

Sind Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depression obsolet?

Teil II: Harte Fakten oder Artefakte?

Armand Hausmann^{1, 2}, Christine Hörtnagl^{1, 2}, Michaela Walpöth¹,
Martin Fuchs¹ und Andreas Conca³

¹ Medizinische Universität Innsbruck

² Tagesklinik für Affektive Erkrankungen der Univ.-Klinik für Psychiatrie Innsbruck

³ Landeskrankenhaus Rankweil, Abt. für Psychiatrie I, Rankweil

Schlüsselwörter:

Antidepressiva – Bipolare Störung – Kipp-
phänomene – Rapid Cycling – Therapi-
empfehlungen – Akutbehandlung –
Erhaltungstherapie

Keywords:

antidepressants – bipolar disorder – thera-
py-guidelines – acute treatment – mainte-
nance treatment – switch rates – rapid
cycling

Sind Antidepressiva in der Behand- lung der bipolaren Depression obsolet? Teil II: Harte Fakten oder Artefakte?

Nachdem in Teil I über die Epidemiologie und Bedeutung depressiver Symptome im Rahmen der Bipolaren Erkrankung berichtet wurde, widmen sich die Autoren den bestehenden Vor- und Nachteilen von Antidepressiva (AD) in der Therapie der bipolaren Depression. Hierzu erarbeiteten sie eine Literatur-Übersicht, welche mittels PubMed und Mesh-Database unter den Stichworten Bipolare Störung, AD und Depression erstellt wurde. Zusätzlich wurde aus aktuellen Handbüchern, sowie durch Querreferenzierung ergänzt.

Im Gegensatz zu den weltweit eher einheitlichen Standards in der Behandlung der bipolaren Manie werden die Behandlungsstrategien in der bipolaren Depression (BPD) kontroversiell diskutiert. Dies betrifft vor allem auf die Verschreibung von AD in der Akuttherapie als auch in der Erhaltungstherapie zu. Während europäische Richtlinien in der Therapie mittels AD gewährend sind, lehnen US-amerikanische Guidelines diese ab, es sei denn es handle sich um eine akute schwere BPD. AD können den Verlauf der bipolaren Störung destabilisieren, indem sie Kippphänomene in die (Hypo)-Manie induzieren, oder eine Frequenzsteigerung der Episoden bis zum Rapid Cycling bedingen.

Trotzdem erhalten Patienten in den meisten Ländern der Welt in denen pharmakologische Behandlungen erhältlich sind, AD, mit und ohne Stimmungsstabilisatoren (SST), sowohl in der Akut- als auch in der Erhaltungstherapie. Allzu oft sind AD notwendig, um eine adäquate antidepressive Wirkung zu erzielen. Substanzen wie Trizyklika und dual wirksame AD, welche eher mit manieassoziierten Nebenwirkungen behaftet sind, sollen vermieden werden um Substanzen wie den SSRI und Bupropion den Vorzug zu geben. Switchraten von SSRI scheinen sich zwar auf Placebo-Level zu bewegen. Zusätzlich sollen aber zur „Sicherheit“ Antimanika hinzu verschrieben werden. Rapid Cycling (RC)-Verläufe, sowie gemischte Episoden, scheinen beson-

ders häufig mit AD assoziierten Kippphänomen vergesellschaftet zu sein. AD sollten hier vermieden werden. Der Bipolar-II Subtypus scheint mit weniger AD-induzierten Switch-Phänomenen assoziiert zu sein und zwar unabhängig von der verwendeten Substanzklasse. Nach Durchsicht der Literatur müssen die Autoren feststellen, dass aufgrund fehlender oder nicht valider Literatur, die Kontroverse, auf eine „ist das Glas halb-voll oder halb leer“ Diskussion hinausläuft. Ein völliges Fehlen an Literatur betrifft die Erhaltungstherapie, sowie die Behandlung von Bipolar II-Verläufen. Insbesondere aber haben patientenspezifische Faktoren (Komorbiditäten, genetische Faktoren, psychotische Symptome, früher Beginn etc.) einen Einfluss auf AD induzierte Nebenwirkungen, so dass auf die Wichtigkeit einer ausführlichen und gezielten Anamnese hingewiesen werden muss. Die Autoren präsentieren die aktuellen Therapie-Richtlinien in der Behandlung der bipolaren Depression sämtlicher Experten Empfehlungen.

Are there Substantial Reasons for Contraindicating Antidepressants in Bipolar Disorder?

Part II: Facts or Artefacts?

After having dedicated the first part of this article to the prevalence and impact of depressive symptoms in the context of bipolar disorders, the authors

now delineate advantages and disadvantages of antidepressants in bipolar depression. A literature search was performed using PubMed, and Mesh Database using the keywords, bipolar disorder, antidepressants and depression. Additional information was gained by cross-referencing from papers found in the data base. Data from controlled studies as well as supplementary information from review articles and psychiatric manuals pertinent to the topic were used. In contrast to the worldwide uniformly used guidelines in the treatment of mania, there is a controversial discussion, on the use of antidepressants in bipolar disorder.

Whereas European guidelines exert a more allowing attitude towards the use of antidepressants, currently published US-guidelines do explicitly not recommend antidepressants in the treatment of bipolar depression, unless depression is severe. In fact, antidepressants are yielded to destabilize the disease by triggering switches into mania and to increase cycle acceleration. Despite that, antidepressants, in addition to, or without mood-stabilizers, are broadly used in clinical practice in acute or maintenance therapy. Literature of the use antidepressants as first line treatment in bipolar depression is too sparse to favour or to refute such a therapy. In order to prevent from affective side effects, antidepressant substances like tricyclics should be avoided. Instead substances like SSRI or bupropion with less affective side effects should be used. If antimanics are added, SSRI or bupropion seem to exert switch rates on placebo level. Specific subtypes of bipolar disorder, such as mixed episodes, rapid cycling courses, seem to be extensively associated to antidepressants induced switch phenomena. Antidepressants should be avoided in this sample of patients. Bipolar-II-subtyp seems to be associated with low switch-rates, independent from the used substance class. Patient-specific features, such as comorbidities, a history of mania, early beginning, psychotic features, a positive genetic load) seem to negatively influence the onset of antidepressant indu-

ced affective side-effects. An extended assessment of the individual medical history is therefore warranted. Literature on the use of antidepressants in maintenance is virtually absent. The authors present current literature and guidelines of recent treatment recommendations in bipolar depression.

Präambel

Il est bien plus important pour l'intérêt de l'humanité de rechercher si, dans l'état actuel des sciences physiques, on peut approcher d'autant plus de la vérité en médecine, qu'ont y fait une heureuse application de leurs principes et de leur marche, qu'on s'est formé un goût plus sûr par une étude profonde de la médecine ancienne et moderne, et qu'on s'est borné pendant une longue suite d'années à une observation assidue et à une histoire sévère du cours et des phénomènes des maladies.

Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou de la manie.
Paris 1800 Philippe Pinel (1745-1826)

Im ersten Teil dieser Arbeit [62] gingen wir auf die Prävalenz, sowie die Bedeutung depressiver Symptome im Rahmen der bipolaren Erkrankung (BPE) ein. In diesem Teil sollen die Vor- und Nachteile des Einsatzes von AD (AD) in der BPE erörtert werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass depressive Symptome in der BP II Störung (BP-II) das Krankheitsbild bestimmen, und in der Bipolar I Störung (BP-I) depressive aber auch subsyndromal-depressive Symptome frequenter als manische Symptome sind [71, 72, 104]. Eine Studie aus dem STEP-BD Programm untersuchte prospektiv 1469 akut erkrankte bipolare Patienten (depressiv, hypomanisch, manisch, gemischt). Von denen in die Studie eingeschlossenen erreichten 58,4 % (n = 858) eine Genesung gemessen am Affective Disorder Evaluation-Frage-

bogen [113]. Im Zweijahres-Follow-up hatten 48,5 % (n = 416) dieser Patienten einen Rückfall durchlebt, wobei mehr als doppelt so viele (34,7 % (n = 298) depressive Episoden entwickelt hatten [102]. Auch korrelieren die psychosozialen Beeinträchtigungen mit dem Schweregrad der Depression [73]. Die klinische Bedeutung, daß AD sowohl Kipp-Phänomene in die Manie, als auch eine Akzeleration der Episoden bis hin zum rapid cycling und zu gemischten Episoden bewirken können, also insgesamt den Krankheitsverlauf wesentlich beeinflussen, wird unterschiedlich beurteilt. Jedenfalls gilt es diese Phänomene zu verhindern, da jede neue depressive Episode, die Wahrscheinlichkeit eines neuen manischen Rezidivs erhöht [15] und mit jeder neuen Episode, unabhängig der Auslenkung, die Zeit bis zum nächsten Rückfall sich verkürzt [76].

Während US-amerikanische Richtlinien [111,6,120] (Tabellen: F; E; H) respektiv die amerikanisch dominierten internationalen Richtlinien [27] (Tabelle: B) in der Akuttherapie der leichten bis mittelgradigen bipolaren Depression (BPD) als Therapie der ersten Wahl Lamotrigin nicht aber AD vorschlagen, wird dies bei den europäischen [56, 58] (Tabellen E; D) und kanadischen Richtlinien [133] differenzierter gesehen (Tabelle: G). Britische Richtlinien [96] (Tabelle: A) empfehlen Lamotrigin als firstline Behandlung in der BP-I-Depression routinemäßig nicht. Weltweit werden AD allerdings mit oder ohne Stimmungsstabilisatoren (SST) in der Therapie der BPD eingesetzt. Blanco et al. [25] untersuchten Daten des „National Ambulatory Medical Care Survey“ in den USA und fanden dass in den Jahren 1996 bis 1999, 23,4 % aller Patienten mit BPE (n = 272) AD als Monotherapie und 22,6 % AD in Kombination mit SST erhielten. Andererseits werden von manchen Guidelines [111], (Tabelle: B) das möglichst rasche Ausschleichen, befürwortet, sollte die AD-Gabe unvermeidlich gewesen sein. Am Meeting der APA in Toronto 2006 meinte Ghaemi, dass eine AD-Gabe in der BPD nicht 2 Monate überdauern sollte.

Für Gitlin [49] sehen die Argumente gegen die Verwendung von AD folgendermassen aus.

- Stimmungsstabilisatoren sind besser oder gleich gut antidepressiv wirksam wie AD.
- Stimmungsstabilisatoren, sind besser wirksam in der Prophylaxe.
- AD induzieren Manien und Hypomanien, sowie eine Frequenzsteigerung der Episoden.
- AD konnten im Gegensatz zu Lithium nicht die Suizidraten senken.

Die andere Sichtweise, mit eher praxisrelevanten Zügen, sieht in einem vorzeitigen Absetzen der antidepressiven Medikation ein erhebliches Risiko eines depressiven Rückfalls. Von vielen wird dieses Risiko im Vergleich zu einer potentiellen Zyklusakzeleration, oder eines Switchrisikos höher bewertet [4]. Da Patienten mit einer BPE öfters an depressiven Symptomen leiden als an manischen oder hypomanischen, und da im Vergleich zur unipolaren Depression (UPD) die BPD öfter einen chronischen Charakter aufweist und mit hohen Suizidraten vergesellschaftet ist, wurden die Herangehensweisen der amerikanischen Guidelines, nämlich AD als Medikamente der ersten Wahl in der Behandlung der BPD explizit nicht zu empfehlen, von manchen europäischen Autoren hinterfragt [94,59].

Diesen kontrapunktischen Standpunkt kann man folgendermaßen zusammenfassen.

- AD sind besser antidepressiv wirksam als andere Therapeutika
- AD insbesondere in Kombination mit einem SST induzieren kaum Kipp- und RC-Phänomene
- Das Ausschleichen des AD soll erst nach vollständiger Remission erfolgen, da Restsymptomatiken die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs erhöhen.
- AD können genauso wie in der UPD durch adäquate antidepressive Therapie Suizide verhindern.

Kann es sein, dass SST, oder die neuerdings in Erprobung stehenden

Antipsychotika der 2. Generation (neuere Antipsychotika: NAP), eine vergleichbar gute antidepressive Wirksamkeit zeigen, wie AD, und deswegen sich als Alternative anbieten? Wägen die Nebenwirkungen die eventuell zu erwartende Wirkung der AD auf? Sind die Nebenwirkungen der AD substanzbedingt oder sind individuelle patientenspezifische Faktoren hierfür anzuschuldigen? Sollten AD so wie in der UPD auch in der Phasenprophylaxe der BPE verwendet werden? Wenn ja, sind SST oder NAP etwa bessere Phasenprophylaktika als AD?

Durch diese differenzierte Fragestellungen versuchen wir im folgenden Artikel das komplexe Problemfeld zu beleuchten. Hierzu erarbeiteten wir eine Literatur-Übersicht, welche wir mittels PubMed und Mesh-Database im Internet unter den Stichworten Bipolare Störung, AD und Depression erstellten. Zusätzlich wurde die Analyse aus aktuellen Handbüchern, sowie durch Querreferenzierung ergänzt.

Sprechen die affektiven Nebenwirkungen der AD gegen deren Anwendung in der BPD?

Unter affektiven Nebenwirkungen der AD werden in diesem Artikel akute und Langzeitnebenwirkungen subsumiert. Darunter werden sowohl Kippphänomene von der Depression in die Manie, als auch destabilisierende Wirkungen in Richtung Akzeleration der Episoden verstanden.

Die Annahme, dass AD die Erkrankung akut, durch Induktion einer Manie oder einer Hypomanie destabilisieren können, beruht hauptsächlich auf älterer Literatur, in denen Trizyklika in der Behandlung der BPD untersucht wurden [129, 130]. Nur wenige neuere Studien haben Trizyklika untersucht [97, 110]. Noch spärlicher ist die Literatur zu AD der zweiten Generation.

Bauer et al. [20] zeigten in einer naturalistischen prospektiven Studie über 3 Monate, bei der die Patienten

mittels der Chrono-Record-Lifechart Methode evaluiert wurden [18], dass Patienten (n = 80) mit einer BPE welche AD (89 % in Kombination mit STT) im Vergleich zu Patienten welche keine AD erhielten, keine signifikanten Kippraten über 3 Monate in die Manie aufwiesen und zwar unabhängig vom bipolaren Typus. Bottlender et al. [26] konnten in einer retrospektiven Analyse zeigen, dass unter einer Kombination von AD und Antiepileptika (n = 158) (inkl. Lithium) Switchphänomene in weniger als 4 % (n = 39) zu beobachten sind. Auch scheint die Kombination aus Fluoxetin mit Olanzapin kein Switchrisiko zu induzieren [11].

Bezüglich der Frage des AD induzierten Switch Risikos kommt die Metaanalyse von Gjisman [48] zum Schluss, dass SSRI im Vergleich zu Trizyklika, kein solches Risiko beeinhalteten.

Fragen zu einer AD bedingten Zyklusakzeleration werden im unten angeführten Kapitel RC-Patienten besprochen.

Sind Risiko-Faktoren zur Induktion von Switch-Phänomenen abhängig von der verwendeten antidepressiven Substanzklasse?

Diese Frage ist mit ja zu beantworten. Das hohe Switch-Risiko von Heterozyklika konnte durch eine Metaanalyse bestätigt werden [101]. Diese wiesen im Vergleich zu SSRI ein Switch-Risiko 11,2 % versus 3,7 % auf.

Diese Metaanalyse wirft verschiedene Fragen methodologischer Natur auf. Sie stellt das klassische Beispiel eines Selektionsbias dar, da in diese Metaanalyse nur Studien aufgenommen wurden, welche Kippphänomene als unerwünschte Ereignisse dokumentierten. So könnten Studien überrepräsentiert sein, in welchen überproportional häufig Switchphänomene auftraten. Wenige Studien haben das relative Switch Risiko in die Hypomanie oder die Manie mit der verwendeten Klasse

von AD der zweiten Generation in der BPD untersucht. In einer zehn Wochen dauernden Studie, in welcher 184 Patienten zu entweder Bupropion, Sertralin oder Venlafaxin zu vorbestehender SST Basismedikation randomisiert wurden (Stratifizierung für Rapid Cycling), konnten gezeigt werden, dass alle drei AD eine ähnliche Responserate (49-53 %) und Remissionsrate (34-41%) aufwiesen. In der Venlafaxin Gruppe konnte ein signifikant erhöhtes Switch Risiko, im Vergleich zu den mit Bupropion oder Sertralin behandelten Patienten, dokumentiert werden [106]. Eine weitere zehn Wochen randomisierte Akutstudie (N = 159) mit einer einjährigen offenen Erhaltungstherapie (N = 87), in welcher Bupropion mit Sertralin oder Venlafaxin als Zugabe zu einer bestehenden SST Medikation untersucht wurde, fanden die Autoren eine dreifach höheres Risiko zur Induktion einer Manie zu ungunsten von Venlafaxin im Vergleich zu Bupropion und Sertralin sowohl in der Akut- wie auch in der Erhaltungstherapie [82].

Eine offene, prospektive, naturalistische Studie über einen Zeitraum von acht Wochen, bei welcher im Rahmen von 69 Patienten 113 antidepressive Therapiezyklen untersucht wurden, kam zum Schluß, dass zwischen SSRI und Bupropion bezüglich Switchraten und Zyklusakzeleration kein Unterschied besteht [69]. Es suggerieren die meisten Studien, dass Bupropion in der Behandlung von bipolaren Patienten bezüglich Switschraten und Zyklusakzeleration besonders sicher ist, wobei die meisten Studien offener Natur sind und über das Niveau von Fallserien nicht hinauskommen [63, 89, 124, 132]. Die einzige kontrollierte Studie [110] fand, dass Bupropion mit weniger hoher Wahrscheinlichkeit als Desipramin, Kippphänomene induziert. In der UPD scheinen SSRI und Bupropion eine gleiche Wirksamkeit zu besitzen [74, 110]. Bupropion hat nun die europäische Zulassung in der Therapie der Depression und wird wahrscheinlich in der 2. Hälfte Jahr 2007 am österreichischen Markt unter dem Namen Wellbu-

trin erhältlich sein. Auch scheint Moclobemid, ein reversibler Monoaminoxidase Hemmer, eine wenig ausgeprägte Rate an Kippphänomenen zu bedingen [117].

Gibt es krankheitsimmanente verlaufspezifische Faktoren welche eine differenzierte AD-Gabe beeinflussen?

BP-II- Subtyp

Im Vergleich zur BP-I Erkrankung allerdings ist die wissenschaftliche Evidenz für AD induzierte Switches in die Manie bei BP-II gering. Im Rahmen der Validierung des Subtyps BP-II, welcher erstmals 1976 in der Literatur Erwähnung fand [36] wurde konstatiert, dass im Vergleich zu BP I der Verlauf bezüglich Polarität ein stabilerer ist, und mit dementsprechend wenigen Switches in die Manie vergesellschaftet ist [33]. Überdies wurden selten AD induzierte Switches gesehen [68]. In einer offenen Studie [77] fanden die Autoren im Vergleich zu unipolar depressiv Erkrankten eine höhere Switchrate für BP II Patienten wenn diese mit Imipramin Monotherapie (150-300 mg/Tag) therapiert wurden. Allerdings waren diese AD induzierten Stimmung-Switches meistens leichter Natur und destabilisierten den Verlauf nicht nachhaltig. Diese frühen Ergebnisse konnten in einer rezenten Studie bestätigt werden [5]. Die Autoren verglichen die Switch-Raten bei BP-I (n = 134), BP-II (n = 48) und NOS BP-Patienten (n = 2) nach Gabe von AD der zweiten Generation in Kombination mit einem SST über 10 Wochen. Sie fanden, dass die Switch-Raten bei den BP II- im Vergleich zu den BP-I-Patienten signifikant geringer waren. Sie schlossen daraus auf eine geringere Vulnerabilität von BP-II im Vergleich zu BP-I.

Die Metaanalyse von Peet [101] erbrachte die Erkenntnis, dass Switch-Raten in die Manie nach SSRI bei Patienten mit BP-II Erkrankung sub-

stantiell niedriger sind als jene von TZA bei BP-I Patienten. Diese wurden mit < 5 % beziffert, eine Größenordnung die sich in der Literatur bestätigen läßt. So wiesen in einer Vergleichstudie BP-II (n = 17) vs. UP (n = 31) Venlafaxin innerhalb von 6 Wochen Switch-Raten auf Placebo-Niveau auf [8]. Allerdings auch hier wieder eine nicht genügende Fallzahl um eine valide Aussage treffen zu können.

Wie sehen nun die Empfehlungen der verschiedenen Behandlungs Algorithmen bezüglich der AD-Therapie bei BP-II aus? Diese beruhen nicht auf kontrollierten klinischen Studien sondern drücken allesamt die Sorge aus AD in der BP II zu benutzen. Die APA Guidelines [6] sowie die kanadischen CANMAT Richtlinien [133] unterscheiden nicht zwischen BP-I und BP-II Depression. Die amerikanischen Experten-Richtlinien [111] bestehend aus einem Behandlungskonsens an dem 61 Experten mitarbeiteten favorisieren die Gabe eines AD (SSRI oder Bupropion) bei jenen depressiven Patienten, welche in ihrer Vorgeschichte nur minimale hypomane Symptome aufwiesen (i.e. BP-II Depression). Eine große Anzahl von BP-II Patienten respondieren nicht auf eine Therapie mit Lithium oder Valproat [75]. Darauf aufbauend hat das Harvard Psychopharmacology Algorithm Programm vorgeschlagen depressive BP-II Patienten, die nicht schon mit einem SST behandelt werden, eine SSRI Monotherapie zukommen zu lassen [34]. Aber auch dieser Algorithmus ist nur als Empfehlung zu werten und beruht nicht auf kontrollierten klinischen Studien. Die Nice Richtlinien [96] geben keine Empfehlungen zur Behandlung von BP-II ab.

Summa summarum scheint der BP-II- im Vergleich zum BP-I-Subtypus, unabhängig der verwendeten Substanzklasse, mit einer geringen Wahrscheinlichkeit von Kippphänomenen einherzugehen.

Patienten welche an einer spezifischen Form der Bipolaren Störung leiden wie beispielsweise RC-Patienten, Patienten mit gemischten Episoden oder subsyndromalen manischen

Symptomen im Rahmen einer Depression, könnten einem besonders hohen Risiko von Kippphänomen oder Frequenzsteigerung ausgesetzt sein. Im Folgenden werden diese Untergruppen besprochen.

RC-Patienten

Vier oder mehr Episoden (depressiv, manisch oder gemischt) pro Jahr, werden als Rapid Cycling definiert. Da diese Form des Krankheitsverlaufs ist mit einer gewissen Therapieresistenz verbunden ist, besteht ein grosses Interesse Therapeutika zu identifizieren, welche einen solchen Verlauf induzieren könnten. Patienten mit Rapid Cycling (N = 206) unterschieden sich von den non-RC-Patienten (N = 333) durch folgende unabhängige Variablen. Eine Geschichte von physischen oder sexuellem Missbrauch, BP-I-Subtyp, der Anzahl der Episoden, egal welcher Auslenkung, ein anamnestisch erhebbarer RC-Verlauf, sowie eine anamnestisch erhebbarer Drogenmissbrauch. Die Prävalenz dieser Charakteristika vergrösserte sich progressiv mit der Zunahme der Episoden-Frequenz. Rapid-Cycling scheint eine verlaufsspezifische Dimension zu besitzen, welche kontinuierlich mit zunehmender Episodenfrequenz zunimmt [80]. Die RC-Formen scheinen insgesamt zuzunehmen [131]. Ob aber diese Frequenzsteigerung in einem direkten kausalen Zusammenhang mit der steigenden Gabe von AD in Zusammenhang zu setzen ist, bleibt unklar. In der schon oben zitierten, erstmalig durchgeführten prospektiven Studie wurden ambulante Patienten mit einer BP-I Störung (n = 419), einer BP-II Erkrankung (n = 104) oder einer nicht anderswärts diagnostizierten bipolaren Störung (n = 16) unterteilt in Patienten mit einem rapid- (n=206 / 38,2 %) und einem non-rapidcycling Verlauf (n = 333). Diese wurden in Folge über 1 Jahr lang prospektiv evaluiert. 187 Patienten in der RC-Gruppe und 268 in der non RC-Gruppe (p = 0,002) wiesen anamnestisch die Einnahme eines AD auf [80]. Diesselben Autoren [79] unter-

suchten in einer Metaanalyse 20 Studien, wobei bei 16,3 % von 2054 Patienten ein Rapidcycling-Verlauf identifiziert werden konnte. Sie zeigten dass AD in 46 % der RC-Patienten in ihrer Vorgeschichte Gaben von AD aufwiesen. Die Autoren konzedierten allerdings dass ein kausaler Zusammenhang nicht hergestellt werden kann, da systematische Daten fehlen. Nicht evidenzbasierte Empfehlungen sprechen von deutlich gebesserem RC-Verlauf nach Absetzen des Antidepressivums [57].

Patienten mit subsyndromalen Symptomen

Ein weiterer Punkt dem Beachtung geschenkt werden soll betrifft die Definition Depression. Während einige Studien rein depressive ambulante Patienten untersuchten [29,125] fokussierten andere Studien auf depressive Symptome unabhängig der spezifischen Polarität [41]. Aber es gibt kaum Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von AD bei subklinischen depressiven Symptomen untersucht hätten, obschon diese als vielfach auftretend im longitudinalen Verlauf der Erkrankung beschrieben wurden [3].

So beobachteten Bauer und Kollegen [19] dass über 2/3 aktuell depressiver bipolarer Patienten auch, subsyndromal manische/hypomanische Symptome aufwiesen. Daten von derzeit eingeschlossenen 1000 Patienten aus dem NIMH STEP-BD Programm suggerieren, eine potentielle Gefährdung zum Switch bei akut bipolar depressiven Patienten, welche zusätzlich subsyndromale oder syndromale manische Symptome aufweisen [53]. Viceversa könnten bei bis zu 57 % der Patienten mit Hypomanie bei BPE eine gemischte Hypomanie vorkommen, wie Suppes und Mitarbeiter feststellten [121]. Diese prospektiv durchgeführte, naturalistische Studie, versuchte die Frage zu klären ob gemischte Hypomanie eine geschlechtsspezifische Korrelation aufweist. 14.328 Visiten bei 908 Patienten wurden über 7 Jahre durchgeführt. Patienten mit BP-I Subtyp zeigten signifi-

fikant häufiger hypomanische Symptome wie BP-II Patienten. Die Wahrscheinlichkeit parallel zu der Hypomanie auftretende depressive Symptome zu entwickeln, war bei Frauen signifikant grösser (P < .001). Das Vorkommen gemischter Symptome erhöhte sich mit der Schwere der Hypomanie um dann bei voll ausgeprägter Hypomanie oder Manie wieder abzunehmen.

Patienten mit gemischten Episoden

Die Indikation zur Verschreibung von AD für eine gemischte bipolare Episode, wird in der Literatur kontroversiell diskutiert [58]. Allgemein wird angenommen, dass AD manische Symptome verstärken könnten, und dass eine antimanische Therapie mit Valproat, Lamotrigin oder Carbamazepin bei einem Teil der Patienten effektiver als Lithium ist. Empfohlen wird, dass Patienten mit gemischter Episode wie Patienten mit einer manischen Episode behandelt werden sollen [6, 56, 66, 96, 120]. Manche Studien unterstützen die Auffassung, dass neuere Antipsychotika in der Behandlung von gemischt bipolaren Störungen effektiv sein können. Am intensivsten wurde in diesem Zusammenhang Olanzapin untersucht [16].

Zusammenfassend kann man sagen, dass das relative Risiko für eine Stimmungsdestabilisation mit AD größer sein könnte bei

- BP-I Patienten mit vorangegangener AD-induzierter Manie,
- positiver Anamnese eines Rapid Cycling im letzten Jahr,
- aktueller Depression nach manischer Episode in den letzten zwei Monaten.

Im Vergleich zu BP-I ist das Risiko bei BP-II Patienten ohne Rapid Cycling und ohne manische Episode in den vorangegangenen zwei Monaten als geringer einzustufen. Auch scheinen Patienten mit subsyndromalen manischen oder hypomanen Symptomen ein höheres Switch-Risiko zu besitzen.

Gibt es Patienten-spezifische Faktoren welche zum Switch beitragen?

Aus den Untersuchungen und klinischen Erfahrungen ergibt sich die Frage, ob nicht eine umschriebene Subpopulation an bipolaren Patienten signifikant dazu neigt, unter AD in die (Hypo-)Manie zu kippen? [39, 51]. Mehrere behandlungsspezifische Parameter, welche über die alleinige Tatsache des gewählten Antidepressivums hinausgehen, werden im Folgenden besprochen werden.

In einer Metaanalyse welche 12 Studien umfasst kamen die Autoren zum Schluss, dass AD-induzierte Manie bei circa 20-40 % aller bipolaren Patienten vorkommt und dies unabhängig von der einzelnen Substanz [52]. Patienten mit AD-induzierter Manie in der Vorgeschichte, mit einer positiven Familienanamnese für bipolare Störungen, sowie Patienten welche schon viele AD konsumiert haben, seien einem besonders hohen Risiko ausgesetzt.

Kippphänomene und Frequenzzunahme der Episoden scheinen in einem direkten Zusammenhang zu stehen [1]. Aber die Zugabe von AD soll nur bei prädisponierten Patienten zu einem Anstieg der Episodenfrequenz zu führen [17]. Alle Patienten welche durch eine antidepressive Medikation ein RC entwickelten wiesen in der Vorgeschichte passagere hochfrequente Episodenfolgen auf. Daher hat sich bei einer notwendigen AD Behandlung und vorliegendem RC eine „schützende“ zusätzliche Gabe von Phasenprophylaktika bewährt [94].

Unter den ersten 500 Patienten, welche im Rahmen des STEP-BD untersucht wurden [128], war die Wahrscheinlichkeit zum Switch von der Depression in die Manie, bei Patienten mit einer positiven Anamnese des AD induzierten Switches substantiell größer, als in der Vergleichsgruppe. In einer Serie von Kasuistiken von bipolaren Patienten (n = 11) welche eine durch Bupropion induzierte Manie oder Hypomanie aufwiesen [39] konnte gezeigt werden, dass die meisten dieser

Patienten in ihrer Geschichte mittels anderer AD induzierte Manie aufwiesen. Eine andere retrospektiv durchgeführte Analyse [51] eines größeren Samples fand dass 19 % (n = 21/53) bipolarer Patienten bei zwei oder mehreren Untersuchungen AD induzierte Manien / Hypomanien aufwiesen.

Andere Hinweise zur intraindividuellen Vulnerabilität in Hinsicht auf AD induzierter Manie kommen aus pharmakogenetischen Studien. Mundo et al. [95] identifizierte ein vierfach erhöhtes Risiko bei Patienten mit dem homozygoten/kurz Genotyp für das Serotonin-Transporter-Gen (5HTTLPR) im Vergleich zu Patienten mit der homozygoten/lang Varianten dieses Genlokus. Allerdings konnte diese Studie bei europäischen Patienten zweimal nicht repliziert werden [109, 115].

Auch scheint das zugrunde liegende Temperament ein Prädiktor zur Entwicklung AD-induzierter Kippphänomene zu sein. Hohe Hyperthymie-Scores auf der „Semistructured Affective Temperament Interview“ (n = 44) war assoziiert mit einem höheren Switch-Risiko (p = .008) [64].

Die Bipolare Erkrankung geht überzufällig häufig mit der psychiatrischen Komorbiditäten der Alkohol- und/oder Substanzabhängigkeit einher. [91]. Um herauszufinden ob Substanzabhängigkeit ein Prädiktor AD-induzierter Manie oder Hypomanie ist, wurden posthoc die Daten von 335 AD-Behandlungen bei 98 Patienten untersucht. In einer univariaten Analyse zeigte sich keine Korrelation. Allerdings konnte mittels einer multivariaten Datenanalyse, welche interferierende Faktoren berücksichtigte, eine signifikante Korrelation zwischen Substanzabhängigkeit und AD-induzierter Kippphänomene gezeigt werden (OR = 5.06, 95 % CI = 1.31 bis 19.64, p < .05). Andere statistisch signifikante Prädiktoren waren BP-II, weibliches Geschlecht, sowie Trizyklika [88].

Die Polarität der vorhergehenden Episode scheint einen Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung zu haben [84]. Patienten welche nach einer euthymen Periode einen Rückfall in die

Depression erlitten respondierten deutlich besser auf eine Therapie als jene Patienten deren Depression auf eine manische Episode folgte. Ob dadurch die Unterschiede bzgl. das Switch-Risikos zwischen BP-I und BP-II erklärbar wären, bleibt aufgrund der diskordanten Resultate offen [88].

Da in Studien bei vermeintlich unipolar depressiven Patienten Prädiktoren, wie früher Beginn der Erkrankung, das Vorhandensein psychotischer Symptome, sowie eine positive Familienanamnese für Manie, sich als Prädiktoren eines Switch-Verhaltens herauskristallisierten, wurde die Korrelation dieser 3 Prädiktoren und die Präsenz manischer Episoden in einer grossen retrospektiven Untersuchung evaluiert. Hierzu wurden 1458 konsekutiv stationär aufgenommene Patienten interviewt. Bei 744 welche die Diagnose einer MDD erfüllten waren die Daten vollzählig. Eine Regressionsanalyse mit Manie als Outcome-Variablen und psychotische Symptome, positive Familienanamnese für Manie, Alter der Ersterkrankung als Prädiktor-Variablen, wurde durchgeführt. Es konnte eine Lebenszeit-Inzidenz von 27 % für Manie erhoben werden. Jeder der drei Prädiktoren war signifikant positiv korreliert mit dem Bericht manischer Episoden in der Vergangenheit wobei sich psychotische Symptome als der stärkste Prädiktor erwiesen (p < .0001 für alle drei Indikatoren). Die Manie-Raten erhöhten sich parallel zur Anzahl der Indikatoren. War kein Indikator zu erheben betrug die Prävalenz von Manie 15 %. Beim Vorhandensein von 2 Indikatoren betrug die Prävalenz von Manie 49 %, bei 3 Indikatoren 67 %. Die Autoren schlussfolgerten, dass Patienten mit einem oder mehrerer dieser Indikatoren näher auf das Vorhandensein einer BPE untersucht werden sollten. [99].

Wie lange sollen AD in der Akutphase verabreicht werden?

Um diese Frage beantworten zu können ist es wichtig sich über den krankheitsimmanenten Verlauf der Erkrankung vor Augen zu halten.

Nach heutigem Wissensstand erstreckt sich der spontane Verlauf einer unipolar-depressiven Episode über 9 Monate [78]. Eine bipolar depressive Episode ist mit einer Dauer von 2-3 Monaten deutlich kürzer [40]. Das Risiko eine neuerliche Episode zu entwickeln blieb in einem über 40 Jahre sich erstreckendem Beobachtungszeitraum mit 0,4 Episoden pro Jahr über den Verlauf der Erkrankung konstant. Diese Resultate suggerieren dass das Rezidiv-Risiko in keinem Abschnitt der Erkrankung gleich null zu setzen ist, und dementsprechend kein sicheres Absetzen der Medikation in irgendeinem Abschnitt der Erkrankung in Erwägung zu ziehen ist. Im Vergleich zur BPE betrug die Jahresinzidenz bei UPD 0,2 Episoden [14].

Der amerikanischen Expertenkonsensus [111] (Tabelle F), sowie der APA-Guidelines [6] (Tabelle E), aber auch die britischen Guidelines [56] (Tabelle D) fordern dass, bei Unabwendbarkeit eines AD, dieses möglichst rasch, über 2 bis maximal 6 Monate, ausgeschlichen werden sollte. Die kanadischen CANMAT Richtlinien empfehlen ein Ausschleichen über 6-12 Wochen [133] (Tabelle: G). Diese Empfehlungen stehen unter der Annahme, dass die längerfristige Gabe des AD eine Destabilisierung der Erkrankung bedingt und es zu vermehrten switch-Phänomenen kommt.

Joffe und Mitarbeiter [70] untersuchten in einer offenen naturalistischen Einjahres-Studie das Rückfallrisiko in die Manie oder Depression bei bipolaren Patienten (n = 59) welche auf AD respondierrten. Die Patienten wurden entsprechender Guidelines behandelt. Patienten, welche länger als ein halbes Jahr AD erhalten hatten, hatten nach 1 Jahr weniger oft ein depressives

Rezidiv erlitten (54 %) als jene Patienten (90 %), bei denen das AD bis zu 6 Monaten oder weniger lang administriert wurde. 66,1 % aller Patienten hatten einen Rückfall innerhalb des Jahres. Fast die Hälfte (44,4 %) hatten einen Rückfall in die Depression. Bei den Rückfallraten in die Manie gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Trotz dieser positiven Meldung ist eine fast 50 prozentige Rückfallrate kein Grund zu jubeln. Diese Daten sind in ihrer Aussage allerdings sehr limitiert, danicht offen gelegt wurde, wie viele Patienten zu Beginn remittierten, und ob es auch hypomanische oder gemischt-manische Rückfälle gab.

Um die Frage eines womöglich negativen Einflusses von AD auf die Episodendauer zu untersuchen, wurde eine retrospektive Analyse von 165 Patienten durchgeführt. Fünfzig Patienten (30 %) wurden mit der Diagnose Depression im Rahmen einer BPE diagnostiziert. Die Autoren verglichen die Länge der Episoden der Patienten (n = 33) welche AD erhielten mit der Episodendauer derjenigen Patienten (n = 17), welche keine AD erhalten hatten und fanden keinen Unterschied. Auch unterschieden sich die switch-Raten in beiden Gruppen nicht [40].

Im Gegenzug finden sich allerdings auch Daten welche über eine AD bedingte Verkürzung der aktuellen Episode berichten. Eine naturalistische Studie aus dem Systematic Treatment Enhancement Programm on Bipolar Disorder (STEP-BD) [113] zeigte, dass die Zeit bis zur Genesung, definiert als das Vorhandensein von 2 oder weniger depressiven Symptomen nach DSM-IV Kriterien, unter antidepressiver Medikation kürzer ist, als bei jenen Patienten ohne AD. Nach 42 Tagen waren die Hälfte der Patienten mit AD (n = 25) genesen, im Vergleich zu jenen ohne AD, welche 60 Tage zur Genesung brauchten. Bei der Gruppe jener Patienten welche diese Genesung über 8 Wochen beibehielten gab es allerdings keinen Unterschied zwischen jenen mit und ohne AD (26 % mit AD und 25 % ohne AD). Ebenso war in dieser Gruppe die Zeit bis zur Remission bei den

Patienten mit AD mit 45,4 Tagen (SD = 38,1) nicht verschieden von der Zeit bis zur Remission derjenigen Patienten ohne AD welche 49,3 Tage (SD = 42,7) betrug.

Die stärksten Argumente für den Beibehalt der antidepressiven Therapie über ein Jahr lieferten die Kollegen rund um Altshuler [4]. In einer allerdings retrospektiv durchgeführten Ein-Jahres-Studie untersuchten sie das Rezidiv-Risiko in einer Gruppe von remittierten bipolar depressiven Patienten mit SST mit (n=43) oder ohne AD (n=41). Das vorzeitige (innerhalb 6 Monaten) Absetzen der AD erhöhte signifikant (70 % vs. 36 %) das Risiko eines depressiven Rezidivs innerhalb eines Jahres. In nur 15 (18 %) der insgesamt 84 Patienten manifestierte sich eine manische Episode. Hiervon hatten nur 6 AD erhalten. Diese Studie führte die schon 2001 publizierten Daten mit noch weiger Patienten fort. Auch dort kam die Gruppe zur Schlussfolgerung, dass das frühzeitige Absetzen des AD zu einem frühzeitigen Rückfall in die Depression führen könnte [2].

Aber es könnten methodologische Probleme sein welche bei diesen Studien zu falschen Schlüssen führten. Bei den zwei letztgenannten Studien besteht eine Interpretationsschwierigkeit darin, dass es unklar bleibt, ob die Patienten sich verschlechterten weil das Antidepressivum abgesetzt wurde, oder das Antidepressivum abgesetzt wurde weil sich die Symptomatik der Patienten verschlechterte. Ein weiterer Bias könnte in der Tatsache bestehen, dass beispielsweise in den berichteten Samples, wie beispielsweise in der Studie von Altshuler et al. [4] keine Patienten mit Rapid Cycling enthalten waren. In einer Antwort auf ein „Letter to the Editor“ [119] bestätigten die Autoren diese Vermutung. Auch waren es nur 15,3 % der Patienten, welche nach Ansprechen auf das Antidepressivum in die Kontinuationstherapie eingeschlossen wurden. Eine generelle Aussage ist somit deutlich eingeschränkt. Eine weitere methodologische Unzulänglichkeit besteht in der statistischen Auswertung. Altshuler et al [4] reichten zwar eine bivariate

Regressionsanalyse nach; dennoch untersucht diese Strategie im Vergleich zur multivariaten Regressionsanalyse nicht mehrere gleichzeitig bestehende interferierende Faktoren. Schmale Effektstärken in beiden Studien limitieren ebenso die klinische Bedeutsamkeit.

Eine allerdings erst auf Abstract-Ebene publizierte Studie [53] bedient sich dieser multivariaten Regressionsanalyse in einem dreimonatigem Studiendesign (n = 349), wobei eine Gruppe nur SST erhielt und eine zweite Gruppe SST und AD. Es zeigte sich bei den 349 bipolar depressiven Patienten mit oft manisch, oder hypomanisch gemischten Symptomen, dass die Zeit zur Verbesserung der Depression bei zusätzlicher Gabe von AD weder verkürzt noch verlängert wurde. Allerdings konnte eine signifikante Interaktion zwischen dem Ausgangswert manischer Symptome und dem Gebrauch von AD einerseits und höheren Manie-Scores nach drei Monaten andererseits, gezeigt werden.

Andrade [13] berichtet von AD-bedingten manischen Absetzphänomenen. In dieser Metaanalyse von 23 Arbeiten kommt der Autor zum Schluss, dass hypomanisch oder manische Absetzphänomene klassenspezifisch sind, aber insgesamt nicht so oft vorkommen. Selbst eine Dosisreduktion könnte solche Phänomene induzieren. Das Syndrom kann trotz adjuvanter Gabe eines SST beobachtet werden. Da eine Wiedereinführung oder Dosisadjustierung des Antidepressivums nur manchmal nützt, und dieses Syndrom nur kurz bestehen bleibt gilt es als selbstlimierend. Nur manchmal bräuchte es antimanische oder antipsychotische Medikation. Diese Ansicht wird von Bottlender et al. [26] unterstützt.

Wenn man den Boden der evidenzbasierten Medizin verlässt und sich auf eminenzbasiertes Wissen begibt, dann wird oft zu einer Weiterführung der AD Therapie geraten. Post und Mitarbeiter welche eine Reevaluation des Einsatzes von AD in der BPE vornehmen meinen, dass wenn ein Antidepressivum der neueren Generation z.B. ein SSRI, Venlafaxin oder Bupropion seine Wirksam-

keit in der Behandlung der Depression gezeigt hat es in Kombination mit einem SST in die Erhaltungstherapie weitergeführt werden sollte [87, 105]. Nach Möller und Grunze sollte das wirksame AD für mindestens 1 Jahr verabreicht werden [94].

Therapieresistente Depression

Der Verlauf schwerer depressiver Symptome im Rahmen einer BPE blieb, trotz Einführung neuerer Medikation, über die Jahre gleich [76]. Die Empfehlung AD nach längstens 2 Monaten auszuschleichen beinhaltet die Gefahr, dass nicht vollständig remittierte Patienten unter Umständen einen Rückfall in die gleiche Episode erleiden. Diese Empfehlung ist auch deswegen fraglich, da die BPD öfters mit einem „chronischen“ therapieresistentem Verlauf assoziiert ist [116]. Die Zeit zur Remission bei „chronisch“ depressiven Patienten beträgt unter Umständen bis zu 10 oder 12 Wochen [127] so dass die Gabe eines AD über 2 Monate zu kurz greifen würde. Es würden residuale depressive und ängstliche Symptome in Kauf genommen werden, welche wiederum eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs mit sich bringen [100]. Hierzu folgende Daten. Residuale depressive, oder manische Symptomatik nach Genesung, sowie die Anzahl der im vorhergehenden Jahr durchlebten Tage mit Angst oder Depression waren signifikant assoziiert mit einer kürzeren Zeit zum Rückfall in die Depression [102].

In einer der wenigen, wenngleich nicht mit ausreichender Patienten bestückten Studie (n = 51) in der Therapie der bipolaren therapieresistenten Depression fanden die Autoren, dass unter Heterozyklia ca in einem Drittel der Patienten manische Rezidive AD-induziert sind und dass 25 % der Patienten einen AD induzierten RC-Verlauf entwickeln [1].

Es gibt kaum wissenschaftliche aber klinische Evidenz für die Behandlung

schwerer depressiver Symptome respektiv therapieresistenter BPD. Einige Autoren empfehlen jene therapeutische Algorithmen einzuhalten, welche auch in der unipolaren therapieresistenten, Depression gelten [58, 103]. Das heißt aber auch dass AD so wie in der therapieresistenten UPD als Phasenprophylaktikum, das heißt eventuell über Jahre gegeben werden sollten [42]. Dass dies in Kombination mit einem Antimanikum geschehen sollte versteht sich von selber. Wenn diese Empfehlungen für eine therapieresistente mit niedrigeren Switchraten assoziierte BP-II Erkrankung noch verständlich erscheint, so ist diese Empfehlung zur Langzeittherapie der therapieresistenten BP-I Erkrankung äusserst problematisch.

Kürzlich erschien eine kleine Studie aus dem NIMH STEP-BD [98]. Therapieresistente aktuell depressive Patienten, welche nicht auf die adäquate Dosis eines SST plus mindestens einem AD ansprachen wurden randomisiert zu einer offenen Studie in welcher die Patienten (n = 66) zusätzlich entweder Lamotrigin, Inositol oder Risperidon erhielten. Die primären outcome Kriterien bestanden in der Erhebung des Clinical Monitoring Form [112] welche den SUM-D Score beinhaltet. Dieser summiert alle depressiven Symptome und korreliert mit der MDRS. Nach 16 Wochen ergaben sich in den primären outcome Kriterien den SUM-D Scores, keine signifikanten Unterschiede.

Bei der therapieresistenten Depression sollte bei der Indikation zur Elektrokonvulsionstherapie (EKT) nicht zu lange zugewartet werden. Insbesondere nicht wenn die EKT beim Patienten schon früher Wirksamkeit gezeigt hatte, oder wenn psychotische Symptome vorhanden sind [114]. EKT entfaltet von allen biologischen Interventionsformen den stärksten antidepressiven Effekt, sowohl in der uni- als auch in der BPD [32].

Suizidalität und Therapie der BPD

Eine aktuelle Thematik betrifft Suizidalität und Behandlung mit AD. Rezente Analysen entdeckten eine mögliche Assoziation zwischen der Einnahme von AD und Suizidalität bei Kindern und Erwachsenen mit Depression oder Angsterkrankungen. Berichte suizidalen Verhaltens bei Kindern und Erwachsenen führte dazu, dass die FDA Warnungen eines potentiellen Suizidrisikos unter AD aussprach. Diese Diskussion ist von klinischer Relevanz, da wir wissen, dass das Suizidrisiko bei Patienten mit bipolarer Störung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 30 mal größer ist [6]. Wir wissen andererseits aus der Therapie unipolar depressiver Patienten, dass eine ungenügende antidepressive Therapie, Suizidhandlungen und Chronizität der Erkrankung zur Folge haben [12].

Die Debatte erfuhr eine Erweiterung durch Daten von Berk et al. [24] welche zeigen konnten, dass jüngere depressive Patienten, falls mit AD behandelt in Gegenwart einer bipolaren Diathese eine Agitation oder eine gemischte Episode erleiden können. Dies ist von besonderer Bedeutung im Licht früherer Beobachtungen, dass bis zu 45% stark depressiver Kinder und junger Erwachsener später eine BPE entwickeln [43,50]. Dies würde gegen den Gebrauch von AD und für den Gebrauch von SST sprechen, zumindest in einer Initialphase, in der suizidales Verhalten bei Patienten besonders präsent ist, oder bei jenen Patienten, welche ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer BPE haben. Doch prospektiv erhobene Daten bei bipolaren Patienten, sprechen eine andere Sprache. Eine erste Studie, welche systematisch die Korrelation zwischen Gebrauch von AD und Suizidalität bei bipolaren Patienten evaluiert [21]. Von den 2000 Teilnehmern des STEP-BD, erlitten innerhalb von 18 Monaten 425 eine prospektiv beobachtete depressive Episode ohne initiale Suizidgedanken. Nur 24 Patienten (5,6 %) hatten beim follow up Suizidgedanken entwickelt und 2 hatten

einen Suizidversuch unternommen. Diese Kohorten-Studie konnte kein erhöhtes Suizid Risiko durch Exposition mit AD, auch nicht im Initialstadium, erheben. Suizidalität war hingegen assoziiert mit Neurotizismus, höheren Depressions- und Manie-Werten in der Indexepisode, sowie mit früheren Suizidversuchen. Allerdings geht einschränkend aus den demographischen Daten der Patienten hervor, dass zwar bei nur 5,4 % der Patienten (n = 23) zusätzlich Lithium, und weitere 12,2 % (n = 52) ein Antikonvulsivum hinzu therapiert bekamen, aber insgesamt 51,8 % der Patienten (n = 220) eine adjunktive Medikation bestehend aus einem SST, oder einem AP der zweiten Generation erhielten.

Wenn die Gabe von AD für manche Patienten, wegen möglicher Induktion von Suizidalität, umstritten ist, welche Alternativen bestünden denn? Tatsächlich suggerieren Daten, dass Lithium in der Behandlung der BPE in seiner anti-suizidalen Potenz deutlich höher einzuschätzen ist, als Antikonvulsiva, beispielsweise Valproat [38, 55], oder Carbamazepin [55, 123]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit [30] wurden 32 Studien mit bipolaren Patienten besprochen. Diese waren zu entweder Lithium (n=1389), oder einem anderen Stimmungsstabilisierer (n=2069) randomisiert worden. Patienten welche Lithium erhielten hatten eine weniger große Wahrscheinlichkeit durch Suizid zu sterben, als jene Patienten welche andere Substanzen erhielten (Daten von sieben Studien zwei versus elf Suizide, odds ratio =0,26 bei 95 % CI 0,09-0,77; $p < 0,01$; nimmt man noch die 7 Patienten mit Selbstverletzungen, ausschließlich aus der nicht Lithium Gruppe dazu ergibt sich eine odds ratio=0,21; 95 % CI = 0,08-0,50 $p < 0,0005$).

Auch könnte eine Kombination von SST mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation hilfreich sein. 58 Patienten mit einer akuten gemischten Episode im Rahmen einer BPI Erkrankung, die nur partiell auf eine zwei Wochen andauernde Monotherapie mit Valproat oder Lithium angesprochen

hatten, zeigten innerhalb einer Woche eine signifikante Reduktion im Item 3 des HAM-D (Suizidgedanken) unter zusätzlicher Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zur Placebogruppe [67].

Was spricht gegen AD in der Langzeitbehandlung?

Im Bereich der UPD ist eine Fülle von Studien vorhanden, [90] welche die Wirksamkeit von AD sehr gut klinisch wie wissenschaftlich belegen. Bei unipolaren Patienten besteht überwältigende Evidenz, dass Langzeitbehandlungen mit AD den Rückfall respektive das Auftreten depressiver Episoden zumindest für drei Jahre verhindert [42]. Man könnte meinen, dass eine Extrapolierung der Therapie von der unipolaren in die bipolare Depression legitim sei. Dem muss vehement widersprochen werden. Eine in Europa gängige Praxis AD als Erhaltungstherapie anzubieten entspricht einer Verschreibung-basierter Evidenz als einer Evidenzbasierten Verschreibung. Aber nicht nur der Mangel an Studien, sondern auch die nicht bewiesene Annahme der Wirksamkeit sprechen gegen den Langzeiteinsatz von AD in der BPE.

Historisch gesehen war eine kleine Erhaltungsstudie [108] einflussreich, weil die Behandlung mit Imipramin Monotherapie in einer nicht akzeptablen Anzahl von manischen Rückfällen über eine 1 bis 2 Jahresperiode endete. Dieser Effekt konnte durch Ko-Administration von Lithium verhindert werden. Die Studie unterstützte die Empfehlung, dass Monotherapie mit einem Antidepressivum in der BP-I Störung nicht sinnvoll ist. Die Kombination von Imipramin mit Lithium war auch nur wenig effektiver als die Monotherapie mit Lithium. Eine im Jahr 2003 erschienene Arbeit [60] unterstützt die Ansicht, wie die vorhandenen randomisierten, geblindeten Erhaltungsstudien zeigen, dass die antidepressive Monotherapie im Vergleich zur Komedikation mit Stimmungsstabilisatoren signifikant ($p = 0,003$) weniger depressive Rückfälle

le verhindert. Die APA [6] (Tabelle: E) empfiehlt deswegen antidepressive Monotherapie für die BPD zu vermeiden.

Die Wirksamkeit der AD in der Langzeitbehandlung BPE wurde von Ghaemi et al. [46] in einer Metaanalyse untersucht. Die Autoren fanden nur sieben geblindete kontrollierte Studien welche die prophylaktische Wirkung von AD bei „rezidivierender“ BPD untersuchten. Die Studien unterstützten nicht die Zugabe von AD zu Lithium, da diese keinen erhöhten Schutz vor Rezidiven bot. Es ist also die Evidenz zur Langzeitgabe von AD nicht gegeben.

Auch scheinen die Nebenwirkungen im Sinn der Induktion von Kipp-Phänomenen, eine Anwendung nicht zu rechtfertigen. Die Langzeitbehandlung mit AD bei bipolaren Patienten scheint mit dem Auftreten manischer Episoden korreliert zu sein [83, 107]. In einer post-hoc Untersuchung von 85 Patienten mit bipolarer oder unipolarer Störung über 1 Jahr, konnte gezeigt werden, dass eine nicht signifikante Anzahl an Patienten welche AD erhielten (23 %), im Vergleich zur Gruppe ohne AD-Gabe eine Frequenzsteigerung oder neu aufgetretene rapid-cycling Phänomene entwickelten [45].

Da wir wissen, dass das spontane Kippen von der Depression in die Manie mit einem schlechten Langzeitergebnis verbunden ist [86], ist dieses Problem von großer Bedeutung. Auch Kusumakar [81] kam in seiner Übersichtsarbeit zum gleichen Ergebnis. Manchmal scheint der langfristige Einsatz von AD mit einer Frequenzsteigerung bipolarer Episoden (depressiv, manisch, gemischt) im Sinne einer Entwicklung in Richtung Rapid Cycling verbunden zu sein [129].

Aus den oben angeführten Gründen empfehlen die Expert Consensus Guidelines on Bipolar Disorders [111] das Ausschleichen eines gegebenen Antidepressivums nach zwei bis spätestens sechs Monaten. Die geschilderte Datenlage unterstützt die in den USA weit verbreitete Meinung, dass die antidepressive Monotherapie, aber auch die Kombinationstherapie mit einem Stimmungs-

stabilisator, affektive Instabilität bedingt, indem die Abfolge der Episoden beschleunigt und in erhöhten Ausmass Switch Phänomene induziert werden [44, 54, 129, 134]. Aufgrund der dünnen Datenlage sind ihre Schlussfolgerungen allerdings nur als vorläufig zu betrachten.

Destabilisieren AD den Langzeitverlauf der BPE?

Die Akutphase der Gesundung wird meistens definiert als eine zweimonatige Phase nach einer akuten Episode. Die anschließende Zeit wird als Kontinuationsphase, welche sich vom 2. bis zum 6. Monat erstreckt, bezeichnet. Während der Kontinuationsperiode ist der natürliche Verlauf der Erkrankung aktiv und das Absetzen einer bestehenden Therapie resultiert in einem Rezidiv der nach wie vor bestehenden aktuellen Episode [47]. Nach sechs Monaten beginnt die Erhaltungsphase und kann als Zeit gesehen werden, in der der natürliche Verlauf der Episode abgeklungen ist. Neuauftretende Symptome würden in diesem Zeitraum als Rezidiv in eine neue Episode bewertet. Die folgende Analyse der Literatur bezieht sich auf die Erhaltungsphase.

Da wir wissen, dass das spontane Switchen von der Depression in die Manie mit einem schlechten Langzeitergebnis verbunden ist [86], ist dieses Problem von großer klinischer Bedeutung. Auch Kusumakar [81] kam in ihrem Review zum gleichen Ergebnis. Manchmal scheint der langfristige Einsatz von AD mit einer Frequenzsteigerung bipolarer Episoden (depressiv, manisch, gemischt) im Sinne einer Entwicklung in Richtung Rapid Cycling verbunden zu sein [129].

In der UPD gibt es eine Fülle von Studien [90] welche die Wirksamkeit von AD sehr gut klinisch wie wissenschaftlich belegen. Bei unipolaren Patienten besteht überwältigende Evidenz dass Langzeitbehandlungen mit AD den Rückfall respektive das Auftreten depressiver Episoden zumindest für

drei Jahre aber vielleicht sogar länger verhindert [42]. Man könnte meinen, dass eine Extrapolierung der Therapie von der unipolaren in die BPD legitim sei. Dem muss widersprochen werden. Eine in Europa gängige Praxis AD als Erhaltungsphase anzubieten scheint mehr Evidenz- als Evidenz-basiert zu sein. Aber nicht nur der Mangel an Studien, sondern auch die nicht bewiesene Annahme der Wirksamkeit sprechen gegen den Langzeiteinsatz von AD in der BPE.

Gibt es Alternativen zur akuten antidepressiven Wirksamkeit der AD?

AD sind zumindest als Monotherapie in ihrem Einsatz limitiert; aber gäbe es denn Alternativen? Antidepressive Effekte wurden auch mit einigen Antikonvulsiva [37], sowie mit einigen Antipsychotika der zweiten Generation [28,61] gezeigt. Einem dritten Teil dieses Artikels werden wir versuchen auf diese Thematik näher einzugehen.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Bipolare Erkrankungen sind durch rezidivierende Episoden und Chronifizierung mit auftretender Suizidalität gekennzeichnet und somit mit schweren psychischen und sozialen Belastungen verbunden. Die Behandlung der BPD stellt den Praktiker vor grosse Probleme. So sollte die gewählte Substanz neben einer guten antidepressiven Wirksamkeit weder Kipp-Phänomene noch Zyklenakzelerationen verursachen. US-amerikanische Richtlinien vertreten im Vergleich zu europäischen Richtlinien, eine restriktive Haltung bei der Anwendung von AD in der akuten BPD und schlagen stattdessen Lamotrigin als erste Wahl vor. LTG wird aber von englischen Richtlinien [96] (Tabelle: A), für die firstline Behandlung der BP-I-Depression dezidiert abgelehnt.

AD besitzen ein substanzspezifisches Nebenwirkungsprofil, so dass Substanzen mit hohem Switch-Risiko wie, Trizyklika und duale AD, zu vermeiden sind, und SSRI sowie Bupropion mit niedrigem Switchrisiko, in Kombination mit einem Antimanikum Kipp-Raten auf Placebo-Niveau aufweisen. Nicht dass diese Kombination einen schnelleren Wirkungseintritt garantieren würde, aber die die Kombination kann ausreichend vor Kipp-Phänomenen schützen.

Die Notwendigkeit schnell und effizient antidepressiv zu behandeln, um Suizidalität vorzubeugen und Chronizität zu vermeiden, überwiegt aus klinischer Sicht das Risiko eines eventuellen Switchs. Aber keinem guten Kliniker fällt es ein bei minderen depressiven Symptomen gleich mit einer AD Therapie zu beginnen. Eine abwartende Haltung wird auch von gängigen europäischen Richtlinien für diesen Fall empfohlen (Tabelle:A).

Ungeklärt ist die Dauer der Gabe des AD. Während amerikanische Guidelines von einer Gabe von 2- längstens 6 Monaten sprechen, beruht auch diese Empfehlung auf nicht genügender wissenschaftlicher Evidenz. Klinische Weisheit würde dazu raten solange zu therapieren, bis eine Remission erreicht ist, da jede Restsymptomatik den Kern eines frühzeitigen Rezidivs in sich trägt. Auch scheint die Empfehlung nach 2 Monaten die AD abzusetzen bei therapieresistenten depressiven Patienten zu kurz zu greifen. Aus der Therapiefor schung der UPD wissen wir dass bei solchen Patienten ein deutlich, über 3 Monate verzögertes Ansprechen keine Seltenheit ist. Hohe Rezidiv-Raten nach Absetzen des AD, eventuell auftretende Absetzphänomene mit Destabilisierung des Verlaufs nach Absetzen des AD, sowie die Absenz von Switchphänomenen bei AD + SST-Kombination sowie eventuell bessere Wirksamkeit als eine Monotherapie, sind Argumente für eine längere Therapiedauer. Die Gefahr eines depressiven Rezidivs ist u. U. höher zu bewerten als die Gefahr einer Destabilisierung der Erkrankung. Mangels Evidenz für die BPD werden

von den restriktiven Richtlinien bei der therapieresistenten Depressionen, die von der UPD extrapolierten Behandlungsrichtlinien empfohlen. Diese sehen sehr wohl, bei guter wissenschaftlicher Evidenz, eine langzeitige Phasenprophylaxe mittels AD vor. Es sind zusätzlich patientenspezifische Faktoren, welche eine Rolle im Auftreten AD induzierter affektiver Nebenwirkungen spielen. Es sind dies Komorbiditäten wie Substanzabhängigkeit, eine Geschichte von AD-induzierter Manie oder Hypomanie, früher Beginn der Erkrankung, psychotische Symptome in der Anamnese, aber auch genetische Faktoren. Diese Vulnerabilitäten gilt es durch die Erhebung ausführlicher Anamnesen zu berücksichtigen.

So scheint der Unterschied zwischen amerikanischen und europäischen Richtlinien eher eine Frage des cutt-offs zu sein. Dies betrifft die Akutgabe, wobei die schwere depressive Episode, die laut amerikanischen Richtlinien einer AD-Therapie vorbehalten sein soll, ja nur klinisch und nicht wissenschaftlich definiert ist.

Um auf den provokant gehaltenen Titel dieser Arbeit zurück zu kommen, kann abschliessend gesagt werden, dass die Diskussion über den Gebrauch von AD in der Behandlung der BPD nicht abgeschlossen ist. Da die wissenschaftliche Evidenz sehr dünn ist, sind Empfehlungen von manchen Guidelines wohl eher als Artefakte und nicht als harte Fakten zu bewerten. In der Therapie der BPD sind AD wahrscheinlich deswegen nicht wegzudenken, da sie bei schweren Depressionen aus klinischer Sicht unentbehrlich sind. Wie Möller und Grunze [94] kommentierten, sind einige Guidelines in der Behandlung der akuten BPD, in der Restriktion von AD zu weit gegangen. Um diese Fragestellung noch besser beantworten zu können, muss man sich die Frage stellen, ob es in der Therapie der leichten und mittelgradigen BPD, Alternativen zur Verfügung stehen. Gibt es Substanzen, Antipsychotika oder SST, welche die gleich guten antidepressiven Eigenschaften wie AD aufweisen, ohne mit deren Nebenwirkun-

gen behaftet zu sein? Wir werden uns im 3. Teil dieser Arbeit dieser Frage widmen.

Referenzen

- [1] Altshuler L.L., Post R.M., Leverich G.S., Mikalaukas K., Rosoff A., Ackerman L.A.: Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 152, 1130-1138 (1995).
- [2] Altshuler L.L., Kiriakos L., Calcagno J., Goodman R., Gitlin M., Frye M., Mintz J.: The impact of antidepressant discontinuation vs. antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 62, 612-616 (2001).
- [3] Altshuler L.L., Gitlin M.J., Mintz J., Leight K.L., Frye M.A.: Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63, 807-811 (2002).
- [4] Altshuler L., Suppes T., Black D., Nolen W.A., Keck P.E. Jr., Frye M.A., McElroy S., Kupka R., Grunze H., Walden J., Leverich G., Denicoff K., Luckenbaugh D., Post R.: Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 160, 1252-62 (2003).
- [5] Altshuler L., Suppes Z., Black D., Nolen W., Leverich G., Keck P.E., Frye M., Kupka R., McElroy S.L., Grunze H., Leverich G., Kitchen C.M.R., Post R.: Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than Bipolar I disorder treated adjunctionally with second generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 163, 313-315 (2006).
- [6] American Psychiatric Association.: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. American Psychiatric Press 1-82 2002.
- [7] Amsterdam J.D., Garcia-Espana F., Fawcett J., Quitkin F.M., Reimherr F.W., Rosenbaum J.F., Schweizer E, Beasley C.: Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 18, 435-440 (1998).
- [8] Amsterdam J.: Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 18, 414-417 (1998).
- [9] Amsterdam J.D., Shults J., Brunswick D.J., Hundert M.: Short term fluoxetine

- monotherapy for bipolar type II or bipolar NOS major depression-low manic switch rate. *Bipolar Disord* 6, 75-81 (2004).
- [10] Amsterdam J.D., Shults J.: Fluoxetine monotherapy of bipolar type II and bipolar NOS major depression: a double blind, placebo-substitution, continuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 20, 257-264 (2005).
- [11] Amsterdam J.D., Shults J.: Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression – lack of manic induction. *J Affect Disord* 87, 121-130 (2005).
- [12] Andersen U.A., Andersen M., Rosholm J.U., Gram L.F.: Psychopharmacological treatment and psychiatric morbidity in 390 cases of suicide with special focus on affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 104, 458-465 (2001).
- [13] Andrade C.: Antidepressant-withdrawal mania: a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry* 65, 897-993 (2004).
- [14] Angst J., Gamma A., Sellaro R., Lavori P.W., Zhang H.: Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253, 236-240 (2003).
- [15] Angst J., Sellaro R., Stassen H.H., Gamma A.: Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 84, 149-157 (2005).
- [16] Baker R.W., Brown E., Akiskal H.S., Calabrese J.R., Ketter T.A., Schuh L.M., Trzepacz P.T., Watkin J.G., Tohen M.: Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. *Br J Psychiatry* 185, 472-478 (2004).
- [17] Bauer M.S., Calabrese J., Dunner D.L., Post R.M., Whybrow P.C., Gyulai L., Tay L.K., Younkin S.R., Bynum D., Lavori P.: Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 151, 506-515 (1994).
- [18] Bauer M., Grof P., Gyulai L., Rasgon N., Glenn T., Whybrow P.C.: Using technology to improve longitudinal studies: self-reporting with Chrono Record in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 6, 67-74 (2004).
- [19] Bauer M.S., Simon G.E., Ludman E., Unutzer J.: Bipolarity in bipolar disorder: distribution of manic and depressive symptoms in a treated population. *Br J Psychiatry* 187, 88 (2005).
- [20] Bauer M.N., Rasgon P., Grof L., Altschuler L.L., Gyulai L., Lapp M., Glenn T., Whybrow P.C.: Mood changes related to antidepressants: a longitudinal study of patients with bipolar disorder in a naturalistic setting. *Psychiatry Res* 133, 73-80 (2005).
- [21] Bauer M.S., Wisniewski S.R., Marangell L.B., Chessick C.A., Allen M.H., Dennehy E.B., Miklowitz D.J., Thase M.E., Sachs G.S.: Are antidepressants associated with new-onset suicidality in bipolar disorder? A prospective study of participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 67, 48-55 (2006).
- [22] Baumhackl U., Biziorek K., Fischbach R., Geretsegger C., Hebenstreit G., Radmayr E., Stabl M.: Efficacy and tolerability of mclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM III): an Austrian double-blind multicenter study. *Br J Psychiatry* 6, 78-83 (1989).
- [23] Benfield P., Heel R.C., Lewis S.P.: Fluoxetine: a review of its pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 32, 481-408 (1986).
- [24] Berk M., Dodd S.: Are treatment emergent suicidality and decreased response to antidepressants in younger patients due to bipolar disorder being misdiagnosed as unipolar depression? *Med Hypotheses* 65, 39-43 (2005).
- [25] Blanco C., Laje G., Marcus S.C., Pincus H.A.: Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *Am J Psychiatry* 159, 1005-1010 (2002).
- [26] Bottlender R., Rudolf D., Strauss A., Moller H.J.: Antidepressant-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 248, 296-300 (1998).
- [27] Calabrese J.R., Kasper S., Johnson G., Tajima O., Vieta E., Yatham L.N., Young A.H.: International Consensus on bipolar I depression treatment guidelines. *J Clin Psychiatry* 65, 569-579 (2004).
- [28] Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Macfadden W., Minkwitz M., Ketter T.A., Weisler R.H., Cutler A.J., McCoy R., Wilson E., Mullen J., and The BOLDER Study Group.: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Quetiapine in the Treatment of Bipolar I or II Depression. *Am J Psychiatry* 162, 1351-1360 (2005).
- [29] Calabrese J.R.: One-year outcome with antidepressant treatment of bipolar depression-is the glass half empty or half full? *Acta Psychiatr Scand* 112, 85-87 (2005).
- [30] Cipriani A., Pretty H., Hawton K., Geddes J.A.: Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 162, 1805-1819 (2005).
- [31] Cohn J.B., Collins G., Ashbrook E., Wernicke J.F.: A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 4, 313-322 (1989).
- [32] Conca A., Hinterhuber H., Prapotnik M., Geretsegger C., Frey R., Hausmann A., Hofmann P., Kasper S., Lahousen T., König P., Di Pauli J., Pramsohler B., Rittmannerberger H., Wagner W., Pycha R.: Konsensus-Papier: Die Elektrokrampftherapie: Theorie und Praxis. *Anwendungs-Empfehlungen der EKT in Österreich. Neuropsychiatrie* 18/1, 1-17 (2004).
- [33] Coryell W., Endicott J., Maser J.D., Keller M.B., Leon A.C., Akiskal H.S.: Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry* 152, 385-390 (1995).
- [34] Dantzer A., Osser D.N.: Algorithms for the pharmacotherapy of acute depression in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Ann* 29, 270-284 (1999).
- [35] De Wilde J.E., Doogan D.P.: Fluvoxamine and chlomipramine in endogenous depression. *J Affect Disord* 4, 249-259 (1982).
- [36] Dunner D.L., Fleiss J.L., Fieve R.R.: The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry* 133, 905-908 (1976).
- [37] Ernst C.L., Goldberg J.F.: Antidepressant properties of anticonvulsant drugs for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23, 182-192 (2003).
- [38] Ernst C.L., Goldberg J.F.: Antisuicide properties of psychotropic drugs: a critical review. *Harv Rev Psychiatry* 12, 14-41 (2004).
- [39] Fogelson D.L., Bystritsky A., Pasnau R.: Bupropion in the treatment of bipolar disorders: the same old story? *J Clin Psychiatry* 53, 443-446 (1992).
- [40] Frankle W.G., Perlis R.H., Deckersbach T., Grandin L.D., Gray S. M., Sachs G.S., Nierenberg A.A.: Bipolar depression: relationship between episode length and antidepressant treatment. *Psychol Med* 32, 1417-1423 (2002).
- [41] Frye M.A., Ketter T.A., Kimbrell T.A., Dunn R.T., Speer A.M., Osuch E.A., Luckenbaugh D.A., Cora-Ocatelli G., Leverich G.S., Post R.M.: A placebo controlled study of lamotrigine and gabapentine monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 20, 607-614 (2000).
- [42] Geddes J.R., Carney S.M., Davies C., Furukawa T., Kupfer D.J., Frank E., Goodwin G.M.: Relapse prevention

- with antidepressant drug treatment in depressive disorders. *Lancet* 361, 643-651 (2003).
- [43] Geller B., Zimmerman B., Williams M., Bolhofner K., Craney J.L.: Bipolar disorder at prospective follow up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 158, 125-127 (2001).
- [44] Ghaemi S.N., Sachs G.S., Chiou A.M., Pandurangi A.K., Goodwin K.: Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect. Disord* 52, 135-140 (1999).
- [45] Ghaemi S.N., Boiman E.E., Goodwin F.K.: Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 61, 804-808 (2000).
- [46] Ghaemi S.N., Lenox M.S., Baldessarini R.J.: Effectiveness and safety of long term antidepressant treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 62, 565-569 (2001).
- [47] Ghaemi S.N., Rosenquist K.J., Ko J.Y., Baldassano C.F., Kontos N.J., Baldessarini R.J.: Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 161, 163-165 (2004).
- [48] Gijsman H.J., Geddes J.R., Rendell J.M., Nolen W.A., Goodwin G.M.: Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 161, 1537-1547 (2004).
- [49] Gitlin M.: Bipolar disorder: current clinical research trends. *Expert Rev Neurother* 5, 1-4 (2005).
- [50] Goldberg J.F., Harrow M., Whiteside J.E.: Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 158, 1265-1270 (2001).
- [51] Goldberg J.F., Whiteside J.E.: The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 63, 791-795 (2002).
- [52] Goldberg J.F., Truman C.J.: Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* 5, 407-420 (2003).
- [53] Goldberg J.F., Truman C.J., Fordis J., Wisniewski S., Thase M.E., Sachs G.S.: Antidepressant use during mixed states: naturalistic outcome data from the STEP -1000 (abstract). *Neuropsychopharmacol* 29, 144 (2004).
- [54] Goodwin F.K., Jamison K.R.: Manic depressive illness. Oxford University Press, New York 1990.
- [55] Goodwin F.K., Fireman B., Simon G.E., Hunkeler E.M., Lee J., Revicki D.: Suicidal risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 290, 1467-1473 (2003).
- [56] Goodwin G.M.: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 17, 149-173 (2003).
- [57] Greil W., Giersch D.: Stimmungsstabilisierende Therapien bei manisch-depressiven (bipolaren) Erkrankungen. Thieme, Stuttgart, New York 2006.
- [58] Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Baldwin D., Licht R., Vieta E.R., Möller H.J.: Guidelines for biological treatment of bipolar disorders, part I: Treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 3, 115-124 (2002).
- [59] Grunze H.: Reevaluating therapies for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 66, 17-25 (2005).
- [60] Gyulai L., Bowden C.L., McElroy S.L., Calabrese J.R., Petty F., Swann A.C., Chou J.C., Wassef A., Risch C.S., Hirschfeld R.M., Nemeroff C.B., Keck P.E. Jr., Evans D.L., Wozniak P.J.: Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 28, 1374-1382 (2003).
- [61] Hausmann A., Strauss R., Weiss U., Conca A.: Sind Antipsychotika der zweiten und dritten Generation auch Phasenprophylaktika? Eine systematische Analyse der Literatur. *Psychiatrie und Psychotherapie* 1-2, 39-53 (2005).
- [62] Hausmann A., Walpoth M., Conca A.: Sind Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depression obsolet. *Teil I. Neuropsychiatr* 19(2):45-51 (2005).
- [63] Haykal R., Akiskal H.S.: Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients. *J Clin Psychiatry* 52, 450-455 (1990).
- [64] Henry C., Sorbara F., Lacoste J., Gindre C., Leboyer M.: Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 62, 249-255 (2001).
- [65] Himmelhoch J.M., Fuchs C.Z., Symons B.J.: A double blind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression. *J Nerv Ment* 170, 628-634 (1982).
- [66] Hirschfeld R.M.A.: Guideline Watch. Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. Online: www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/pract_guide.cfm (2006).
- [67] Houston J.P., Ahl J., Meyers A.L., Kaiser C.J., Tohen M., Baldessarini R.J.: 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, 1246-1252 (2006).
- [68] Howland R.H.: Induction of mania with serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 16, 425-427 (1996).
- [69] Joffe R.T., MacQueen G.M., Marriott M., Robb J., Begin H., Young L.T.: Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder: effect of different classes of antidepressant. *Acta Psychiatr Scand* 105, 427-430 (2002).
- [70] Joffe R.T., McQueen G. M., Marriott M., Young L.T.: One-year outcome with antidepressant-treatment of bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 112, 105-109 (2005).
- [71] Judd L., Akiskal H., Schettler P.: The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56, 530-537 (2002).
- [72] Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J., Coryell W., Endicott J., Maser J.D., Solomon D.A., Leon A.C., Keller M.B.: A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60, 261-9 (2003).
- [73] Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J., Endicott J., Leon A.C., Solomon D.A., Coryell W., Maser J.D., Keller M.B.: Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 62, 1322-1330 (2005).
- [74] Kavoussi R.J., Segraves R.T., Hughes A.R., Ascher J.A., Johnston J.A.: Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 58, 532-537 (1997).
- [75] Keck P.E. Jr., McElroy S.L.: Outcome in the pharmacologic treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 16, 15-23 (1996).
- [76] Kessing L.V., Hansen M.G., Andersen P.K.: Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Br J Psychiatry* 185, 372-377 (2004).
- [77] Kupfer D.J., Carpenter L.L., Frank E.: Possible role of antidepressants in precipitating mania and hypomania in recurrent depression. *Am J Psychiatry* 145, 804-808 (1988).
- [78] Kupfer D.J.: Longterm-treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 52, 28-34 (1991).
- [79] Kupka R.W., Luckenbaugh D.A., Post R.M., Leverich G.S., Nolen W.A.: Rapid and non rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* 64, 1483-1494 (2003).
- [80] Kupka R.W., Luckenbaugh D.A., Post R.M., Suppes T., Altshuler L.L., Keck P.E. Jr., Frye M.A., Denicoff K.D., Grunze H., Leverich G.S., McElroy S.L., Walden J., Nolen W.A.: Compari-

- son of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry* 162, 1273-1280 (2005).
- [81] Kusumakar V.: Antidepressants and antipsychotics in the long-term treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63, 23-28 (2002).
- [82] Leverich G.S., Altshuler L.L., Frye M.A., Suppes T., McElroy S.L., Keck P.E.Jr., Kupka R.W., Denicoff K.D., Nolen W.A., Grunze H., Martinez M.I., Post R.M.: Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 163, 232-239 (2006).
- [83] Lewis J.L., Winkour G.: The induction of mania. A natural history study with controls. *Arch Gen Psychiatry* 39, 303-306 (1982).
- [84] MacQueen G.M., Young L.T., Marriott M., Robb J., Begin H., Joffe R.T.: Previous mood state predicts response and switch rates in patients with bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 105, 414-418 (2002).
- [85] Maj M.: Selection of the initial drug(s) in the treatment of bipolar disorder, depressed phase. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 25, 66-77 (1997).
- [86] Maj M., Pirozzi R., Magliano L.R., Bartoli L.: The prognostic significance of switching in patients with bipolar disorder: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 159, 1711-1717 (2002).
- [87] Malhi G.S., Mitchell P.B., Salim S.: Bipolar depression. *CNS Drugs* 17, 9-25 (2003).
- [88] Manwani S.G., Pardo T.B., Albanese J.M., Zablotsky B., Goodwin F.K., Ghaemi S.N.: Substance use disorder and other predictors of antidepressant-induced mania: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 67, 1341-1345 (2006).
- [89] Masand P., Stern T.A.: Bupropion and secondary mania: is there a relationship? *Ann Clin Psychiatry* 5, 271-274 (1993).
- [90] McConville B.J., Chaney R.O., Browne K.L., Friedman L., Cottingham E., Nolen D.: Newer antidepressants. Beyond selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Pediatr Clin North A.* 45, 1157-1171 (1998).
- [91] McElroy S.L.: Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 65, 35-44 (2004).
- [92] Mendlewicz J., Youdim M.B.: Antidepressant potentiation of 5-hydroxytryptophan by L-deprenil in affective illness. *J Affect Disord* 2, 137-146 (1980).
- [93] Moller H.J., Bottlender R., Grunze H., Strauss A., Wittmann J.: Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression? *J Affect Disord* 67, 141-6 (2001).
- [94] Moller H.J., Grunze H.: Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250, 57-68 (2000).
- [95] Mundo E., Walker M., Cate T., Macciardi F., Kennedy J.L.: The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 58, 539-544 (2001).
- [96] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE clinical guideline 38): Bipolar Disorder. Downloaded from www.nice.org.uk/CG038. 06.01.2007.
- [97] Nemeroff C.B., Evans D.L., Gyulai L., Sachs G.S., Bowden C.L., Gergel I.P., Oaks R., Pitts C.D.: Double-blind placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 158, 906-912 (2001).
- [98] Nierenberg A.A., Ostacher M.J., Calabrese J. R., Ketter T.A., Marangell L. B., Miklowitz D. J., Miyahara S., Bauer M.S., Thase M.E., Wisniewski S.R., Sachs G.S.: STEP-BD investigators: Treatment resistant bipolar depression: A STEP-BD equipose randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol or risperidone. *Am J Psychiatry* 163, 210-216 (2006).
- [99] Othmer E., DeSouza C.M., Penick E.C., Nickel E.J., Hunter E.E., Othmer S.C., Powell B.J., Hall S. B.: Indicators of mania in depressed outpatients: a retrospective analysis of data from the Kansas 1500 study. *J Clin Psychiatry* 68, 47-51 (2007).
- [100] Otto M.W., Simon N.M., Wisniewski S.R., Mikowitz D.J., Kogan J.N., Reilly-Harrington N.A., Frank E., Nierenberg A.A., Marangell L.B., Sagduyu K., Weiss R.D., Miyahara S., Thase M.E., Sachs G.S., Pollack M.H.: For the STEP-D investigators: Prospective 12 month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 189, 20-25 (2006).
- [101] Peet M.: Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br. J. Psychiatry* 164, 549-550 (1994).
- [102] Perlis R.H., Ostacher M.J., Patel J.K., Marangell L.B., Zhang H., Wisniewski S.R., Ketter T.A., Miklowitz D.J., Otto M. W., Gyulai L., Reilly-Harrington N.A., Nierenberg A.A., Sachs G.S., Thase M. E.: Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 163, 217-224 (2006).
- [103] Post R.M., Leverich G.S., Denicoff K.D., Frye M.A., Kimbrell T.A., Dunn R.: Alternative approaches to refractory depression in bipolar illness. *Depress Anxiety* 5, 175-89 (1997).
- [104] Post R.M., Denicoff K.D., Leverich G.S., Altshuler L.L., Frye M.A., Suppes T.M., Rush A.J., Keck P.E. Jr., McElroy S.L., Luckenbaugh D.A., Pollio C., Kupka R., Nolen W.A.: Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 64, 680-690 (2003).
- [105] Post R., Leverich G., Nolen W., Kupka R., Altshuler L., Frye M., Suppes T., McElroy S.L., Keck P.E., Grunze H., Walde J.: A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: Data from the Stanley Bipolar Treatment Network. *Bipolar Disord* 5, 396-406 (2005).
- [106] Post R.M., Altshuler L.L., Leverich G.S., Frye M.A., Nolen W.A., Kupka R.W., Suppes T., McElroy S., Keck P.E., Denicoff K.D., Grunze H., Walden J., Kitchen C.M.R., Mintz J.: Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 189, 124-131 (2006).
- [107] Prien R.F., Klett C.J., Caffey E.M. Jr.: Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 29, 420-425 (1973).
- [108] Prien R.F., Kupfer D.J., Mansky P.A., Small J.G., Tuason V.B., Voss C.B., Johnson W.E.: Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium, carbonate, imipramine and lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 41, 1096-1104 (1984).
- [109] Rousseva A., Henry C., van den Bulke D., Fournier G., Laplanche J.L., Leboyer M., Bellivier F., Aubry J.M., Baud P., Boucherie M., Buresi C., Ferrero F., Malafosse A.: Antidepressant-induced mania, rapid cycling and the serotonin transporter gene polymorphism. *Pharmacogenomics* 3, 101-104 (2003).
- [110] Sachs G.S., Lafer B., Stoll A.L., Banov M., Thibault A.B., Tohen M., Rosenbaum J.F.: A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar

- depression. *J Clin Psychiatry* 55, 910-919 (1994).
- [111] Sachs G.S., Printz D.J., Kahn D.A., Carpenter D., Docherty J.P.: The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. A Postgraduate Medicine Special Report. The McGraw-Hill Companies, Inc. April 2000.
- [112] Sachs G. S., Guille C., McMurrich S.L.: A clinical monitoring form for mood disorders. *Bipolar Disord* 4, 323-327 (2002).
- [113] Sachs G.S., Thase M.E., Otto M.W., Bauer M., Miklowitz D., Wisniewski S.R., Lavori P., Lebowitz B., Rudorfer M., Frank E., Nierenberg A.A., Fava M., Bowden C., Ketter T., Marangell L., Calabrese J., Kupfer D., Rosenbaum J.F.: Rationale, design and methods of the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 53, 1028-1042 (2003).
- [114] Sackeim G.A., Rush A.J.: Melancholia and response to ECT. *Am J Psychiatry* 152, 1242-1243 (1995).
- [115] Serretti A., Artioli P., Zanardi R., Lorenzi C., Rossini D., Cusin C., Amoldi A., Catalano M.: Genetic features of antidepressant induced mania and hypo-mania in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl.)* 174, 504-511 (2004).
- [116] Sharma V., Khan M., Smith A.: A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord* 84, 251-257 (2005).
- [117] Silverstone T.: A double-blind multi-centre trial of moclobemide versus imipramine in bipolar depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 7, 169-170 (1997).
- [118] Simpson S.G., DePaulo J.R.: Fluoxetine treatment of bipolar II depression. *J Clin Psychopharmacol* 11, 52-54 (1991).
- [119] Soldani F., Ghaemi S.N., Tondo L., Akiskal H.S., Goodwin F.K.: Relapse after antidepressant discontinuation (letter). *Am J Psychiatry* 161, 1312-1313 (2004).
- [120] Suppes T., Dennehy E.B., Hirschfeld R.M., Altshuler L.L., Bowden C.L., Calabrese J.R., Crismon M.L., Ketter T.A., Sachs G.S., Swann A.C.: For the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder.: The Texas Implementation of Medication Algorithms: Update to the Algorithms for Treatment of Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry* 66, 870-886 (2005).
- [121] Suppes T., Mintz J., McElroy S.L., Altshuler L.L., Kupka R.W., Frye M.A., Keck P.E. Jr., Nolen W.A., Leverich G.S., Grunze H., Rush A.J., Post R.M.: Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 62, 1089-1096 (2005).
- [122] The AMDP-System.: Association of methodology and documentation in psychiatry; manual for the assessment and documentation of psychopathology. Springer, Berlin 1982.
- [123] Thies-Flechtner K., Müller-Oerlinghausen B., Seibert W., Walther A., Greil W.: Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorder. *Pharmacopsychiatry* 29, 103-107 (1996).
- [124] Thompson B.: Bupropion's prophylactic efficacy in bipolar affective illness. *J Clin Psychiatry* 44, 163-169 (1983).
- [125] Tohen M., Goldberg J.F., Gonzales-Pinto, Arrillaga A.M., Azorin J.M., Vieta E., Hardy-Bayle M.C., Lawson W.B., Emsley R.A., Zhang F., Baker R.W., Risser R.C., Namjoshi M.A., Evans A.R., Breier A.: A 12-week double-blind comparison of olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1218-1226 (2003).
- [126] Tohen M., Vieta E., Calabrese J., Ketter T.A., Sachs G., Bowden C., Mitchell P.B., Centorrino F., Risser R., Baker R.W., Evans A.R., Beymer K., Dube S., Tollefson G.D., Breier A.: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1079-1088 (2003) correction 61, 176 (2004).
- [127] Trivedi M.H., Rush A.J., Pan J.Y., Carmody T.J.: Which depressed patients respond to nefazodone and when? *J Clin Psychiatry*. 62, 158-63 (2001).
- [128] Truman C.J., Baldassano C.F., Goldberg J.F. et al.: History of antidepressant-induced mania in the STEP 500. New Research Poster 29 Presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco 17-22, 2003.
- [129] Wehr T.A., Goodwin F.K.: Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 36, 555-559 (1979).
- [130] Wehr T.A., Goodwin F.K.: Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 144, 1403-1411 (1987).
- [131] Wolpert E.A., Goldberg J.F., Harrow M.: Rapid cycling in unipolar and bipolar affective disorders. *Am J Psychiatry* 147, 725-728 (1990).
- [132] Wright G., Galloway L., Kim J., Dalton M., Miller L., Stern W.: Bupropion in the long-term treatment of cyclic mood disorders: mood stabilizing effects. *J Clin Psychiatry* 46, 22-25 (1985).
- [133] Yatham L.N., Kennedy S.H., O'Donovan C., Parikh S., MacQueen G., McIntyre R., Sharma V., Siverstone P., Alda M., Baruch P., Beaulieu S., Daigneault A., Milev R., Young L.T., Ravindran A., Schaffer A., Conolly M., Gorman C.P.: Canadian Network for mood and anxiety treatments (CANMAT). Guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 7, 5-69 (2005).
- [134] Zornberg G.L., Pope H.G. Jr.: Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 13, 397-408 (1993).

Ao. Univ.- Prof.
 Dr. Armand Hausmann
 Medizinische Universität Innsbruck
 Univ.- Klinik für Psychiatrie
 rTMS Labor – Tagesklinik für Affektive
 Erkrankungen, Innsbruck
 armand.hausmann@i-med.ac.at

Anhang: Tabellen

Die Behandlung akuter depressiver Episoden

Das Management akuter depressiver Symptome im Rahmen einer bipolaren Depression hat Ähnlichkeiten mit der Behandlung der unipolaren Depression. Allerdings beinhalten AD in der bipolaren Depression ein sog Switch-Risiko in die Manie, oder können längerfristig die Erkrankung durch Induktion eines RC-Verlaufs destabilisieren. Wenn in der bipolaren Depression AD verschrieben werden, sollten sie mit einem antimanischen Agens kombiniert werden. Die NICE Richtlinien unterteilen Symptome nach Schweregrad von mild zu moderat oder schwer depressiv.

Patienten welche keine antimanische Medikation einnehmen.

- a) Ein Patient der ein AD verschrieben bekommt sollte auch ein Antimanikum verschrieben bekommen. Die Wahl des Antimanikums sollte mit der Entscheidung über die Langzeitprophylaxe kompatibel sein. Auch sollten Nebenwirkungen wie die Tatsache ob der Patient eine Frau im gebärfähigen Alter sich befindet, einschließen.
- b) Patienten die nicht gewillt sind ein Antimanikum einzunehmen sollten sorgsam monitorisiert werden. AD sollten zuerst in einer niedrigen Dosis und mit einer sukzessiven Dosissteigerung verordnet werden.

Patienten die eine antimanische Medikation einnehmen.

- a) Wenn eine Person eine akute depressive Episode während der Einnahme eines Antimanikums erleidet, sollte der Arzt die Dosis überprüfen und eine Dosisadjustierung nach Maßgabe vornehmen.
- b) Patienten mit milden depressiven Symptomen
Für Patienten mit einer akuten milden depressiven Episode sollte innerhalb von 14 Tagen ein weiterer Termin vereinbart werden. Eine abwartende Haltung sollte eingenommen werden wenn:
 - vorhergehende Episoden milder Depression sich nicht zu einer chronischen oder schwereren Depression entwickelten
 - wenn der Patient kein signifikantes Risiko hat eine schwere Depression zu entwickeln
 - wenn beim Patienten ein signifikantes Risiko der Verschlechterung hat, oder wenn er einen Verlauf in Richtung Verschlechterung zeigt, sollte das Management für eine moderate oder schwere Depression Platzgreifen, speziell wenn es funktionelle Beeinträchtigungen evident sind.
- c) Patienten mit moderaten oder schweren depressiven Symptomen
Für diese Patienten sollten gelten:
 - die Verschreibung eines SSRI (aber nicht Paroxetin bei schwangeren Frauen) weil diese eine weniger großes Switchrisiko beinhalten als Trizyklika
 - oder zusätzliche Gabe von Quetiapin wenn der Patient bereits eine antimanische Medikation einnimmt welches kein Antipsychotikum ist
 - wenn die pharmakologische Behandlung in adäquater Dosis mit adäquater Kompliance nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome führt, sollte eine strukturierte psychologische Therapie erfolgen.
- d) Antidepressive Therapie und Risikomonitoring
AD sollten nicht gegeben werden bei Patienten mit depressiven Symptomen welche:
 - einen rapid cycling Verlauf zeigen
 - eine rezente hypomane Episode durchlitten
 - rezente Stimmungsfrequenzen mit funktioneller Beeinträchtigung durchlitten
 Anstelle sollten die Dosis des Antimanikums erhöht oder die Addition eines zweiten Antimanikums (auch Lamotrigin) überlegt werden.
Zu Beginn der Antidepressiven Therapie sollte Patienten gesagt werden:
 - dass AD keine Abhängigkeit und auch kein Craving oder Toleranz bewirken
 - dass die Einnahme von AD nichts mit einem Zeichen von Schwäche zu tun hat
 - dass die Einnahme von AD die Möglichkeit manischer oder hypomaner Kippphänomäne beinhaltet
 - dass die antidepressive Wirksamkeit mit einer Verzögerung eintritt und dass die Verbesserung depressiver Symptome fluktuierend sein kann
 - dass ein abruptes Absetzen mit Risiken verbunden ist
 - es besteht die Notwendigkeit an Akathisie, Suizidgedanken, zu denken. Diese können mit vermehrter Angst und Agitation verbunden sein (Personen unter 30 sollten nach einer Woche nochmals exploriert werden)
 Wenn Patienten eine Akathisie oder Agitation unter AD entwickeln sollte ein Wechsel der Substanz überlegt werden.
 - SSRI besonders bei alten Menschen in Kombination mit nicht-steroidalen Antiphlogistika können Blutungen verursachen. Eine Gastroprotektion ist zu überlegen.

- e) Absetzen von AD nach einer akuten depressiven Episode
Wenn ein Patient nach einer akuten depressiven Episode remittiert ist, oder wenn die Symptome nach 8 Wochen Behandlung signifikant reduziert sind, sollte an ein Absetzen der antidepressiven Medikation gedacht werden. Die Dosis des AD sollte graduell über mehrere Wochen, bei gleichzeitiger Beibehaltung des Antimanikums reduziert werden. Spezielle Beobachtung ist erforderlich wenn Paroxetin oder Venlafaxin gegeben wurde, da diese mit einem höheren Diskontinuationsrisiko verbunden sind.
- f) Behandlungen welche nicht empfohlen werden:
Weder Lamotrigin als firstline Behandlung in der BPI noch rTMS sollten routinemäßig für die Behandlung depressiver Episoden in der bipolaren Depression angewendet werden.
- g) Inkomplette Response in der Behandlung der akuten Depression:
Wenn ein Patient nach der Gabe eines Antidepressivums nicht voll respondiert, sollte er nach Substanzgebrauch psychologischen Stressoren, somatischen Erkrankungen, komorbiden Erkrankungen wie Angst oder Zwang, oder inadäquate Adhärenz befragt werden. Es sollten zusätzlich verordnet werden:
- Erhöhung der Dosis des Antidepressivums
 - Individuelle psychologische Therapie welche auf depressive Symptome fokussiert
 - Wechsel auf Mirtazapin oder Venlafaxin
 - Addition von Quetiapin oder Olanzapin, sollte der Patient dies noch nicht Erhalten
 - Addition von Lithium sollte der Patient dies noch nicht erhalten
- Wenn die depressiven Symptome nicht auf mindestens drei Behandlungsversuchen mit adäquater Dosis und Dauer reagierten, sollte der Patient einem Spezialisten zur Behandlung bipolarer Erkrankung zugewiesen werden
- h) Depression mit psychotischen Symptomen
Für Patienten mit der Diagnose einer bipolaren Erkrankung mit depressiven und psychotischen Symptomen sollte eine Augmentation mit einem Antipsychotikum, wie Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon durchgeführt werden. Auch eine EKT ist bei schwerstgradiger Ausprägung zu überlegen.
- i) Management der akuten gemischten Episode
Eine akute gemischte Episode ist definiert durch die Präsenz einer Mischung oder eines schnellen Wechsels (meisten innerhalb weniger Stunden) von manischen / hypomanen und depressiven Symptomen. Die beiden Auslenkungen sollten prominent über die meiste Zeit über 2 Wochen vorhanden sein. Es sollte ein Unterschied zu Rapid Cycling gegeben sein.
- Patienten mit einer akuten gemischten Episode sollte so behandelt werden wie Patienten mit einer akuten manischen Episode d.h. AD sollten nicht implementiert werden.
 - Wöchentliche Kontrollen wegen eines erhöhten Suizidrisikos sollten durchgeführt werden.
- j) Management einer akuten RC Episode
Ein Patient mit 4 oder mehr akuten Episoden im Jahr wird als rapid cycling Patient definiert. In diesem Zustand sollten Medikamenten induzierte Stimmungsschwankungen, welche unter AD gesehen werden unterlassen werden.
- akute RC Episoden sollten in spezial Einheiten behandelt werden
 - es sollte auf die Langzeitbehandlung fokussiert werden
 - Psychoedukation sollte implementiert werden

Tabelle A: NICE Guidelines (Zusammenfassung)
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE Clinical guideline 38). Bipolar Disorder.
Downloaded from www.nice.org.uk/CG038 06.01.2007.

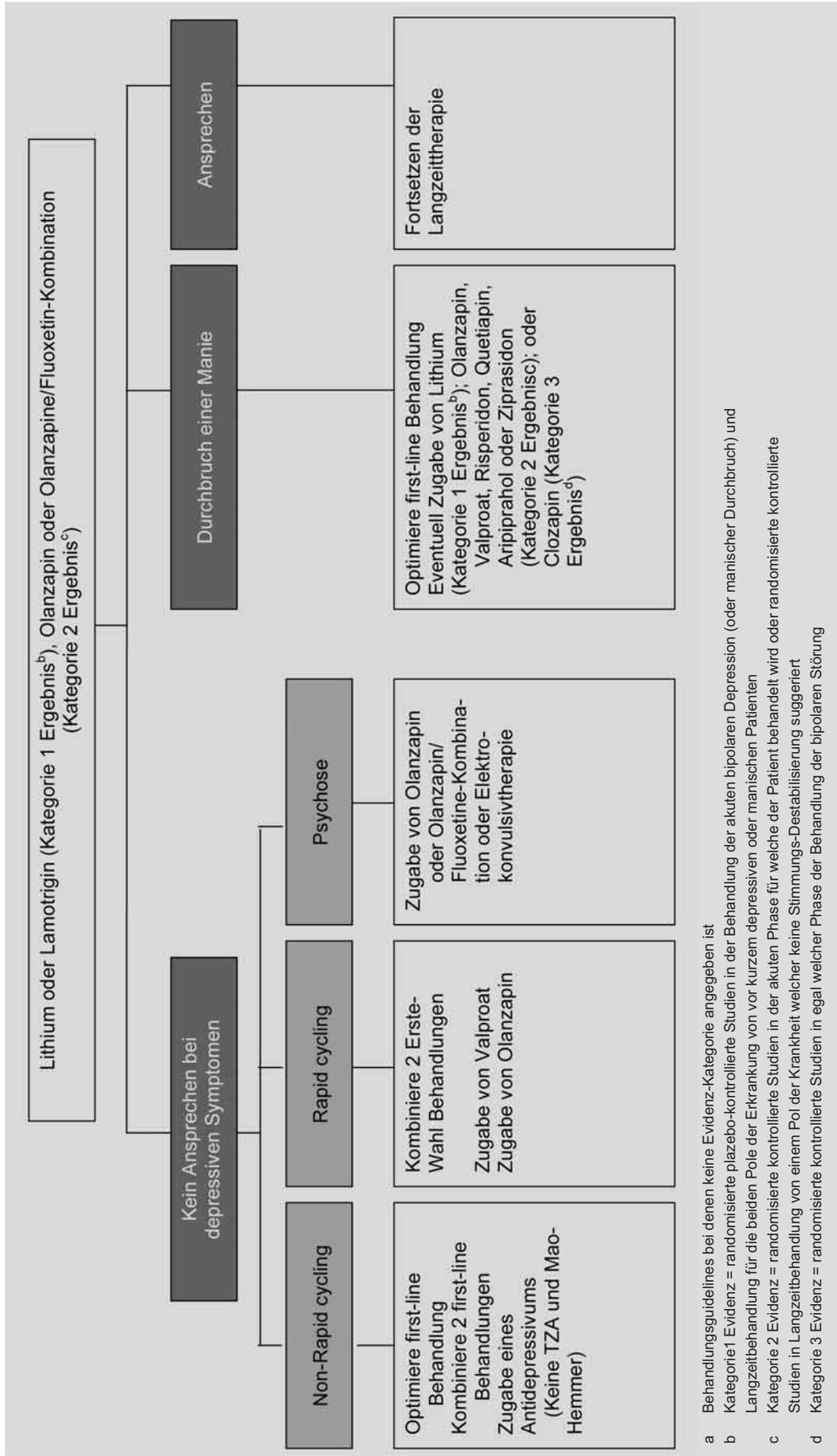


Tabelle B: Die Internationalen Guidelines zur Behandlung der bipolaren Depression (Calabrese et al. J Clin Psychiatry 2004)

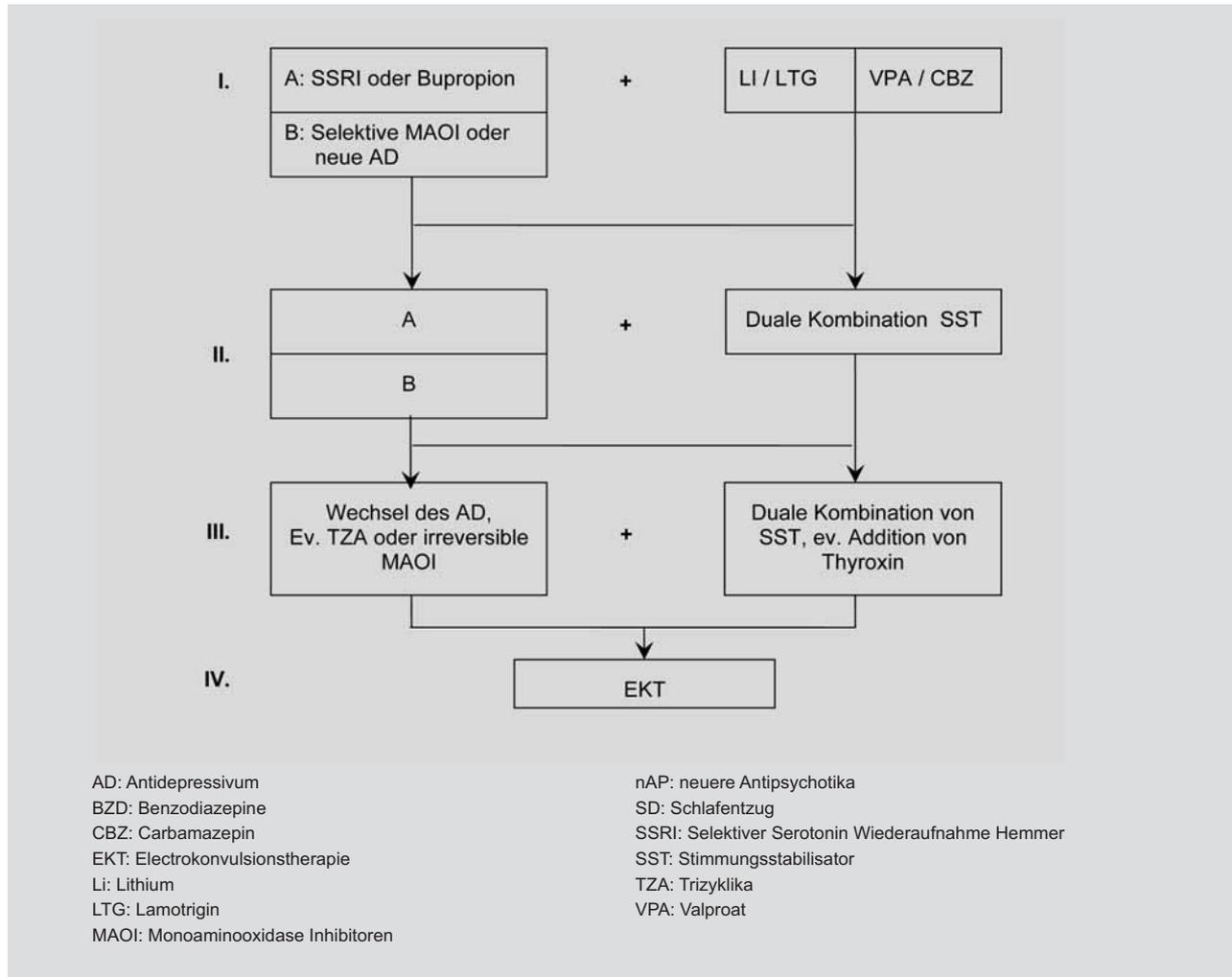


Tabelle C 1: Die World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines 2002 (Grunze et al. World J Biol Psychiatry 2002)

Erhaltungstherapie				
<i>Bipolar I Störung ohne rapid cycling</i>	<i>Bipolar I Störung mit rapid cycling</i>	<i>Bipolar II Störung ohne rapid cycling</i>	<i>Bipolar II Störung mit rapid cycling</i>	<i>Schizoaffective Störung (bipolarer Typ)</i>
Lithium (A)	Kombination von Lithium mit Carbamazepin (C) oder Valproat (C)	Lithium (B)	Lamotrigin (C)	Lithium (C) In schizo-dominantem Typus: neuere Antipsychotika (A),
Manie-dominantem Typus: neuere Antipsychotika (speziell Olanzapin) (A), Depressions – dominantem Typus: Lamotrigin (A)	Mania-dominantem Typus: Lithium (C), Olanzapin (D) Depressions – dominantem Typus: Lamotrigin (D)	Carbamazepin (D)	Valproat (D)	Carbamazepin (C)
VPS (B)	Carbamazepin (D); Clozapin (D)	Lamotrigin (-), Valproat (-) Mit prominenter Depression: Moderne AD (-)	Carbamazepin (-), Lithium (-)	Valproat (D), Neuere Antipsychotika (-)
<p>Evidenz level A(-): In Abwesenheit suffizienter Daten, nur auf Expertenmeinung basierend</p> <p>Evidenz level B</p> <p>Evidenz level C</p> <p>Evidenz level D</p>				

Tabelle C 2: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)
(Grunze et al. World J Biol Psychiatry 2002)

Evidenzkategorien

- Ia Evidenz von Metaanalysen aus randomisierten, kontrollierten Studien
- Ib Evidenz aus mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
- IIa Evidenz aus mindestens einer kontrollierten Studie ohne Randomisierung
- IIb Evidenz von mindestens einer quasi experimentellen Studie anderen Typs
- III Evidenz aus nicht experimentellen deskriptiven Studien, wie Bsp. vergleichenden Studien, oder Case-Kontrollstudien
- IV Evidenz aus Expertenkomitees oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung von Autoritäten

Empfehlungen

- A Direkt auf Kategorie I basierend
- B Direkt basierend auf Kategorie II Evidenz, oder extrapolierten Empfehlungen aus Kategorie I Evidenz
- C Direkt basierend auf Kategorie III Evidenz, oder extrapolierten Empfehlungen von Kategorie I oder II Evidenz
- D Direkt basierend auf Kategorie IV Evidenz, oder extrapolierten Empfehlungen aus Kategorie I, II oder III Evidenz
- S Standard Therapie: diese Evidenz ist nicht strikt systematisch erhoben, aber repräsentiert einen wichtigen Konsens

I Akute depressive Episode

1. Wahl einer Initialtherapie
 - a. für Patienten die noch nicht auf eine Langzeittherapie eingestellt wurden
 - antidepressive Therapie mittels eines SSRI und eines antimanischen Agens (Lithium, Valproat oder eines Neuroleptikums) in Kombination (B). Eine Monotherapie mit AD wird nicht empfohlen (B).
 - Patienten mit einer psychotischen Symptomatik sollten zusätzlich ein Neuroleptikum dazubekommen (A)
 - Patienten mit hohem suizidalem Risiko, Psychose oder schwerster Depression während der Schwangerschaft sollen mit EKT behandelt werden (A)
 - Bei leichteren depressiven Symptomen eventuell Lamotrigin, Lithium oder Valproat (B)
 - Es gibt das Risiko der Induktion einer Manie, Hypomanie oder Rapid-Cycling bei Patienten mit Bipolar II Störung welche mit AD allein behandelt werden (S).
 - Interpersonelle Therapie oder kognitiv-behaviorale Therapie wenn vorhanden (B).
 - b. Für depressive Patienten welche eine Langzeitmedikation erhalten (depressiv break through)
 - Dosis der Medikamente nach Serumspiegel adjustieren (B)
 - Versichern, dass die Langzeitmedikation gegen manische switches schützt (Lithium, Valproat, Antipsychotikum) (A)
 - Wenn der Patient nicht auf die Medikation anspricht und speziell wenn depressive Symptome signifikant sind ein Antidepressivum dazugeben, oder ein anderes Antidepressivum wählen (A)
 - Die Wahl des Antidepressivum sollte ein SSRI sein (IA), es gibt auch bei den SSRI ein gewisses Risiko der Stimmungsinstabilität oder einen switch in die Manie zu induzieren (I). Neben dem krankheitsimmanenten natürlichen Verlauf als Ursache können AD in diesem Sinn wirksam sein (II). AD haben diese Nebenwirkung in weniger großem Ausmaß in der Kombination mit Lithium, Valproat oder einem Antipsychotikum (IIA).
 - Lamotrigin für bipolare Depression speziell wenn das Antidepressivum früher eine Stimmungsinstabilität bewirkte (A)
 - Trizyklische AD werden nicht empfohlen, da sie mit einem größeren switch Risiko verbunden sind (IA). Ausnahme allerdings mit sehr niedriger Evidenz in der therapieresistenten Depression (C).
 - c. Dauer der Therapie
 - Depressive Episoden im Rahmen der bipolaren Störung tendieren dazu kürzer zu sein als in der unipolaren Depression (I). Ein Absetzen kann nach 12 Wochen geschehen.
 - d. Therapieresistente Depression
 - Relative oder schwere Therapieresistenz kann bei bipolaren Patienten vorkommen (II), da es in diesem Bereich kaum Daten gibt werden die Therapieempfehlungen von unipolaren Patienten übernommen (D).

II Akute gemischte Episode

- AD sollten ausgeschlossen und abgesetzt werden (B)

Tabelle D: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology (Goodwin et al. J Psychopharmacology, 2003)

Akutbehandlung:	
<i>Depressive Episode</i>	
First-line-Optionen:	Lithium oder Lamotrigin
First-line-Option in schwereren Fällen:	Lithium + Antidepressivum
<i>Depressive "Breakthrough"-Episode</i>	
First-line-Option:	Dosisoptimierung
Second-line-Optionen: oder Paroxetin	Zusätzliche Gabe von Lamotrigin oder Bupropion
<i>Rapid cycling</i>	
First-line-Optionen:	Lithium oder Valproinsäure oder Lamotrigin oder eine Kombination dieser Mittel
<i>Rezidivprophylaxe</i>	
Lithium oder Valproinsäure	
Alternativen: Lamotrigin oder Carbamazepin oder Oxcarbazepin	
Falls eine vorherige akute Episode mit neueren Antipsychotika behandelt wurde: Antipsychotika sollten abgesetzt werden, es sei denn, sie wären zur Kontrolle einer persistierenden Psychose oder der Prophylaxe eines Rezidivs notwendig. Eine Rezidivprophylaxe mit einem neueren Antipsychotikum kann erwogen werden. „Bislang besteht [für dessen Wirksamkeit] keine unzweifelhafte Evidenz, wie es ähnlich auch für Lithium oder Valproinsäure der Fall ist.“	
<i>Affektive "Durchbruch"-Episoden</i>	
Zusätzliche Gabe eines anderen Rezidivprophylaktikums oder eines atypischen Antipsychotikums oder eines Antidepressivums	

Tabelle E: Guidelines zur Behandlung der bipolaren Depression der APA (APA 2002)

Klinik	Bevorzugte initiale Strategien	Alternative Strategien
Bipolar I		
Leichte bis moderate Depression	LTG Monotherapie LI Monotherapie	AD + LI LI + LTG AD + VP
Schwere nicht psychotische Depression	AD + LI LI + LTG LTG Monotherapie	LI Monotherapie AD + VP AD + nAP VP + LTG
Schwere psychotische Depression	AD + nAP LI + nAP LTG + nAP	VP + nAP
Depression mit Rapid Cycling oder AD induzierter Manie	LTG Monotherapie LI + LTG	LI Monotherapie VP + LTG LTG + nAP
Bipolar II		
Depression	LTG Monotherapie AD + LI	LI Monotherapie LI + LTG AD + VP

Tabelle F1: Initiale Therapie der bipolaren Depression

Klinik	Bevorzugte antidepressive Substanz	Alternative antidepressive Substanz
Kein Rapid Cycling oder AD induzierte Manie in der Anamnese	LTG Bupropion Citalopram Escitalopram Sertralin	Paroxetin Fluoxetin Venlafaxin Duloxetin Olanzapin – Fluoxetin -Kombination
Mit Rapid Cycling oder AD induzierte Manie in der Anamnese	LTG Bupropion	Olanzapin – Fluoxetin - Kombination Citalopram Escitalopram

Tabelle F2: Antidepressiv wirkende Substanzen für die bipolare Depression

Initiale Therapie	Bevorzugte Strategien	Alternative Strategien
SST Monotherapie	LTG Zugabe AD Zugabe	Wechsel auf LTG Psychotherapie Zugabe SST Zugabe
nAP Monotherapie	LTG Zugabe AD Zugabe	Wechsel auf LTG SST Zugabe Psychotherapie Zugabe*
AD + SST	LTG Zugabe Anderes AD	Wechsel auf LTG Psychotherapie Zugabe Wechsel auf anderes SST SST-Zugabe
AD + nAP	LTG Zugabe SST Zugabe	Wechsel auf anderes AD Wechsel auf LTG Psychotherapie Zugabe
LTG Monotherapie	SST Zugabe	AD Zugabe nAP Zugabe

* kein Konsens (40% Firstline, 21% 3rd Line)

AD: Antidepressivum
 CBZ: Carbamazepin
 ECT: Elektrokonvulsionstherapie
 Li: Lithium
 LTG: Lamotrigin
 nAP: neuere Antipsychotika
 SST: Stimmungsstabilisator
 VPS: Valproinsäure

Tabelle F3: Inadequate Response auf initiale Strategie für bipolare Depression
 Bipolare Depression ohne Psychose: Strategien nach Partialresponse

Initiale Therapie	Bevorzugte Strategien	Alternative Strategien
SST Monotherapie	Zusatz von AD Zusatz von LTG Wechsel auf LTG	Wechsel auf ein anderes SST Zusatz von SST
nAP Monotherapie	Zusatz von LTG Zusatz von AD	Wechsel auf LTG Zusatz SST
AD + MS	Zusatz LTG Anderes AD	Wechsel auf LTG Wechsel auf anderes SST
AD + nAP	Zusatz LTG Zusatz SST	Zusatz nAP Wechsel auf LTG
LTG Monotherapie	Anderes AD Zusatz SST	Zusatz AD Zusatz nAP

Tabelle F4: Bipolare Depression ohne Psychose: Strategien nach Non- oder Teil- Response

Initiale Therapie	Bevorzugte Strategien	Alternative Strategien
SST + nAP	Zugabe AD Antipsychotika I.Gen Wechsel auf Antipsychotika II. Gen. Zugabe oder Wechsel auf EKT	Wechsel auf anderes nAP Wechsel auf anderen SST Zugabe eines anderen SST
AD + SST + nAP	Zugabe oder Wechsel auf EKT Wechsel auf anderes AD Wechsel auf nAP.	Wenn nAP Wechsel auf anderes nAP Wechsel auf anderes SST

Tabelle F5: Bipolare Depression mit Psychose: Strategien nach inadäquater initialer Response

Initiale Behandlung	Bevorzugte Kontinuations- behandlung	Alternative Strategien
AD + nAP	Zugabe von Psychotherapie	Ausschleichen und Absetzen des AD mit Fortsetzung des NL Fortsetzung derselben Medikation in derselben Dosierung
AD + SST	Fortsetzung der selben Medikation in der selben Dosis Ausschleichen und Absetzen des AD mit Fortsetzung des SST Zugabe Psychotherapie	Fortsetzung der selben Medikation in reduzierter Dosierung
nAP + SST	Ausschleichen und Absetzen des nAP und Fortsetzen des SST Zugabe Psychotherapie	Fortsetzung der selben Medikation in der selben Dosierung Fortsetzung der selben Medikation in reduzierter Dosierung
AD + LTG	Fortsetzen LTG und Ausschleichen und Absetzen des AD	Zugabe Psychotherapie Fortsetzung der selben Medikation in der selben Dosierung
SST+ LTG	Fortführen der selben Medikation in der selben Dosis	Zugabe Psychotherapie
nAP + LTG	Fortführen der selben Medikation in der selben Dosis	Zugabe Psychotherapie Fortsetzung LTG und Ausschleichen und Absetzen des nAP Fortsetzung der selben Medikation in reduzierter Dosierung

Tabelle F6: Erhaltungstherapie nach initialer depressiver Episode bei Bipolar I Störung

Bevorzugte Erhaltungstherapie	Alternative Strategien
SST Monotherapie LTG Monotherapie LTG + SST	AD + SST Kombination 2 SST

Tabelle F7: Erhaltungstrategie nach einer depressiven Episode in der Bipolar II Störung

Initiale Erhaltungs-therapien	Depression ohne Rapid Cycling		Depression mit Rapid Cycling	
	Bevorzugte Strategie	Ebenfalls in Betracht zu ziehen	Bevorzugte Strategie	Ebenfalls in Betracht zu ziehen
MS Monotherapie	Zusatz von LTG Zusatz von AD	Zusatz Psychotherapie Zusatz MS	Zusatz LTG Zusatz SST*	Zugabe Psychotherapie Zugabe nAP
nAP Monotherapie	Zusatz LTG Zusatz MS Zusatz AD	Zusatz Psychotherapie	Zugabe LTG Zugabe SST	Zugabe Psychotherapie
LTG Monotherapie	Zusatz SST	Zusatz Psychotherapie Zusatz AD	Zugabe SST	Zugabe Psychotherapie Zugabe NL
SST + nAP	Zusatz LTG Zusatz AD	Zusatz Psychotherapie Zusatz SST	Zugabe LTG	Zugabe Psychotherapie Zugabe MS
SST + AD	Zusatz LTG	Wechsel auf anderes AD Zusatz Psychotherapie Zusatz NL Wechsel oder Zusatz von anderem MS	Zugabe LTG	Zugabe Psychotherapie Zugabe MS Zugabe NL Wechsel auf anderes AD
LTG + SST	Zusatz AD	Zusatz Psychotherapie Zusatz nAP Wechsel oder Zusatz eines anderen MS		Zugabe Psychotherapie Zugabe SST Zugabe nAP
LTG + nAP	Zusatz AD Zusatz SST	Zusatz Psychotherapie	Zugabe SST	Zugabe Psychotherapie Zugabe AD

* Sehr hohe Second Line Wahl (von mehr als 2/3 der Experten als Firstline gerankt)

Tabelle F8: Therapie von depressiven Durchbrüchen

Tabelle F: The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder (Sachs et al 2000)

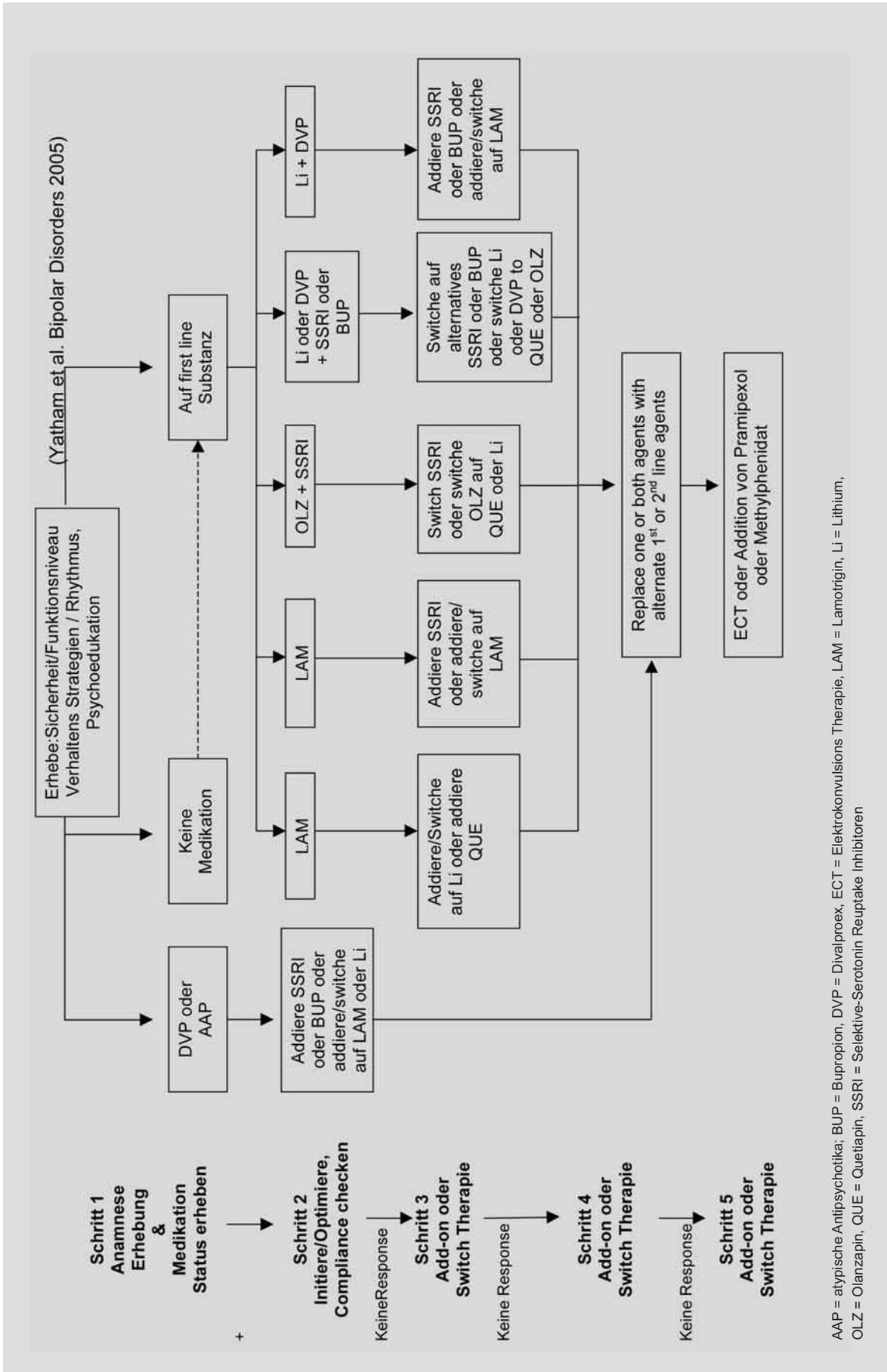


Tabelle G: CANMAT-Guidelines

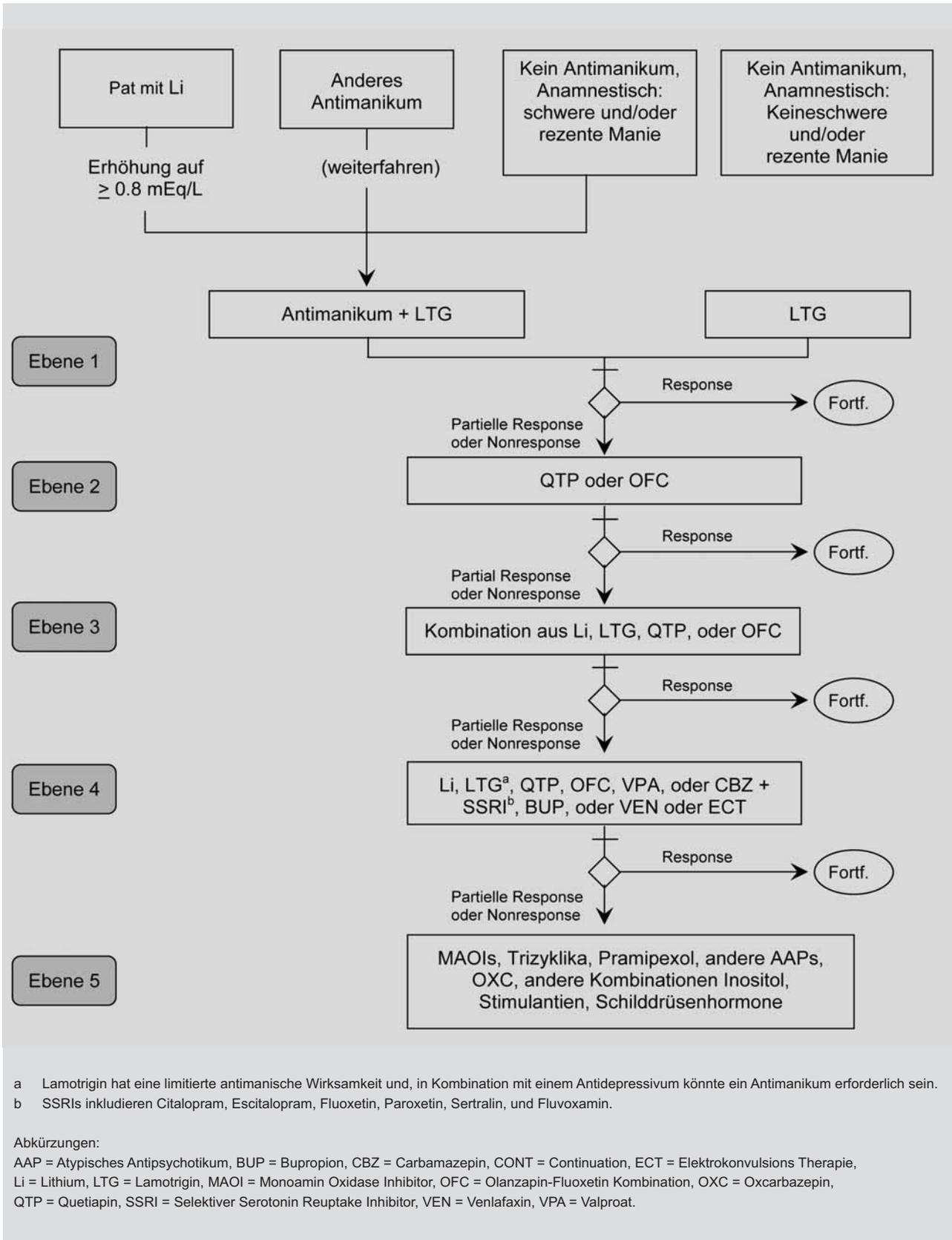


Tabelle H: The Texas Implementation of Medication Algorithms: Update to the Algorithms for Treatment of Bipolar I Disorder. (TIMA Guidelines) (Suppes et al. J Clin Psychiatry 2005)