymia (F34.0) gefordert. Eine deutliche Beeinträchtigung der Berufstätigkeit oder der sozialen Aktivität ist mit der Diagnose einer Hypomanie vereinbar. Wenn die Störung dieser Funktionen allerdings schwer oder vollständig ist, ist eine Manie (F30.1 oder F30.2) zu diagnostizieren.

Differenzialdiagnose:
Hypomanie umfasst den Bereich der Störungen von Stimmung und Aktivitätsniveau zwischen Zyklothymia (F34.0) und Manie (F30.1 oder F30.2). Die gesteigerte Aktivität, die Ruhelosigkeit und der häufige Gewichtsverlust müssen von ähnlichen Symptomenbei Hyperthyreose und Anorexia nervosa unterschieden werden. Besonders die gegen Ende des mittleren Lebensabschnittes vorkommenden Anfangsstadien einer „agitierten Depression“ können Ähnlichkeit mit der gereizten Form de Hypomanie zeigen. Patienten mit schweren Zwangshandlungen können nachts stundenlang ihre häuslichen Reinigungsrituale vollziehen, ihre Stimmung ist aber der oben beschriebenen meist entgegengesetzt.
Sofern eine kurze hypomanische Phase nur als Einleitung oder Nachwirkung einer manie (F30.1 oder F30.2) auftritt, soll sie nicht getrennt diagnostiziert werden.

©DGBS und DGPPN 2012

Forschungskriterien:
Die Stimmung ist in einem für den Betroffenen deutlich abnormen Ausmaß an mindestens vier aufeinander folgenden Tagen gehoben oder gereizt.
Mindestens drei der folgenden Merkmale müssen vorhanden sein und die persönliche Lebensführung beeinträchtigen:

1. gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit,
2. gesteigerte Gesprächigkeit,
3. Konzentrationsschwierigkeiten oder Ablenkbarkeit,
4. vermindertes Schlafbedürfnis,
5. gesteigerte Libido,
6. übertriebene Einkäufe oder andere Arten von leichtsinnigem oder verantwortungslosem Verhalten,
7. gesteigerte Geselligkeit oder übermäßige Vertraulichkeit.

Die Episode erfüllt nicht die Kriterien für Manie (F30.1, F30.2), bipolare, affektive Störung (F31), depressive Episode (F32), Zyklothymie (F34.0) oder für Anorexia nervosa (F50.0).

Ausschlussvorbehalt: Die Episode ist nicht auf einen Missbrauch psychotroper Substanzen (F1) oder auf eine organische psychische Störung im Sinne des Kapitel F0 zurückzuführen.

Manische Episode, gegenwärtig remittiert (F30.3)

Die Bedingungen für hypomanische oder manische Episode sind in der Anamnese erfüllt, in den letzten Monaten und gegenwärtig bestehen aber keine hypomanischen oder manischen Symptome.

Sonstige manische Episoden (F30.8)

Nicht näherbezeichnete manische Episode (F30.9)

Depressive Episode

Die Kriterien der depressiven Episode nach F32 beziehen sich auf eine depressive Episode ohne anamnestische hypomanische oder manische Episode. Sollte anamnestisch bereits eine hypomanische oder manische Episode bekannt sein, werden auftretende depressive Episoden unter F31.1-F31.5 verschlüsselt und müssen dann das Kriterium G2 nicht erfüllen.

Klinisch-diagnostische Leitlinie:
In den unten beschriebenen typischen leichten (F32.0), mittelgradigen (F32.1) oder schweren (F32.2 und F32.3) Episoden, leidet die betreffende Person unter den typischen Symptomen von:

- gedrückter Stimmung
- Interessenverlust, Freudlosigkeit
- Verminderung des Antriebs, erhöhter Ermüdbarkeit

Die Verminderung der Energie führt zu erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung. Deutliche Müdigkeit tritt oft nach nur kleinen Anstrengungen auf.
Andere häufige Symptome sind:

- verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit (sogar bei leicht depressiven Episoden)
- Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit.

©DGBS und DGPPN 2012

Die gedrückte Stimmung ändert sich von Tag zu Tag wenig, reagiert meist nicht auf die jeweiligen Lebensumstände, kann aber charakteristische Tagesschwankungen ausweisen. Wie bei den manischen Episoden zeigt das klinische Bild beträchtliche individuelle Varianten; ein untypisches Erscheinungsbild ist besonders in der Jugend häufig. In einigen Fällen stehen zeitweilig Angst, Gequältsein und motorische Unruhe mehr im Vordergrund als die Depression. Die Stimmungsänderung kann durch zusätzliche Symptome wie Reizbarkeit, exzessiven Alkoholgenuss, histrionisches Verhalten, Verstärkung früher vorhandener phobischer oder zwanghafter Symptome oder durch hypochondrische Grübeleien verdeckt sein. Für die Diagnose depressiver Episoden aller drei Schweregrade wird gewöhnlich eine Dauer von mind. 2 Wochen verlangt; kürzere Zeiträume können berücksichtigt werden, wenn die Symptome ungewöhnlich schwer oder schnell aufgetreten sind.
Einige der oben genannten Symptome können auffällig sein und ein charakteristisches Bild mit spezieller klinischer Bedeutung ergeben.

Typische Merkmale des somatischen Syndroms sind:

1. Interessenverlust oder Verlust der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten.
2. Mangelnde Fähigkeit, auf eine freundliche Umgebung oder freudige Ereignisse emotional zu reagieren.
3. Frühmorgendliches Erwachen, zwei oder mehr Stunden vor der gewohnten Zeit
4. Morgentief
5. der objektive Befund einer psychomotorischen Hemmung oder Agitiertheit (festgestellt und berichtet von Personen der Umgebung des Kranken)
6. deutlicher Appetitverlust
7. Gewichtsverlust, häufig mehr als 5 Prozent des Körpergewichts im vergangenen Monat
8. deutlicher Libidoverlust

Das somatische Syndrom ist nur dann zu diagnostizieren, wenn wenigstens vier der genannten Symptome eindeutig feststellbar sind.

Die Kategorien leichte (F32.0), mittelgradige (F32.1) und schwere (F32.3) depressive Episode, die unten genauer beschrieben werden, sollen nur für eine einzelne depressive Episode verwendet werden. Weitere depressive Episoden sind einer der Unterformen der rezidivierenden depressiven Störung (F33) zuzuordnen.

Die Schweregradeinteilung soll eine große Zahl der klinischen Bilder abdecken, die in den verschiedenen psychiatrischen Arbeitsbereichen vorkommen. Patienten mit leichten depressiven Episoden sind in der Primärversorgung und in der allgemeinen medizinischen Versorgung häufig. In der stationären Psychiatrie hat man es hauptsächlich mit Patienten mit schweren depressiven Episoden zu tun.
Autoaggressive Handlungen bei affektiven Störungen, meist Vergiftung mit verschiedenen Medikamenten, sind unter X60-84 der ICD-10 zu verschlüsseln. Diese Kategorien erlauben keine Unterscheidung zwischen einem Suizidversuch und einer „parasuizidalen“ Handlung, beide werden unter dem allgemeinen Begriff Selbstschädigung zusammengefasst.
Die Differenzierung zwischen leichter, mittelgradiger und schwerer depressiver Episode beruht auf einer komplexen klinischen Beurteilung, die Anzahl, Art und Schwere der vorliegenden Symptome berücksichtigt.
Das Ausmaß noch möglicher sozialer und beruflicher Aktivitäten im Alltag ist bei der Beurteilung des Schweregrades einer depressiven Episode oft hilfreich. Allerdings beeinflussen häufig individuelle, soziale und kulturelle Einflüsse die Beziehung zwischen dem Schweregrad der Symptome und der sozialen Integration, so dass es unklug wäre, die soziale Integration zu einem unentbehrlichen Kriterium für den Schweregrad zu machen.
Eine Demenz (F00-F03) oder eine Intelligenzminderung (F70-F79) schließen die Diagnose einer behandelbaren depressiven Episode nicht aus. Aber wegen der Kommunikationsprobleme ist es

©DGBS und DGPPN 2012

dabei mehr als sonst erforderlich, die objektiv zu beobachtenden somatischen Symptome wie psychomotorische Hemmung, Appetit- und Gewichtsverlust und Schlafstörungen, zur Diagnose heranzuziehen.

Dazugehörige Begriffe:
Einzelne Episoden von:
- depressiver Reaktion
- Major Depression, ohne psychotische Symptome
- *Majore Depression, ohne psychotisch Symptome*
- psychogener Depression
- reaktiver Depression (F32.0, F32.1, F32.2)

Ausschluss:
- Anpassungsstörungen (F43.2)
- Depressive Episode in Verbindung mit Störungen des Sozialverhaltens (F91, F92.0)
- Rezidivierende depressive Störung (F33)

Forschungskriterien:

G1. Die depressive Episode sollte mindestens 2 Wochen dauern.

G2. In der Anamnese keine manischen oder hypomanischen Symptome, die schwer genug wären, die Kriterien für eine manische oder hypomanische Episode (F30) zu erfüllen.

G3. Ausschlussvorbehalt: Die Episode ist nicht auf einen Missbrauch psychotroper Substanzen (F1) oder auf eine organische psychische Störung im Sinne des Abschnitts F0 zurückzuführen.

Leichte depressive Episode (F32.0)
Klinisch-diagnostische Leitlinie:

Depressive Stimmung (1), Verlust von Interesse oder Freude (2) und Antriebsmangel sowie Ermüdbarkeit (3) sind die typischen Symptome einer Depression. Für die Diagnose sollten mindestens zwei dieser drei und mindestens zwei der übrigen sieben oben für die Kategorie F32 genannten Symptome vorhanden sein. Kein Symptom sollte besonders ausgeprägt sein. Die Mindestdauer für die gesamte Episode beträgt etwa zwei Wochen.
Der Betreffende leidet unter den Symptomen und hat Schwierigkeiten, seine normale Berufstätigkeit und seine sozialen Aktivitäten fortzusetzen, gibt aber die alltäglichen Aktivitäten nicht vollständig auf.

Dazugehöriger Begriff:
Mild-depressive Episode

Mit der fünften Stelle kann das Vorkommen des somatischen Syndroms gekennzeichnet werden:
F32.00 ohne somatisches Syndrom
Die Kriterien für eine leichte depressive Episode sind erfüllt, es sind keine oder nur wenige somatische Symptome vorhanden.
F32.01 mit somatischem Syndrom
Die Kriterien für eine leichte depressive Episode sind erfüllt, vier oder mehr somatische Symptome sind vorhanden (zwei oder drei bei ungewöhnlich schweren Symptomen dieser Art kann die Verwendung dieser Kategorie ebenfalls gerechtfertigt sein).

©DGBS und DGPPN 2012

Forschungskriterien:
B. Die allgemeinen Kriterien für eine depressive Episode (F32 G1. bis G3.) sind erfüllt.
C. Mindestens zwei der folgenden drei Symptome liegen vor:
1. depressive Stimmung, in einem für die Betroffenen deutlich ungewöhnlichen Ausmaß, die meiste Zeit des Tages, fast jeden Tag, im Wesentlichen unbeeinflusst von den Umständen und mindestens zwei Wochen anhaltend;
2. Interessen- und Freudeverlust an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren;
3. verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit.

D. Eins oder mehrere zusätzliche der folgenden Symptome, so dass die Gesamtzahl aus B. und C. mindestens vier oder auch fünf ergibt:
1. Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls;
2. unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte, unangemessene Schuldgefühle;
3. wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid oder suizidales Verhalten;
4. Klagen über oder Nachweis eines verminderten Denk- oder Konzentrationsvermögens, Unschlüssigkeit oder Unentschlossenheit;
5. psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung (subjektiv oder objektiv);
6. Schlafstörungen jeder Art;
7. Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechenden Gewichtsveränderungen.

Mit der fünften Stelle sollte das Vorliegen eines »somatischen« Syndroms (Definition siehe unten) angegeben werden:
F32.00 ohne somatisches Syndrom
F32.01 mit somatischem Syndrom

Mittelgradige depressive Episode (F32.1)

Klinisch-diagnostische Leitlinie:

Mindestens zwei der drei oben für die leichte depressive Episode (F32.0) angegebenen typischen Symptome und mindestens drei (besser vier) der anderen Symptome müssen vorhanden sein. Einige Symptome sind in ihrem Schweregrad besonders ausgeprägt, oder es ist durchgehend ein besonders weites Spektrum von Symptomen vorhanden. Die Mindestdauer für die gesamte Episode beträgt etwa 2 Wochen.
Ein Patient mit einer mittelgradigen depressiven Episode kann nur unter erheblichen Schwierigkeiten soziale, häusliche und berufliche Aktivitäten fortsetzen.

Dazugehöriger Begriff:
Mäßig-depressive Episode

Mit der fünften Stelle kann das Vorkommen des somatischen Syndroms gekennzeichnet werden:

F32.10 ohne somatisches Syndrom
Die Kriterien für eine mittelgradige depressive Episode sind erfüllt, es sind keine oder nur wenige somatische Symptome vorhanden.
F32.11 mit somatischem Syndrom
Die Kriterien für eine mittelgradige depressive Episode sind erfüllt, vier oder mehr somatische Symptome sind vorhanden (zwei oder drei bei ungewöhnlich schweren Symptomen dieser Art kann die Verwendung dieser Kategorie ebenfalls gerechtfertigt sein).

Forschungskriterien:
Die allgemeinen Kriterien für eine depressive Episode (F32) sind erfüllt.
Mindestens zwei der drei Symptome von F32.0 B.

©DGBS und DGPPN 2012

Zusätzliche Symptome von F32.0 C., so dass die Gesamtzahl mindestens sechs oder auch sieben Symptome beträgt bezogen auf B. und C.

Mit der fünften Stelle sollte das Vorliegen eines »somatischen« Syndroms (Definition siehe unten) angegeben werden:
F32.10 ohne somatisches Syndrom
F32.11 mit somatischem Syndrom

Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F32.2)

Klinisch-diagnostische Leitlinie:

In einer schweren depressiven Episode zeigt der Patient meist erhebliche Verzweiflung und Agitiertheit, es sei denn, Hemmung ist ein führendes Symptom. Verlust des Selbstwertgefühls, Gefühle von Nutzlosigkeit oder Schuld sind meist vorherrschend, in besonders schweren Fällen besteht ein hohes Suizidrisiko. Es wird vorausgesetzt, dass das somatische Syndrom bei schweren depressiven Episoden praktisch immer vorhanden ist.

Diagnostische Leitlinien:
Alle drei für die leichte und mittelgradige depressive Episode (F32.0; F32.1) typischen Symptome müssen vorhanden sein und mindestens vier andere, von denen einige besonders ausgeprägt sein sollten. Allerdings ist es möglich, dass besonders agitierte oder gehemmte Patienten viele Symptome nicht in allen Einzelheiten beschreiben wollen oder können. In solchen Fällen ist eine zusammenfassende Einschätzung als schwere Episode dennoch gerechtfertigt. Die depressive Episode soll mindestens zwei Wochen dauern, wenn die Symptome jedoch besonders schwer sind, und rasch auftreten, kann es gerechtfertigt sein, die Diagnose nach weniger als zwei Wochen zu stellen.
Es ist sehr unwahrscheinlich, dass ein Patient während einer schweren Episode in der Lage ist, soziale, häusliche und berufliche Aktivitäten fortzuführen, allenfalls sehr begrenzt.
Diese Kategorie soll nur für einzelne Episoden schwerer Depression ohne psychotische Störungen verwendet werden. Für weitere Episoden ist eine Kategorie der rezidivierenden depressiven Störung (F33) zu wählen.

Dazugehörige Begriffe:
- Einzelne Episode der agitierten Depression
- ernsthaft-depressive Episode ohne psychotische Symptome
- Melancholie
- vitalen Depression ohne psychotische Symptome

Forschungskriterien:
Die allgemeinen Kriterien für eine depressive Episode (F32) sind erfüllt.
Alle drei Symptome von F32.0 B.
Zusätzliche Symptome von F32.0 C., so dass die Gesamtzahl mindestens acht Symptome ergibt.
Keine Halluzinationen, Wahn oder depressiver Stupor.

Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3)

Klinisch-diagnostische Leitlinie:

Eine schwere depressive Episode, welche die Kriterien für F32.2 erfüllt, und in der Wahnideen, Halluzinationen oder ein depressiver Stupor auftreten. Der Wahn schließt gewöhnlich Ideen der Versündigung, der Verarmung oder einer bevorstehenden Katastrophe ein, für die sich der Patient verantwortlich fühlen kann. Die akustischen Halluzinationen bestehen gewöhnlich aus diffamierenden oder anklagenden Stimmen, die Geruchshalluzinationen beziehen sich auf Fäulnis oder verwesendes Fleisch. Eine schwere psychomotorische Hemmung kann sich bis zum Stupor steigern. Wenn erforderlich, können Wahngedanken oder Halluzinationen als synthym (F32.20) oder parathym (F32.21 näher bezeichnet werden (siehe auch F30.2).

©DGBS und DGPPN 2012

Dazugehörige Bezeichnungen:
Einzelne Episoden der:
- majoren Depression [major depression] mit psychotischen Symptomen
- ernsthaft-depressiven Episode mit psychotischen Symptomen
- psychogenen depressiven Psychose
- psychotischen Depression
- reaktiven depressiven Psychose

Differenzialdiagnose:
Ein depressiver Stupor muss von der katatonen Schizophrenie (F20.2), vom dissoziativen Stupor (F44.2) und von organischen Formen des Stupors abgegrenzt werden. Diese Kategorie ist nur für einzelne Episoden der schweren Depression mit psychotischen Symptomen zu verwenden; bei weiteren Episoden ist eine der Unterformen der rezidivierenden depressiven Störung mit psychotischen Symptomen (F33) zu diagnostizieren.

Forschungskriterien:
A. Die allgemeinen Kriterien für eine depressive Episode (F32) sind erfüllt.
B. Die Kriterien für eine schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F32.2) sind, mit Ausnahme von Kriterium D, erfüllt.
C. Die Kriterien für eine Schizophrenie (F20.0-F20.3) oder eine schizodepressive Störung (F25.1) sind nicht erfüllt.
D. Entweder 1. oder 2.:
    1. Wahnideen oder Halluzinationen kommen vor, aber andere als die für F20.0-F20.3 als typisch schizophrenen aufgelisteten (F20 G1.1b, c und d), d. h. die Wahngedanken sind nicht bizarr oder kulturell unangemessen; bei den Halluzinationen handelt es sich nicht um Rede in der dritten Person oder kommentierende Stimmen. Am häufigsten sind depressiver, Schuld-, hypochondrischer, nihilistischer, Beziehungs- oder Verfolgungswahn;
    2. depressiver Stupor.

Mit der fünften Stelle können die Halluzinationen oder Wahnideen als synthym oder parathym differenziert werden:
F32.30 mit synthymen psychotischen Symptomen (z. B. Schuldwahn, Wahn von Wertlosigkeit, körperlicher Krankheit, drohenden Katastrophen, spöttische oder verdammende akustische Halluzinationen).
F32.31 mit parathymen psychotischen Symptomen (z. B. Verfolgungs- oder Beziehungswahn ohne affektiven Inhalt; affektiv neutrale Halluzinationen)

©DGBS und DGPPN 2012

Anhang A2: Relevante Wirkstoffe, Wirkmechanismen bzw. Rezeptorprofile und potenzielle unerwünschte Wirkungen

Folgende Quellen wurden verwandt: S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009), WFSBP Guideline Unipolar Depression 2002/2007 und Benkert und Hippius 2009.

A2a: Wirkstoffgruppen relevanter Antidepressiva

Wirkstoff	Klassifikation	
	Nach Struktur	Nach Neurochemischem Profil
Agomelatin		Melatonin-Rezeptor-Agonist
Amitriptylin	TZA	
Bupropion		NDRI
Citalopram		SSRI
Clomipramin	TZA	
Doxepin	TZA	
Duloxetin		SSNRI
Escitalopram		SSRI
Fluoxetin		SSRI
Imipramin	TZA	
Maprotilin	TetraZA	
Mianserin	TetraZA	(auch Alpha2-Rezeptor-Antagonist)
Mirtazapin		Alpha2-Rezeptor-Antagonist
Moclobemid		RIMA
Nortriptylin	TZA	
Paroxetin		SSRI
Reboxetin		SNRI
Sertralin		SSRI
Tranylcypromin		MAOI
Trimipramin	TZA	
Venlafaxin		SSNRI

TZA: trizyklisches Antidepressivum, TetraZA: tetrazyklisches Antidepressivum, NDRI: Noradrenalin und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSNRI: Selektiver Serorotonin und Noradreanalin-Wiederaufnahmehemmer, RIMA: reversibler Hemmer der Monoaminoxidase A, SNRI: Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, MAOI: irreversibler Hemmer der Monoaminoxidase

A2b: Dosierungen und Plasmaspiegel bzw. Serumkonzentrationen relevanter Antidepressiva

Wirkstoff	Dosierung		Plasmaspiegel Serumkonzentration [mg /ml]	Therapeutisches Drug Monitoring Zusammenhang Serumspiegel-Wirkung
	Anfangsdosis [mg]	Standard-Tagesdosis [mg]		
Agomelatin	25	25-50		wegen sehr kurzer HWZ nicht empfohlen
Amitriptylin	50 – 75	150	80 - 200	sehr hoch
Bupropion	150	150	bis 100	geringfügig
Citalopram	20	20	30 – 130	nachgewiesen
Clomipramin	50 – 75	100 – 150	175 – 450	sehr hoch
Doxepin	50	100 – 150	50 – 150	nachgewiesen
Duloxetin	60	60	20 – 100	-
Escitalopram	10	10	15 – 89	geringfügig
Fluoxetin	20	20	120 – 300	nachgewiesen
Imipramin	50 – 150	50 – 150	175 – 300	sehr hoch
Maprotilin	25 – 75	25 – 50	125 – 200	nachgewiesen
Mianserin	30	30 – 90	15 – 70	nachgewiesen
Mirtazapin	15 – 30	15 – 45	40 – 80	nachgewiesen
Moclobemid	300	300 – 600	300 – 1000	geringfügig
Nortriptylin	50 – 150	50 – 150	70 – 170	sehr hoch
Paroxetin	20	20	70 – 120	nachgewiesen
Reboxetin	4-8	8-12	10-100	geringfügig
Sertralin	50	50	10 – 50	nachgewiesen
Tranylcypromin	10	20 – 40	--	nicht nachgewiesen
Trimipramin	25-50	100-300	150-350	nachgewiesen
Venlafaxin	75	75	195 – 400	hoch

©DGBS und DGPPN 2012

A2c: Potenzielle unerwünschte Wirkungen unter relevanten Antidepressiva

Wirkstoff-gruppe	Unerwünschte Wirkungen								
	anticholinerg	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Sedierung	Agitation, Schlaf-störungen	Sexuelle Funktions-störungen	Ortho-statische Hypotonie	Gewichts-zunahme	EKG-Ver-änderungen	Letalität bei Über-dosierung
Agomelatin	0	0	+	0	0	0	0	0	0
Amitriptylin	+++	0	+++	0	++	+++	+++	++	+++
Bupropion	0	+	0	++	0	0	0	+	+
Citalopram	0	++	0	++	++	0	0	0	(+)
Clomipramin	++	+	+	+	++	++	++	++	++
Doxepin	+++	0	+++	0	++	+++	++	++	+++
Duloxetin	0	++	0	++	++	0	0	0	?
Escitalopram	0	++	0	++	++	0	0	0	0
Fluoxetin	0	++	0	++	++	0	0	0	0
Imipramin	++	0	+	++	+	++	++	++	+++
Maprotilin	++	0	++	0	+	++	++	+	+++
Mianserin	+	0	++	0	0	++	+	0	+
Mirtazapin	0	0	++	0	0	+	+	0	0
Moclobemid	0	0	0	+	0	0	0	0	0
Nortriptylin	+	0	0	+	+	+	+	+	+++
Paroxetin	0	++	0	++	++	0	0	(+)	0
Reboxetin	0	+	0	++	+	+	0	0	0
Sertralin	0	++	0	++	++	0	0	0	0
Tranylcypromin	0	0	0	++	0	+++	0	0	+++
Trimipramin	+++	0	+++	0	++	+++	+++	++	+++
Venlafaxin	0	++	0	++	++	0	0	(+)	+

©DGBS und DGPPN 2012

A2d: Dosierungen, Plasmaspiegel und Interaktionspotential relevanter Stimmungsstabilisierer

Wirkstoff	Dosierung		Plasmaspiegel Serumkonzentration	Therapeutisches Drug Monitoring Zusammenhang Serumspiegel-Wirkung
	Anfangsdosis [mg]	Standard-Tagesdosis [mg]		
Carbamazepin	200-400	600-800	6-12 mg/l	Sehr hoch
Lamotrigin	25-50	50-200	3-14 mg/l	
Lithium	(wird nach Plasmaspiegel dosiert, üblicherweise 8-12 mmol/d)	(Zielwert Plasmapiegel 0,6-0,8 mmol/l)	0,6-0,8 mmol/l	Sehr hoch
Valproat	500-1000	1200-2000	50-100 mg/l	Sehr hoch

A2e: Potenzielle unerwünschte Wirkungen unter relevanten Stimmungsstabilisierern sowie Kontraindikationen

Wirkstoff	Unerwüschte Wirkungen	Kontraindikationen
Carbamazepin	Sehr häufig: Somnolenz, Sedierung, Schwindel, Ataxie Häufig: allergische Hautreaktionen mit und ohne Fieber, Leukozytose, Eosinophilie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Nausea, Veränderungen von Leberfunktionswerten, Hypoantriämie Gelegentlich: Kopfschmerzen, unwillkürliche Bewegungsstörungen Selten: Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Leberversagen !Sehr selten: exfoliative Dermatitis bei Stevens-Johnson-Syndrom bzw. Lyell-Syndrom – *lebensbedrohlich* – sofort absetzen!	AV-Block, bekannte Knochenmarkschäden, akute intermittierende Porphyrie Relativ: schwere Leber- und Nierenfunktionsstörung, kardiale Vorschädigungen, Kombationsbehandlung mit Wirkstoffen, die Hyponatriämie indizieren können (z.B. SSRI, Venlafaxin, Diuretika) Interaktionen beachten!
Lamotrigin	Sehr häufig: Hautausschlag, Kopfschmerzen, Schwindel, Doppeltsehen, verschwommenes Sehen Häufig: Schwindel, Agitiertheit, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Nystagmus, Tremor, Ataxie, Arthralgie, Schmerzen, Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden (einschließlich Erbrechen und Diarrhoe) Gelegentlich: Aggressivität Selten: Konjunktivitis	Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Lamotrigin Relativ: schwere Leber- und Nierenfunktionsstörung Interaktionen beachten!
Lithium	Siehe Anwendungsempfehlungen zur Lithiumtherapie unten.	
Valproat	Sehr häufig: Hyperammonämie Häufig: Schläfrigkeit, Tremor, Parästhesien, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Gewichtszu- oder abnahme, erhöhter Appetit oder Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Übelkeit, verübergehender Haarausfall Gelegentlich: Reizbarkeit, Hyperaktivität, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Spastizität, Ataxie, Stupor bis hin zu transientem Koma, Enzephalopathie, schwerwiegende (*bis tödlich verlaufende*) Leberfunktionsstörungen, periphere Ödeme, Blutungen, Hypersalivation Selten: Schädigung der Bauchspeicheldrüse (*teilweise mit tödlichem Verlauf*), Fanconi-Anämie, Erythema multiforme, Lupus erythematodes, Vaskulitiden, Dysmenorrhoe, polyzystische Ovarien Einzelfälle: Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, reversible Hypothermie	Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Valproinsäure, hepatische Porphyrie, relevante Leber- oder Pankreasstörungen, schwere Lebererkrankungen in der Familie Relativ: Knochenmarkschädigungen, metabolische Erkrankungen, Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie, systemischer Lupus erythematodes Interaktionen beachten!

©DGBS und DGPPN 2012

A2f: Anwendungsempfehlungen zur Lithiumtherapie

(wörtlich übernommen aus der S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression (DGPPN 2009)

Vor Beginn der Behandlung:

- körperliche Untersuchung (internist. u. neurolog.);
- Körpergewicht;
- Na, K, BZ, T3, T4, TSH, Ca i. S., BB, U-Status, Schwangerschaftstest;
- Serum-Kreatinin, Abschätzung der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Formel:

$$\text{Krea-Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Kö´gewicht [kg]}}{\text{Krea}_S \text{ [µmol/l]} \times 0{,}82} \quad \text{bzw.:([mg/dl] x 72)}$$

Frauen: x 0,85 !

Normwerte (mindestens):	Norm:	♂:	110	100	90	80	70	60	♀:	95	85	75	65	55	45	ml/Min.
	Alter:		*30J.*	*40J.*	*50J.*	*60J.*	*70J.*	*80J.*		30J.	*40J.*	*50J.*	*60J.*	*70J.*	*80J.*	

Patient aufklären über:

- Flüssigkeitsverlust und Kochsalzmangel meiden;
- Verhaltensmaßregeln: ausreichend Trinken insbesondere bei Hitze oder körperlicher Anstrengung; bei Flüssigkeitsverlust wie Fieber, starker Diarrhoe oder starkem Erbrechen Lithiumeinnahme unterbrechen und umgehend Spiegelkontrolle; keine kochsalzarme oder Nulldiät; keine Diuretika, ACE-Hemmer oder nicht-steroidale Antiphlogistika ohne Rücksprache mit Lithium-verschreibendem Arzt; jeden Arzt über die Lithiumbehandlung informieren; vor Narkosen Rücksprache mit Lithium-verschreibendem Arzt halten;
- Nebenwirkungen (siehe unten);
- Intoxikationszeichen (siehe unten) (beim Auftreten Lithiumeinnahme unterbrechen und sofortige Serumspiegelkontrolle);
- Erfordernis einer sicheren Kontrazeption;
- Lithiumpass und Stimmungskalender aushändigen.

Absolute Kontraindikationen:

- akutes Nierenversagen;
- akuter Myokardinfarkt.

Relative Kontraindikationen:

- Niereninsuffizienz;
- Psoriasis;
- Schwangerschaft und Stillen;
- M. Addison.

Praktische Durchführung:

- Beginnen bei unbeeinträchtigter Nierenfunktion und Fehlen von Medikamenten, die den Lithium-Serumspiegel erhöhen (siehe unten) mit 12- bis 18 mmol Lithium pro Tag, verteilt auf 2 x tgl. Gabe in 12-stündigem Abstand;
- cave: Lithiumdosis immer nach mmol berechnen, da die verschiedenen Lithiumsalze (Lithiumcarbonat, Lithiumacetat, Lithiumaspartat, Lithiumsulfat) unterschiedliches Gewicht haben, wirksam aber der molekulare Lithiumanteil ist;
- Dosierung nach 12-Stunden-Serumspiegel anpassen, d. h. Blutentnahme am Morgen vor Einnahme der Medikation;
- therapeutisches Fenster: 0,6- bis 1,0 mmol/l;
- Serumspiegel-Bestimmung anfangs wöchentlich, bei stabiler Langzeitbehandlung mind. 1x/Vierteljahr;
- dabei immer auch kontrollieren: Kreatinin, Na, K, Ca im Serum;
- Absetzen immer sehr langsam ausschleichend (Gefahr der Rezidiv-, insb. Manieinduktion), sofern nicht wegen Intoxikation oder schweren NW sofortiges Absetzen unumgänglich.

©DGBS und DGPPN 2012

Typische NW auch bei therapeutischen Serumpiegeln:
- Polyurie, Polydypsie;
- feinschlägiger Tremor;
- Gewichtszunahme;
- (latente) Hypothyreose, Strumaentwicklung;
- Diarrhoe;
- → erste Maßnahme: Absenken des Serunspiegels innerhalb des therapeutischen Bereichs.

Intoxikation:
- Ataxie, Schwindel;
- grobschlägiger Tremor;
- Dysarthrie;
- Übelkeit, Erbrechen;
- Diarrhoe;
- (dauerhafte) Nierenschädigung;
- Rigor, Hyperreflexie, Krampfanfälle, Bewusstseinstrübung, Koma, Tod.

Wechselwirkungen:
Diuretika, ACE-Hemmer und nichtsteroidale Antiphlogistika (außer ASS) heben (gefährlich) den Lithium-Serumspiegel.

Literatur:
- Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Greil W (Hrsg.) Die Lithiumtherapie. 2. Aufl., Springer, Berlin u. a. 1997;
- Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (Hrsg.) Lithium in Neuropsychiatry ! The Comprehensive Guide, Informa Healthcare, London 2006.

©DGBS und DGPPN 2012

A2g: Wirkmechanismen bzw. Rezeptorprofile relevanter *atypischer* Neuroleptika

Wirkstoff	Rezeptorprofil						
	D_1	D_2	D_3	$5\text{-}HT_2$	M_1	$alpha_1$	H_1
Amisulprid	0	++	++	0	0	0	0
Aripiprazol	0	+++	+++	++	0	+	+
Asenapin		+		++			
Clozapin	++	+	++	+++	+++	+	+++
Olanzapin	++	+++	+	+++	+++	+	+++
Paliperidon	0	+++	+	+++	0	+	+
Quetiapin	+	+	+	+	0	+	++
Risperidon	0	+++	+	+++	0	++	+
Ziprasidon	+	++	++	+++	0	+	++

A2h: Dosierungen und potenzielle unerwünschte Wirkungen relevanter *atypischer* Neuroleptika

Wirkstoff	Dosierung	Unerwünschte Wirkungen							
	Anfangsdosis [mg]	Prolaktin	Gewicht	Kardio	Stimmung	Kognition	Sedierung	EPS	Orthost. Dysf.
Amisulprid	200	ungünstig					eher günstig		
Aripiprazol	10-15	eher günstig			eher günstig	eher günstig	eher günstig		
Asenapin	2x10						ungünstig		
Clozapin	25	eher günstig	ungünstig	ungünstig			ungünstig	eher günstig	ungünstig
Olanzapin	5-10		ungünstig		eher günstig		ungünstig		ungünstig
Paliperidon	3								
Quetiapin	50	eher günstig	(ungünstig)	ungünstig	eher günstig		ungünstig		ungünstig
Risperidon	2	ungünstig		ungünstig		eher günstig	eher günstig	ungünstig	ungünstig
Ziprasidon	40	eher günstig	eher günstig	ungünstig	eher günstig	eher günstig	eher günstig		

©DGBS und DGPPN 2012

Anhang A3: Auflistung der ausgeschlossenen Studien und der Ausschlussgründe

Autor	*Publ.jahr*	*Ausschlusskriterien*	*Publ.nr*
Aarre and Dahl 2008	2008	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2206
Abou-Saleh and Coppen 1989	1989	Informationsartikel	1017
Abou-Saleh and Coppen 1989	1989	Studien zur Information	1017
Achterberg et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	3171V
Adler et al. 2007	2007	Informationsartikel – gepoolte Analysen	1514
Agius et al. 2008	2008	Für Leitlinie nicht relevant	3203V
Ahlfors et al. 1981	1981	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1018
Akiskal et al. 2006	2006	Epidemiologie	1571
Allen et al. 2006	2006	Informationsartikel	1136
Allen et al. 2006	2006	Informationsartikel	1136
Altamura et al. 2006	2006	Case report italienisch	1862
Altamura et al. 2008	2008	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	2086
Altshuler et al. 2006	2006	Epidemiologie	1581
Amann et al. 2006	2006	1 Arm Studien per Definition	1596
Amann et al. 2007	2007	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1568
Amsterdam 1998	1998	BPD vs. MDD	1008
Amsterdam and Garcia-Espana 2000	2000	Informationsartikel 1 Arm Design, geschlechtsspezifisch, Frauen	1168
Amsterdam and Garcia-Espana 2000	2000	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1168
Amsterdam and Shults 2005a	2005	Baseline Vergleich eingeschränkt	651
Amsterdam and Shults 2005b	2005	BPD vs. MDD – Baseline Vergleich eingeschränkt	1010
Amsterdam et al. 1998	1998	BPD vs. MDD	1007
Amsterdam et al. 2004	2004	BPD vs. MDD	1009
Amsterdam et al. 2009	2009	Informationsartikel	3081
Anand et al. 1999	1999	Informationsartikel	1019
Anand et al. 1999	1999	Studien zur Information	1019
Anand et al. 2005	2005	1 Arm Studien per Definition	1712
Andrewes 1990	1990	cross over ohne wash out Phase gemischtes Sample >10%	1037
Antonacci and Swartz 1995	1995	Informationsartikel Fallbeispiele	2010
Applebaum et al. 2007	2007		2143
Armitage et al. 2003	2003	gemischtes Sample, 1 bipolarer Patient	1817
Azorin et al. 2007	2007	Diagnostik	2172
Azrin and Teichner 1998	1998	gemischtes Sample	1223
Baastrup et al. 1970	1970	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1020
Baethge et al. 2005	2005	Epidemiologie	1877
Bahk et al. 2004	2004	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1114
Bajbouj et al. 2006	2006	Fallbericht	1868

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	*Publ.jahr*	*Ausschlusskriterien*	*Publ.nr*
Baker et al. 2003a	2003	Informationsartikel Unsystematisch gepoolte Analyse	621
Baker et al. 2003b	2003	Informationsartikel post-hoc Analyse	623
Baker et al. 2003b	2003	Informationsartikel – gepoolte Analysen	621
Baker et al. 2003c	2003	Informationsartikel	623
Baldessarini et al. 2000	2000	Editorial/Kommentar Informationsartikel	666
Ballenger and Post 1980	1980	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1137
Ballenger and Post 1980	1980	1 Arm Studien per Definition	1137
Baptista et al. 2007	2007	gemischtes Sample (N=4 mit Diagnose bipolar)	1508
Barbini et al. 1997	1997	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1115
Battaglia et al. 1997	1997	Diagnose	1088
Battaglia et al. 2003	2003	Studiendauer <1Woche	567
Bauer et al. 2005	2005	Informationsartikel	1715
Bauer et al. 2005	2005	Studien zur Information	1715
Dube et al. 2007	2007	Zur Information	2166
Bauer et al. 2006a	2006	Zur Information	1602
Bauer et al. 2006b	2006	Zur Information	1650
Bauer, M	2008	Informationsartikel Diagnostik	2232
Bellantuono et al. 2007	2007	keine Baseline Daten	2181
Belmaker 2007	2007	Editorial/Kommentar Informationsartikel	2186
Benabarre et al. 2001	2001	1 Arm Studien per Definition	2011
Benazzi 2007	2007	Informationsartikel Epidemiologie	2178VD
Benazzi 2008	2008	Diagnostik	2223
Benazzi et al. 2009	2009	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	4020
Bender et al. 2007	2007	Diagnostik	2154
Benedetti et al. 1999	1999	Fallserie	1832
Benedetti et al. 2004	2004	1 Arm Studien per Definition	1038
Benedetti et al. 2007	2007	Epidemiologie	1881
Benjamin and Zohar 1992	1992	Informationsartikel Fallbericht	1845
Bennewith et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	3196V
Benson 1975	1975	Fallserie	2272
Berghofer et al. 2008	2008	Informationsartikel	3065
Berghofer et al. 2008	2008	Studien zur Information	3065
Berk et al. 2008	2008	Informationsartikel Diagnostik	2125
Berk et al. 2008	2008	Informationsartikel gepoolte Analyse, Epidemiologie	2087VD
Beynon et al. 2008	2008	Informationsartikel Review enthält ausgeschlossene Studien	2123
Biederman et al. 2005a	2005	Alter < 18 Jahre	550
Biederman et al. 2005b	2005	Alter < 18 Jahre	1116
Biel et al. 2007	2007	Alter < 18 Jahre	2183
Black et al. 1987	1987	Anzahl bipolarer Patienten pro Gruppe nicht angegeben	2012
Bond et al. 2008	2008	Informationsartikel	3063

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	*Publ.jahr*	*Ausschlusskriterien*	*Publ.nr*
Bottai et al. 1995	1995	Beobachtungsstudie	2013
Bourin and Prica 2007	2007	Informationsartikel Review ohne Metaanalyse	2252
Bowden and Singh 2005	2005	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2014
Bowden et al. 1994	1994	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	502
Bowden et al. 1997	1997	Informationsartikel	502A
Bowden et al. 1997	1997	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	502A
Bowden et al. 1999	1999	Informationsartikel	1140
Bowden et al. 2004	2004	Informationsartikel	602
Bowden et al. 2006	2006	Informationsartikel Unsystematisch gepoolte Analyse	1733
Bowden et al. 2006	2006	Studien zur Information	1733
Bradwejn et al. 1990	1990	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1169
Braunig et al. 2008	2008	1 Arm Studien per Definition	2220
Breen et al. 2006	2006	Diagnostik	1883
Breier et al. 2002	2002	Diagnose Schizophrenie	562
Brewerton and Reus 1983	1983	Baseline Daten, gemischtes Sample (no relevant to any clinical question, also contains some schizoaffective patients)	1021
Brown et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	1885
Brown et al. 2006	2006	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1569
Brown et al. 2007	2007		2162
Brugue and Vieta 2007	2007	Informationsartikel Review ohne Metaanalyse	2242
Brunet et al. 1990	1990	1 Arm Studien per Definition	2016
Bschor 2008	2008	Informationsartikel	2222
Buckley et al. 2007	2007	Informationsartikel – gepoolte Analysen	1513
Bunney, Jr. et al. 1968	1968	Informationsartikel gehört zu 1050	1050A
Burgess et al. 2001	2001	Meta-Analysen	738
Burgess et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3206V
Busch et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	1726
Busch et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	3190V
Bushe et al. 2007	2007	Fallserie	1520
Calabrese et al. 2005	2005	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	672
Calabrese et al. 2008	2008	Unsystematisch gepoolte Analyse keine Metaanalyse	2112
Canuso et al. 2008	2008	Unsystematisch gepoolte Analyse Diagnostik	2057
Carlson et al. 2007	2007	Informationsartikel Beobachtung	2144
Carta et al. 2006	2006	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1532
Carter et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	3202V
Cassidy et al. 1998	1998	Informationsartikel Review ohne Metaanalyse Diagnostik	2018

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
Cassidy et al. 2001	2001	Informationsartikel Epidemiologie	2019VD
Cavazzoni et al. 2003	2003	Diagnose Schizophrenie	580
Cavazzoni et al. 2006	2006	Informationsartikel – gepoolte Analysen	1647
Centorrino 2006	2006	Informationsartikel	1738
Centorrino et al. 2005	2005	kein transparentes Studiendesign bipolar Patienten	1786
Centorrino et al. 2005	2005	Informationsartikel	1760
Centorrino et al. 2005a	2005	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1760
Centorrino et al. 2007	2007	Beobachtung und Schizophrene	2157
Cerullo and Strakowski 2007	2007	Informationsartikel Epidemiologie	2071
Chambers et al. 1982	1982	Für Leitlinie nicht relevant	1170
Chand et al. 2004	2004	Epidemiologie	1023
Chengappa et al. 2000	2000	Informationsartikel	614
Chengappa et al. 2000	2000	Informationsartikel	614
Chengappa et al. 2003	2003	Informationsartikel Unsystematisch gepoolte Analyse	618
Chengappa et al. 2003	2003	Informationsartikel – gepoolte Analysen	618
Chengappa et al. 2005	2005	1 Arm Studien per Definition	1718
Chengappa et al. 2007	2007	Informationsartikel Diagnostik	2249
Chengappa et al. 2007	2007	Informationsartikel schizoaffective disorder	2167
Chengappa et al. 2007	2007	Informationsartikel Studiensample	2249
Chou 2007	2007	Informationsartikel	1626A
Chou et al. 2001	2001	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1171
Chouinard 1985	1985	gehört zu 1040 keine pre cross over Daten	1041
Chouinard 1987	1987	cross over ohne pre-cross-Daten, ohne wash-out	2020
Chouinard 1988	1988	gehört zu 1040 keine pre cross over Daten keine Wash out Phase	1042
Chouinard et al. 1983	1983	cross over keine pre cross over Daten	1040
Christodoulou and Lykouras 1982	1982	Informationsartikel	1024
Christodoulou and Lykouras 1982	1982	Studien zur Information	1024
Cipriani et al. 2006	2006	Informationsartikel – Meta-Analysen	1754
Cipriani et al. 2009	2009	Review ohne Metaanalyse	3071
Citrome 2006	2006	Informationsartikel Editorial/Kommentar	1730
Citrome 2007	2007		2234
Clark et al. 1997	1997	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1043
Clothier et al. 1992	1992	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	513
Coid et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	3191V
Collins and McFarland 2008	2008	1 Arm Studien per Definition	2122
Colom et al. 2008	2008	Informationsartikel	720 (2054)
Conus et al. 2006	2006	Diagnostik	1535
Conway et al. 2006	2006	1 Arm Studien per Definition	1565

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
Cookson et al. 1979	1979	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1120
Cookson et al. 1980	1980	Informationsartikel Info zu 1120	1121
Cookson et al. 1980	1980	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1121
Cookson et al. 1981	1981	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1122
Coppen et al. 1971	1971	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1025
Coppen et al. 1976	1976	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1027
Coppen et al. 1983	1983	Informationsartikel	1028
Coppen et al. 1983	1983	Studien zur Information	1028
Coppen, A Coppen et al. 1973	1973	Review ohne Metaanalyse	1026
Corya et al. 2006	2006	Zur Information	1613
Cosden et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	3209V
Cramer and Rosenheck 1999a	1999	Studien zur Information	1228
Cramer and Rosenheck 1999b	1999	Informationsartikel gemischtes Sample	1228
Cruz et al. 2008	2008	Informationsartikel Epidemiologie	2211VD
Cundall et al. 1972	1972	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1029
Currier et al. 2004	2004	gemischtes Sample mit Schizophrenie	563
Currier et al. 2007	2007	Informationsartikel	1515
Daban et al. 2006	2006	Querschnittsstudie Untersuchung kognitiver Funktionen	1564
Daniel et al. 2001	2001	Diagnose	1093
Davenport et al. 1977	1977	wenige Daten	2276
Davis et al. 2005	2005	Baseline Vergleich eingeschränkt	648
de Marco et al. 2003	2003	Informationsartikel Epilepsie wurde untersucht	2021
Dean et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	1768
Deitz 1995	1995	keine klein, Studie, Fallvignetten	2277
DelBello et al. 2002	2002	Alter < 18 Jahre	551
DelBello et al. 2005	2005	Alter < 18 Jahre	1141
Denicoff et al. 1997	1997	keine Pre cross over Daten oder keine Wash out Phase	1031
Denicoff et al. 2002	2002	Diagnostik, gehört zu 1031	1034
Depp et al. 2008	2008	Review ohne Metaanalyse	2095
Derry and Moore 2007	2007	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2169
Deshauer et al. 2006	2006	gemischtes Sample	1531
Dias et al. 2008	2008		3217V
Dobscha et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	3179V
Dolberg et al. 2002	2002	Baseline, insufficient information given of trial procedures; weitere Publikationen	1003
Dossett et al. 2007	2007	Fallbeispiele	2076
Dubovsky et al. 1986	1986	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1172
Dunn et al. 2008	2008	1 Arm Studien per Definition	2088
Dunner et al. 1976	1976	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	675

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
Eagles 1994	1994	Für Leitlinie nicht relevant Case report	1858
Eden et al. 2006	2006	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1174
Eden et al. 2006b	2006	Baseline Vergleich eingeschränkt	1639
Edwards et al. 1991	1991	Studiendauer <1Woche	1173
Ell et al. 2008	2008	Für Leitlinie nicht relevant	3181V
El-Mallakh et al. 2010	2010	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	4010
Elmslie et al. 2006	2006	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1575
Emrich et al. 1980	1980	Beobachtung	2024
Emrich et al. 1985	1985	Langzeittherapie	2023
Englisch and Zink 2008	2008	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2247
Ettinger et al. 2005	2005	Epidemiologie	1891
Even et al. 2007	2007	Fallbericht	1770
Faedda et al. 1993	1993	Informationsartikel Kohortenstudie	1184
Faedda et al. 1993	1993	Studien zur Information	1184
Faehndrich 1981	1981	gemischtes Sample	1816
Fagiolini and Maina 2008	2008	Informationsartikel Interview	2215
Fehr et al. 2005	2005	Informationsartikel	1710
Fehr et al. 2005	2005	Studien zur Information	1710
Fenn et al. 2005	2005	Epidemiologie	1782
Fieve et al. 1969	1969	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1045
Fieve et al. 1976	1976	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	694
Findling et al. 2000	2000	Alter < 18 Jahre	676
Findling et al. 2005	2005	Alter < 18 Jahre	553
Findling et al. 2006	2006	Alter < 18 Jahre	552
Fitzgerald 1969	1969	Weiteres no extractable data, Diagnose unklar	1096
Fitzgerald et al. 2004	2004	Für Leitlinie nicht relevant gemischtes Sample	1810
Fonseca et al. 2006	2006	1 Arm Studien per Definition	1649
Forsthoff et al. 2007	2007	1 Arm Studien per Definition	2140
Foster et al. 1997	1997	gemischtes Sample mit Schizophrenie	564
Fountoulakis and Vieta 2008	2008	Review ohne Metaanalyse	3067
Fountoulakis et al. 2008	2008	Informationsartikel	2221
Franciosi et al. 2005	2005		2263
Frangou et al. 2006	2006	Baseline Vergleich eingeschränkt	649
Frangou et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	2188
Frank et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	3208V
Frazier et al. 2001	2001	Alter < 18 Jahre	1135
Freeman et al. 1992	1992	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	514
Fregni et al. 2006	2006	unipolar depressiv	1773
Frick et al. 2005	2005	Fallbericht	1872
Frye et al. 1998	1998	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2025

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
Frye et al. 1999	1999	cross over	1033
Frye et al. 2005	2005	Epidemiologie	1755
Frye et al. 2006	2006	Informationsartikel Unsystematisch gepoolte Analyse	1595
Frye et al. 2006	2006	Studien zur Information	1595
Furlong and Luby 1967	1967	Fallbericht	1046
Gabriel 2007	2007	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1566
Gajwani et al. 2005	2005	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2026
Gajwani et al. 2007	2007	Informationsartikel	2235
Gangadhar 1991	1991	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1047
Gao et al. 2008	2008	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2116
Gao et al. 2008a	2008	Informationsartikel Epidemiologie	2089VD
Gao et al. 2008b	2008	Informationsartikel Epidemiologie, gepooltes sample	2097VD
Garcia-Portilla et al. 2008	2008	Informationsartikel Epidemiologie, cross-sectional	2126VD
Garfinkel et al. 1980	1980	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	515
Garver et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	1740
Garza-Trevino et al. 1989	1989	Diagnose	1097
Garza-Trevino et al. 1992	1992	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1048
Gaudiano et al. 2007	2007	Epidemiologie	1551
Gaudiano et al. 2008	2008	Informationsartikel Review enthält ausgeschlossene Studien	2105
Gazalle et al. 2007	2007	Informationsartikel Diagnostik	2153
Geddes et al. 2004	2004	Meta-Analysen	739
Gelenberg et al. 1989	1989	Informationsartikel	680
Gelenberg et al. 1989	1989	Studien zur Information	680
Geller et al. 1992	1992	Alter < 18 Jahre	516
Geller et al. 1998	1998	Alter < 18 Jahre	517
Ghaemi et al. 2006a	2006	Für Leitlinie nicht relevant	1893
Ghaemi et al. 2006b	2006	Informationsartikel Beobachtung	1894
Ghaemi et al. 2006c	2006	1 Arm Studien per Definition	1612
Ghaemi et al. 2008a	2008	Informationsartikel Review ohne Metaanalyse Diagnostik	2003
Ghaemi et al. 2008b	2008	Informationsartikel	2059
Ghaemi et al. 2008b	2008	1 Arm Studien per Definition	2129
Gianfrancesco et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	3197V
Giannini et al. 1984	1984	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1049
Gibbs et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	3210V
Gildengers et al. 2008	2008	1 Arm Studien per Definition	2068
Ginsberg 2005	2005	Informationsartikel	1787
Ginsberg 2005	2005	Studien zur Information	1787
Gisev et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3174V
Goes et al. 2007	2007	Diagnostik	1525

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
Goetz et al. 2007	2007	Epidemiologie	1560
Goldberg and Burdick 2002	2002	Fallbericht Informationsartikel	2027
Goldberg et al. 2008	2008	1 Arm Studien per Definition	2130
Goldsmith et al. 2003	2003	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2028
Goldstein and Levitt 2006	2006	Epidemiologie	1897
Goldstein et al. 2006	2006	Epidemiologie	1896
Gonzalez 2008	2008	Für Leitlinie nicht relevant	2084
Gonzalez et al. 2007	2007	Epidemiologie (Info für Angehörige)	1727
Gonzalez-Pinto et al. 2007	2007	Informationsartikel Epidemiologie	2192VD
Goodwin 1994	1994	Editorial/Kommentar Informationsartikel	2029
Goodwin et al. 1969.	1969	Baseline Daten (60% unipolar, no extractable data) gemischtes Sample	1050
Goodwin et al. 1972	1972	Fallbericht Informationsartikel	1188
Goodwin et al. 2004	2004	Informationsartikel Unsystematisch gepoolte Analyse	1001
Gouliaev et al. 1996	1996	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1051
Green et al. 2000	2000	1 Arm Studien per Definition	2030
Greenwood et al. 2006	2006	Informationsartikel Unsystematisch gepoolte Analyse Diagnostik	1645
Gregory and Macpherson 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3187V
Greil and Kleindienst 1999	1999	Baseline Vergleichbarkeitssatz sex, age etc.	1190
Grossman et al. 1999	1999	Baseline Vergleich eingeschränkt	654
Gruber et al. 2000	2000	Informationsartikel	3042
Grunze 2003	2003	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2032
Grunze and Walden 2002	2002	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2036
Grunze et al. 1999a	1999	1 Arm Studien per Definition	2259
Grunze et al. 1999b	1999	1 Arm Studien per Definition	2034
Grunze et al. 2003	2003	1 Arm Studien per Definition	2035
Gunderson et al. 2006	2006	Epidemiologie	1899
Gutierrez and Scott 2004	2004	Informationsartikel	2037
Haffmans et al. 1998	1998	Fallbericht Informationsartikel	1814
Hah and Hallmayer 2008	2008	bezieht sich nur auf den Originalartikel	2214
Haider and Haider 2002	2002	schwere Bedenken bezüglich der Datengrundlage	644
Hajek et al. 2008	2008	Informationsartikel Epidemiologie	2103VD
Han et al. 2007	2007	1 Arm Studien per Definition	2187
Hantouche and Akiskal 2006	2006	Diagnostik	1572
Haro et al. 2006	2006	Epidemiologie	1651
Harvey et al. 2005	2005	Epidemiologie	1900
Harvey et al. 2007.	2007	cross-over	2174
Hasson-Ohayon et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	3185V
Hatim et al. 2006	2006	1 Arm Studien per Definition	1610
Hausmann et al. 2007	2007	Review ohne Metaanalyse	2124

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
		Informationsartikel	
Hausmann et al. 2007	2007	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2190
Hautzinger and Meyer 2007	2007	Review ohne Metaanalyse	2246
Havens et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	3173V
Hayhurst et al. 2006	2006	Epidemiologie	1591
Healy et al. 2007	2007	Informationsartikel	2243VD
Heaney et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3186V
Heim and Morgner 1997	1997	unklare Diagnose	1838
Hennen et al. 2004	2004	Informationsartikel	613
Henry, C.A. Henry et al. 2003	2003	Alter < 18 Jahre	1194
Heres et al. 2006	2006	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2039
Hirschfeld et al. 1999	1999	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1052
Hirschfeld et al. 2003	2003	Unsystematisch gepoolte Analyse Informationsartikel	2040
Hirschfeld et al. 2006	2006	Hauptpublikation schon enthalten Werte divergieren mit 664	1631
Hirschfeld et al. 2006	2006	Informationsartikel	1657
Hirshfeld-Becker et al. 2006	2006	Diagnostik	1749
Hofmann and Meyer 2006	2006	Diagnostik	1742
Hollander et al. 2005	2005	gemischtes Sample	1903
Honig et al. 1995	1995	Informationsartikel kein RCT	1231
Houston et al. 2006	2006	Informationsartikel	1605
Houston et al. 2007	2007	Informationsartikel	1549
Houston et al. 2007	2007	Studien zur Information	1549
Hughes et al. 1997	1997	Informationsartikel	1053
Hughes et al. 2000	2000	Informationsartikel cross over	1195
Hullin et al. 1972	1972	1 Arm Studie	1196
Hunter et al. 2005	2005	Diagnostik	1904
Isakovich and Smith 2008	2008	Editorial/Kommentar Letter	2073
Janicak et al. 1988	1988	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	2041
Janicak et al. 1998	1998	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	643
Jensen et al. 1995	1995	Informationsartikel	684
Jensen et al. 1995	1995	Studien zur Information	684
JJuster et al. 2005	2005	Diagnostik	1905
Joffe et al. 2005	2005	Zur Information	1686
Vieta et al. 2007	2007	Zur Information	2193
Johnson et al. 1971	1971	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1055
Johnstone et al. 1990	1990	Studien zur Information	1197
Jones 2004	2004	Review ohne Metaanalyse	2299
Jones et al. 2001	2001	Diagnose Schizophrenie	568
Judd et al. 2005	2005	Epidemiologie	1661
Justo et al. 2007	2007	Review ohne Metaanalyse	2156
Kafantaris et al. 2001a	2001	Alter < 18 Jahre	556

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
Kafantaris et al. 2001b	2001	Alter < 18 Jahre	557
Kafantaris et al. 2003	2003	Alter < 18 Jahre	1078
Kafantaris et al. 2004	2004	Alter < 18 Jahre	558
Kalsi et al. 2006	2006	Diagnostik	1906
Kanba et al. 1994	1994	1 Arm Studien per Definition	2042
Kane et al. 1981	1981	Informationsartikel später in 693 publiziert	692
Kane et al. 1981	1981	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	692
Kane et al. 1982	1982	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1198
Kasper and Calabrese 2008	2008	Informationsartikel	2200
Kassem et al. 2006	2006	Diagnostik	1908
Kaymaz et al. 2006	2006	Epidemiologie	1579
Keating and Robinson 2007	2007	Informationsartikel Übersicht	2254
Keck Jr et al. 2007a	2007	Review ohne Metaanalyse	2238
Keck Jr et al. 2007b	2007	Editorial/Kommentar	2239
Keck, Jr. et al. 1993	1993	1 Arm Studien per Definition	2046
Keck, Jr. et al. 2000	2000	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2045
Keck, Jr. et al. 2001	2001	1 Arm Studien per Definition	2047
Keck, Jr. et al. 2006	2006	Baseline Vergleich eingeschränkt	1593
Keller et al. 1992	1992	Informationsartikel	678
Keller et al. 1992	1992	Studien zur Information	678
Kellner et al. 1985	1985	Fallbericht	1056
Kelwala et al. 1984	1984	kurze Laufzeit gemischtes Sample	1099
Kemp et al. 2009	2009	Alter < 18 Jahre	3062
Kerwin 2002	2002	Informationsartikel	566A
Kerwin 2002	2002	Informationsartikel	566A
Kessler et al. 2006	2006	Epidemiologie + Gesök	1729
Ketter et al. 2005	2005	Zur Information	1695
Ketter et al. 2006a	2006	Informationsartikel Alter < 18 Jahre	1630
Ketter et al. 2006a	2006	Studien zur Information	1630
Ketter et al. 2006b	2006	Informationsartikel	1648
Ketter et al. 2006b	2006	Informationsartikel	1648
Ketter et al. 2007	2007	Informationsartikel – gepoolte Analysen	1512
Ketter et al. 2008	2008	1 Arm Studien per Definition	2205
Khanna 2006	2006	Informationsartikel	598A
Khanna 2006	2006	Informationsartikel	598A
Khanna et al. 2006	2006	Posterbeitrag	2048
Khazaal et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	1910
Kilbourne et al. 2007	2007	Informationsartikel Epidemiologie	2182VD
Kim et al. 2007	2007	Alter < 18 Jahre	1553
Kinon, B.J. Baker et al. 2003	2004	Diagnose	1082
Kipper and Ritchie 2003	2003	Diagnose	3036
Kisely et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	3207V
Kleindienst and Greil 2000	2000	Informationsartikel	1189
Kleindienst et al. 2007	2007	Informationsartikel	1548
Kolodziej et al. 2005	2005	Epidemiologie	1911

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
Kora et al. 2008	2008	Beobachtungsstudie, Epidemiologie	2219VD
Kotynia-English et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	3200V
Kowatch et al. 2000	2000	Alter < 18 Jahre	560
Kowatch et al. 2003	2003	Alter < 18 Jahre	559
Kramlinger and Post 1989	1989	1 Arm Studien per Definition	1058
Kulkarni et al. 2006	2006	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1640
Kupka et al. 2005	2005	Epidemiologie	1685
Kushner et al. 2006	2006	Informationsartikel Unsystematisch gepoolte Analyse	1653
Kushner et al. 2006	2006	Informationsartikel – gepoolte Analysen	1653
Kyomen 2006	2006	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1774
Lachman et al. 2006	2006	Diagnostik	1634
Lambert et al. 2005	2005	Diagnostik	1914
Langosch et al. 2008	2008	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	2064
Le Fauve 2005	2005	Informationsartikel	1161A
Lehmann and Rabins 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	1915
Leibenluft et al. 1995	1995	Fallserie	1842
Leibenluft et al. 1996	1996	Informationsartikel	3044
Lenox et al. 1992	1992	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1059
Lerer et al. 1985	1985	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	519
Lerer et al. 1987	1987	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	520
Lesem et al. 2001	2001	Diagnose	1100
Leverich et al. 2001	2001	Informationsartikel	1012B
Leverich et al. 2001	2001	Information Methodik	1012B
Licht et al. 2008	2008	Alter < 18 Jahre Beobachtung	2115
Lin et al. 2006	2006	Informationsartikel Diagnostik	1917
Linkins et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3195V
Lipkovich et al. 2006	2006	Informationsartikel	1624
Littrell et al. 2003	2003	Diagnose Schizophrenie	581
Lloyd et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	1716
Lovett Doust and Christie 1980	1980	Fallbericht	1851
Lu 2003	2003	Informationsartikel	1132
Lyoo et al. 2003	2003	Für Leitlinie nicht relevant	1060
M Bauer et al. 2006	2006	Epidemiologie	1586
Mackin et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	1550
Macritchie et al. 2001	2001	Meta-Analysen	737
Macritchie et al. 2003	2003	Informationsartikel – Meta-Analysen	725
Maina et al. 2007	2007	Epidemiologie	1574
Malempati et al. 2008	2008	1 Arm Studien per Definition	2128
Mander and Loudon 1988	1988	cross over trial keine pre cross over Daten	1202
Mangelli et al. 2005	2005	Epidemiologie	1708
Mantere et al. 2006	2006	Epidemiologie	1627
Mantere et al. 2008	2008	Informationsartikel Epidemiologie	2225VD

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
Marchand et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	1919
Marchand et al. 2006	2006	Diagnostik	1920V
Margo and McMahon 1982	1982	Informationsartikel	1061
Margo and McMahon 1982	1982	Informationsartikel	1061
Marken et al. 1994	1994	Informationsartikel	1062
Martin et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	3178V
Martinez et al. 2005	2005	Information Nebenwirkungen	1659
Marzanski and Jainer 2008	2008	Für Leitlinie nicht relevant Review ohne Metaanalyse	2203
Mastroeni et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	3189V
Mauri et al. 2008	2008		2230
McElroy et al. 1991	1991	Informationsartikel	1153
McElroy et al. 1991	1991	Informationsartikel	1153
McElroy et al. 2005	2005	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1696
McElroy et al. 2007	2007	Informationsartikel Diagnostik	2233
McElroy et al. 2007b	2007	1 Arm Studien per Definition	1506
McIntyre et al. 2005	2005	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1680
McIntyre et al. 2006	2006	Epidemiologie	1732
McIntyre et al. 2007	2007	Informationsartikel – gepoolte Analysen	1511
McKnew et al. 1981	1981	Alter < 18 Jahre	1063
McQuillin et al. 2006	2006	Informationsartikel Diagnostik	1646
Mech 2008	2008	Informationsartikel	2227
Meiser et al. 2005	2005	Informationsartikel Diagnostik	1764
Melia 1970	1970	gemischtes Sample	1014
Meltzer 2005	2005	Editorial/Kommentar	1793
Mendlowicz et al. 2005	2005	Diagnostik	1705
Merkl et al. 2007	2007	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2255
Meyendorff et al. 1985	1985	Für Leitlinie nicht relevant	1145
Meyer et al. 2007	2007	Diagnostik	1578
Miklowitz 2008	2008	Informationsartikel Review enthält ausgeschlossene Studien	2000
Miklowitz et al. 2006	2006	Informationsartikel Diagnostik (Früherkennung)	1233
Miklowitz et al. 2008	2008	Informationsartikel	2134
Milano et al. 2007	2007	unklar, in welcher Gruppe bipolare Patienten sind ungenaue Methodikbeschreibung	1552
Milev et al. 2006	2006	1 Arm Studien per Definition	1606
Milgrom et al. 2005	2005	Psychotherapie postnatal	3198V
Milstein et al. 1987	1987	Informationsartikel cross over study	1178
Mishory et al. 2003	2003	gemischtes Sample (keine Angabe der Anzahl schizoaffektiver Pb)	1203
Mitchell et al. 2007	2007	Epidemiologie	1502
Mohan et al. 2009	2009	Informationsartikel	3070
Mokhber et al. 2008	2008	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	2226
Moller and Maier 2007	2007	Informationsartikel	2251VD

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
Molodynski et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	3201V
Moreno et al. 2007	2007	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1524
Morgan et al. 2005	2005	Epidemiologie	1681
Morgenstern et al. 2008	2008	Für Leitlinie nicht relevant Studentenpopulation	3182V
Morishita and Aoki 1999	1999	Informationsartikel Artikel nur auf Japanisch	2269
Morriss et al. 2007	2007	Epidemiologie	1559
Morse et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3205V
Muir et al. 1989	1989	Informationsartikel	1204
Muir et al. 1989	1989	Studien zur Information	1204
Muirhead et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3216V
Muller-Oerlinghausen et al. 2000	2000	gemischtes Sample	1147
Mur et al. 2008	2008	Für Leitlinie nicht relevant	2201
Murtaugh and Murphy 2007	2007	Editorial/Kommentar Indische Ethikkommission	1779
Muzina 2006	2006	Informationsartikel	672A
Muzina et al. 2008	2008	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	2096
Namjoshi et al. 2002	2002	Informationsartikel	617
Nasrallah et al. 2006	2006	Informationsartikel Unsystematisch gepoolte Analyse	1577
Nasrallah et al. 2006	2006	Informationsartikel	1577
Neborsky et al. 1981	1981	gemischtes Sample	1101
Nemeroff et al. 2001	2001	Baseline Vergleich eingeschränkt	657
Nickel et al. 2005	2005	MDD	1791
Nierenberg 2007	2007	Informationsartikel	1608A
Agosti et al. 2007	2007	Baseline Vergleich eingeschränkt	2179
Nierenberg et al. 2006	2006	Baseline Vergleich eingeschränkt	575
Nomamiukor and Brown 2008	2009	Informationsartikel	2052VD
Nowlin-Finch et al. 1994	1994	Für Leitlinie nicht relevant	1844
Okuma et al. 1979	1979	gemischtes Sample Einschlusskriterium 14-65 Jahre	1064
Okuma et al. 1981	1981	Alter < 18 Jahre 2.Publikation auf japanisch	1067
Okuma et al. 1990	1990	Alter < 18 Jahre	1066
Olfson et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	1926V
Oluboka et al. 2002	2002	Informationsartikel	639
Osher et al. 2005	2005	Diagnostik	1691
Otto et al. 2006	2006	Epidemiologie	1603
Pae et al. 2005a	2005	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1206
Pae et al. 2005b	2005	Informationsartikel	1666
Pae et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	1783
Pajonk et al. 2006	2006	Informationsartikel Fallbericht	1656
Pal Singh 2008	2008	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	2198
Pandarakalam 2007	2007	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel Diagnostik	2248
Pande 1988	1988	Fallbericht Informationsartikel	2270

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
Papadimitriou et al. 2007	2007	Review ohne Metaanalyse	1867
Papatheodorou et al. 1995	1995	Alter < 18 Jahre	1079
Parker et al. 2006	2006	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1623
Parker et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	1927V
Parker et al. 2007	2007	unklar wohin	1546
Passetti et al. 2008	2008	Für Leitlinie nicht relevant	3213V
Pavuluri et al. 2004a	2004	Alter < 18 Jahre	561
Pavuluri et al. 2004b	2004	Alter < 18 Jahre	1207
Paykel et al. 2006	2006	Epidemiologie	1601
Payne et al. 2007	2007	Epidemiologie	1555
Pazzaglia et al. 1993	1993	1 Arm Studien per Definition	1180
Perlis 2007	2007	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2159
Perlis et al. 2002	2002	Informationsartikel	681
Perlis et al. 2002	2002	Studien zur Information	681
Perlis et al. 2005	2005	Epidemiologie	1663
Perlis et al. 2006a	2006	Epidemiologie	1746
Perlis et al. 2006b	2006	Epidemiologie	1745
Petrides et al. 1994	1994	retrospektive Studie	3046
Petty et al. 1996	1996	Informationsartikel	511
Petty et al. 1996	1996	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	511
Peuskens and Devoitille 2008	2008	Review ohne Metaanalyse Schizophrenia/schizoaffective disorder	2199
Pfennig and Sasse 2008	2008	Informationsartikel	2229
Philip et al. 2008	2008	Review ohne Metaanalyse nur Depression	2139
Phillips et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3177V
Phrolov et al. 2004	2004	gemischtes Sample Laufzeit <1Woche	1152
Platman 1970a	1970	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1123
Platman 1970b	1970	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1124
Platman et al. 1971	1971	Informationsartikel	1209
Platman et al. 1971	1971	Studien zur Information	1209
Pope et al. 2007	2007	Epidemiologie	1769
Post 1982	1982	(Diagnosis unclear, cross over trial, no pre cross over data, mixed sample, (kein Publikationstyp angegeben))	1155
Post 2007	2007	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2253
Post and Uhde 1985	1985	kein Publikationstyp, keine methodischen Hintergrund-informationen	1156
Post et al. 1980	1980	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1157A
Post et al. 1987	1987	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1157
Post et al. 2001	2001	Information Methodik	1012
Post et al. 2003	2003	Informationsartikel	1012A
Post et al. 2003	2003	Information Methodik	1012A
Post et al. 2005	2005	1 Arm Studien per Definition	1706
Poyurovsky et al. 2003	2003	Diagnose	582

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
		Schizophrenie	
Praschak-Rieder et al. 1997	1997	Fallbericht	1837
Preston et al. 2004	2004	Zur Information	646
Prien 1984	1984	Informationsartikel	688
Prien et al. 1972a	1972	keine Angaben zur genauen Patientenanzahl mixed sample schizoaffective and bipolar not analysed individualy, no percentage for each diagnosis	1159
Prien et al. 1972b	1972	nur Lithium Arm dargestellt Hintergrundinformation	1158
Prien et al. 1984	1984	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	691
Proudfoot et al. 2007	2007	Informationsartikel	2161
Quitkin et al. 1981a	1981	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	693
Quitkin et al. 1981b	1981	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1211
Raja and Azzoni 2005	2005	Fallbericht	1795
Rami et al. 2008	2008	gemischtes Sample (Anteil bipolarer 54%) Outcomes nicht LL relevant	2106
Rasgon, N Rasgon et al. 2005	2005	Epidemiologie	1722
Regeer et al. 2006	2006	Epidemiologie	1635
Remington 2001	2001	Diagnose	1102
Rendell and Licht 2007	2007		2196
Rendell et al. 2003	2003	Informationsartikel – Meta-Analysen	728
Rendell et al. 2006	2006	Informationsartikel – Meta-Analysen	727
Resnick and Burton 1984	1984	Diagnose Psychose	1106
Revicki et al. 2003	2003	Informationsartikel	627
Rifkin et al. 1990	1990	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1127
Robbins 2006	2006	Epidemiologie	1930
Rogers and Goodwin 2005	2005	Informationsartikel	1903A
Rothbard et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	3183V
Rubio et al. 2006	2006	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1625
Ruggeri and Tansella 2008	2008	Editorial/Kommentar	3214V
Ruggeri et al. 2008	2008	Für Leitlinie nicht relevant	3211V
Rush et al. 2005	2005	Informationsartikel gemischtes Sample	1675
Rybak et al. 2005	2005	gemischtes sample, deutsche Literatur	3096
Rybakowski et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	1711
Rybakowski et al. 2005	2005	Informationsartikel	1699
Rybakowski et al. 2005	2005	Studien zur Information	1699
Sachs et al. 1990	1990	gemischtes Sample	1068
Sachs et al. 2003	2003	Information Methodik	1562A
Sachs et al. 2006	2006	Unsystematisch gepoolte Analyse Informationsartikel	1638
Sachs et al. 2006	2006	Studien zur Information	1638
Sachs et al. 2007	2007	Unsystematisch gepoolte Analyse	2170
Sackeim et al. 2007	2007	gemischtes Sample ca. 16% bipolar	2160
Sajatovic et al. 2001	2001	gemischtes Sample	1128

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
Sajatovic et al. 2005	2005	Epidemiologie	1932
Sajatovic et al. 2005b	2005	Unsystematisch gepoolte Analyse Informationsartikel	1700
Sajatovic et al. 2005b	2005	Studien zur Information	1700
Sajatovic et al. 2006a	2006	Epidemiologie	1654
Sajatovic et al. 2006b	2006	Epidemiologie	1933
Sajatovic et al. 2006c	2006	Epidemiologie	1934
Sajatovic et al. 2007	2007	Informationsartikel Epidemiologie, Letter	2191VD
Sajatovic et al. 2008a	2008	Informationsartikel Epidemiologie	2083VD
Sajatovic et al. 2008b	2008	Unsystematisch gepoolte Analyse	2062
Saksa et al. 2004	2004	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1212
Salloum et al. 2007	2007	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1599
Sanford and Scott 2008	2008	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2261
Santosa et al. 2007	2007	Informationsartikel Epidemiologie	2195VD
Schaffer and Levitt 2005	2005	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1671
Scheffer et al. 2005	2005	Alter < 18 Jahre	1785
Scheffer et al. 2005.	2005	Alter < 18 Jahre	1213
Schieber et al. 2009	2009	Informationsartikel	3073
Schieber et al. 2009	2009	Studien zur Information	3073
Schneck et al. 2008	2008	Informationsartikel Epidemiologie	2135VD
Schneider 2001	2001	Informationsartikel Editorial/Kommentar	668
Schou 1972	1972	Review ohne Metaanalyse	1214
Schou 1979	1979	Review ohne Metaanalyse	1215
Scogin et al. 2007	2007	Informationsartikel keine bipolaren Patienten untersucht	2148
Scott and Colom 2008	2008	Informationsartikel Review ohne Metaanalyse	2155
Scott et al. 2007	2007	Review enthält ausgeschlossene Studien	2285
Segal and Burgess 2008	2008	Für Leitlinie nicht relevant	3212V
Segal et al. 1998	1998	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	521
Seggie et al. 1988	1988	Für Leitlinie nicht relevant	1848
Severinsen et al. 2006	2006	Diagnostik	1590
Severus et al. 2008	2008	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2113
Shapiro et al. 1989	1989	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	690
Shen et al. 2008	2008	Diagnose	2108
Shi et al. 2006	2006	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1621
Shiah et al. 2005	2005	keine Kontrollen	1788
Shopsin et al. 1975	1975	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	522
Shumway et al. 2008	2008	Für Leitlinie nicht relevant	3180V
Sikdar et al. 1994	1994	schwere Bedenken bezüglich der Datengrundlage	645
Simhandl et al. 1993	1993	Informationsartikel	1216
Simhandl et al. 1993	1993	Studien zur Information	1216
Simon et al. 2005	2005	Epidemiologie	1668

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
Simon et al. 2007	2007	Informationsartikel Epidemiologie	2173VD
Small et al. 1986	1986	gleiche EKT-Gruppe wie bei 523	524
Small et al. 1988	1988	teilweise gleiche EKT und Lithium Behandlungen in beiden vergleichenden Studienarmen	523
Small et al. 1991	1991	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	525
Soares 2000	2000	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2260
Soares-Weiser et al. 2007	2007	Review ohne Metaanalyse	2149
Solomon et al. 1996	1996	Informationsartikel	679
Solomon et al. 1996	1996	Studien zur Information	679
Solomon et al. 2006	2006	Diagnostik	1629
Spaulding et al. 2006	2006	Unsystematisch gepoolte Analyse Informationsartikel	1597
Spaulding et al. 2006	2006	Studien zur Information	1597
Spring et al. 1970	1970	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1070
Sree, V et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	1936
Stallone et al. 1973	1973	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	695
Staner 1993	1993	preliminary data Ergebnisse vor Entblindung	1015
Stein et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	3184V
Stokes and Kocsis 1976	1971	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1071A
Stokes et al. 1971	1971	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1071
Stoll et al. 1999	1999	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1005
Storosum et al. 2007	2007	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2145
Strakowski 2007	2007	Informationsartikel	2177
Strang and Shah 1985	1985	Fallserie	2022
Su et al. 2005	2005	1-Arm? Gemischtes Sample	1865
Suppes et al. 2001	2001	Information Methodik	1600A
Suppes et al. 2005	2005	Epidemiologie	1665
Suppes et al. 2007	2007	Informationsartikel	
Suppes et al. 2007	2007	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1516
Suppes et al. 2008a	2008	gepooltes Sample	2118
Suppes et al. 2008b	2008	Unsystematisch gepoolte Analyse Informationsartikel	2216
Sussman et al. 2007	2007	Informationsartikel – gepoolte Analysen	1510
Svendsen 1976	1976	Diagnose Informationsartikel oder gemischtes Sample?	1852
Swann 2001	2001	Informationsartikel	509
Swann et al. 1997	1997	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	505
Swann et al. 1999a	1999	Informationsartikel	502C
Swann et al. 1999a	1999	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	502C
Swann et al. 1999b	1999	Informationsartikel	502B
Swann et al. 1999b	1999	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-	502B

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
		Vergleichbarkeit	
Swann et al. 2000	2000	Informationsartikel	502D
Swann et al. 2000	2000	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	502D
Swann et al. 2001	2001	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	509
Swann et al. 2002	2002	Informationsartikel	502E
Swann et al. 2002	2002	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	502E
Swanson et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3215V
Szuba et al. 2005	2005	Baseline Vergleich eingeschränkt	1541
Tamas et al. 2007	2007	Fallbericht	1765
Tariot et al. 2001	2001	Diagnose Agitiertheit bei Demenz	1163
Teixeira 1992	1992	Review ohne Metaanalyse	2288
Teresa, Plana M Teresa et al. 2006	2006	Fallbericht Informationsartikel	1864
Thase 2007	2007	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2142
Thase et al. 1992	1992	Zur Information	656
Thase et al. 2008	2008	Unsystematisch gepoolte Analyse Informationsartikel	2141
thomas et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3194V
Thomas, Jr. et al. 1992	1992	Medikation nicht erhältlich	1107
Thompson et al. 2006	2006	Epidemiologie	1614
Thornhill 1978	1978	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1072
Tillman and Geller 2007	2007	Alter < 18 Jahre	1573
Tohen et al. 2002	2002	Informationsartikel	624
Tohen et al. 2002	2002	Studien zur Information	624
Tohen et al. 2006	2006	Epidemiologie	1561
Tompson et al. 2000	2000	Informationsartikel	3019
Traber et al. 2007	2007	Fallbericht	1522
Tracy et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	3172V
TREC Collaborative Group 2003	2003	keine Diagnose genannt nur Agitation	1098
Treuer et al. 2007	2007	Beobachtungsstudien	2146
Tsai 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3175V
Tucker et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3192V
Tyrer 2007	2007	Informationsartikel	1777
Ukaegbu et al. 2008	2008	Synopsis	2207
Uzelac et al. 2006	2006	Diagnostik und Epidemiologie	1940
Valtonen et al. 2006	2006	Epidemiologie	1583
Van Dorn et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3204V
van et al. 2008	2008	Informationsartikel	2264
Verduin et al. 2005	2005	Epidemiologie	1762
Vermeulen et al. 2007	2007	Informationsartikel	1523
Vestergaard et al. 1998	1998	Informationsartikel	1217
Vestergaard et al. 1998	1998	Studien zur Information	1217
Vieta 2003	2003	Editorial/Kommentar	2262
Vieta 2008	2008	Editorial/Kommentar	2202
Vieta and Suppes 2008	2008	Diagnostik	2231

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	Publ.jahr	Ausschlusskriterien	Publ.nr
Vieta et al. 2004	2004	1 Arm Studien per Definition	1134
Vieta et al. 2005a	2005	Review ohne Metaanalyse	2289
Vieta et al. 2005a	2005	Informationsartikel – Meta-Analysen	1688
Vieta et al. 2005b	2005	1 Arm Studien per Definition	1698
Vieta et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant gilt ausschließlich in Spanien	1943
Vieta et al. 2007a	2007	Baseline Vergleich eingeschränkt (Subgruppen-Analyse)	1501
Vieta et al. 2007b	2007	Informationsartikel – gepoolte Analysen	1509
Vieta et al. 2008	2008	Beobachtungsstudien	2127
Vieta et al. 2008a	2008	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	2102
Viguera et al. 2007	2007	Informationsartikel	1944
Vincent et al. 2006	2006	Für Leitlinie nicht relevant	3193V
Visscher et al. 2005	2005	Diagnostik	1945
Wagner et al. 2002	2002	Alter < 18 Jahre	1083
Warnell and Elahi 2007	2007	Fallbericht	1860
Warrington et al. 2007	2007	Review ohne Metaanalyse Informationsartikel	2266
Waters et al. 1982	1982	Studien zur Information	1219
Wehr et al. 1998	1998	Fallbericht	1836
Weisler et al. 2006	2006	Informationsartikel	1641
Weisler et al. 2008	2008	Unsystematisch gepoolte Analyse Informationsartikel	2099
Weiss et al. 2005	2005	Informationsartikel	1690
Williams et al. 2007	2009	Für Leitlinie nicht relevant	3176V
Williamson et al. 2006	2006	Informationsartikel	1622
Wirz-Justice et al. 1999	1999	Fallbericht Informationsartikel	1829
Wolfsperger et al. 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	1556
Woo and Ma 2007	2007	Für Leitlinie nicht relevant	3188V
Wright et al. 2001	2001	Diagnose Schizophrenie	569
Wu and Bunney 1990	1990	Informationsartikel Review ohne Metaanalyse	3047
Yamada et al. 1995	1995	gemischtes Sample	1857
Yatham 2005	2005	Informationsartikel	605A
Yatham 2005	2005	Informationsartikel	605A
Yatham et al. 2004	2004	Informationsartikel Unsystematisch gepoolte Analyse	605
Yatham et al. 2004	2004	Informationsartikel	605
Yatham et al. 2005	2005	keine ausreichenden Informationen zur Studie	1798
Yatham et al. 2007	2007	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	2163
Yatham, L.N.	2004	Informationsartikel	1543
Yazici et al. 2004	2004	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1222
Yildiz-Yesiloglu and Ankerst 2006	2006	Diagnostik	1948
Yoshimura et al. 2006	2006	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	1592
Younes et al. 2005	2005	Für Leitlinie nicht relevant	3199V
Young 2008	2008	Posterbeitrag	2224

©DGBS und DGPPN 2012

Autor	*Publ.jahr*	*Ausschlusskriterien*	*Publ.nr*
Zarate, Jr. and Tohen 2004	2004	1 Arm Studien aufgrund fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	702
Zarate, Jr. et al. 2005	2005	1 Arm Studien per Definition	1714
Zarate, Jr. et al. 2007	2007	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	2077
Zarin et al. 2005	2005	Einleitung / Begründung für Indikation und Studientypen	1949
Zhang et al. 2006	2006	Epidemiologie	1633
Zhang et al. 2007	2007		1567
Frye et al. 2007	2007	1 Arm Studien wegen fehlender Baseline-Vergleichbarkeit	2185

©DGBS und DGPPN 2012

Anhang A4: Aus den Empfehlungen und Statements der Leitlinie abgeleitete notwendige Rahmenbedingungen für die Versorgung

Aus dem Kapitel **Trialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe** abgeleitete notwendige Rahmenbedingungen

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Trialog Patient-Angehörige-Behandler			
Statement Trialog1	Trialogische Zusammenarbeit im Rahmen der Behandlung besonders wichtig	Fort- und Weiterbildung	-
Voraussetzungen für trialogisches Handeln			
Statement Trialog2	Trialogischen Aspekt in professioneller Fort- und Weiterbildungen besonders berücksichtigen	Fort- und Weiterbildung	-
Partizipative Entscheidungsfindung			
Trialog3	Partizipative Entscheidungsfindung	• Fort- und Weiterbildung • Zeit/Vergütung	-
Wissensvermittlung			
Trialog5[a]	*Informationsvermittlung durch Schulungsprogramme, Ratgeber, Selbsthilfemanuale* *E:KKP*	• Fort- und Weiterbildung • Zeit/Vergütung • Verfügbarkeit	Z: % der Patienten, bei denen dokumentiert wurde, dass sie krankheitsspezifische Informationen zur Erkrankung und zur Therapie erhalten haben N: alle Patienten
Selbstmanagement			
Trialog7	Selbstmanagement in therapeutischen Prozess fortlaufend fördern E:KKP	Vergütung/Zeit	-
Selbsthilfe von Betroffenen			
Trialog8	Ermutigung zur Teilnahme an SHG, konkrete Benennung hilfreich, Stärkere Beachtung als therapeutische Option, kontinuierliche Kooperation mit regionalen Gruppen E:KKP	Verfügbarkeit von SHG	Z: % der Patienten, bei denen ein Hinweis auf eine Ermutigung zur Teilnahme an einer SHG dokumentiert wurde N: alle Patienten
Trialog9	SHG durch professionelles Hilfesystem unterstützen E:KKP	Vergütung/Zeit	-
Statement Trialog10	Peer-Beratung erproben und auf beiden Seiten evaluieren	• Verfügbarkeit • Schulung der Peers • Vergütung für Evaluation	-

©DGBS und DGPPN 2012

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Familienselbsthilfe			
Statement Trialog11	Erhalt der Beziehungen zu Primär- und Sekundärfamilien	Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, bei denen mehrfach dokumentiert wurde, dass die Angehörigen eingebunden wurden N: Patienten, die mit Einbindung der Angehörigen einverstanden waren
Trialog12	Angehörige von Beginn und über alle Phasen der Behandlung einbinden E:KKP	Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, bei denen mehrfach dokumentiert wurde, dass die Angehörigen eingebunden wurden N: Patienten, die mit Einbindung der Angehörigen einverstanden waren
Trialog13	Wenn Einbindung der Angehörigen zu Beginn abgelehnt, auf einen Stärkung des Vertrauensverhältnisses hinarbeiten E:KKP	Zeit/Vergütung	-

[a]entspricht im Ansatz einem QI aus dem STABLE-Projekt, dort für erste 12 Wochen der Behandlung

Aus dem Kapitel **Diagnostik** abgeleitete notwendige Rahmenbedingungen

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Klassifikatorische Diagnostik			
Diagnostik1	In Diagnostik an ICD-10 halten, Nutzung der Kategorie F31.8 bei dadurch nicht abgedeckten diagnostischen Feststellungen E:KKP	Fort- und Weiterbildung, Zeit/Vergütung	-
Diagnostik2	Multiaxiale Möglichkeiten der ICD-10 nutzen, störungsrelevante Beeinträchtigungen beschreiben E:KKP	Fort- und Weiterbildung, Zeit/Vergütung	-
Dimensionale Diagnostik			
Statement Diagnostik3	Validierte Instrumente zur Selbstbeurteilung der Manie vermehrt einsetzen	Schulung, Zeit/Vergütung	-
Statement Diagnostik4	Validierte Instrumente zur Fremdbeurteilung der Manie vermehrt einsetzen	Schulung, Zeit/Vergütung	-
Statement Diagnostik5	Validierte Instrumente zur Selbstbeurteilung der Depression vermehrt einsetzen	Schulung, Zeit/Vergütung	-
Statement Diagnostik6	Validierte Instrumente zur Fremdbeurteilung der Depression vermehrt einsetzen	Schulung, Zeit/Vergütung	-

©DGBS und DGPPN 2012

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Screening von Risikopersonen mit Verdacht auf das Vorliegen einer Bipolaren Störung			
Statement Diagnostik7[b]	Bei Risikopersonen Screeninginstrumente zum Screening auf das Vorliegen einer Bipolaren Störung im Lebenszeitverlauf vermehrt einsetzen	Schulung, Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, bei denen ein Screening auf das Vorliegen einer Bipolaren Störung im Lebenszeitverlauf dokumentiert wurde N: alle Patienten
Diagnostik8	Bei positivem Screening zur Diagnosesicherung einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie/für Nervenheilkunde hinzuziehen E:KKP	• Verfügbarkeit (vor allem in ländlichen Regionen) • Kooperation/Netzwerke	-
Differentialdiagnostik			
Diagnostik9	Bei jungen Erwachsenen mit Störungen der Emotionsregulation sorgfältige Differenzialdiagnostik in Richtung Bipolare Störung E: 0	Zeit/Vergütung	-
Diagnostik11[b]	Bei Risikofaktoren sorgfältige Prüfung, ob Depression im Rahmen einer Bipolaren Störung E: 0	Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, bei denen eine sorgfältige Prüfung des Vorliegens einer Bipolaren Störung dokumentiert wurde N: Patienten mit Depression, bei denen mind. eine Risikofaktor vorlag
Diagnostik12	Bei Zyklothymia keine Diagnose Bipolar II Störung E:KKP	Fort- und Weiterbildung	-
Statement Diagnostik13	Abgrenzung der Manie von Schizophrenie	Fort- und Weiterbildung	-
Diagnostik14	Sorgfältige Anamnese und Aktualanamnese zur DD Manie vs. Schizophrenie E: 0	Zeit/Vergütung	-
Diagnostik15	Diagnosestellung schizoaffektive Störung als Ausschlussdiagnose nach längerer Verlaufsbeobachtung E:KKP	Zeit/Vergütung für längere Verlaufsbeobachtung	-
Diagnostik16	Ausführliche Eigen- und Fremdanamnese sowie gegebenenfalls ein Drogenscreening zur DD Substanzgebrauch vs. Manie E: KKP	Zeit/Vergütung	-

©DGBS und DGPPN 2012

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Diagnostik17	Bei klinischem Verdacht auf organisch bedingte (Hypo-)Manie Durchführung einer bildgebenden Untersuchung (MRT oder cCT) und/oder EEG, und/oder neuropsychologische Diagnostik, und/oder Bestimmung neuroendokrinologischer Parameter E: KKP	• Verfügbarkeit MRT/CT, EEG, neuropsychologische Testung • Zeit/Vergütung	-
Diagnostik19	Detaillierte Medikamentenanamnese und ggf. Absetzversuch bei V. a. substanzinduzierte (Hypo-)Manie E: KKP	Zeit/Vergütung	-
Komorbidität			
Diagnostik21[c]	Komorbide psychische Störungen sorgfältig erfassen E: B	Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, bei denen eine sorgfältige Untersuchung möglicher komorbider psychischer Störungen dokumentiert ist N: Alle Patienten
Diagnostik23	Komorbide somatische Störungen zu Beginn und im Verlauf sorgfältig erfassen und in Therapie und Verlaufsbeobachtung berücksichtigt werden E: KKP	Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, bei denen eine sorgfältige Untersuchung möglicher komorbider somatischer Störungen zu Beginn und im Verlauf dokumentiert ist N: Alle Patienten
Verlaufsdiagnostik			
Diagnostik24[d]	sorgfältige Dokumentation des psychischen Befindens des Patienten im Verlauf einer Bipolaren Erkrankung mit Hilfe bewährter Fremdbeurteilungsskalen seitens des Behandlers als auch mit Hilfe eines vom Patienten täglich ausgefüllten Stimmungstagebuchs E: KKP	• Schulung, Zeit/Vergütung für Fremdrating • Verfügbarkeit der Schulung der Patienten für Stimmungstagebuch • Zeit für Rückmeldung Stimmungstagebuch/Vergütung	Z: % der Patienten mit wiederholter sorgfältiger Dokumentation des psychische Befindens im Verlauf der Erkrankung mit Hilfe bewährter Fremdbeurteilungsskalen seitens des Behandlers als auch mit Hilfe eines vom Patienten täglich ausgefüllten Stimmungstagebuchs N: alle Patienten
Diagnostik25[d]	Sorgfältige Dokumentation des psychosozialen Funktionsvermögens im Verlauf E:KKP	Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten mit wiederholter Dokumentation des psychosozialen Funktionsvermögens im Verlauf N: alle Patienten

©DGBS und DGPPN 2012

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Diagnostik26	Selbstmonitoring: Stimmungstagebuch, Schulung der Selbstwahrnehmung E: KKP	• Verfügbarkeit der Schulung der Patienten für Stimmungstagebuch • Zeit für Rückmeldung Stimmungstagebuch/Vergütung • Wenn elektronisch: Ausstattung des Patienten	Z: % der Patienten, die Stimmungstagebuch führen N: alle Patienten
Somatische und laborchemische Diagnostik vor und während einer Pharmakotherapie			
Diagnostik27	Vor Beginn: obligate Bestimmung von Differentialblutbild, Elektrolyte, Leberenzyme, Nüchternglukosespiegel, Serum-Kreatinin, Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter, EKG E:KKP	• Vergütung der Maßnahmen • Verfügbarkeit EKG	Z: % Patienten, bei denen vor Beginn die Bestimmung von Differentialblutbild, Elektrolyte, Leberenzyme, Nüchternglukosespiegel, Serum-Kreatinin, Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter, EKG dokumentiert wurde N: Alle Patienten, bei denen eine Pharmakotherapie begonnen wurde
Diagnostik28	Vor Beginn: zusätzliche Bestimmung • Lithium: Lithium: TSH, T3, T4, Kreatinin-Clearance 24h, EEG, RR, Puls • Valproat: Bilirubin, Amylase, Lipase, PTT, Quick, Fibrinogen, Faktor VIII • Carbamazepin: RR, Puls • Zugelassene Atypika: HDL-Cholesterine, LDL-Cholesterine, Triglyzeride, RR, Puls, Körpergewicht • Antidepressiva: TZA: EEG, RR, Puls, andere AD: RR, Puls E: KKP		Z: % Patienten, bei denen vor Beginn die wirkstoffspezifischen zusätzlichen Bestimmungen dokumentiert wurden N: Alle Patienten, bei denen eine Pharmakotherapie mit diesen Wirkstoffen begonnen wurde
Diagnostik29[e]	regelmäßige Messung des Medikamentenspiegels während Pharmakotherapie (abhängig von der Wirkstoffklasse und unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Eigenschaften, besonders bei Lithium, aber auch bei Valproat und Carbamazepin) E:KKP	Vergütung	Z: % Patienten, bei denen wiederholt Medikamentenspiegel dokumentiert sind N: Patienten, welche mit geeigneten Wirkstoffen behandelt werden (besonders Lithium, Valproat, Carbamazepin)

©DGBS und DGPPN 2012

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Diagnostik30[f]	Im Behandlungsverlauf Monitoring der Stoffwechsellage bezüglich hyperglykämischer Veränderungen unter atyp. Antipsychotika E:KKP	Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, bei denen im Behandlungsverlauf die Stoffwechsellage auf Hyperglykämie untersucht wurde N: Patienten, die mit atyp. NL behandelt wurden
Diagnostik30[f]	Im Behandlungsverlauf Monitoring der Stoffwechsellage bezüglich hyperlipidämischer Veränderungen unter atyp. NL	Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, bei denen im Behandlungsverlauf die Stoffwechsellage auf Hyperlipidämie untersucht wurde N: Patienten, die mit atyp. NL behandelt wurden
Diagnostik31[g]	Im Behandlungsverlauf Monitoring bezüglich EPMS unter NL	Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, bei denen im Behandlungsverlauf bezüglich EPMS untersucht wurde N: Patienten, die mit NL behandelt wurden

[b]entspricht im Ansatz einem QI aus dem STABLE-Projekt, dort Screening für Symptome und/oder Verhaltensweisen einer Manie/Hypomanie (aktuell oder in Anamnese) und nur spezifiziert für vor Beginn einer Therapie
[c]entspricht im Ansatz einem QI aus dem STABLE-Projekt, dort spezifiziert für Substanzgebrauch
[d]entspricht im Ansatz einem QI aus dem STABLE-Projekt, dort für erste 12 Wochen nach Therapiebeginn
[e]entspricht im Ansatz einem QI aus dem STABLE-Projekt, dort nur für Lithium, und nur für erste 12 Wochen nach Therapiebeginn
[f]entspricht im Ansatz einem QI aus dem STABLE-Projekt, dort spezifiziert auf mind. einmal innerhalb der ersten 16 Wochen der Behandlung
[g]entspricht im Ansatz einem QI aus dem STABLE-Projekt, dort spezifiziert auf zweimal innerhalb der ersten 24 Wochen der Behandlung

©DGBS und DGPPN 2012

Aus dem Kapitel **Therapie** abgeleitete notwendige Rahmenbedingungen

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Grundsätzliches			
Therapie-Grundsätzliches1	Akutbehandlung einer Episode der bipolaren Erkrankung unter Berücksichtigung einer ggf. notwendigen Phasenprophylaxe, des anamnestischen Verlaufs der Erkrankung, Risiko- bzw. prädiktiver Faktoren E:KKP	Zeit/Vergütung	-
Therapie-Grundsätzliches2	Gemeinsame Zieldefinition von Patient, Behandler, Angehörigen; partizipative Entscheidungsfindung; ggf. Ziele anpassen E:KKP	• Fort- und Weiterbildung • Zeit/Vergütung	-
Therapie-Grundsätzliches3[d]	*intensive, wiederholte Aufklärung über angeratene Möglichkeiten der Pharmakotherapiemöglichkeiten* *E:KKP*	Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, bei denen wiederholt Aufklärungen dokumentiert wurden N: Alle Patienten
Therapie-Grundsätzliches4[d]	Regelmäßige Gewichtskontrollen insbesondere bei Behandlung mit Mirtazapin, trizyklischen Antidepressiva, Lithium, Valproinsäure, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Zotepin E:KKP	Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, bei denen wiederholt Gewichtsangaben dokumentiert wurden N: Alle Patienten
Statement Therapie-Grundsätzliches5[h]	Psychoedukationsgruppen problem- oder störungsspezifisch durchführen, Vermischung von Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen nicht empfohlen	• Fort- und Weiterbildung • Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, bei denen dokumentiert wurde, dass sie an einer störungsspezifischen Psychoedukationsgruppe teilgenommen haben (bzw. denen es zumindest angeboten wurde) N: Alle Patienten
Statement Therapie-Grundsätzliches6[d]	Einfache Psychoedukation Minimum in jeder ärztlichen, psychologischen oder psychosozialen Behandlung mit Patienten mit Bipolaren Störungen	Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, bei denen dokumentiert wurde, dass sie eine mindestens einfache Psychoedukation erhalten haben N: Alle Patienten
Statement Therapie-Grundsätzliches7	Phasenübergreifende tragfähige therapeutische Beziehung in akut- und prophylaktischen Therapie	Zeit/Vergütung	

©DGBS und DGPPN 2012

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Statement Therapie-Grundsätzliches9	Dauer und Frequenz psychotherapeutische Behandlung an Zustand und Bedürfnissen der Betroffenen, Zielen der Behandlung orientieren	Zeit/Vergütung	
Therapie-Grundsätzliches10	Angehörige zur Aufklärung und Einwilligung zur EKT hinzuziehen, gemeinsamer Konsens E:KKP	• Zeit/Vergütung	-
Therapie-Grundsätzliches11	Unterstützend: kreative und handlungsorientierte Therapieverfahren (z.B. Ergo-, Kunst- und Musik-/Tanztherapie) E:KKP	• Fort- und Weiterbildung • Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	Z: % der Patienten, denen kreative und handlungsorientierte Therapien angeboten wurden N: Alle Patienten
Pharmakotherapie			
Wirkstoffe zur Behandlung der Manie			
Für alle Wirkstoffe	Beobachtung wegen möglicher Nebenwirkungen	Zeit/Vergütung	-
Psychotherapie			
Therapie-Manie27	Psychotherapie bei leichten Manien und Hypomanien (KVT, PE, FFT) E:0	• Fort- und Weiterbildung • Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	-
Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren			
Therapie-Manie 29 – 30	EKT zur Behandlung schwerer manischer Episoden und pharmakotherapieresistenter manischer Episoden E:0 E:B	• Fort- und Weiterbildung • Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	- Z: % Patienten, bei denen eine EKT empfohlen wurde N: alle Patienten
Therapie-Manie31	Angehörige zur Aufklärung und Einwilligung zur EKT hinzuziehen, gemeinsamer Konsens E:KKP	• Zeit/Vergütung	-
Behandlung Depression			
Übergeordnete Empfehlungen			
Therapie-Depression1	Eignung für (phasenprophylaktische) Langzeitbehandlung bei Auswahl des Pharmakons für Akutbehandlung bipolarer Depression beachten E:KKP	• Fort- und Weiterbildung	-

©DGBS und DGPPN 2012

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Therapie-Depression3	leichte depressive Episode: nur in Ausnahmefällen Indikation zu depressionsspezifischen Pharmakotherapie; Psychoedukation, psychotherapeutische Interventionen im engeren Sinne, Anleitung zum Selbstmanagement und Einbeziehung von Selbsthilfegruppen im Vordergrund E: KKP	• Schulung der Patienten • Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	-
Therapie-Depression8	engmaschiger, zumindest wöchentlicher Kontakt mit Patienten in ersten vier Wochen, danach in Intervallen von zwei bis vier Wochen, nach 3 Monaten bei ausreichender Stabilität eventuell längere Intervalle möglich. Je nach klinischer Situation häufigere Frequenzen notwendig. E: KKP	• Zeit/Vergütung	Z: % Patienten, bei denen in den aufgezählten Intervallen nach Beginn der Pharmakotherapie Kontakte dokumentiert sind N: alle Patienten, bei denen eine pharmakologische Behandlung bei akuter bipolarer Depression begonnen wurde
Therapie-Depression9	Nach drei bis vier Wochen genaue Wirkungsprüfung E: KKP	• Zeit/Vergütung	-
Therapie-Depression10	Bei Substanzen, für die ein therapeutischer Serumspiegelbereich etabliert ist Überprüfung des Serumspiegels wenn Non-Response festgestellt E: KKP	• Verfügbarkeit • Vergütung	-
Wirkstoffe zur Behandlung der Depression			
Für alle Wirkstoffe	Beobachtung wegen möglicher Nebenwirkungen	Zeit/Vergütung	-
Psychotherapie			
Therapie-Depression29	Bei akuten depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störung Psychotherapie empfohlen (KVT; FFT; IPSRT) E:B	• Fort- und Weiterbildung • Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	-

©DGBS und DGPPN 2012

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren			
Therapie-Depression 30 – 32	EKT zur Behandlung schwerer depressiver Episoden, schwerer therapieresistenter depressiver Episoden und in lebensbedrohlichen depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störung E:0 E:B E:KKP	• Fort- und Weiterbildung • Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	-
Therapie-Depression34	Hochfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) kann bei bipolarer Depression in Betracht gezogen werden. E: 0	• Fort- und Weiterbildung • Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	-
Therapie-Depression36	Trotz spärlicher Evidenz Lichttherapie als nebenwirkungsarme Therapieoption mit guter Akzeptanz durch Patienten v. a. bei saisonalen Verläufen zusätzlich E: 0	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	- Z: % Patienten, bei denen eine Lichttherapie empfohlen wurde N: alle Patienten
Therapie-Depression37	Wachtherapie als Monotherapie E:0	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	- Z: % Patienten, bei denen eine Wachtherapie empfohlen wurde N: alle Patienten
Therapie-Depression39	Wachtherapie zusätzlich zu anderen leitliniengerechten Behandlung E:B	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	-
Behandlung Prophylaxe			
Wirkstoffe zur Phasenprophylaxe			
Für alle Wirkstoffe	Beobachtung wegen möglicher Nebenwirkungen	Zeit/Vergütung	-
Psychotherapie			
Therapie-Prophylaxe23[i]	Zur rezidiv-prophylaktischen Behandlung Durchführung einer ausführlichen und interaktiven Gruppenpsychoedukation wird empfohlen E:B	• Fort- und Weiterbildung • Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	Z: % Patienten, bei denen eine ausführliche und interaktive Gruppenpsychoedukation empfohlen wurde N: alle Patienten

©DGBS und DGPPN 2012

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Therapie-Prophylaxe24[i]	Manualisierte, strukturierte KVT wird empfohlen vorausgesetzt Patient ist stabil und weitestgehend euthym E:0	• Fort- und Weiterbildung • Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	Z: % stabile und weitestgehend euthyme Patienten, bei denen eine KVT empfohlen wurde N: alle stabilen und weitestgehend euthymen Patienten
Therapie-Prophylaxe25	Familienfokussierte Therapie anbieten (2 Therapeuten, zu Hause bei Familie)	• Fort- und Weiterbildung • Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	Z: % Patienten, bei denen eine familienfokussierte Therapie empfohlen wurde N: alle Patienten
Therapie-Prophylaxe27[i]	IPSRT, die in akuter Episode begonnen wurde, fortführen insofern eine langfristige, kontinuierliche Betreuung intendiert ist E:0	• Fort- und Weiterbildung • Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	Z: % Patienten, bei denen eine IPSRT weitergeführt wurde N: Patienten, die in der akuten Phase eine IPSRT erhalten haben und bei denen eine langfristige, kontinuierliche Betreuung intendiert ist
Rezidivprophylaxe bezüglich manischer Episoden			
Therapie-Prophylaxe28	Durchführen einer einfachen Psychoedukation, die auf das Erkennen von Frühwarnzeichen fokussiert E:0	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	-
Therapie-Prophylaxe29	Durchführen einer ausführlichen und interaktiven Gruppenpsychoedukation E:B	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	Z: % Patienten, bei denen eine ausführliche und interaktive Gruppenpsychoedukation empfohlen wurde N: alle Patienten
Rezidivprophylaxe bezüglich depressiver Episoden			
Therapie-Prophylaxe33	Durchführen einer ausführlichen und interaktiven Gruppenpsychoedukation E:B	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	- Z: % Patienten, bei denen eine ausführliche und interaktive Gruppenpsychoedukation empfohlen wurde N: alle Patienten
Therapie-Prophylaxe34	Anbieten einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen Psychotherapie E:B	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	- Z: % Patienten, bei denen eine kognitiv-verhaltenstherapeutische PT empfohlen wurde N: alle Patienten

©DGBS und DGPPN 2012

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Therapie-Prophylaxe35	Anbieten einer familienfokussierten Psychotherapie E:0	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	- Z: % Patienten, bei denen eine familienfokussierte PT empfohlen wurde N: alle Patienten
Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren			
Therapie-Prophylaxe36	Fortführung der EKT zur Aufrechterhaltung des therapeutischen Erfolgs E:0	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	- Z: % Patienten, bei denen eine ausführliche und interaktive Gruppenpsychoedukation empfohlen wurde N: alle Patienten, bei denen eine erfolgreiche EKT zur Akutbehandlung durchgeführt wurde; v.a. wenn Patient nicht auf andere leitliniengerechte phasenprophylaktische Therapie anspricht
Therapie-Prophylaxe41	Klinische Erfahrung legt trotz fehlender empirischer Untersuchung nahe, kreative und handlungsorientierte Therapieverfahren wie beispielsweise Ergo-, Kunst- und Musik-/Tanztherapie anzubieten	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung • Fort- und Weiterbildung	-Z: % der Patienten, denen kreative und handlungsorientierte Therapien angeboten wurden N: Alle Patienten
Behandlung in spezifischen Situationen			
Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit			
Therapie-Spezifisch 1 – 14	Abgeleitet: gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung, engmaschige Kontrolle, erhöhter Beratungsbedarf E:KKP	• Zeit/Vergütung • Fort- und Weiterbildung	
Therapie-spezifisch 15 – 16	Anbieten einer spezifischen Psychotherapie E:KKP	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung • Fort- und Weiterbildung	
Therapie-spezifisch17	EKT bei Versagen oder Kontraindikationen anderer Therapiemaßnahmen therapeutische Option	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	
Altersspezifische Besonderheiten			
Statements Therapie-spezifisch 19 – 26	Abgeleitet: erhöhter Aufklärungs-, Beobachtungs- und Anpassungsbedarf bei älteren Patienten	• Zeit/Vergütung • Fort- und Weiterbildung	

©DGBS und DGPPN 2012

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Komorbidität			
Statement Therapie-spezifisch28	Hinreichende Berücksichtigung komorbider psychiatrischer Erkrankungen, Anpassung des therapeutischen Vorgehens	• Zeit/Vergütung • Fort- und Weiterbildung	
Statement Therapie-spezifisch29	Hinreichende Berücksichtigung komorbider somatischer Erkrankungen, Anpassung des therapeutischen Vorgehens	• Zeit/Vergütung • Fort- und Weiterbildung	
Statement Therapie-spezifisch29	Präventive Ansätze für komorbide somatische Erkrankungen auf besondere Bedürfnisse bipolarer Patienten anpassen	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung • Fort- und Weiterbildung	
Therapieresistenz inklusive RC			
Statement Therapie-spezifisch31	Adaptiertes Vorgehen in Psychotherapie von Patienten mit Rapid Cycling	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung • Fort- und Weiterbildung	
Statement Therapie-spezifisch32	EKT therapeutische Option	• Verfügbarkeit	

[d]entspricht im Ansatz einem QI aus dem STABLE-Projekt, dort für erste 12 Wochen nach Therapiebeginn
[h]entspricht im Ansatz einem QI aus dem STABLE-Projekt, dort störungsspezifische Informationen nur für erste 12 Wochen der Behandlung
[i]entspricht im Ansatz einem QI aus dem STABLE-Projekt, dort Empfehlung einer zusätzlichen psychosozialen Intervention (dann aufgezählt: CBT, FFT, IPT, Psychoedukation, PST (problem solving therapy) PSP (brief psychodynamic supportive psychotherapy), BSC (brief supportive counceling), other e.g. marital therapy) innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung

Aus dem Kapitel **Suizidalität** abgeleitete notwendige Rahmenbedingungen

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Suizidalität1[j]	Behandler muss Suizidalität bei jedem Patientenkontakt klinisch einschätzen und ggf. direkt thematisieren, präzise und detailliert erfragen und vor dem Hintergrund der Anamnese früherer Suizidalität und vorhandener Eigenkompetenz und sozialer Bindungen beurteilen E: KKP	• Zeit/Vergütung • Fort- und Weiterbildung	Z: % Pat. für die wiederholt dokumentiert wurde, dass Suizidalität ggf. auch durch direkte Ansprache beurteilt wurde N: alle Patienten
Statement Suizidalität2	Diagnostik schließt Erfassung der graduellen Ausprägung der Suizidalität und Abschätzung des aktuellen Handlungsdrucks ein	• Zeit/Vergütung • Fort- und Weiterbildung	

©DGBS und DGPPN 2012

Statement/Empfehlung		Bedingungen für Umsetzung	Qualitätsindikator
Suizidalität3	Suizidale Patienten müssen besondere Beachtung und Betreuung im Sinne einer Intensivierung des zeitlichen Engagements und der therapeutischen Bindung erhalten E: KKP	• Zeit/Vergütung	--
Suizidalität4	Abgeleitet: Bedingungen, unter denen stationäre Einweisung erwogen werden muss E: KKP	• Verfügbarkeit	
Suizidalität13	Psychotherapie in Betracht ziehen, tragfähige therapeutische Beziehung suizidpräventiv	• Verfügbarkeit • Zeit/Vergütung	Z: % Pat. welche Psychotherapie angeboten bekommen haben N: alle suizidalen Patienten
Statement Suizidalität14	EKT therapeutische Option	• Verfügbarkeit	

[j]entspricht im Ansatz einem QI aus dem STABLE-Projekt, dort nur spezifiziert für vor Beginn einer Therapie

©DGBS und DGPPN 2012

Anhang A5: Überblick über die Suchstrategien der systematischen Literaturrecherchen

Wie in der Einleitung und Methodik beschrieben wurde die Studienbasis der Leitlinie des britischen National Institute of Clinical Excellence (NICE) „Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care“ von 2006 [19] genutzt, so dass die neuen Recherchen (mit Adaptierung der NICE-Suchstrategie in den Datenbanken MedLine, Embase, PsychInfo und CINAHL und PsychLit) auf den Publikationszeitraum ab Mitte 2005 und auf in der britischen Leitlinie nicht bearbeitete Fragen fokussiert werden konnten. Zusätzlich wurden auch Studientypen über klinische Studien hinaus berücksichtigt. Update-Recherchen erfolgten Anfang 2007, Ende 2008, Mitte 2009 und Mitte 2010 (letztere ausschließlich in MedLine).

Folgende Suchbegriffe für die Recherche zu weiteren Studientypen und Fragestellungen wurden formuliert:

Studientyp	Fragestellung Therapie	Fragestellung Diagnostik
cohort	light therapy	diagnosis
Kohorte	Lichttherapie	diagnostic
case control	dark therapy	Diagnose
Fall Kontroll	Dunkeltherapie	diagnostisch
cross-sectional study	Sleep deprivation	early recognition
cross sectional study	Deprivation of sleep	early detection
Querschnittsstudie	Schlafentzug(stherapie)	Früherkennung
longitudinal study	Schlafentzug(sbehandlung)	Prodrome
observational study	deep brain stimulation	Prodrom
Beobachtungsstudie	Tiefenhirnstimulation	prodromal
	vagus nerve stimulation	screening
	Vagusnervstimulation	questionnaire
	Vagusnerv-Stimulation	instrument
		Fragebögen
		Fragebogen

Unsere Anweisung für die Recherche war wie folgt:

1) Nachbau der NICE Recherche anhand der NICE Suchstrategien Punkt 1-5 im Appendix 6 „Search strategies for the identification of studies“ der NICE Leitlinie von Beginn der jeweiligen Datenbanken bis Ende 2005.
2) Update der NICE Recherche anhand der NICE Suchstrategien Punkt 1-5 im Appendix 6 der NICE Leitlinie von Anfang 2005 bis zum aktuellen Datum.
3) Zusätzliche Recherche für weitere Studientypen und weitere Fragestellungen für Therapie und Diagnostik unter Verwendung der Suchstrategie unter Punkt 1a („Bipolar Disorder“) im Appendix 6 der NICE Leitlinie und unter Berücksichtigung der neuen Suchbegriffe in deutscher und englischer Sprache (siehe obige Tabelle) von Beginn der jeweiligen Datenbanken bis zum aktuellen Datum.
4) Zusätzliche Recherche für alle deutschen Journale; Recherche der Abschnitte 1(Nachbau) und 2(Update) (siehe oben) zusätzlich mit deutschen Suchbegriffen durchführen.

Der Teil der Suchstrategie für „Serious Mental Illness“ entfällt für alle 3 oben genannten Abschnitte der Recherche, da hier die Beschränkung auf ausschließlich die Diagnose „Bipolar Disorder“ gilt.

Exemplarisch wird hier für einzelne Datenbanken *eine* Suchstrategie für Therapieoptionen zu einem Zeitpunkt dargestellt. Auf Anfrage werden alle Suchstrategien zur Verfügung gestellt.

©DGBS und DGPPN 2012

Database: EMBASE (emez), Ovid MEDLINE(R) (mesz), PsycINFO (psyh)
Search Strategy:
---

1 ….. exp bipolar disorder/ (49080)
2 ….. ((bipolar or bi polar) adj5 (disorder$ or depress$)).tw. (32890)
3 ….. (hypomania$ or mania$ or manic$).tw. (32995)
4 ….. (((cydothymi$ or rapid or ultradian) adj5 cyd$) or RCBD).tw. (62)
5 ….. or/1-4 (71040)
6 ….. limit 5 to yr="1950 - 2004" (57308)
7 ….. limit 5 to yr="2005" (4911)
8 ….. 5 not 6 (13732)
9 ….. exp phototherapy/ (39570)
10 ….. light therapy.tw. (1729)
11 ….. dark therapy.tw. (6)
12 ….. darkness.mp. (24112)
13 ….. exp sleep deprivation/ (9743)
14 ….. (sleep adj3 deprivation).mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, nm, tc, id] (12127)
15 ….. exp deep brain stimulation/ (10398)
16 ….. "brain depth stimulation"/ (9586)
17 ….. deep brain stimulation.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, nm, tc, id] (3725)
18 ….. (vagus nerve and stimulation).mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, nm, tc, id] (12696)
19 ….. or/9-18 (99970)
20 ….. 5 and 19 (827)
21 ….. 8 and 19 (181)
22 ….. remove duplicates from 20 (559)
23 ….. 21 and 22 (123)
24 ….. 22 not 23 (436)
25 ….. from 24 keep 10 (1).

©DGBS und DGPPN 2012

Anhang A6: Formatvorlagen

A6-1: Checklisten
A6-2: Extraktionsbögen
A6-3: Bogen zur Bewertung der Evidenz pro Fragestellung

©DGBS und DGPPN 2012

Checkliste RCT und andere klinische Studien

Evidenzlevel:

Publ-Nr.		☐ Diagnostik ☐…Pharmakotherapie ☐…Andere somatische Therapieverfahren ☐…Psychotherapie ☐ Gemeindepsychiatrie/Reha/Soziotherapie ☐…Versorgungssystem ☐…Gesundheitsökonomie ☐ anderes:	☐ akute manische E. ☐ akute depressive E. ☐ akute gemischte E. ☐ Maintenance/Prophylaxe	für Leitlinie relevant: ☐ ja ☐ nein Reviewer: ☐ AP ☐ BW ☐ MH ☐ HS
Autor/ Jahr				
Titel				
Bemer-kungen:				

Bereich		Ja	Nein	Unbek
Auswahl der Teilnehmer	1) Ein- und Ausschlusskriterien sind ausreichend definiert	☐	☐	☐
	2) Studienpopulation ist repräsentativ für „Standardnutzer“ der Intervention	☐	☐	☐
	3) Interventions- und Kontroll-Gruppe sind zu Baseline vergleichbar (bezüglich soziodemogr./prognost. Faktoren)	☐ ja / ☐ einge schr.	☐	☐
Erkrankungsstatus	4a) Erkrankungsstatus wurde valide erfasst	☐	☐	☐
	4b) Erkrankungsstatus wurde reliabel erfasst	☐	☐	☐
Randomisierung	5) Studie ist randomisiert	☐	☐	☐
	6) Methodik der Randomisierung ist beschrieben (z. B. Zufallszahlen, Computer-generiert)	☐	☐	☐
Allocation concealment	7) eine der folgenden Methoden wurde genutzt (bitte markieren): zentrale Randomisierung, nummerierte oder codierte Flaschen oder Container, Medikation von Apotheke aufbereitet, seriell-nummerierte blickdichte verschlossene Umschläge	☐	☐	☐
Verblindung	8) Person, welche die Intervention erhält, ist verblindet (einfach-blind)	☐	☐	☐
	9) Person, welche die Intervention durchführt, ist zusätzlich zur Person, welche die Intervention erhält, verblindet (doppel-blind)	☐	☐	☐
	10) Beschreibung einer adäquaten Doppel-Verblindung (z. B. identical placebo, active placebo) ist erfolgt	☐	☐	☐
Intervention	11) Gruppen werden bis auf Intervention gleich behandelt	☐	☐	☐
	12) Es wurde sicher gestellt, dass Probanden nicht zwischen Interventions- und Kontroll-Gruppe wechseln	☐	☐	☐
Outcomes	13a) Primäre Outcomes wurden valide und reliabel erfasst	☐	☐	☐
	13b) Sekundäre Outcomes wurden valide und reliabel erfasst	☐	☐	☐
	14) Person, welche die Outcomes untersuchten, ist verblindet	☐	☐	☐
Studienabbrüche, Drop-outs	15) Anzahl und Gründe für Studienabbrüche und Drop-outs für jede Gruppe werden genannt	☐	☐	☐
	16) Intention to Treat-Analyse wurde durchgeführt	☐	☐	☐
Statistische Analyse	17) analytische Verfahren sind adäquat und Informationen für die Analysen sind ausreichend	☐ ja / ☐ einge-schr.	☐	☐
	18) Streuungsmaße für die primären Endpunkte werden präsentiert	☐	☐	☐
Diskussion	19) Methodische Limitationen der Aussagekraft werden kritisch diskutiert	☐	☐	☐

©DGBS und DGPPN 2012

A6-1: Checklisten

Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird ☐ eingeschlossen ☐ ausgeschlossen.

©DGBS und DGPPN 2012

A6-1: Checklisten

Outcomes:

- ☐ Symptomschwere Score HAMD
- ☐ Symptomschwere Score MADRS
- ☐ Symptomschwere Score YMRS
- ☐ Symptomschwere Score anderes Instrument:

- ☐ Symptomschwere Remission
- ☐ Symptomschwere Response
- ☐ Rückfall
- ☐ Wiederaufnahme Krankenhaus
- ☐ Studienabbruch-Rate
- ☐ unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder unerwünschte Ereignisse
- ☐ schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder schwere unerwünschte Ereignisse
- ☐ Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- ☐ Therapiezufriedenheit
- ☐ Andere:
- ☐ Andere:

Behandlung spezifischer Patientengruppen/in speziellen Situationen

- ☐ Geschlechtsspezifische Besonderheiten
- ☐ Kinderwunsch/Schwangerschaft/Stillzeit
- ☐ Chronische Verläufe
- ☐ Alter
- ☐ Rapid Cycling
- ☐ Komorbidität
- ☐ Suizidalität
- ☐ Andere:

Bemerkungen:

Ausschlussgründe:

©DGBS und DGPPN 2012

A6-1: Checklisten

Checkliste 2: Kohortenstudien

Publ-Nr.		. ☐ Diagnostik . ☐ Pharmakotherapie . ☐ Andere somatische Therapieverfahren . ☐ Psychotherapie ☐ Gemeindepsychiatrie/Reha/Soziotherapie . ☐ Versorgungssystem . ☐ Gesundheitsökonomie ☐ Anderes: _____	☐ akute manische E. ☐ akute depressive E. ☐ akute gemischte E. ☐ Maintenance/Proph	für Leitlinie relevant: ☐ ja ☐ nein Reviewer: ☐ AP ☐ BW ☐ HS ☐ DS ☐ JS ☐ TG
Autor				
Titel				
Jahr				

Bereich			Ja	Nein	Unbek
Auswahl Teilnehmer		1) Ein- und Ausschlusskriterien sind ausreichend definiert.			
Repräsentativität der Exponierten		2) Exponierte Gruppe ist repräsentativ oder annähernd repräsentativ für die Grundgesamtheit.			
Repräsentativität der Nicht-Exponierte		3) Nicht-Exponierte stammen aus gleicher Grundgesamtheit wie Exponierte.			
Erfassung der Exposition		4) Sichere Akten (z. B. OP-Akten) oder strukturiertes Interview wurden genutzt.			
Ausgangslage		5) Interessierendes Outcome lag bei Studienbeginn nachgewiesenermaßen nicht vor.			
		6) Gruppen und die Verteilung der soziodemographischen/prognostischen Faktoren werden ausreichend beschrieben.			
Vergleichbarkeit Exp./ Nicht-Exp.		7) Exponierte und Nicht-Exponierte sind vergleichbar für die Hauptfaktoren.....			
		8) Exponierte und Nicht-Exponierte sind vergleichbar für die zusätzlichen Faktoren			
Gleichzeitigkeit		9) Exponierte und Nicht-Exponierte werden gleichzeitig betrachtet.			
Erfassung des Outcome		10) Unabhängige, blinde Erfassung oder Aktenverknüpfung (record linkage, identifiziert z. B. durch ID) ist erfolgt.			
		11) Outcome wurde valide und reliabel erfasst.			
Studienabbrüche, Drop outs		12) Follow-up ist komplett für alle Teilnehmer.			
		13) Follow-up ist inkomplett, aber Bias unwahrscheinlich (geringe Anzahl, Follow-up-Rate >..... %, oder genaue Beschreibung zeigt dies).			
		14) Outcome der Drop-outs werden beschrieben und in Auswertung berücksichtigt.			
Statistische Analyse		15) Analytische Verfahren sind adäquat und die Informationen für die Analysen sind ausreichend (inkl. Adjustierung für mögliche Confounder).	Ja / Eingeschr.		
		16) Streuungsmaße für die primären Endpunkte werden präsentiert.			
		17) Dosis-Wirkungs-Beziehung für Exposition und Outcome wurde untersucht.			
Diskussion		18) Methodische Limitationen der Aussagekraft werden kritisch diskutiert.			

Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird ☐ eingeschlossen ☐ ausgeschlossen.

©DGBS und DGPPN 2012

A6-1: Checklisten

Outcomes:

- ☐ Symptomschwere Score HAMD
- ☐ Symptomschwere Score MADRS
- ☐ Symptomschwere Score YMRS
- ☐ Symptomschwere Score anderes Instrument: _____
  _____
- ☐ Symptomschwere Remission
- ☐ Symptomschwere Response
- ☐ Rückfall
- ☐ Wiederaufnahme Krankenhaus
- ☐ Studienabbruch-Rate
- ☐ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder unerwünschte Ereignisse
- ☐ Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder schwere unerwünschte Ereignisse
- ☐ Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- ☐ Therapiezufriedenheit
- ☐ Andere: _____
- ☐ Andere: _____

Behandlung spezifischer Patientengruppen/in speziellen Situationen

- ☐ Geschlechtsspezifische Besonderheiten
- ☐ Kinderwunsch/Schwangerschaft/Stillzeit
- ☐ Chronische Verläufe
- ☐ Alter
- ☐ Rapid Cycling
- ☐ Komorbidität
- ☐ Suizidalität
- ☐ Andere: _____

Bemerkungen:

Ausschlussgründe:

©DGBS und DGPPN 2012

A6-1: Checklisten

Checkliste 3: Fall-Kontroll-Studien

Publ-Nr.		.☐ Diagnostik .☐ Pharmakotherapie .☐ Andere somatische Therapieverfahren .☐ Psychotherapie ☐ Gemeindepsychiatrie/Reha/Soziotherapie .☐ Versorgungssystem .☐ Gesundheitsökonomie ☐ Anderes:_____	☐ akute manische E. ☐ akute depressive E. ☐ akute gemischte E. ☐ Maintenance/ Prophylaxe	für Leitlinie relevant: ☐ ja ☐ nein Reviewer: ☐ AP ☐ BW ☐ HS ☐ DS ☐ JS ☐ TG
Autor				
Titel				
Jahr				

Bereich		Ja	Nein	Un-bek.
Auswahl der Teilnehmer	1) Definition der Ein- und Ausschlusskriterien ist ausreichend.			
Fälle	2) Definition der Fälle ist adäquat, unabhängige Validierung liegt vor.			
	3) Eingeschlossen wurden aufeinanderfolgende oder eine augenscheinlich repräsentative Serie von Fällen.			
Kontrollen	4) Kontrollen entstammen der Allgemeinbevölkerung *(weniger streng: Grundgesamtheit, der auch Fälle entstammen).*			
	5) Erkrankung/Outcome liegt aktuell und in Vorgeschichte nachweislich nicht vor.			
Vergleichbarkeit	6) Fälle und Kontrollen sind vergleichbar für die Hauptfaktoren			
	7) Fälle und Kontrollen sind vergleichbar für die zusätzlichen Faktoren			
Overmatching	8) Abzug eines halben Punktes bei Hinweis auf Overmatching.			
Erfassung der Exposition	9) Sichere Akten (z. B. OP-Akten) oder strukturiertes Interview (blind für Fall-Kontroll-Status) wurden verwendet.			
	10) Erfassungsmethode ist gleich für Fälle und Kontrollen.			
Non-Response-Rate	11) Non-Response-Raten sind gleich in Fall- und Kontrollgruppe.			
	12) Gründe für Non-Response sind gleich in Fall- und Kontrollgruppe.			
Statistische Analyse	13) Analytische Verfahren sind adäquat und die Informationen für die Analysen sind ausreichend.	Ja / Einge-schr.		
	14) Streuungsmaße für die primären Endpunkte werden präsentiert.			
Diskussion	15) Methodische Limitationen der Aussagekraft werden kritisch diskutiert.			

Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird ☐ eingeschlossen ☐ ausgeschlossen.

©DGBS und DGPPN 2012

A6-1: Checklisten

Outcomes:

- ☐ Symptomschwere Score HAMD
- ☐ Symptomschwere Score MADRS
- ☐ Symptomschwere Score YMRS
- ☐ Symptomschwere Score anderes Instrument: _____
  _____
- ☐ Symptomschwere Remission
- ☐ Symptomschwere Response
- ☐ Rückfall
- ☐ Wiederaufnahme Krankenhaus
- ☐ Studienabbruch-Rate
- ☐ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder unerwünschte Ereignisse
- ☐ Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder schwere unerwünschte Ereignisse
- ☐ Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- ☐ Therapiezufriedenheit
- ☐ Andere: _____
- ☐ Andere: _____

Behandlung spezifischer Patientengruppen/in speziellen Situationen

- ☐ Geschlechtsspezifische Besonderheiten
- ☐ Kinderwunsch/Schwangerschaft/Stillzeit
- ☐ Chronische Verläufe
- ☐ Alter
- ☐ Rapid Cycling
- ☐ Komorbidität
- ☐ Suizidalität
- ☐ Andere: _____

Bemerkungen:

Ausschlussgründe:

©DGBS und DGPPN 2012

A6-1: Checklisten

Checkliste Systematische Reviews mit Meta-Analyse

Publ-Nr.		☐ Diagnostik ☐ Pharmakotherapie ☐ Andere somatische Therapieverfahren ☐ Psychotherapie ☐ Gemeindepsychiatrie/Reha/Soziotherapie ☐ Versorgungssystem ☐ Gesundheitsökonomie ☐ Anderes:_____	☐ akute manische E. ☐ akute depressive E. ☐ akute gemischte E. ☐ Maintenance/ Prophylaxe	für Leitlinie relevant: ☐ ja ☐ nein Reviewer: ☐ AP ☐ BW ☐ HS ☐ DS ☐ JS ☐ MS
Autor				
Titel				
Jahr				

Bereich		Ja	Nein	Unbek.
Fragestellung	1) Fragestellung ist klar beschrieben.			
Literatur-recherche	2) Genutzte Datenquellen wurden dokumentiert. 3) Suchstrategie wurde dokumentiert. 4) Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert und sind geeignet.			
Bewertung	5) Validitäts-/Qualitätskriterien wurden berücksichtigt. 6) Bewertung wurde unabhängig von mehreren Personen durchgeführt. 7) Ausgeschlossene Studien wurden mit Ausschlussgründen dokumentiert. 8) Datenextraktion ist nachvollziehbar dokumentiert.			
quantitative Informations-synthese	9) Meta-Analyse wurde durchgeführt und Meta-Analyse-Verfahren wurde dokumentiert. 10) Heterogenitätstestungen wurden durchgeführt. 11) Sensitivitätsanalysen zum Test der Robustheit der Ergebnisse wurden durchgeführt.			
qualitative Info-synthese	12) Informationssynthese ist nachvollziehbar dokumentiert. 13) Bewertung der Evidenz ist erfolgt.			
Schluss-folgerungen	14) Forschungsfrage wird beantwortet. 15) Bestehende Evidenz wird in Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt. 16) Methodische Limitationen der Aussagekraft werden kritisch diskutiert.			

Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird ☐ eingeschlossen ☐ ausgeschlossen.

©DGBS und DGPPN 2012

A6-1: Checklisten

Outcomes:

- ☐ Symptomschwere Score HAMD
- ☐ Symptomschwere Score MADRS
- ☐ Symptomschwere Score YMRS
- ☐ Symptomschwere Score anderes Instrument: _____
  _____
- ☐ Symptomschwere Remission
- ☐ Symptomschwere Response
- ☐ Rückfall
- ☐ Wiederaufnahme Krankenhaus
- ☐ Studienabbruch-Rate
- ☐ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder unerwünschte Ereignisse
- ☐ Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder schwere unerwünschte Ereignisse
- ☐ Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- ☐ Therapiezufriedenheit
- ☐ Andere: _____
- ☐ Andere: _____

Behandlung spezifischer Patientengruppen/in speziellen Situationen

- ☐ Geschlechtsspezifische Besonderheiten
- ☐ Kinderwunsch/Schwangerschaft/Stillzeit
- ☐ Chronische Verläufe
- ☐ Alter
- ☐ Rapid Cycling
- ☐ Komorbidität
- ☐ Suizidalität
- ☐ Andere: _____

Bemerkungen:

Ausschlussgründe:

©DGBS und DGPPN 2012

Extraktionsbogen Klinische Studien

Publikationsnummer	
Extrahierender	() AP () DS () HS () JS () BW () TG () MH
Kontrollierender	() EK () BS () LE ()
Themenkomplex	() Diagnostik () Pharmakotherapie () Andere biol. Behandlungsmethoden () Psychotherapie () Versorgungssystem () Gesundheitsökonomie
Titel der Publikation	
Studientitel	
Autoren	
Jahr	
Journal	
Fragestellung / Zielsetzung	
Relevante Einschlusskriterien	() Diagnose BPD: (Instrument) () Schwere der Symptomatik: (Instrument/Punktwert) () andere:
Vergleichbarkeit der Gruppen zu Baseline	Alter: () ja () nein () nicht angegeben Geschlecht: () ja () nein () nicht angegeben Bildung: () ja () nein () nicht angegeben BPD I / BPD II: () ja () nein () nicht angegeben Dauer Erkrankung: () ja () nein () nicht angegeben Anzahl Episoden: () ja () nein () nicht angegeben Erkr.-sschwere Baseline: () ja () nein () nicht angegeben Fazit: () gegeben () eingeschränkt () nicht gegeben
Primäre Zielkriterien	Bitte Instrument und ggf. Punktwert bei cut-off angeben (1) …, Erhebungsinstr.: (2) …, Erhebungsinstr.: (3) …, Erhebungsinstr.: Weitere:
Sekundäre Zielkriterien	(1) …, Erhebungsinstr.: (2) …, Erhebungsinstr.: (3) …, Erhebungsinstr.: (4) …, Erhebungsinstr.:, (5) …, Erhebungsinstr.: (6) …, Erhebungsinstr.: Weitere:
Anzahl gescreenter Patienten	n=
Anzahl randomisierter Patienten	Gesamt n= Arm 1 n= Arm 2 n= Arm 3 n=
Anzahl ausgewerteter Patienten	Gesamt n= Arm 1 n= Arm 2 n= Arm 3 n=
Drop outs pro Gruppe	Gesamt n= Arm 1 n= Arm 2 n= Arm 3 n=

©DGBS und DGPPN 2012

A6-2: Extraktionsbögen

Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	() keine Angabe () Angabe da Test: () einseitig () zweiseitig Alpha: () 0.05 () anderes: Power: () 80% () andere: Anzahl pro Arm:
Bemerkungen	• Primäre, sekundäre Zielkriterien definiert? () ja () nein • Erfassung der primären Zielkriterien valide? () ja () nein • Erfassung der sekund. Zielkriterien valide? () ja () nein • Ergebnisse primärer Zielkriterien präsentiert? () ja () nein • Umgang mit fehlenden Werten: () LOCF () Mean () andere: • Andere:
Ist die Finanzierung der Studie angegeben? Welche?	

©DGBS und DGPPN 2012

A6-2: Extraktionsbögen

Methoden	Teilnehmer	Outcomes	Interventionen	Bemerkungen
Erstautor Jahr Studientyp: RCT Studienbeschreibung: Randomisierungsverhältnis, Wash-out Phase … Tage Analysetyp: ITT, LOCF Verblindung: doppelblind Studiendauer (Tage): Setting: stationär, ambulant, Land Bemerkungen: Qualitätsrating:	n= Alter: MW …Range … Geschlecht: … m, … w Diagnose: …, Instrument Ausschlussgründe: Bemerkungen:	Verwendete Daten: !zu berichtende Outcomes! Endpunkt MW/Veränderung (Instrument) Nicht verwendete Daten: andere Endpunkt MW/Veränderung (Instrument)	Arm 1 N= Med – … mg/d Arm 2 N= Med – … mg/d	Weitere Publikationen: Publ.-Nr., Erstautor Jahr

©DGBS und DGPPN 2012

A6-2: Extraktionsbögen

Wirksamkeit

Endpunkt (ITT oder Completer Analyse)	Art des Maßes	Arm 1		Arm 2		Gruppenunterschied	NNT
	Fälle/Raten etc	n	Wert	n	Wert	Wert [95% KI], p-Wert	
			B: E: Diff:				

Endpunkt(ITT oder Completer Analyse)	Art des Maßes	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Gruppenunterschied	NNT
	Fälle/Raten etc	n	Wert	n	Wert	n	Wert	Wert [95% KI], p-Wert	
			B: E: Diff:						

Unerwünschte Ereignisse

Endpunkt(ITT oder Completer Analyse)	Art des Maßes	Arm 1		Arm 2		Gruppenunterschied	NNH
	Fälle/Raten etc	n	Wert	n	Wert	Wert [95% KI], p-Wert	

©DGBS und DGPPN 2012

Endpunkt	Art des Maßes	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Gruppenunterschied	NNT
	Fälle/Raten etc	n	Wert	n	Wert	n	Wert	Wert [95% KI], p-Wert	
			B: E: Diff:						

Andere Endpunkte

Endpunkt	Art des Maßes	Arm 1		Arm 2		Gruppenunterschied	NNH
	Fälle/Raten etc	n	Wert	n	Wert	Wert [95% KI], p-Wert	

Endpunkt	Art des Maßes	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Gruppenunterschied	NNT
	Fälle/Raten etc	n	Wert	n	Wert	n	Wert	Wert [95% KI], p-Wert	
			B: E: Diff:						

©DGBS und DGPPN 2012

Extraktionsbogen Klinische Studien

Publikationsnummer/n	
Extrahierender	o AP o DS o HS o JS o BW
Themenkomplex	o Diagnostik o Pharmakotherapie o Andere biol. Behandlungsmethoden o Psychotherapie o Versorgungssystem o Gesundheitsökonomie
Titel der Publikation	
Autoren	
Jahr	
Journal	
Fragestellung / Zielsetzung	
Studiendesign	
Setting	
Ausschließlich Erwachsene?	o ja o nein
Zahl der Zentren	
Rekrutierungszeitraum	
Therapieindikation / Diagnose	
Subgruppenanalyse innerhalb einer Studie?	
Art der Therapie	o Monotherapie o Kombinationstherapie
Randomisierung	o ja o nein, Methode:
Concealment	o ja o nein/?, Methode:
Verblindung	o einfach o doppelt o dreifach
Relevante Einschlusskriterien	
Relevante Ausschlusskriterien	
Anzahl der Gruppen	n=
Behandlung Arm 1	
Behandlung Arm 2	
Behandlung Arm 3	
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	
Behandlungszeitraum	
Vergleichbarkeit der Gruppen zu Baseline	o gegeben o eingeschränkt o nicht gegeben
Primäre Zielkriterien	
Sekundäre Zielkriterien	
Tertiäre Zielkriterien	
Anzahl gescreenter Patienten	n=
Anzahl randomisierter Patienten	Gesamt n= Arm 1 n= Arm 2 n= Arm 3 n=

©DGBS und DGPPN 2012

A6-2: Extraktionsbögen

Anzahl ausgewerteter Patienten	Gesamt n= Arm 1 n= Arm 2 n= Arm 3 n=
Drop outs pro Gruppe	Gesamt n= Arm 1 n= Arm 2 n= Arm 3 n=
Subgruppenanalysen	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	
Statistische Methodik	
Intention-to-treat Analyse durchgeführt?	
Bemerkungen	
Ist die Finanzierung der Studie angegeben? Welche?	
Bewertung	

©DGBS und DGPPN 2012

A6-2: Extraktionsbögen

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Endpunkt	Art des Maßes	Verum		Kontrolle		Maß für Gruppen-unterschied [95% KI]	p-Wert	NNT
	Fälle/Raten etc	n	Wert	n	Wert			

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Endpunkt	Art des Maßes	Verum		Kontrolle		Maß für Gruppen-unterschied [95% KI]	p-Wert	NNH
	Fälle/Raten etc	n	Wert	n	Wert			

©DGBS und DGPPN 2012

A6-2: Extraktionsbögen

Extraktionsbogen Systematische Review inkl. Meta-Analyse

Publikationsnummer/n	
Extrahierender	
Themenkomplex	
Titel der Publikation	
Autoren	
Jahr	
Journal	
Fragestellung / Zielsetzung	
Studiendesign	
Datenquellen/-banken	
Zeitraum	
Eingeschlossene Studientypen?	
Relevante Einschlusskriterien	
Relevante Ausschlusskriterien	
Ausschließlich Erwachsene?	
Qualitätsbewertung durchgeführt?	
Für welche Patienten / Subgruppen Aussagen getroffen?	
Therapieindikation / Diagnose	
Art der Therapie	
Primäres Zielkriterium	
Sekundäre Zielkriterien	
Studienauswahl (Anzahl, Setting, Zeitrahmen…)	
Statistik	
Ergebnisse zur Wirksamkeit	
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	
Bemerkungen	
Bewertung	

©DGBS und DGPPN 2012

A6-3: Bewertung der Evidenz pro Fragestellung

Ist … in Monotherapie wirksam in der Behandlung der …? Ist die Behandlung mit … verträglich und sicher?

Ist … in Monotherapie in der Langzeittherapie wirksam?

… RCT und … andere Studien

Zusammenfassende Beurteilung der Evidenz

Berücksichtigte Studien:

Autor Jahr	Design, Bemerk.	Hauptziel-kriterium	Arm 1, N Arm 2, N Arm 3, N	Ergebnis zur Wirksamkeit (Arm 1 vs Arm2 vs. Arm 3)	Remis-sion Arm 1 vs Arm2 vs. Arm 3	Respon se Arm 1 vs Arm2 vs. Arm 3	Abbruch rate	Abbruch rate aufgrund UE	SUE	Switch Rate Arm 1 vs Arm 2 vs Arm 3	E

*GRADE Working Group, Grading Quality of evidence and strength of recommendations

©DGBS und DGPPN 2012

A6-3: Bewertung der Evidenz pro Fragestellung

Dokumentationsbogen 1 zur Empfehlungsgenerierung:

Namen der Bewertenden		
Fragestellung	A) Wirksamkeit: Ist … in Monotherapie wirksam in der Behandlung der …? B) Verträglichkeit/Sicherheit: Ist die Behandlung mit … verträglich und sicher? C) Weitere wichtige Outcomes: Ist … in Monotherapie in der Langzeittherapie wirksam?	☐…Pharmakotherapie ☐…Psychotherapie ☐…And. biolog. Behandl. ---------- ☐ akute manische E. ☐ akute depressive E. ☐ akute gemischte E. ☐ Erhaltungstherapie ☐ Maintenance/Prophylaxe
Graduierung der Outcome-Gruppen	1. … 2. … 3. …	
Evidenz (Studien mit Autor, Jahr, Evidenzlevel nach SIGN)	1. … 2. … 3. … 4. …	

*GRADE Working Group, Grading Quality of evidence and strength of recommendations

©DGBS und DGPPN 2012

A6-3: Bewertung der Evidenz pro Fragestellung

In der folgenden Tabelle sollen folgende Zuweisungen gelten:

Legende: A) = Wirksamkeit:

B) = Verträglichkeit/Sicherheit:

C) = Weitere wichtige Outcomes:

Bewertung in Anlehnung an GRADE*:

Qualitätskriterien nach GRADE		**Bewertung**	**Begründung**
Ausgangsbewertung:		…	…
Qualitätsbewertung herunterstufen			
Qualität (Evidenzlevel)	Schwerwiegende (-1) oder sehr schwerwiegende (-2) Limitierungen der Studienqualität	A) … B) … C) …	
Konsistenz	Wichtige Inkonsistenz der Ergebnisse (-1)	A) … B) … C) …	
Direktheit	Ungewissheit (-1) oder ausgeprägte Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz (-2)	A) … B) … C) …	
Datenlage	Unpräzise oder spärliche Datenlage (-1)	A) … B) … C) …	
Publikationsbias	Hohes Risiko eines Publikationsbias	A) B) C)	

Bemerkungen:

*GRADE Working Group, Grading Quality of evidence and strength of recommendations

©DGBS und DGPPN 2012

A6-3: Bewertung der Evidenz pro Fragestellung

Dokumentationsbogen 2 zum Considered Judgment der Empfehlung:

Fragestellung: Ist … sicher und effektiv in der Behandlung der …?

Entwurf der Empfehlung: … (**Empfehlungsgrad …**).

Considered Judgement:

…

Bemerkung: …

*GRADE Working Group, Grading Quality of evidence and strength of recommendations

©DGBS und DGPPN 2012

Literatur

References Cited

Aarre TF, Dahl AA. Pharmacotherapy for bipolar depression: a review of the evidence. Current Psychiatry Reviews 4(3), 145-156. 2008.

Abou-Saleh MT and Coppen A (1989) The efficacy of low-dose lithium: clinical, psychological and biological correlates. J Psychiatr Res 23, 2: 157-162.

Achterberg WP, Pot AM, Scherder EJ, Ribbe MW (2007) Pain in the nursing home: assessment and treatment on different types of care wards. J Pain Symptom Manage 34, 5: 480-487.

Agius M, Shah S, Ramkisson R, Persaud A, Murphy S, Zaman R (2008) Three year outcomes in an early intervention service for psychosis in a multicultural and multiethnic population. Psychiatr Danub 20, 4: 494-499.

Ahlfors UG, Baastrup PC, Dencker SJ, Elgen K, Lingjaerde O, Pedersen V, Schou M, Aaskoven O (1981) Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness. A comparison with lithium. Acta Psychiatr Scand 64, 3: 226-237.

Akiskal HS, Akiskal KK, Lancrenon S, Hantouche E (2006) Validating the soft bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: the prominence of BP-II 1/2. J Affect Disord 96, 3: 207-213.

Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker JD, Bowden CL (2006) Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. Am J Psychiatry 163, 2: 272-275.

Altamura AC, Dell'Osso B, Mariotti M. Transcranial magnetic Stimulation (TMS) combined with navigated brain stimulation in drug-resistant bipolar depression: A case report. Italian Journal of Psychopathology 12 (4), 444-446. 2006.

Amann B, Sterr A, Vieta E, Stampfer R, Walden J, Grunze H (2006) An exploratory open trial on safety and efficacy of the anticonvulsant retigabine in acute manic patients. J Clin Psychopharmacol 26, 5: 534-536.

Amann BL, Mergl R, Vieta E, Born C, Hermisson I, Seemueller F, Dittmann S, Grunze H (2007) A 2-year, open-label pilot study of adjunctive chromium in patients with treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 27, 1: 104-106.

Amsterdam JD and Garcia-Espana F (2000) Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression. J Affect Disord 59, 3: 225-229.

Anand A, Darnell A, Miller HL, Berman RM, Cappiello A, Oren DA, Woods SW, Charney DS (1999) Effect of catecholamine depletion on lithium-induced long-term remission of bipolar disorder. Biol Psychiatry 45, 8: 972-978.

Andrewes DG. The comparative cognitive side-effects of lithium, carbamazepine and combined lithium-carbamazepine in patients treated for affective disorders. Human Psychopharmacology 5, 45. 1990.

©DGBS und DGPPN 2012

Antonacci DJ and Swartz CM (1995) Clozapine treatment of euphoric mania. Ann Clin Psychiatry 7, 4: 203-206.

Applebaum J, Bersudsky Y, Klein E (2007) Rapid tryptophan depletion as a treatment for acute mania: a double-blind, pilot-controlled study. Bipolar Disord 9, 8: 884-887.

Armitage R, Husain M, Hoffmann R, Rush AJ (2003) The effects of vagus nerve stimulation on sleep EEG in depression: a preliminary report. J Psychosom Res 54, 5: 475-482.

Azrin NH and Teichner G (1998) Evaluation of an instructional program for improving medication compliance for chronically mentally ill outpatients. Behav Res Ther 36, 9: 849-861.

Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A (1970) Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. Lancet 2, 7668: 326-330.

Baethge C, Baldessarini RJ, Khalsa HM, Hennen J, Salvatore P, Tohen M (2005) Substance abuse in first-episode bipolar I disorder: indications for early intervention. Am J Psychiatry 162, 5: 1008-1010.

Bahk WM, Yoon JS, Kim YH, Lee YH, Lee C, Kim KS, Song HK, Choi SK, Pae CU (2004) Risperidone in combination with mood stabilizers for acute mania: a multicentre, open study. Int Clin Psychopharmacol 19, 5: 299-303.

Bajbouj M, nker-Hopfe H, Heuser I, Anghelescu I (2006) Long-term outcome of vagus nerve stimulation in rapid-cycling bipolar disorder. J Clin Psychiatry 67, 5: 837-838.

Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA, Liu H, Hill AL (2003a) Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. J Clin Psychopharmacol 23, 4: 342-348.

Baker RW, Tohen M, Fawcett J, Risser RC, Schuh LM, Brown E, Stauffer VL, Shao L, Tollefson GD (2003b) Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo. J Clin Psychopharmacol 23, 2: 132-137.

Baldessarini RJ, Tohen M, Tondo L (2000) Maintenance treatment in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 57, 5: 490-492.

Ballenger JC and Post RM (1980) Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. Am J Psychiatry 137, 7: 782-790.

Baptista T, Rangel N, Fernandez V, Carrizo E, El FY, Uzcategui E, Galeazzi T, Gutierrez MA, Servigna M, Davila A, Uzcategui M, Serrano A, Connell L, Beaulieu S, de Baptista EA (2007) Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. Schizophr Res 93, 1-3: 99-108.

Barbini B, Scherillo P, Benedetti F, Crespi G, Colombo C, Smeraldi E (1997) Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. Int Clin Psychopharmacol 12, 2: 109-112.

Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, Dubin W, McGlynn C, Goodman L (1997) Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. Am J Emerg Med 15, 4: 335-340.

©DGBS und DGPPN 2012

Bauer M, Rasgon N, Grof P, Altshuler L, Gyulai L, Lapp M, Glenn T, Whybrow PC (2005) Mood changes related to antidepressants: a longitudinal study of patients with bipolar disorder in a naturalistic setting. Psychiatry Res 133, 1: 73-80.

Belmaker RH (2007) Modafinil add-on in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 164, 8: 1143-1145.

Benabarre A, Vieta E, Colom F, Martinez A, Reinares M, Corbella B (2001) Treatment of mixed mania with risperidone and mood stabilizers. Can J Psychiatry 46, 9: 866-867.

Benazzi F (2007) Bipolar II disorder : epidemiology, diagnosis and management. CNS Drugs 21, 9: 727-740.

Benazzi F (2008) Misdiagnosis of bipolar II disorder as major depressive disorder. J Clin Psychiatry 69, 3: 501-502.

Benazzi F, Berk M, Frye MA, Wang W, Barraco A, Tohen M (2009) Olanzapine/fluoxetine combination for the treatment of mixed depression in bipolar I disorder: a post hoc analysis 1. J Clin Psychiatry 70, 10: 1424-1431.

Benedetti A, Lattanzi L, Pini S, Musetti L, Dell'Osso L, Cassano GB (2004) Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode. J Affect Disord 79, 1-3: 273-277.

Benedetti F, Zanardi R, Colombo C, Smeraldi E (1999) Worsening of delusional depression after sleep deprivation: case reports. J Psychiatr Res 33, 1: 69-72.

Benjamin J and Zohar J (1992) Sleep deprivation in rapid-cycling bipolar affective disorder: case report. Eur Neuropsychopharmacol 2, 4: 463-465.

Bennewith O, Peters TJ, Hawton K, House A, Gunnell D (2005) Factors associated with the non-assessment of self-harm patients attending an Accident and Emergency Department: results of a national study. J Affect Disord 89, 1-3: 91-97.

Benson R (1975) The forgotten treatment modality in bipolar illness: psychotherapy. Dis Nerv Syst 36, 11: 634-638.

Berk M, Ng F, Wang WV, Tohen M, Lubman DI, Vieta E, Dodd S (2008) Going up in smoke: tobacco smoking is associated with worse treatment outcomes in mania. J Affect Disord 110, 1-2: 126-134.

Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR (2008) Psychosocial interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: systematic review of controlled trials. Br J Psychiatry 192, 1: 5-11.

Biederman J, Mick E, Hammerness P, Harpold T, Aleardi M, Dougherty M, Wozniak J (2005a) Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children. Biol Psychiatry 58, 7: 589-594.

Biederman J, Mick E, Wozniak J, Aleardi M, Spencer T, Faraone SV (2005b) An open-label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 15, 2: 311-317.

©DGBS und DGPPN 2012

Biel MG, Peselow E, Mulcare L, Case BG, Fieve R (2007) Continuation versus discontinuation of lithium in recurrent bipolar illness: a naturalistic study. Bipolar Disord 9, 5: 435-442.

Black DW, Winokur G, Nasrallah A (1987) Treatment of mania: a naturalistic study of electroconvulsive therapy versus lithium in 438 patients. J Clin Psychiatry 48, 4: 132-139.

Bourin M and Prica C (2007) The role of mood stabilisers in the treatment of the depressive facet of bipolar disorders. Neurosci Biobehav Rev 31, 6: 963-975.

Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, Dilsaver SC, Davis JM, Rush AJ, Small JG, . (1994) Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. JAMA 271, 12: 918-924.

Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR (2006) Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. Am J Psychiatry 163, 7: 1199-1201.

Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE, Jr., Cookson J, Anderson J, Bolden-Watson C, Ascher J, Monaghan E, Zhou J (1999) The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. Biol Psychiatry 45, 8: 953-958.

Bowden CL and Singh V (2005) Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. Acta Psychiatr Scand Suppl 426: 13-20.

Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, McElroy SL, Morris D, Petty F, Hirschfeld RM, Gyulai L (1997) Maintenance clinical trials in bipolar disorder: design implications of the divalproex-lithium-placebo study. Psychopharmacol Bull 33, 4: 693-699.

Bradwejn J, Shriqui C, Koszycki D, Meterissian G (1990) Double-blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania. J Clin Psychopharmacol 10, 6: 403-408.

Braunig P, Sacchetti E, et al. Risperidone long-acting injectable for maintenance therapy in bipolar disorder: An open-label pilot study. Int.J.Clin.Pract. 12(1), 74-77. 2008.

Brewerton TD and Reus VI (1983) Lithium carbonate and L-tryptophan in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders. Am J Psychiatry 140, 6: 757-760.

Brown ES, Gorman AR, Hynan LS (2007) A randomized, placebo-controlled trial of citicoline add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence. J Clin Psychopharmacol 27, 5: 498-502.

Brugue E and Vieta E (2007) Atypical antipsychotics in bipolar depression: neurobiological basis and clinical implications. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31, 1: 275-282.

Brunet G, Cerlich B, Robert P, Dumas S, Souetre E, Darcourt G (1990) Open trial of a calcium antagonist, nimodipine, in acute mania. Clin Neuropharmacol 13, 3: 224-228.

Bschor T (2008) [Antidepressants and suicidality]. Nervenarzt 79, 5: 615-616.

Bunney WE, Jr., Goodwin FK, Davis JM, Fawcett JA (1968) A behavioral-biochemical study of lithium treatment. Am J Psychiatry 125, 4: 499-512.

©DGBS und DGPPN 2012

Burgess P, Bindman J, Leese M, Henderson C, Szmukler G (2006) Do community treatment orders for mental illness reduce readmission to hospital? An epidemiological study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 41, 7: 574-579.

Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G (2001) Lithium for maintenance treatment of mood disorders. Cochrane Database Syst Rev 3: CD003013.

Busch AB, Ling D, Frank RG, Greenfield SF (2007) Changes in the quality of care for bipolar I disorder during the 1990s. Psychiatr Serv 58, 1: 27-33.

Bushe CJ, Taylor M, Mathew M (2007) Intramuscular Olanzapine - a UK case series of early cases. Ann Gen Psychiatry 6, 11.

Canuso CM, Bossie CA, Zhu Y, Youssef E, Dunner DL (2008) Psychotic symptoms in patients with bipolar mania. J Affect Disord 111, 2-3: 164-169.

Carlson GA, Finch SJ, Fochtmann LJ, Ye Q, Wang Q, Naz B, Bromet EJ (2007) Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder. Bipolar Disord 9, 8: 851-859.

Carta MG, Zairo F, Mellino G, Hardoy MC, Vieta E (2006) An open label follow-up study on amisulpride in the add-on treatment of bipolar I patients. Clin Pract Epidemol Ment Health 2, 19.

Carter GL, Lewin TJ, Stoney C, Whyte IM, Bryant JL (2005) Clinical management for hospital-treated deliberate self-poisoning: comparisons between patients with major depression and borderline personality disorder. Aust N Z J Psychiatry 39, 4: 266-273.

Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll BJ (1998) Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. J Affect Disord 50, 2-3: 187-201.

Cassidy F, Pieper CF, Carroll BJ (2001) Subtypes of mania determined by grade of membership analysis. Neuropsychopharmacology 25, 3: 373-383.

Cavazzoni P, Tanaka Y, Roychowdhury SM, Breier A, Allison DB (2003) Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol 13, 2: 81-85.

Centorrino F (2006) Aripiprazole reduces acute mania compared with haloperidol in bipolar I disorder and causes fewer adverse effects. Evid Based Ment Health 9, 2: 41.

Centorrino F, Fogarty KV, Sani G, Salvatore P, Cincotta SL, Hennen J, Guzzetta F, Talamo A, Saadeh MG, Baldessarini RJ (2005) Use of combinations of antipsychotics: McLean Hospital inpatients, 2002. Hum Psychopharmacol 20, 7: 485-492.

Centorrino F, Meyers AL, Ahl J, Cincotta SL, Zun L, Gulliver AH, Kinon BJ, Houston JP (2007) An observational study of the effectiveness and safety of intramuscular olanzapine in the treatment of acute agitation in patients with bipolar mania or schizophrenia/schizoaffective disorder. Hum Psychopharmacol 22, 7: 455-462.

Cerullo MA and Strakowski SM (2007) The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. Subst Abuse Treat Prev Policy 2, 29.

Chambers CA, Smith AH, Naylor GJ (1982) The effect of digoxin on the response to lithium therapy in mania. Psychol Med 12, 1: 57-60.

©DGBS und DGPPN 2012

Chand PK, Mattoo SK, Sharan P (2004) Quality of life and its correlates in patients with bipolar disorder stabilized on lithium prophylaxis. Psychiatry Clin Neurosci 58, 3: 311-318.

Chengappa KN, Baker RW, Shao L, Yatham LN, Tohen M, Gershon S, Kupfer DJ (2003) Rates of response, euthymia and remission in two placebo-controlled olanzapine trials for bipolar mania. Bipolar Disord 5, 1: 1-5.

Chengappa KN, Hennen J, Baldessarini RJ, Kupfer DJ, Yatham LN, Gershon S, Baker RW, Tohen M (2005) Recovery and functional outcomes following olanzapine treatment for bipolar I mania. Bipolar Disord 7, 1: 68-76.

Chengappa KN, Kupfer DJ, et al. A placebo-controlled, random-assigned, parallel-group pilot study of adjunktive topiramate for patients with schizoaffective disorder, bipolar type. Bipolar Disord. 9(6), 609-617. 2007.

Chengappa KN, Tohen M, Levine J, Jacobs T, Thase ME, Sanger TM, Kupfer DJ (2000) Response to placebo among bipolar I disorder patients experiencing their first manic episode. Bipolar Disord 2, 4: 332-335.

Chou JC (2007) Continuing aripiprazole after stabilisation of a manic or mixed episode of bipolar I disorder delays relapse. Evid Based Ment Health 10, 1: 13.

Chou JC, Czobor P, Dacpano G, Richardson N, Tuma I, Trujillo M, Cooper TB, Volavka J (2001) Haloperidol blood levels in acute mania with psychosis. J Clin Psychopharmacol 21, 4: 445-447.

Chouinard G (1985) Antimanic effects of clonazepam. Psychosomatics 26, 12 Suppl: 7-12.

Chouinard G (1987) Clonazepam in acute and maintenance treatment of bipolar affective disorder. J Clin Psychiatry 48 Suppl, 29-37.

Chouinard G, Young SN, Annable L (1983) Antimanic effect of clonazepam. Biol Psychiatry 18, 4: 451-466.

Christodoulou GN and Lykouras EP (1982) Abrupt lithium discontinuation in manic-depressive patients. Acta Psychiatr Scand 65, 5: 310-314.

Cipriani A, Rendell JM, Geddes J (2009) Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev 1: CD004367.

Citrome L (2006) Maintenance treatment with olanzapine reduces relapse in people with bipolar I disorder who have responded to acute olanzapine treatment. Evid Based Ment Health 9, 3: 73.

Clark HM, Berk M, Brook S. A randomized controlled single blind study of the efficacy of clonazepam and lithium in the treatment of acute mania. Human Psychopharmacology 12. 1997.

Clothier J, Swann AC, Freeman T (1992) Dysphoric mania. J Clin Psychopharmacol 12, 1 Suppl: 13S-16S.

Coid JW, Hickey N, Yang M (2007) Comparison of outcomes following after-care from forensic and general adult psychiatric services. Br J Psychiatry 190, 509-514.

©DGBS und DGPPN 2012

Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Popova E, Bonnin CM, Scott J (2008) Psychoeducation for bipolar II disorder: An exploratory, 5-year outcome subanalysis. J Affect Disord.

Conus P, Cotton S, Abdel-Baki A, Lambert M, Berk M, McGorry PD. Symptomatic and functional outcome 12 months after a first episode of psychotic mania: Barriers to recovery in a catchment area sample. Bipolar Disord. 8 (3), 221-231. 2006.

Conway CR, Chibnall JT, Nelson LA, McGuire JM, Abraham PF, Baram VY, Grossberg GT, Carroll BJ (2006) An open-label trial of adjunctive oxcarbazepine for bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 26, 1: 95-97.

Cookson J, Silverstone T, Wells B (1981) Double-blind comparative clinical trial of pimozide and chlorpromazine in mania. A test of the dopamine hypothesis. Acta Psychiatr Scand 64, 5: 381-397.

Cookson JC, Silverstone T, Wells B (1979) A double-blind controlled study of pimozide vs chlorpromazine in mania. Neuropharmacology 18, 12: 1011-1013.

Cookson JC, Silverstone T, Wells B (1980) A double-blind controlled study of pimozide versus chlorpromazine in mania. Psychopharmacol Bull 16, 3: 38-41.

Coppen A, bou-Saleh M, Milln P, Bailey J, Wood K (1983) Decreasing lithium dosage reduces morbidity and side-effects during prophylaxis. J Affect Disord 5, 4: 353-362.

Coppen A, Montgomery SA, Gupta RK, Bailey JE (1976) A double-blind comparison of lithium carbonate and maprotiline in the prophylaxis of the affective disorders. Br J Psychiatry 128, 479-485.

Coppen A, Peet M, Bailey J, Noguera R, Burns BH, Swani MS, Maggs R, Gardner R (1973) Double-blind and open prospective studies on lithium prophylaxis in affective disorders. Psychiatr Neurol Neurochir 76, 6: 501-510.

Cosden M, Ellens J, Schnell J, Yamini-Diouf Y (2005) Efficacy of a Mental Health Treatment Court with assertive community treatment. Behav Sci Law 23, 2: 199-214.

Cramer JA and Rosenheck R (1999a) Enhancing medication compliance for people with serious mental illness. J Nerv Ment Dis 187, 1: 53-55.

Cramer JA and Rosenheck R (1999b) Enhancing medication compliance for people with serious mental illness
6
1341. J Nerv Ment Dis 187, 1: 53-55.

Cundall RL, Brooks PW, Murray LG (1972) A controlled evaluation of lithium prophylaxis in affective disorders. Psychol Med 2, 3: 308-311.

Currier GW, Chou JC, Feifel D, Bossie CA, Turkoz I, Mahmoud RA, Gharabawi GM (2004) Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. J Clin Psychiatry 65, 3: 386-394.

Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Benabarre A, Comes M, Colom F, Vieta E (2006) Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results. J Clin Psychopharmacol 26, 2: 178-181.

©DGBS und DGPPN 2012

Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP (2001) Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. Psychopharmacology (Berl) 155, 2: 128-134.

Davenport YB, Ebert MH, Adland ML, Goodwin FK (1977) Couples group therapy as an adjunct to lithium maintenance of the manic patient. Am J Orthopsychiatry 47, 3: 495-502.

Davis LL, Bartolucci A, Petty F (2005) Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. J Affect Disord 85, 3: 259-266.

de Marco FA, Ghizoni E, Kobayashi E, Li LM, Cendes F. Cerebellar volume and long-term use of phenytoin. Seizure 12, 312-315. 2003.

Dean K, Walsh E, Morgan C, Demjaha A, Dazzan P, Morgan K, Lloyd T, Fearon P, Jones PB, Murray RM (2007) Aggressive behaviour at first contact with services: findings from the AESOP First Episode Psychosis Study. Psychol Med 37, 4: 547-557.

Deitz IJ (1995) The self-psychological approach to the bipolar spectrum disorders. J Am Acad Psychoanal 23, 3: 475-492.

DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM (2002) A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 41, 10: 1216-1223.

Depp CA, Moore DJ, Patterson TL, Lebowitz BD, Jeste DV (2008) Psychosocial interventions and medication adherence in bipolar disorder. Dialogues Clin Neurosci 10, 2: 239-250.

Derry S and Moore RA (2007) Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. BMC Psychiatry 7, 40.

Deshauer D, Fergusson D, Grof P. Response to Severus, Kleindienst and Greil regarding 'Re-evaluation of randomized controlled trials of lithium monotherapy: A cohort effect' [2]. Bipolar Disord. 8 (5l), 521. 2006.

Dias A, Dewey ME, D'Souza J, Dhume R, Motghare DD, Shaji KS, Menon R, Prince M, Patel V (2008) The effectiveness of a home care program for supporting caregivers of persons with dementia in developing countries: a randomised controlled trial from Goa, India. PLoS One 3, 6: e2333.

Dobscha SK, Corson K, Solodky J, Gerrity MS (2005) Use of videoconferencing for depression research: enrollment, retention, and patient satisfaction. Telemed J E Health 11, 1: 84-89.

Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L (2002) Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. Bipolar Disord 4 Suppl 1, 94-95.

Dossett EC, Land AJ, Gitlin MJ, Frye MA (2007) Lack of mania prophylaxis associated with lamotrigine monotherapy in manic-predominant bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 68, 6: 973-974.

Dubovsky SL, Franks RD, Allen S, Murphy J (1986) Calcium antagonists in mania: a double-blind study of verapamil. Psychiatry Res 18, 4: 309-320.

©DGBS und DGPPN 2012

Dunner DL, Stallone F, Fieve RR (1976) Lithium carbonate and affective disorders. V: A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. Arch Gen Psychiatry 33, 1: 117-120.

Eagles JM (1994) The relationship between mood and daily hours of sunlight in rapid cycling bipolar illness. Biol Psychiatry 36, 6: 422-424.

Eden EA, Demopulos C, Nierenberg A, Culhane MA, Eisner L, Sachs G (2006) A double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive donepezil in treatment-resistant mania. Bipolar Disord 8, 1: 75-80.

Edwards R, Stephenson U, Flewett T (1991) Clonazepam in acute mania: a double blind trial. Aust N Z J Psychiatry 25, 2: 238-242.

El-Mallakh RS, Salem MR, Chopra A, Mickus GJ, Penagaluri P, Movva R (2010) A blinded, randomized comparison of immediate-release and extended-release carbamazepine capsules in manic and depressed bipolar subjects
7. Ann Clin Psychiatry 22, 1: 3-8.

Ell K, Xie B, Quon B, Quinn DI, Dwight-Johnson M, Lee PJ (2008) Randomized controlled trial of collaborative care management of depression among low-income patients with cancer. J Clin Oncol 26, 27: 4488-4496.

Emrich HM, Dose M, von ZD (1985) The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders. J Affect Disord 8, 3: 243-250.

Englisch S and Zink M (2008) Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32, 6: 1386-1392.

Ettinger AB, Reed ML, Goldberg JF, Hirschfeld RM (2005) Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. Neurology 65, 4: 535-540.

Even C, Thuile J, Rouillon F (2007) Lithium-induced menometrorrhagia. Psychiatry Clin Neurosci 61, 2: 203.

Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, Suppes T, Tohen M (1993) Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. Arch Gen Psychiatry 50, 6: 448-455.

Faehndrich E. Effects of sleep deprivation on depressed patients of diferent nosological groups. Psychiatry Res. 5 (3), 277-285. 1981.

Fagiolini A, Maina G. Aripiprazol: A discussion on its use in mania associated with bipolar I disorder. Drugs and Therapy Perspectives 24(7), 1-4. 2008.

Fehr BS, Ozcan ME, Suppes T (2005) Low doses of clozapine may stabilize treatment-resistant bipolar patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 255, 1: 10-14.

Fieve RR, Kumbaraci T, Dunner DL (1976) Lithium prophylaxis of depression in bipolar I, bipolar II, and unipolar patients. Am J Psychiatry 133, 8: 925-929.

Fieve RR, Platman SR, Fleiss JL (1969) A clinical trial of methysergide and lithium in mania. Psychopharmacologia 15, 5: 425-429.

©DGBS und DGPPN 2012

Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Calabrese JR. The rationale, design, and progress of two novel maintenance treatment studies in pediatric bipolarity. Acta Neuropsychiatrica 45 (2), 136-138. 2000.

Findling RL, McNamara NK, Stansbrey R, Gracious BL, Whipkey RE, Demeter CA, Reed MD, Youngstrom EA, Calabrese JR (2006) Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolar symptom re-stabilization. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45, 2: 142-148.

Fitzgerald CH (1969) A double-blind comparison of haloperidol with perphenazine in acute psychiatric episodes. Curr Ther Res Clin Exp 11, 8: 515-519.

Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, de CA, Bradshaw JL, Kulkarni J (2004) Motor cortical excitability and clinical response to rTMS in depression. J Affect Disord 82, 1: 71-76.

Forsthoff A, Grunze H, Seemuller F, Stampfer R, Dittmann S, Amann B, Schmidt F, Schafer M, Hermle L, Walden J, Schreiner A (2007) Risperidone monotherapy in manic inpatients: an open label, multicentre trial. World J Biol Psychiatry 8, 4: 256-261.

Foster S, Kessel J, Berman ME, Simpson GM (1997) Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. Int Clin Psychopharmacol 12, 3: 175-179.

Fountoulakis KN, Grunze H, Panagiotidis P, Kaprinis G (2008) Treatment of bipolar depression: an update. J Affect Disord 109, 1-2: 21-34.

Franciosi LP, Kasper S, Garber AJ, Johnson DL, Krauss RM, Marder SR, Meagher J, McIntosh B, Newcomer JW, Steffens S. Advancing the treatment of people with mental illness: a call to action in the management of metabolic issues. J.Clin.Psychiatry 66, 790-798. 2005.

Frangou S, Lewis M, McCrone P (2006) Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. Br J Psychiatry 188, 46-50.

Frangou S, Lewis M, Wollard J, Simmons A (2007) Preliminary in vivo evidence of increased N-acetyl-aspartate following eicosapentanoic acid treatment in patients with bipolar disorder. J Psychopharmacol 21, 4: 435-439.

Frank D, Perry JC, Kean D, Sigman M, Geagea K (2005) Effects of compulsory treatment orders on time to hospital readmission. Psychiatric Services.

Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V, Rater MA, Tarazi RA, Kim GS, Garfield SB, Sohma M, Gonzalez-Heydrich J, Risser RC, Nowlin ZM (2001) A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 11, 3: 239-250.

Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC (1992) A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. Am J Psychiatry 149, 1: 108-111.

Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A (2006) Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. Depress Anxiety 23, 8: 482-484.

©DGBS und DGPPN 2012

Frick C, Kosel M, Schlaepfer TE, Stanga Z, Hasdemir MG (2005) Incident mania during therapy with vagus nerve stimulation. J ECT 21, 3: 197.

Frye MA, Yatham LN, Calabrese JR, Bowden CL, Ketter TA, Suppes T, Adams BE, Thompson TR (2006) Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. J Clin Psychiatry 67, 11: 1721-1728.

Furlong FW and Luby ED (1967) Lithium in the control of mania. Int J Neuropsychiatry 3, 4: 348-353.

Gabriel A (2007) Adjunctive topiramate treatment in refractory obese bipolar patients: a descriptive open label study. Eat Weight Disord 12, 1: 48-53.

Gajwani P, Forsthoff A, Muzina D, Amann B, Gao K, Elhaj O, Calabrese JR, Grunze H (2005) Antiepileptic drugs in mood-disordered patients. Epilepsia 46 Suppl 4, 38-44.

Gajwani P, Muzina DJ, et al. Update on quetiapine in the treatment of bipolar disorder:Results from the BOLDER studies. Neuropsychiatric Didease and Treatment 3(6), 847-853. 2007.

Gangadhar BN. Potentiation of lithium with carbamazepine in acute mania. Indian Journal of Psychiatry 29, 75. 1991.

Gao K, Tolliver BK, Kemp DE, Verduin ML, Ganocy SJ, Bilali S, Brady KT, Shim SS, Findling RL, Calabrese JR (2008a) Differential interactions between comorbid anxiety disorders and substance use disorder in rapid cycling bipolar I or II disorder. J Affect Disord 110, 1-2: 167-173.

Gao K, Verduin ML, Kemp DE, Tolliver BK, Ganocy SJ, Elhaj O, Bilali S, Brady KT, Findling RL, Calabrese JR (2008b) Clinical correlates of patients with rapid-cycling bipolar disorder and a recent history of substance use disorder: a subtype comparison from baseline data of 2 randomized, placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry 69, 7: 1057-1063.

Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E (1980) A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. J Affect Disord 2, 4: 279-288.

Garver D, Lazarus A, Rajagopalan K, Lamerato L, Katz LM, Stern LS, Dolgitser M, Doyle JJ (2006) Racial differences in medication switching and concomitant prescriptions in the treatment of bipolar disorder. Psychiatr Serv 57, 5: 666-672.

Garza-Trevino ES, Hollister LE, Overall JE, Alexander WF (1989) Efficacy of combinations of intramuscular antipsychotics and sedative-hypnotics for control of psychotic agitation. Am J Psychiatry 146, 12: 1598-1601.

Garza-Trevino ES, Overall JE, Hollister LE (1992) Verapamil versus lithium in acute mania. Am J Psychiatry 149, 1: 121-122.

Gaudiano BA, Weinstock LM, Miller IW (2008) Improving treatment adherence in bipolar disorder: a review of current psychosocial treatment efficacy and recommendations for future treatment development. Behav Modif 32, 3: 267-301.

Gazalle FK, Frey BN, Hallal PC, Andreazza AC, Cunha AB, Santin A, Kapczinski F (2007) Mismatch between self-reported quality of life and functional assessment in acute mania: a matter of unawareness of illness? J Affect Disord 103, 1-3: 247-252.

©DGBS und DGPPN 2012

Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM (2004) Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry 161, 2: 217-222.

Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K, Lavelle J (1989) Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. N Engl J Med 321, 22: 1489-1493.

Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimerman B, Frazier J, Williams M, Heath J (1998) Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 37, 2: 171-178.

Geller B, Cooper TB, Watts HE, Cosby CM, Fox LW (1992) Early findings from a pharmacokinetically designed double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescents comorbid with bipolar and substance dependency disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 16, 3: 281-299.

Ghaemi SN, Bauer M, Cassidy F, Malhi GS, Mitchell P, Phelps J, Vieta E, Youngstrom E (2008a) Diagnostic guidelines for bipolar disorder: a summary of the International Society for Bipolar Disorders Diagnostic Guidelines Task Force Report. Bipolar Disord 10, 1 Pt 2: 117-128.

Ghaemi SN, Hsu DJ, Thase ME, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Miyahara S, Sachs G (2006a) Pharmacological Treatment Patterns at Study Entry for the First 500 STEP-BD Participants. Psychiatr Serv 57, 5: 660-665.

Ghaemi SN, Schrauwen E, Klugman J, Berv DA, Shirzadi AA, Pardo TB, Goodwin FK (2006b) Long-term lamotrigine plus lithium for bipolar disorder: One year outcome. J Psychiatr Pract 12, 5: 300-305.

Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RJ (2008b) Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. Acta Psychiatr Scand 118, 5: 347-356.

Gianfrancesco FD, Wang RH, Yu E (2005) Effects of patients with bipolar, schizophrenic, and major depressive disorders on the mental and other healthcare expenses of family members. Soc Sci Med 61, 2: 305-311.

Giannini AJ, Houser WL, Jr., Loiselle RH, Giannini MC, Price WA (1984) Antimanic effects of verapamil. Am J Psychiatry 141, 12: 1602-1603.

Gibbs A, Dwason J, Ansley C, Mullen R (2005) How patients in New Zealand view community treatment orders. Journal of Mental Health.

Ginsberg DL. Mirtazapine treatment of neuroleptic.induced akathisia. 12 (9), 27-28. 2005.

Gisev N, Bell JS, McLachlan AJ, Chetty M, Chen TF (2006) Psychiatric drug use among patients of a community mental health service: Patterns and implications. Disease Management and Health Outcomes.

Goldberg JF and Burdick KE (2002) Levetiracetam for acute mania. Am J Psychiatry 159, 1: 148.

Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM (2003) Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. Drugs 63, 19: 2029-2050.

©DGBS und DGPPN 2012

Goldstein BI, Herrmann N, Shulman KI (2006) Comorbidity in bipolar disorder among the elderly: results from an epidemiological community sample. Am J Psychiatry 163, 2: 319-321.

Gonzalez VM (2008) Recognition of mental illness and suicidality among individuals with serious mental illness. J Nerv Ment Dis 196, 10: 727-734.

Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, Gonzalez GC (2007) Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. CNS Drugs 21, 8: 611-626.

Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE, Jr. (1969) Lithium-carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study. Arch Gen Psychiatry 21, 4: 486-496.

Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, Bunney WE, Jr. (1972) Lithium response in unipolar versus bipolar depression. Am J Psychiatry 129, 1: 44-47.

Goodwin GM (1994) Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. Br J Psychiatry 164, 2: 149-152.

Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, Greene P, Leadbetter R (2004) A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 65, 3: 432-441.

Gouliaev G, Licht RW, Vestergaard P, Merinder L, Lund H, Bjerre L (1996) Treatment of manic episodes: zuclopenthixol and clonazepam versus lithium and clonazepam. Acta Psychiatr Scand 93, 2: 119-124.

Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, Chang H, Zarate C, Jr., Posener J, Lee H, Dawson R, Richards C, Cole JO, Schatzberg AF (2000) Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. Am J Psychiatry 157, 6: 982-986.

Gregory N and Macpherson R (2006) The Gloucester assertive community treatment team: A description and comparison with other services. Irish Journal of Psychological Medicine.

Gruber NP, Dilsaver SC, Shoaib AM, Swann AC (2000) ECT in mixed affective states: a case series. J ECT 16, 2: 183-188.

Grunze H (2003) Lithium in the acute treatment of bipolar disorders-a stocktaking. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 253, 3: 115-119.

Grunze H, Erfurth A, Amann B, Giupponi G, Kammerer C, Walden J (1999a) Intravenous valproate loading in acutely manic and depressed bipolar I patients. J Clin Psychopharmacol 19, 4: 303-309.

Grunze H, Erfurth A, Marcuse A, Amann B, Normann C, Walden J (1999b) Tiagabine appears not to be efficacious in the treatment of acute mania. J Clin Psychiatry 60, 11: 759-762.

Grunze H, Langosch J, Born C, Schaub G, Walden J (2003) Levetiracetam in the treatment of acute mania: an open add-on study with an on-off-on design. J Clin Psychiatry 64, 7: 781-784.

Grunze H and Walden J (2002) Relevance of new and newly rediscovered anticonvulsants for atypical forms of bipolar disorder. J Affect Disord 72 Suppl 1, S15-S21.

©DGBS und DGPPN 2012

Gutierrez MJ and Scott J (2004) Psychological treatment for bipolar disorders--a review of randomised controlled trials. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 254, 2: 92-98.

Haffmans J, Lucius S, Ham N (1998) Suicide after bright light treatment in seasonal affective disorder: a case report. J Clin Psychiatry 59, 9: 478.

Hah M and Hallmayer JF (2008) Tamoxifen and mania: a double-blind, placebo-controlled trial. Curr Psychiatry Rep 10, 3: 200-201.

Haider SI, Haider I. Combined haloperidol and electro convulsive therapy in the treatment of selected cases of mania. Pakistan Journal of Medical Sciences 18 (3), 215-219. 2002.

Hantouche EG and Akiskal HS (2006) Toward a definition of a cyclothymic behavioral endophenotype: which traits tap the familial diathesis for bipolar II disorder? J Affect Disord 96, 3: 233-237.

Hasson-Ohayon I, Roe D, Kravetz S (2007) A randomized controlled trial of the effectiveness of the illness management and recovery program. Psychiatr Serv 58, 11: 1461-1466.

Hatim A, Habil H, Jesjeet SG, Low CC, Joseph J, Jambunathan ST, Zuraida NZ (2006) Safety and efficacy of rapid dose administration of quetiapine in bipolar mania. Hum Psychopharmacol 21, 5: 313-318.

Hausmann A, Hortnagl C, Walpoth M, Fuchs M, Conca A (2007) [Are there substantial reasons for contraindicating antidepressants in bipolar disorder? Part II: facts or artefacts?]. Neuropsychiatr 21, 2: 131-158.

Hautzinger M and Meyer TD (2007) [Psychotherapy for bipolar disorder : a systematic review of controlled studies]. Nervenarzt 78, 11: 1248-1260.

Havens JR, Cornelius LJ, Ricketts EP, Latkin CA, Bishai D, Lloyd JJ, Huettner S, Strathdee SA (2007) The effect of a case management intervention on drug treatment entry among treatment-seeking injection drug users with and without comorbid antisocial personality disorder. J Urban Health 84, 2: 267-271.

Hayhurst H, Palmer S, Abbott R, Johnson T, Scott J (2006) Measuring health-related quality of life in bipolar disorder: relationship of the EuroQol (EQ-5D) to condition-specific measures. Qual Life Res 15, 7: 1271-1280.

Healy D, Savage M, et al. Guidelines, tramlines, and faultlines. Ethical Human Psychology and Psychiatry 9(3), 138-144. 2007.

Heaney L, Sipos A, Rees H (2006) One-off assessments within a community mental health team. Primary Care Mental Health.

Heim M and Morgner J (1997) [Phototherapy and lithium prophylaxis]. Psychiatr Prax 24, 4: 196-197.

Henry CA, Zamvil LS, Lam C, Rosenquist KJ, Ghaemi SN (2003) Long-term outcome with divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 13, 4: 523-529.

Hirschfeld RM, Allen MH, McEvoy JP, Keck PE, Jr., Russell JM (1999) Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. J Clin Psychiatry 60, 12: 815-818.

©DGBS und DGPPN 2012

Hofmann BU and Meyer TD (2006) Mood fluctuations in people putatively at risk for bipolar disorders. Br J Clin Psychol 45, Pt 1: 105-110.

Honig A, Hofman A, Hilwig M, Noorthoorn E, Ponds R (1995) Psychoeducation and expressed emotion in bipolar disorder: preliminary findings. Psychiatry Res 56, 3: 299-301.

Houston JP, Ahl J, Meyers AL, Kaiser CJ, Tohen M, Baldessarini RJ (2006) Reduced suicidal ideation in bipolar I disorder mixed-episode patients in a placebo-controlled trial of olanzapine combined with lithium or divalproex. J Clin Psychiatry 67, 8: 1246-1252.

Houston JP, Lipkovich IA, Ahl J, Rotelli MD, Baker RW, Bowden CL (2007) Initial symptoms of manic relapse in manic or mixed-manic bipolar disorder: post hoc analysis of patients treated with olanzapine or lithium. J Psychiatr Res 41, 7: 616-621.

Hughes BM, Small RE, Brink D, McKenzie ND (1997) The effect of flurbiprofen on steady-state plasma lithium levels. Pharmacotherapy 17, 1: 113-120.

Hughes JH, Dunne F, Young AH (2000) Effects of acute tryptophan depletion on mood and suicidal ideation in bipolar patients symptomatically stable on lithium. Br J Psychiatry 177, 447-451.

Hullin RP, McDonald R, Allsopp MN (1972) Prophylactic lithium in recurrent affective disorders. Lancet 1, 7759: 1044-1046.

Isakovich N and Smith E (2008) Delving further into discontinuation risk: addressing the use of mood stabilizers during pregnancy. Am J Psychiatry 165, 5: 646-648.

Janicak PG, Bresnahan DB, Sharma R, Davis JM, Comaty JE, Malinick C (1988) A comparison of thiothixene with chlorpromazine in the treatment of mania. J Clin Psychopharmacol 8, 1: 33-37.

Janicak PG, Sharma RP, Pandey G, Davis JM (1998) Verapamil for the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 155, 7: 972-973.

Jensen HV, Plenge P, Mellerup ET, Davidsen K, Toftegaard L, Aggernaes H, Bjorum N (1995) Lithium prophylaxis of manic-depressive disorder: daily lithium dosing schedule versus every second day. Acta Psychiatr Scand 92, 1: 69-74.

Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Young LT (2005) One-year outcome with antidepressant--treatment of bipolar depression. Acta Psychiatr Scand 112, 2: 105-109.

Johnson G, Gershon S, Burdock EI, Floyd A, Hekimian L (1971) Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states. Br J Psychiatry 119, 550: 267-276.

Jones B, Taylor CC, Meehan K (2001) The efficacy of a rapid-acting intramuscular formulation of olanzapine for positive symptoms. J Clin Psychiatry 62 Suppl 2, 22-24.

Jones S (2004) Psychotherapy of bipolar disorder: a review. J Affect Disord 80, 2-3: 101-114.

Juster IA, Stensland M, Brauer L, Thuras P (2005) Use of administrative data to identify health plan members with unrecognized bipolar disorder: a retrospective cohort study. Am J Manag Care 11, 9: 578-584.

©DGBS und DGPPN 2012

Justo LP, Soares BG, Calil HM (2007) Family interventions for bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev 4: CD005167.

Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Kane JM (2001a) Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 40, 12: 1448-1456.

Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir JM (2004) Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 43, 8: 984-993.

Kafantaris V, Dicker R, Coletti DJ, Kane JM (2001b) Adjunctive antipsychotic treatment is necessary for adolescents with psychotic mania. J Child Adolesc Psychopharmacol 11, 4: 409-413.

Kanba S, Yagi G, Kamijima K, Suzuki T, Tajima O, Otaki J, Arata E, Koshikawa H, Nibuya M, Kinoshita N, . (1994) The first open study of zonisamide, a novel anticonvulsant, shows efficacy in mania. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 18, 4: 707-715.

Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Saraf K, Howard A, Klein DF (1981) Prophylactic lithium with and without imipramine for bipolar I patients: a double-blind study [proceedings]. Psychopharmacol Bull 17, 1: 144-145.

Kasper S, Calabrese J. International consensus group on the evidence-based pharmacologic treatment of bipolar I and II depression. J.Clin.Psychiatry 69(10), 1632-1646. 2008.

Keating GM and Robinson DM (2007) Spotlight on quetiapine in bipolar depression. CNS Drugs 21, 8: 695-697.

Keck Jr PE, Frye M, et al. Bipolar Depression: Best practices for the hospitalized patient. CNS.Spectr. 12(11), 1-11. 2007a.

Keck Jr PE, McIntyre RS, et al. Bipolar Depression: Best practices for the outpatient. CNS.Spectr. 12(12), 1-15. 2007b.

Keck PE, Jr., McElroy SL, Tugrul KC, Bennett JA (1993) Valproate oral loading in the treatment of acute mania. J Clin Psychiatry 54, 8: 305-308.

Keck PE, Jr., Strakowski SM, Hawkins JM, Dunayevich E, Tugrul KC, Bennett JA, McElroy SL (2001) A pilot study of rapid lithium administration in the treatment of acute mania. Bipolar Disord 3, 2: 68-72.

Keller MB, Lavori PW, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Walzer EA, Baker LA (1992) Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. Arch Gen Psychiatry 49, 5: 371-376.

Kellner CH, Roy-Byrne PP, Gold PW (1985) Lithium intolerance disproved by blind clinical trial. Hillside J Clin Psychiatry 7, 1: 82-87.

Kelwala S, Ban TA, Berney SA, Wilson WH (1984) Rapid tranquilization: a comparative study of thiothixene and haloperidol. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 8, 1: 77-83.

Kerwin R (2002) Olanzapine was more effective than lorazepam at 2 hours but not at 24 hours in bipolar mania with acute agitation. Evid Based Ment Health 5, 1: 18.

©DGBS und DGPPN 2012

Ketter TA, Greist JH, Graham JA, Roberts JN, Thompson TR, Nanry KP (2006a) The effect of dermatologic precautions on the incidence of rash with addition of lamotrigine in the treatment of bipolar I disorder: a randomized trial. J Clin Psychiatry 67, 3: 400-406.

Ketter TA, Houston JP, Adams DH, Risser RC, Meyers AL, Williamson DJ, Tohen M (2006b) Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. J Clin Psychiatry 67, 1: 95-101.

Khanna S (2006) Risperidone effectively increases rates of symptomatic remission of acute mania in people with bipolar disorder. Evid Based Ment Health 9, 2: 40.

Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eedekens M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled study. Br.J.Psychiatry 187, 229-234. 2006.

Khazaal Y, Tapparel S, Chatton A, Rothen S, Preisig M, Zullino D (2007) Quetiapine dosage in bipolar disorder episodes and mixed states. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31, 3: 727-730.

Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC (2007) Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 9, 5: 443-452.

Kim EY, Miklowitz DJ, Biuckians A, Mullen K (2007) Life stress and the course of early-onset bipolar disorder. J Affect Disord 99, 1-3: 37-44.

Kipper DA, Ritchie TD. The effectiveness of psychodramatic techniques: a meta-analysis. 2003.

Kisely S, Smith M, Preston NJ, Xiao J (2005) A comparison of health service use in two jurisdictions with and without compulsory community treatment. Psychol Med 35, 9: 1357-1367.

Kleindienst N and Greil W (2000) Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. Neuropsychobiology 42 Suppl 1, 2-10.

Kleindienst N, Severus WE, Greil W (2007) Are serum lithium levels related to the polarity of recurrence in bipolar disorders? Evidence from a multicenter trial. MedGenMed 22, 3: 125-131.

Kolodziej ME, Griffin ML, Najavits LM, Otto MW, Greenfield SF, Weiss RD (2005) Anxiety disorders among patients with co-occurring bipolar and substance use disorders. Drug Alcohol Depend 80, 2: 251-257.

Kora K, Saylan M, Akkaya C, Karamustafalioglu N, Tomruk N, Yasan A, Oral T (2008) Predictive Factors for Time to Remission and Recurrence in Patients Treated for Acute Mania: Health Outcomes of Manic Episodes (HOME) Study. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 10, 2: 114-119.

Kotynia-English R, McGowan H, Almeida OP (2005) A randomized trial of early psychiatric intervention in residential care: impact on health outcomes. Int Psychogeriatr 17, 3: 475-485.

©DGBS und DGPPN 2012

Kowatch RA, Sethuraman G, Hume JH, Kromelis M, Weinberg WA (2003) Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. Biol Psychiatry 53, 11: 978-984.

Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, Emslie GJ, Weinberg WA, Rush AJ (2000) Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 39, 6: 713-720.

Kramlinger KG and Post RM (1989) Adding lithium carbonate to carbamazepine: antimanic efficacy in treatment-resistant mania. Acta Psychiatr Scand 79, 4: 378-385.

Kulkarni J, Garland KA, Scaffidi A, Headey B, Anderson R, de CA, Fitzgerald P, Davis SR (2006) A pilot study of hormone modulation as a new treatment for mania in women with bipolar affective disorder. Psychoneuroendocrinology 31, 4: 543-547.

Kushner SF, Khan A, Lane R, Olson WH (2006) Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials. Bipolar Disord 8, 1: 15-27.

Kyomen HH (2006) The use of levetiracetam to decrease mania in elderly bipolar patients. Am J Geriatr Psychiatry 14, 11: 985.

Le Fauve CE (2005) Valproate reduces alcohol consumption in people with comorbid alcohol dependency and bipolar disorder. Evid Based Ment Health 8, 3: 79.

Lehmann SW and Rabins PV (2006) Factors related to hospitalization in elderly manic patients with early and late-onset bipolar disorder. Int J Geriatr Psychiatry 21, 11: 1060-1064.

Leibenluft E, Albert PS, Rosenthal NE, Wehr TA (1996) Relationship between sleep and mood in patients with rapid-cycling bipolar disorder. Psychiatry Res 63, 2-3: 161-168.

Leibenluft E, Turner EH, Feldman-Naim S, Schwartz PJ, Wehr TA, Rosenthal NE (1995) Light therapy in patients with rapid cycling bipolar disorder: preliminary results. Psychopharmacol Bull 31, 4: 705-710.

Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whitaker TM (1992) Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. J Clin Psychiatry 53, 2: 47-52.

Lerer B, Moore N, Meyendorff E, Cho SR, Gershon S (1985) Carbamazepine and lithium: different profiles in affective disorder? Psychopharmacol Bull 21, 1: 18-22.

Lerer B, Moore N, Meyendorff E, Cho SR, Gershon S (1987) Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. J Clin Psychiatry 48, 3: 89-93.

Leverich GS, Nolen WA, Rush AJ, McElroy SL, Keck PE, Denicoff KD, Suppes T, Altshuler LL, Kupka R, Kramlinger KG, Post RM (2001) The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. I. Longitudinal methodology. J Affect Disord 67, 1-3: 33-44.

Licht RW, Vestergaard P, Brodersen A (2008) Long-term outcome of patients with bipolar disorder commenced on lithium prophylaxis during hospitalization: a complete 15-year register-based follow-up. Bipolar Disord 10, 1: 79-86.

Linkins KW, Lucca AM, Housman M, Smith SA (2006) Use of PASRR programs to assess serious mental illness and service access in nursing homes. Psychiatr Serv 57, 3: 325-332.

©DGBS und DGPPN 2012

Lipkovich I, Citrome L, Perlis R, Deberdt W, Houston JP, Ahl J, Hardy T (2006) Early predictors of substantial weight gain in bipolar patients treated with olanzapine. J Clin Psychopharmacol 26, 3: 316-320.

Littrell KH, Hilligoss NM, Kirshner CD, Petty RG, Johnson CG (2003) The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain. J Nurs Scholarsh 35, 3: 237-241.

Lloyd T, Kennedy N, Fearon P, Kirkbride J, Mallett R, Leff J, Holloway J, Harrison G, Dazzan P, Morgan K, Murray RM, Jones PB (2005) Incidence of bipolar affective disorder in three UK cities: results from the AESOP study. Br J Psychiatry 186, 126-131.

Lovett Doust JW and Christie H (1980) Repeated sleep deprivation as a therapeutic Zeitgeber for circular type manic depressive disturbance. Chronobiologia 7, 4: 505-511.

Lu ML (2003) Olanzapine reduces mania more effectively than divalproex, but has more adverse effects. Evid Based Ment Health 6, 1: 28.

Lyoo IK, Demopulos CM, Hirashima F, Ahn KH, Renshaw PF (2003) Oral choline decreases brain purine levels in lithium-treated subjects with rapid-cycling bipolar disorder: a double-blind trial using proton and lithium magnetic resonance spectroscopy. Bipolar Disord 5, 4: 300-306.

Malempati RN, Bond DJ, Yatham LN (2008) Depot risperidone in the outpatient management of bipolar disorder: a 2-year study of 10 patients. Int Clin Psychopharmacol 23, 2: 88-94.

Mander AJ and Loudon JB (1988) Rapid recurrence of mania following abrupt discontinuation of lithium. Lancet 2, 8601: 15-17.

Mangelli L, Benazzi F, Fava GA (2005) Assessing the community prevalence of bipolar spectrum symptoms by the mood disorder questionnaire. Psychother Psychosom 74, 2: 120-122.

Mantere O, Suominen K, Valtonen HM, Arvilommi P, Leppamaki S, Melartin T, Isometsa E (2008) Differences in outcome of DSM-IV bipolar I and II disorders. Bipolar Disord 10, 3: 413-425.

Marchand WR, Wirth L, Simon C (2005) Adverse life events and pediatric bipolar disorder in a community mental health setting. Community Ment Health J 41, 1: 67-75.

Marchand WR, Wirth L, Simon C. Practitioner's corner Delayed diagnosis of pediatric bipolar disorder in a community mental health setting. Journal of Psychiatric Practice 12 (2), 128-133. 2006.

Margo A and McMahon P (1982) Lithium withdrawal triggers psychosis. Br J Psychiatry 141, 407-410.

Marken PA, McCrary KE, Lacombe S, Sommi RW, Hornstra RK, Jr., Pierce CA, Stanislav SW, Evans RL (1994) Preliminary comparison of predictive and empiric lithium dosing: impact on patient outcome. Ann Pharmacother 28, 10: 1148-1152.

Martin G, Costello H, Leese M, Slade M, Bouras N, Higgins S, Holt G (2005) An exploratory study of assertive community treatment for people with intellectual disability and psychiatric disorders: conceptual, clinical, and service issues. Journal of Intellectual Disability Research.

©DGBS und DGPPN 2012

Marzanski M, Jainer AK. Naturalistic study of the efficacy of different treatment strategies in relapse prevention in bipolar affective disorders. International Medical Journal 15(4), 277-285. 2008.

Mastroeni A, Bellotti C, Pellegrini E, Galletti F, Lai E, Falloon IR (2005) Clinical and social outcomes five years after closing a mental hospital: a trial of cognitive behavioural interventions. Clin Pract Epidemol Ment Health 1, 25.

McElroy SL, Frye MA, et al. Diagnosis and treatment strategies for mixed episodes in bipolar disorder. J.Clin.Psychiatry 68(12), 1971-1981. 2007.

McElroy SL, Keck PE, Jr., Pope HG, Jr., Hudson JI, Morris D (1991) Correlates of antimanic response to valproate. Psychopharmacol Bull 27, 2: 127-133.

McKnew DH, Cytryn L, Buchsbaum MS, Hamovit J, Lamour M, Rapoport JL, Gershon ES (1981) Lithium in children of lithium-responding parents. Psychiatry Res 4, 2: 171-180.

Mech AW (2008) High-dose ziprasidone monotherapy in bipolar I disorder patients with depressed or mixed episodes. J Clin Psychopharmacol 28, 2: 240-241.

Melia PI (1970) Prophylactic lithium: a double-blind trial in recurrent affective disorders. Br J Psychiatry 116, 535: 621-624.

Meltzer HY (2005) Focus on the metabolic consequences of long-term treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone: are there differences? Int J Neuropsychopharmacol 8, 2: 153-156.

Merkl A, Regen F, Schindler F, Kruger S, Anghelescu I (2007) [Mixed episodes in bipolar disorder: a review]. Fortschr Neurol Psychiatr 75, 6: 323-330.

Meyendorff E, Lerer B, Moore NC, Bow J, Gershon S (1985) Methylphenidate infusion in euthymic bipolars: effect of carbamazepine pretreatment. Psychiatry Res 16, 4: 303-308.

Miklowitz DJ (2008) Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: State of the Evidence. Am J Psychiatry.

Miklowitz DJ, Buickians A, Richards JA. Early Onset Bipolar Disorder: a family teatment perspective. 2006.

Miklowitz DJ, Goodwin GM, Bauer MS, Geddes JR (2008) Common and specific elements of psychosocial treatments for bipolar disorder: a survey of clinicians participating in randomized trials. J Psychiatr Pract 14, 2: 77-85.

Milgrom J, Negri LM, Gemmill AW, McNeil M, Martin PR (2005) A randomized controlled trial of psychological interventions for postnatal depression. Br J Clin Psychol 44, Pt 4: 529-542.

Milstein V, Small JG, Klapper MH, Small IF, Miller MJ, Kellams JJ (1987) Uni- Versus Bilateral ECT in the Treatment of Mania. Convuls Ther 3, 1: 1-9.

Mishory A, Winokur M, Bersudsky Y. Prophylactic effect of phenytoin in bipolar disorder: A controlled study. Bipolar Disorders 5, 464-467. 2003.

Mitchell JD, Brown ES, Rush AJ (2007) Comorbid disorders in patients with bipolar disorder and concomitant substance dependence. J Affect Disord 102, 1-3: 281-287.

©DGBS und DGPPN 2012

Mokhber N, Lane CJ, Azarpazhooh MR, Salari E, Fayazi R, Shakeri MT, Young AH (2008) Anticonvulsant treatments of dysphoric mania: a trial of gabapentin, lamotrigine and carbamazepine in Iran. Neuropsychiatr Dis Treat 4, 1: 227-234.

Moller HJ and Maier W (2007) [Problems of evidence-based medicine in psychopharmacotherapy: problems of evidence grading and of the evidence basis for complex clinical decision making]. Nervenarzt 78, 9: 1014-1027.

Molodynski A, Bolton J, Guest L (2005) Is liaison psychiatry a separate specialty? Comparison of referrals to a liaison psychiatry service and a community mental health team. Psychiatric Bulletin.

Moreno RA, Hanna MM, Tavares SM, Wang YP (2007) A double-blind comparison of the effect of the antipsychotics haloperidol and olanzapine on sleep in mania. Braz J Med Biol Res 40, 3: 357-366.

Morgenstern J, Blanchard KA, Kahler C, Barbosa KM, McCrady BS, McVeigh KH (2008) Testing mechanisms of action for intensive case management. Addiction 103, 3: 469-477.

Morishita S and Aoki S (1999) [A trial of clonazepam treatment for manic-depressive psychoses]. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi 19, 4: 127-132.

Morriss R, Scott J, Paykel E, Bentall R, Hayhurst H, Johnson T (2007) Social adjustment based on reported behaviour in bipolar affective disorder. Bipolar Disord 9, 1-2: 53-62.

Morse GA, Calsyn RJ, Dean KW, Helminiak TW, Wolff N, Drake RE, Yonker RD, Lama G, Lemming MR, McCudden S (2006) Treating homeless clients with severe mental illness and substance use disorders: costs and outcomes. Community Ment Health J 42, 4: 377-404.

Muir A, Davidson R, Silverstone T, Dawnay A, Forsling ML (1989) Two regimens of lithium prophylaxis and renal function. Acta Psychiatr Scand 80, 6: 579-583.

Muirhead D, Harvey C, Ingram G (2006) Effectiveness of community treatment orders for treatment of schizophrenia with oral or depot antipsychotic medication: clinical outcomes. Aust N Z J Psychiatry 40, 6-7: 596-605.

Mur M, Portella MJ, Martinez-Aran A, Pifarre J, Vieta E (2008) Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. Acta Psychiatr Scand 118, 5: 373-381.

Murtaugh A, Murphy KC. Riperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. comment. 188(5), 489. 2007.

Muzina DJ (2006) Divalproex and lithium are similarly cost effective for adults with bipolar disorder. Evid Based Ment Health 9, 1: 15.

Nasrallah HA, Brecher M, Paulsson B (2006) Placebo-level incidence of extrapyramidal symptoms (EPS) with quetiapine in controlled studies of patients with bipolar mania. Bipolar Disord 8, 5 Pt 1: 467-474.

Neborsky R, Janowsky D, Munson E, Depry D (1981) Rapid treatment of acute psychotic symptoms with high- and low-dose haloperidol. Behavioral considerations. Arch Gen Psychiatry 38, 2: 195-199.

©DGBS und DGPPN 2012

Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD (2001) Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 158, 6: 906-912.

Nickel C, Lahmann C, Tritt K, Muehlbacher M, Kaplan P, Kettler C, Krawczyk J, Loew TH, Rother WK, Nickel MK (2005) Topiramate in treatment of depressive and anger symptoms in female depressive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Affect Disord 87, 2-3: 243-252.

Nierenberg AA (2007) Combined olanzapine plus fluoxetine modestly improves symptoms of acute bipolar I depression compared to lamotrigine. Evid Based Ment Health 10, 1: 12.

Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, Miyahara S, Bauer MS, Thase ME, Wisniewski SR, Sachs GS (2006) Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. Am J Psychiatry 163, 2: 210-216.

Nomamiukor N and Brown ES (2008) Attrition factors in clinical trials of comorbid bipolar and substance-related disorders. J Affect Disord 112, 1-3: 284-288.

Nowlin-Finch NL, Altshuler LL, Szuba MP, Mintz J (1994) Rapid resolution of first episodes of mania: sleep related? J Clin Psychiatry 55, 1: 26-29.

Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H. A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. Psychopharmacology 73, 95-96. 1981.

Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, Mori A, Watanabe M (1979) Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. Psychopharmacology (Berl) 66, 3: 211-217.

Oluboka OJ, Bird DC, Kutcher S, Kusumakar V (2002) A pilot study of loading versus titration of valproate in the treatment of acute mania. Bipolar Disord 4, 5: 341-345.

Pae CU, Kim TS, Lee KU, Kim JJ, Patkar AA, Masand PS, Ghaemi SN, Lee CU, Lee SJ, Lee C, Paik IH (2006) Clinical variables associated with early administration of antipsychotics in bipolar mania. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 30, 1: 151-154.

Pajonk FG, Schwertner AK, Seelig MA (2006) Rapid dose titration of quetiapine for the treatment of acute schizophrenia and acute mania: a case series. J Psychopharmacol 20, 1: 119-124.

Pal Singh G. A double-blind comparative study of clinical efficacy of verapamil versus litihum in acute mania. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 12(4), 303-308. 2008.

Pandarakalam JP (2007) Clinical challenges of bipolar depression. Br J Hosp Med (Lond) 68, 10: 530-537.

Pande AC (1988) Clonazepam treatment of atypical bipolar disorder. Psychosomatics 29, 3: 333-335.

Papadimitriou GN, Dikeos DG, Soldatos CR, Calabrese JR (2007) Non-pharmacological treatments in the management of rapid cycling bipolar disorder. J Affect Disord 98, 1-2: 1-10.

©DGBS und DGPPN 2012

Papatheodorou G, Kutcher SP, Katic M, Szalai JP (1995) The efficacy and safety of divalproex sodium in the treatment of acute mania in adolescents and young adults: an open clinical trial. J Clin Psychopharmacol 15, 2: 110-116.

Parker G, Brotchie H, Fletcher K, Hyett M, Barrett M (2007) Outcome in a specialist referral clinic for mood disorders: a qualitative and quantitative review. Australas Psychiatry 15, 2: 125-129.

Passetti F, Jones G, Chawla K, Boland B, Drummond C (2008) Pilot study of assertive community treatment methods to engage alcohol-dependent individuals. Alcohol Alcohol 43, 4: 451-455.

Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson G, Naylor MW, Janicak PG (2004a) Open-label prospective trial of risperidone in combination with lithium or divalproex sodium in pediatric mania. J Affect Disord 82 Suppl 1, S103-S111.

Pavuluri MN, Henry DB, Devineni B, Carbray JA, Naylor MW, Janicak PG (2004b) A pharmacotherapy algorithm for stabilization and maintenance of pediatric bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 43, 7: 859-867.

Paykel ES, Abbott R, Morriss R, Hayhurst H, Scott J (2006) Sub-syndromal and syndromal symptoms in the longitudinal course of bipolar disorder. Br J Psychiatry 189, 118-123.

Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, George MS, Marangell LB (1993) Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. Psychiatry Res 49, 3: 257-272.

Perlis RH (2007) Treatment of bipolar disorder: the evolving role of atypical antipsychotics. Am J Manag Care 13, 7 Suppl: S178-S188.

Perlis RH, Sachs GS, Lafer B, Otto MW, Faraone SV, Kane JM, Rosenbaum JF (2002) Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. Am J Psychiatry 159, 7: 1155-1159.

Petty F, Rush AJ, Davis JM, Calabrese JR, Kimmel SE, Kramer GL, Small JG, Miller MJ, Swann AE, Orsulak PJ, Blake ME, Bowden CL (1996) Plasma GABA predicts acute response to divalproex in mania. Biol Psychiatry 39, 4: 278-284.

Peuskens J, Devoitille JM. An open multicentre pilot study examining the safety, efficacy and tolerability of fast titrated (800 mg/day by day 4) quetiapine in the treatment of schizophrenia/schizoaffective disorder. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 12(4), 261-267. 2008.

Pfennig A, Sasse J. [Mood-stabilizer, antidepressants and atypical antipsychotics in bipolar depression]. Psychopharmakotherapie 15(18), 20-24. 2008.

Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH (2008) Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics: a review of the current literature. J Psychiatr Pract 14, 1: 34-44.

Phillips GA, Brophy DS, Weiland TJ, Chenhall AJ, Dent AW (2006) The effect of multidisciplinary case management on selected outcomes for frequent attenders at an emergency department. Med J Aust 184, 12: 602-606.

Phrolov K, Applebaum J, Levine J, Miodovnick H, Belmaker RH (2004) Single-dose intravenous valproate in acute mania. J Clin Psychiatry 65, 1: 68-70.

©DGBS und DGPPN 2012

Platman SR (1970a) A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. Am J Psychiatry 127, 3: 351-353.

Platman SR (1970b) Comparison of lithium carbonate and imipramine; (in prevention of manic-depressive disease). Dis Nerv Syst 31, 2: 132-134.

Platman SR, Hilton JG, Koss MC, Kelly WG (1971) Production of cortisol in patients with manic-depressive psychosis treated with Lithium Carbonate. Dis Nerv Syst 32, 8: 542-544.

Pope M, Dudley R, Scott J (2007) Determinants of social functioning in bipolar disorder. Bipolar Disord 9, 1-2: 38-44.

Post HG. Carbamazepine, temporal lobe epilepsy, and manic-depressive illness. Advances in Biological Psychiatry 8, 117-156. 1982.

Post RM (2007) Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. J Psychiatr Res 41, 12: 979-990.

Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Jr., Leverich GS, Kupka R, Nolen WA, Luckenbaugh DA, Walden J, Grunze H (2005) Preliminary observations on the effectiveness of levetiracetam in the open adjunctive treatment of refractory bipolar disorder. J Clin Psychiatry 66, 3: 370-374.

Post RM, Jimerson DC, Bunney WE, Jr., Goodwin FK (1980) Dopamine and mania: behavioral and biochemical effects of the dopamine receptor blocker pimozide. Psychopharmacology (Berl) 67, 3: 297-305.

Post RM, Leverich GS, Nolen WA, Kupka RW, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy S, Keck P, Grunze H, Walden J (2003) A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. Bipolar Disord 5, 6: 396-406.

Post RM and Uhde TW (1985) Carbamazepine in bipolar illness. Psychopharmacol Bull 21, 1: 10-17.

Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT (1987) Correlates of antimanic response to carbamazepine. Psychiatry Res 21, 1: 71-83.

Praschak-Rieder N, Neumeister A, Hesselmann B, Willeit M, Barnas C, Kasper S (1997) Suicidal tendencies as a complication of light therapy for seasonal affective disorder: a report of three cases. J Clin Psychiatry 58, 9: 389-392.

Prien RF (1984) NIMH report. Five-center study clarifies use of lithium, imipramine for recurrent affective disorders. Hosp Community Psychiatry 35, 11: 1097-1098.

Prien RF, Caffey EM, Jr., Klett CJ (1972a) Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. Arch Gen Psychiatry 26, 2: 146-153.

Prien RF, Caffey EM, Jr., Klett CJ (1972b) Relationship between serum lithium level and clinical response in acute mania treated with lithium. Br J Psychiatry 120, 557: 409-414.

©DGBS und DGPPN 2012

Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV (1981a) Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar 1 patients. A double-blind study. Arch Gen Psychiatry 38, 8: 902-907.

Quitkin FM, Kane JM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Saraf K, Howard A, Klein DF (1981b) Lithium and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II depression: a prospective, placebo-controlled comparison [proceedings]. Psychopharmacol Bull 17, 1: 142-144.

Raja M and Azzoni A (2005) Tardive dyskinesia after long-term veralipride treatment. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 17, 2: 252-253.

Rami L, Goti J, Ferrer J, Marcos T, Salamero M, Bernardo M (2008) Cognitive functions after only one ECT session: a controlled study. Psychiatry Res 158, 3: 389-394.

Rasgon N, Bauer M, Grof P, Gyulai L, Elman S, Glenn T, Whybrow PC (2005) Sex-specific self-reported mood changes by patients with bipolar disorder. J Psychiatr Res 39, 1: 77-83.

Regeer EJ, Krabbendam L, de GR, Ten HM, Nolen WA, van OJ (2006) A prospective study of the transition rates of subthreshold (hypo)mania and depression in the general population. Psychol Med 36, 5: 619-627.

Remington G. Intramuscular ziprasidone reduced symptoms and was well tolerated in acute psychosis. Evidence based Mental Health 4, 74. 2001.

Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, Goodwin GM, Geddes GR (2006) Risperidone alone or in combination for acute mania. Cochrane Database Syst Rev 1: CD004043.

Rendell JM, Gijsman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR (2003) Olanzapine alone or in combination for acute mania. Cochrane Database Syst Rev 3: CD004040.

Rendell JM and Licht RW (2007) Under-recruitment of patients for clinical trials: an illustrative example of a failed study. Acta Psychiatr Scand 115, 5: 337-339.

Resnick M, Burton BT. Droperidol vs. haloperidol in the initial management of acutely agitated patients. Journal of clinical Psychiatry 45, 298-299. 1984.

Rifkin A, Karajgi B, Doddi S, Cooper T (1990) Dose and blood levels of haloperidol in treatment of mania. Psychopharmacol Bull 26, 1: 144-146.

Robbins L. Preliminary findings Bipolar spectrum in cluster headache patients. Am.J.Pain Management 6 (2), 49-52. 2006.

Rogers R and Goodwin G (2005) Lithium may reduce gambling severity in pathological gamblers with bipolar disorder. Evid Based Ment Health 8, 3: 80.

Rothbard AB, Lee S, Culnan K, Vasko S (2007) Service use and cost in 2002 among clients in community settings who were discharged from a state hospital in 1989. Psychiatr Serv 58, 12: 1570-1576.

Rubio G, Lopez-Munoz F, Alamo C (2006) Effects of lamotrigine in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. Bipolar Disord 8, 3: 289-293.

Ruggeri M, Lora A, Semisa D (2008) The SIEP-DIRECT'S Project on the discrepancy between routine practice and evidence. An outline of main findings and practical implications

©DGBS und DGPPN 2012

for the future of community based mental health services. Epidemiol Psichiatr Soc 17, 4: 358-368.

Ruggeri M and Tansella M (2008) Case management or assertive community treatment: are they really alternative approaches? Epidemiol Psichiatr Soc 17, 2: 93-98.

Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG (2005) Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. Biol Psychiatry 58, 5: 347-354.

Rybak M, Bruno R, Turnier-Shea Y, Pridmore S (2005) An Attempt to Increase the Rate and Magnitude of the Antidepressant Effect of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). A Pilot Study. German Journal of Psychiatry 8, 59-65.

Sachs GS, Gaulin BD, Gutierrez-Esteinou R, McQuade RD, Pikalov A, III, Pultz JA, Sanchez R, Marcus RN, Crandall DT (2007) Antimanic response to aripiprazole in bipolar I disorder patients is independent of the agitation level at baseline. J Clin Psychiatry 68, 9: 1377-1383.

Sachs GS, Weilburg JB, Rosenbaum JF (1990) Clonazepam vs. neuroleptics as adjuncts to lithium maintenance. Psychopharmacol Bull 26, 1: 137-143.

Sackeim HA, Brannan SK, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Allen J (2007) Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNS). Int J Neuropsychopharmacol 10, 6: 817-826.

Sajatovic M, Bingham CR, Campbell EA, Fletcher DF (2005) Bipolar disorder in older adult inpatients. J Nerv Ment Dis 193, 6: 417-419.

Sajatovic M, Biswas K, Kilbourne AK, Fenn H, Williford W, Bauer MS (2008a) Factors associated with prospective long-term treatment adherence among individuals with bipolar disorder. Psychiatr Serv 59, 7: 753-759.

Sajatovic M, Calabrese JR, Mullen J (2008b) Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. Bipolar Disord 10, 6: 662-671.

Sajatovic M, Elhaj O, Youngstrom EA, Bilali SR, Rapport DJ, Ganocy SJ, Calabrese JR (2007) Treatment adherence in individuals with rapid cycling bipolar disorder: results from a clinical-trial setting. J Clin Psychopharmacol 27, 4: 412-414.

Sanford M and Scott LJ (2008) Intramuscular aripiprazole : a review of its use in the management of agitation in schizophrenia and bipolar I disorder. CNS Drugs 22, 4: 335-352.

Santosa CM, Strong CM, Nowakowska C, Wang PW, Rennicke CM, Ketter TA (2007) Enhanced creativity in bipolar disorder patients: a controlled study. J Affect Disord 100, 1-3: 31-39.

Schaffer A and Levitt AJ (2005) Double-blind, placebo-controlled pilot study of mexiletine for acute mania or hypomania. J Clin Psychopharmacol 25, 5: 507-508.

Schieber FC, Boulton DW, Balch AH, Croop R, Mallikaarjun S, Benson J, Carlson BX (2009) A non-randomized study to investigate the effects of the atypical antipsychotic aripiprazole on the steady-state pharmacokinetics of lamotrigine in patients with bipolar I disorder. Hum Psychopharmacol 24, 2: 145-152.

©DGBS und DGPPN 2012

Schneider RK. Divalproex did not differ from placebo or lithium in preventing recurrent of new mood episodes in bipolar I disorder, remission phase. Evid.Based.Ment.Health 4, 9. 2001.

Schou M (1972) Lithium prophylaxis in recurrent endogenous affective disorders. Arch Invest Med (Mex) 3, 3: 459-472.

Schou M (1979) Lithium prophylaxis: is the honeymoon over? Aust N Z J Psychiatry 13, 2: 109-114.

Scott J and Colom F (2008) Gaps and limitations of psychological interventions for bipolar disorders. Psychother Psychosom 77, 1: 4-11.

Segal J, Berk M, Brook S (1998) Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. Clin Neuropharmacol 21, 3: 176-180.

Segal SP and Burgess PM (2008) Use of community treatment orders to prevent psychiatric hospitalization. Aust N Z J Psychiatry 42, 8: 732-739.

Seggie J, Carney PA, Parker J, Grof E, Grof P (1988) Effect of chronic lithium on sensitivity to light in male and female bipolar patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 13, 3-4: 543-549.

Severus WE, Kleindienst N, Seemuller F, Frangou S, Moller HJ, Greil W (2008) What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder--a review? Bipolar Disord 10, 2: 231-237.

Shen GH, Sylvia LG, Alloy LB, Barrett F, Kohner M, Iacoviello B, Mills A (2008) Lifestyle regularity and cyclothymic symptomatology. J Clin Psychol 64, 4: 482-500.

Shiah IS, Yatham LN, Yeh CB, Ravindran AV (2005) Effect of valproate on plasma levels of interleukin-6 in healthy male humans. Int Clin Psychopharmacol 20, 6: 295-298.

Shopsin B, Gershon S, Thompson H, Collins P (1975) Psychoactive drugs in mania. A controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol. Arch Gen Psychiatry 32, 1: 34-42.

Shumway M, Boccellari A, O'Brien K, Okin RL (2008) Cost-effectiveness of clinical case management for ED frequent users: results of a randomized trial. Am J Emerg Med 26, 2: 155-164.

Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A, Singh H (1994) Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. Br J Psychiatry 164, 6: 806-810.

Simhandl C, Denk E, Thau K (1993) The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. J Affect Disord 28, 4: 221-231.

Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD, Small IF (1991) Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. Arch Gen Psychiatry 48, 10: 915-921.

Small JG, Milstein V, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Small IF (1986) Electroconvulsive therapy in the treatment of manic episodes. Ann N Y Acad Sci 462, 37-49.

©DGBS und DGPPN 2012

Soares JC (2000) Valproate treatment and the risk of hyperandrogenism and polycystic ovaries. Bipolar Disord 2, 1: 37-41.

Solomon DA, Ristow WR, Keller MB, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Warshaw MG (1996) Serum lithium levels and psychosocial function in patients with bipolar I disorder. Am J Psychiatry 153, 10: 1301-1307.

Spaulding T, Westlund R, Thomason C, White R, Dann R, Thompson T (2006) Adjunctive treatment for mood stabilization of patients with bipolar I disorder treated with lamotrigine. CNS Spectr 11, 9: 711-716.

Spring G, Schweid D, Gray C, Steinberg J, Horwitz M (1970) A double-blind comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states. Am J Psychiatry 126, 9: 1306-1310.

Sree HR, V, Raghvendra RC, Yeragani VK (2006) A novel technique to evaluate fluctuations of mood: implications for evaluating course and treatment effects in bipolar/affective disorders. Bipolar Disord 8, 5 Pt 1: 453-466.

Stallone F, Shelley E, Mendlewicz J, Fieve RR (1973) The use of lithium in affective disorders. 3. A double-blind study of prophylaxis in bipolar illness. Am J Psychiatry 130, 9: 1006-1010.

Staner L. Efficacy of tianeptine in the treatment of major depression and depressed bipolar disorders: Illustration of interest of surveillance of a European multicentre double-blind study in progress: Tianeptine versus placebo and imipramine. European Psychiatry 8, s111-s115. 1993.

Stein BD, Kogan JN, Sorbero MJ, Thompson W, Hutchinson SL (2007) Predictors of timely follow-up care among medicaid-enrolled adults after psychiatric hospitalization. Psychiatric Services.

Stokes PE, Kocsis J. Relationship of lithium chloride dose to treatment response in acute mania. Arch.Gen.Psychiatry 33, 1080-1084. 1976.

Stokes PE, Shamoian CA, Stoll PM, Patton MJ (1971) Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. Lancet 1, 7713: 1319-1325.

Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, Cress KK, Marangell LB (1999) Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 56, 5: 407-412.

Storosum JG, Wohlfarth T, Schene A, Elferink A, van Zwieten BJ, van den BW (2007) Magnitude of effect of lithium in short-term efficacy studies of moderate to severe manic episode. Bipolar Disord 9, 8: 793-798.

Strakowski SM (2007) Approaching the challenge of bipolar depression: results from STEP-BD. Am J Psychiatry 164, 9: 1301-1303.

Strang J, Shah A. An Open Clinical Trial of Carbamazepine in Treatment-Resistant Bipolar and Schizo-Affective Psychotics. British Journal of Psychiatry 147, 198-200. 1985.

Su TP, Huang CC, Wei IH (2005) Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. J Clin Psychiatry 66, 7: 930-937.

©DGBS und DGPPN 2012

Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A, III, Carlson B (2008a) Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. J Affect Disord 107, 1-3: 145-154.

Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines S, Paulsson B (2008b) Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. World J Biol Psychiatry 9, 3: 198-211.

Suppes T, Kelly DI, Hynan LS, Snow DE, Sureddi S, Foster B, Curley E (2007) Comparison of two anticonvulsants in a randomized, single-blind treatment of hypomanic symptoms in patients with bipolar disorder. Aust N Z J Psychiatry 41, 5: 397-402.

Svendsen K (1976) Sleep deprivation therapy in depression. Acta Psychiatr Scand 54, 3: 184-192.

Swann AC. Predicting therapeutic response in acute manic episodes: Data from controlled studies with divaklproex. Encephale.27 27. 2001.

Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD (1999a) Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. Am J Psychiatry 156, 8: 1264-1266.

Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD (2000) Mania: differential effects of previous depressive and manic episodes on response to treatment. Acta Psychiatr Scand 101, 6: 444-451.

Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD (2002) Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. Neuropsychopharmacology 26, 4: 530-536.

Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, Dilsaver SC, Davis JM (1997) Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. Arch Gen Psychiatry 54, 1: 37-42.

Swann AC, Janicak PL, Calabrese JR, Bowden CL, Dilsaver SC, Morris DD, Petty F, Davis JM (2001) Structure of mania: depressive, irritable, and psychotic clusters with different retrospectively-assessed course patterns of illness in randomized clinical trial participants. J Affect Disord 67, 1-3: 123-132.

Swann AC, Petty F, Bowden CL, Dilsaver SC, Calabrese JR, Morris DD (1999b) Mania: gender, transmitter function, and response to treatment. Psychiatry Res 88, 1: 55-61.

Swanson JW, Van Dorn RA, Monahan J, Swartz MS (2006) Violence and leveraged community treatment for persons with mental disorders. Am J Psychiatry 163, 8: 1404-1411.

Tamas RL, Menkes D, El-Mallakh RS (2007) Stimulating research: a prospective, randomized, double-blind, sham-controlled study of slow transcranial magnetic stimulation in depressed bipolar patients. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 19, 2: 198-199.

Tariot PN, Schneider LS, Mintzer JE, Cutler AJ, Cunningham MR, Thomas JW. Safety and tolerability of divalproex sodium in the treatment of signs and symptoms of mania in elderly patients with dementia: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental 62 (1), 51-67. 2001.

©DGBS und DGPPN 2012

Teixeira. Psychoanalytic theory and therapy in the treatment of manic-depressive disorders. Psychoanalysis and Psychotherapy . 1992.

Teresa PM, Mane A, Benabarre A, Goikolea JM, Vieta E (2006) The emergence of darkness phobia in a bipolar patient during quetiapine treatment. J Clin Psychiatry 67, 4: 673-674.

Thase ME (2007) STEP-BD and bipolar depression: what have we learned? Curr Psychiatry Rep 9, 6: 497-503.

Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Owen R (2008) Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. J Clin Psychopharmacol 28, 1: 13-20.

thomas C, Cromwell J, Miller H (2006) Community Mental Health Teams' perspectives on providing care for Deaf people with severe mental illness. Journal of Mental Health.

Thomas H, Jr., Schwartz E, Petrilli R (1992) Droperidol versus haloperidol for chemical restraint of agitated and combative patients. Ann Emerg Med 21, 4: 407-413.

Thornhill DP (1978) Pharmacokinetics of ordinary and sustained-release lithium carbonate in manic patients after acute dosage. Eur J Clin Pharmacol 14, 4: 267-271.

Tillman R and Geller B (2007) Diagnostic characteristics of child bipolar I disorder: does the "Treatment of Early Age Mania (team)" sample generalize? J Clin Psychiatry 68, 2: 307-314.

Tohen M, Bowden CL, Calabrese JR, Lin D, Forrester TD, Sachs GS, Koukopoulos A, Yatham L, Grunze H (2006) Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes. Br J Psychiatry 189, 515-519.

Tompson MC, Rea MM, Goldstein MJ, Miklowitz DJ, Weisman AG (2000) Difficulty in implementing a family intervention for bipolar disorder: the predictive role of patient and family attributes. Fam Process 39, 1: 105-120.

Traber R, Schneiter R, Modestin J (2007) A case of aripiprazole-induced mania. Pharmacopsychiatry 40, 1: 37-38.

Tracy K, Babuscio T, Nich C, Kiluk B, Carroll KM, Petry NM, Rounsaville BJ (2007) Contingency Management to reduce substance use in individuals who are homeless with co-occurring psychiatric disorders. Am J Drug Alcohol Abuse 33, 2: 253-258.

TREC Collaborative Group (2003) Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. BMJ 327, 7417: 708-713.

Treuer T, Oruc L, Loza N, El Saidi MA, Kovacs Z, Akkaya C, Gulseren S, Saylan M, Colman SA, Harrison GA (2007) Acute phase results from STORM, a multicountry observational study of bipolar disorder treatment and outcomes. Psychiatr Danub 19, 4: 282-295.

Tsai YF (2006) Self-care management and risk factors for depressive symptoms among elderly nursing home residents in Taiwan. J Pain Symptom Manage 32, 2: 140-147.

Tucker W, Olfson M, Simring S, Goodman W, Bienenfeld S (2006) A pilot survey of inmate preferences for on-site, visiting consultant, and telemedicine psychiatric services. CNS Spectr 11, 10: 783-787.

©DGBS und DGPPN 2012

Tyrer P. Riperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. editor's reply. 188(5), 491-492. 2007.

Ukaegbu C, Banks JB, et al. Cognitive behavioral therapy and psychoeducation reduce relapse in bipolar disorder. What drugs are best for bipolar depression? Journal of the National Medical Association 100(9), 1108-1109. 2008.

Van Dorn RA, Elbogen EB, Redlich AD, Swanson JW, Swartz MS, Mustillo S (2006) The relationship between mandated community treatment and perceived barriers to care in persons with severe mental illness. Int J Law Psychiatry 29, 6: 495-506.

Verduin ML, Carter RE, Brady KT, Myrick H, Timmerman MA (2005) Health service use among persons with comorbid bipolar and substance use disorders. Psychiatr Serv 56, 4: 475-480.

Vermeulen A, Piotrovsky V, Ludwig EA (2007) Population pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in patients with acute episodes associated with bipolar I disorder. J Pharmacokinet Pharmacodyn 34, 2: 183-206.

Vestergaard P, Licht RW, Brodersen A, Rasmussen NA, Christensen H, Arngrim T, Gronvall B, Kristensen E, Poulstrup I (1998) Outcome of lithium prophylaxis: a prospective follow-up of affective disorder patients assigned to high and low serum lithium levels. Acta Psychiatr Scand 98, 4: 310-315.

Vieta E (2003) Divalproex versus olanzapine in mania. J Clin Psychiatry 64, 10: 1266-1267.

Vieta E (2008) Antidepressants in bipolar depression. Acta Psychiatr Scand 118, 5: 335-336.

Vieta E, Brugue E, Goikolea JM, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Comes M, Colom F, Martinez-Aran A, Benabarre A, Torrent C (2004) Acute and continuation risperidone monotherapy in mania. Hum Psychopharmacol 19, 1: 41-45.

Vieta E, Pacchiarotti I, Scott J, Sanchez-Moreno J, Di MS, Colom F (2005a) Evidence-based research on the efficacy of psychologic interventions in bipolar disorders: a critical review. Curr Psychiatry Rep 7, 6: 449-455.

Vieta E, Panicali F, Goetz I, Reed C, Comes M, Tohen M (2008) Olanzapine monotherapy and olanzapine combination therapy in the treatment of mania: 12-week results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) observational study. J Affect Disord 106, 1-2: 63-72.

Vieta E, Ros S, Goikolea JM, Benabarre A, Popova E, Comes M, Capapey J, Sanchez-Moreno J (2005b) An open-label study of amisulpride in the treatment of mania. J Clin Psychiatry 66, 5: 575-578.

Vieta E, Sanchez-Moreno J, Bulbena A, Chamorro L, Ramos JL, Artal J, Perez F, Oliveras MA, Valle J, Lahuerta J, Angst J (2007) Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32). J Affect Disord 101, 1-3: 43-55.

Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, Stowe Z, Whitfield T, Mogielnicki J, Baldessarini RJ, Zurick A, Cohen LS (2007) Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. Am J Psychiatry 164, 2: 342-345.

©DGBS und DGPPN 2012

Vincent C, Reinharz D, Deaudelin I, Garceau M, Talbot LR (2006) Public telesurveillance service for frail elderly living at home, outcomes and cost evolution: A quasi experimental design with two follow-ups. Health and Quality of Life Outcomes.

Wagner KD, Weller EB, Carlson GA, Sachs G, Biederman J, Frazier JA, Wozniak P, Tracy K, Weller RA, Bowden C (2002) An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 41, 10: 1224-1230.

Warnell RL and Elahi N (2007) Introduction of vagus nerve stimulation into a maintenance electroconvulsive therapy regimen: a case study and cost analysis. J ECT 23, 2: 114-119.

Warrington L, Lombardo I, Loebel A, Ice K (2007) Ziprasidone for the treatment of acute manic or mixed episodes associated with bipolar disorder. CNS Drugs 21, 10: 835-849.

Waters B, Lapierre Y, Gagnon A, Cahudhry R, Tremblay A, Sarantidis D, Gray R (1982) Determination of the optimal concentration of lithium for the prophylaxis of manic-depressive disorder. Biol Psychiatry 17, 11: 1323-1329.

Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E (1998) Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. Biol Psychiatry 43, 11: 822-828.

Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, Calabrese JR, Fossey M, Wisniewski SR, Bowden CL, Nierenberg AA, Pollack MH, Salloum IM, Simon NM, Thase ME, Sachs GS (2005) Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? J Clin Psychiatry 66, 6: 730-735.

Williams LS, Kroenke K, Bakas T, Plue LD, Brizendine E, Tu W, Hendrie H (2007) Care management of poststroke depression: a randomized, controlled trial. Stroke 38, 3: 998-1003.

Williamson D, Brown E, Perlis RH, Ahl J, Baker RW, Tohen M (2006) Clinical relevance of depressive symptom improvement in bipolar I depressed patients. J Affect Disord 92, 2-3: 261-266.

Wirz-Justice A, Quinto C, Cajochen C, Werth E, Hock C (1999) A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light. Biol Psychiatry 45, 8: 1075-1077.

Woo BK and Ma AY (2007) Psychiatric inpatient care at a county hospital before and after the inception of a university-affiliated psychiatry residency program. J Psychiatr Pract 13, 5: 343-348.

Wu JC and Bunney WE (1990) The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. Am J Psychiatry **gc**147, 1: 14-21.

Yamada N, Martin-Iverson MT, Daimon K, Tsujimoto T, Takahashi S (1995) Clinical and chronobiological effects of light therapy on nonseasonal affective disorders. Biol Psychiatry 37, 12: 866-873.

Yatham L, Paulsson B, Mullen J, Vagero M. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. 25 (1), 103. 2005.

Yatham LN. Erratum: Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania (Journal of Clinical Psychopharmacology (2004) 24 (599-606)). J.Clin.Psychopharmacol. 25 (2), 201. 2005.

©DGBS und DGPPN 2012

Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagero AM (2004) Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. J Clin Psychopharmacol 24, 6: 599-606.

Yoshimura R, Nakano Y, Hori H, Ikenouchi A, Ueda N, Nakamura J (2006) Effect of risperidone on plasma catecholamine metabolites and brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorders. Hum Psychopharmacol 21, 7: 433-438.

Younes N, Hardy-Bayle MC, Falissard B, Kovess V, Chaillet MP, Gasquet I (2005) Differing mental health practice among general practitioners, private psychiatrists and public psychiatrists. BMC Public Health 5, 104.

Young AH. Erratum: A double-blind, placebo-controlled study with acute and continuation phase of quetiapine and lithium in adults with bipolar depression(Embolden I). Bipolar Disord. 10(3), 451. 2008.

Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Quiroz J, Jolkovsky L, Luckenbaugh DA, Manji HK (2007) Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study. Bipolar Disord 9, 6: 561-570.

Zarate CA, Jr. and Tohen M (2004) Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. Am J Psychiatry 161, 1: 169-171.

Zarin DA, Young JL, West JC (2005) Challenges to evidence-based medicine: a comparison of patients and treatments in randomized controlled trials with patients and treatments in a practice research network. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 40, 1: 27-35.

Zhang H, Wisniewski SR, Bauer MS, Sachs GS, Thase ME (2006) Comparisons of perceived quality of life across clinical states in bipolar disorder: data from the first 2000 Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) participants. Compr Psychiatry 47, 3: 161-168.

©DGBS und DGPPN 2012