

Neue Fakten zur Phasenprophylaxe der bipolar affektiven Erkrankung

Die bipolar affektive Erkrankung (manisch-depressive Krankheit) beginnt zumeist im jungen Erwachsenenalter [22] und hat nahezu immer einen rezidivierenden Verlauf. In den akuten Krankheitsphasen steht die antidepressive bzw. antimanische Behandlung im Vordergrund der Therapie [16], für die Lebensperspektive der Erkrankten ist aber die Frage, inwieweit eine Rezidivprophylaxe (Phasenprophylaxe) erfolgreich ist, von herausragender Bedeutung [17].

Im Bereich der medikamentösen Phasenprophylaxe hat es in den letzten Jahren wichtige neue Entwicklungen und Erkenntnisse gegeben, was die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft veranlasste, diese hier zusammenzufassen und Schlussfolgerungen abzuleiten.

- Mitte 2012 erschien die S3-Leitlinie Bipolare Störungen [9, 21].
- Für die älteste noch heute zur Phasenprophylaxe eingesetzte Substanz, Lithium, sind mehrere neue randomisierte, doppelblinde und (placebo-) kontrollierte Studien zur phasenprophylaktischen Wirksamkeit erschienen [5, 7, 11, 12, 23]. Es handelt sich hierbei unter anderem um 3-armige Studien, in denen eine neue Substanz gegen Placebo sowie gegen Lithium als Goldstandard verglichen wurde, sodass auch Erkenntnisse zum Ver-

gleich von Lithium mit Placebo abgeleitet werden können.

- Mehrere neue Substanzen wurden zur phasenprophylaktischen Behandlung der bipolar affektiven Erkrankung erprobt und mit Einschränkungen zugelassen. Die Wirksamkeitsstudien wiesen in aller Regel ein sog. „enriched design“ auf.
- Im Jahr 2011 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Zulassung von Valproinsäure, die vor allem in den USA Lithium weitgehend verdrängt hat, zur Behandlung der bipolar affektiven Erkrankung deutlich eingeschränkt, was bislang auch in Fachkreisen wenig bekannt geworden ist.

Bereits seit den 1960er Jahren wurde die phasenprophylaktische Wirksamkeit von Lithium in diversen Studien gezeigt ([1, 2]; Metaanalyse: [10]). Die älteren Studien entsprechen nicht mehr heutigen methodischen Standards, sodass ihre Aussagekraft als begrenzt angesehen werden muss. Neue, große Studien, in denen die phasenprophylaktische Wirksamkeit von Lithium gegen Placebo und Quetiapin [23] bzw. gegen Placebo und Lamotrigin [5, 7] untersucht wurde, bestätigten die Überlegenheit von Lithium gegenüber Placebo (Lamotrigin unterschied sich nicht signifikant in der Wirksamkeit von Lithium; Quetiapin schnitt signifikant besser als Lithium ab, allerdings unter „Enriched-

design“-Bedingungen, s. unten). In Vergleichsstudien gegen Carbamazepin [12] und Valproinsäure [11] schnitt Lithium jeweils signifikant besser ab. Die Überlegenheit über Valproinsäure [15] bzw. Lamotrigin [14] zeigte sich auch in großen Kohortenstudien, die sich des in Dänemark landesweit etablierten Krankheitsregisters bedienten.

Als zweites Pharmakon zur Phasenprophylaxe wurde Carbamazepin zugelassen, jedoch eingeschränkt auf Patienten, die Lithium nicht vertragen. Ab Juli 2005 war Valproinsäure uneingeschränkt zur Phasenprophylaxe zugelassen, obwohl es nur eine einzige randomisierte und doppelblinde Studie zur rezidivprophylaktischen Wirksamkeit bei bipolarer Erkrankung gab [4], in der Valproinsäure nicht signifikant besser als Placebo abschnitt (auch der 3. Untersuchungsarm, Lithium, schnitt nicht besser als Placebo ab). Diese ursprüngliche deutsche Zulassung war aufgrund des „etablierten Gebrauchs“ in anderen Ländern erteilt worden.

Der anhaltend fehlende Wirksamkeitsnachweis aus kontrollierten Studien sowie die oben bereits genannten Studien, die auf eine Unterlegenheit der rezidivprophylaktischen Wirkung von Valproinsäure gegenüber Lithium hinweisen [11,

Für die AG Psychiatrie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Alle Autoren sind Mitglieder der AG Psychiatrie der AkdÄ.

Tab. 1 Zulassungsstatus in Deutschland zur Rezidivprophylaxe der bipolar affektiven Erkrankung (Stand: 13.04.2014)

Pharmakon	Zulassungstext
Lithium	Prophylaxe bipolarer affektiver Erkrankung (auch im Rahmen schizoaffektiver Psychosen)
Carbamazepin	Prophylaxe manisch depressiver Phasen (wenn Behandlung mit Lithium nicht möglich oder kontraindiziert)
Valproinsäure	Die weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten erwogen werden, die auf Valproat zur Behandlung der akuten Manie angesprochen haben
Lamotrigin	Prävention depressiver Episoden bei Patienten mit Bipolar-I-Störungen und überwiegend depressiven Episoden
Olanzapin	Zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen, deren manische Phase auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat
Aripiprazol	Prävention einer neuen manischen Episode bei Erwachsenen, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprachen
Quetiapin	Prävention von Rückfällen bei Patienten mit bipolaren Störungen, deren manische oder depressive Episode auf Quetiapin angesprochen haben

Asenapin hat keine Zulassung zur Phasenprophylaxe [13].

15], veranlassten das BfArM mit Schreiben vom 01.02.2011 (AZ 75 3822-V13962-36545/11) einen Beschluss der EU-Kommission umzusetzen und zu formulieren:

Die weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf <Valproat> bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben.

Im selben Schreiben wird auch die Zulassung zur Akutbehandlung manischer Phasen stark eingeschränkt:

Behandlung von manischen Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

Diese Zulassungsänderungen sind von Behandlern, Patienten und Fachgesellschaften bislang wenig beachtet worden.

Folgende Pharmaka erhielten in den letzten Jahren eingeschränkt Zulassungen zur Phasenprophylaxe der bipolar affektiven Erkrankung: Lamotrigin, Olanzapin, Aripiprazol und Quetiapin. Die Wirksamkeitsstudien wurden nahezu ausnahmslos von den Herstellerfirmen finanziert und wiesen ein sog. „enriched design“ (angereichertes Design) auf, das ein positives Abschneiden des neuen Pharmakons (Prüfsubstanz) begünstigt. Bei diesem Studienprotokoll werden Patienten in akuten manischen oder depressi-

ven Krankheitsphasen in die Studie aufgenommen und zunächst alle unter nicht verblindeten Bedingungen mit der Prüfsubstanz behandelt. Nur Patienten, die hierunter gesunden und das neue Medikament gut vertragen, nehmen an der anschließenden eigentlichen Studienphase teil, in der sie randomisiert und doppelblind entweder weiterhin die Prüfsubstanz, oder Placebo, oder als Goldstandard ein etabliertes Medikament (Lithium) erhalten. Die Studienpopulation in der doppelblinden, rezidivprophylaktischen Studienphase ist also „angereichert“ für Patienten, die die Prüfsubstanz vertragen und denen sie bereits geholfen hatte.

Die Zulassungsbehörde hat daraus die notwendigen Konsequenzen gezogen und die Zulassung zur Rezidivprophylaxe jeweils auf solche Patienten beschränkt, denen das Pharmakon in einer akuten Krankheitsphase bereits geholfen hatte (Tab. 1). Eine aktuelle Übersichtsarbeit [19] zeigt, dass unter 15 zur Rezidivprophylaxe der bipolar affektiven Erkrankung untersuchten Substanzen bzw. Substanzklassen Lithium das einzige Pharmakon ist, für das die prophylaktische Wirksamkeit gegen sowohl neue depressive als auch neue manische Phasen auf höchstem Evidenzniveau (Evidenzgrad A1) ohne „enriched design“ nachgewiesen wurde. Nachdem die Zulassung von Valproinsäure im Jahr 2011 deutlich eingeschränkt wurde, ist Lithium das einzige in Deutschland ohne Einschränkungen

zur Phasenprophylaxe der bipolar affektiven Erkrankung zugelassene Medikament (Tab. 1).

Mitte 2012 erschien die S3-Leitlinie Bipolare Störungen. „S3“ (Stufe 3) steht für den höchsten methodischen Standard, den eine Leitlinie haben kann, was unter anderem die systematische Aufarbeitung der gesamten verfügbaren Literatur und die Einbeziehung aller das Thema betreffenden Gruppierungen in einen formalisierten Konsensusprozess beinhaltet [21]. Die S3-Leitlinie vergibt für die Indikation Phasenprophylaxe nur für Lithium den höchsten Empfehlungsgrad A („Lithium soll zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen eingesetzt werden.“). Mit Empfehlungsgrad B wird Lamotrigin zur Prophylaxe neuer depressiver Episoden für Patienten, die hiermit bereits in der akuten bipolaren Depression behandelt wurden, empfohlen. Mit dem nächstschwächeren Empfehlungsgrad 0 werden für die Indikation Phasenprophylaxe (teilweise als Mono-, teilweise als Kombinationstherapie) Carbamazepin, Valproinsäure, Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon empfohlen. Die einzige andere A-Empfehlung der gesamten S3-Leitlinie lautet:

Lithium soll bei Patienten mit bipolarer Störung und einem hohem Suizidrisiko zur Phasenprophylaxe eingesetzt werden, da es Hinweise darauf gibt, dass Lithium im Langzeitverlauf antisuizidal wirkt.

Nur für Lithium konnte bislang eine suizidpräventive Wirkung gezeigt werden [8, 18].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Bschor
Abteilung für Psychiatrie, Schlosspark-Klinik
Heubnerweg 2, 14059 Berlin
bschor@schlosspark-klinik.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Bschor hat in den letzten 5 Jahren Vortragshonorare der Firmen Lilly, BMS, Aristo, Servier, Astra-Zeneca und Lundbeck sowie Kongressreiseunterstützung der Firmen Lundbeck und AstraZeneca angenommen. Er ist Vorstandsmitglied von IGS-LI (International Group for the Study of Lithium Treated Patients). C. Hiemke hat ohne persönliche Honorierung Vorträge auf Veranstaltungen gehalten, die von den Firmen AstraZeneca, Bristol-Meyers Squibb, Pfizer, Lilly oder Servier unterstützt wurden, und die Firmen Servier und Janssen beraten. Er ist Geschäftsführer der psiac GmbH, die ein selbst entwickeltes, internetbasiertes Programm für Arzneimittelwechselwirkungen vertreibt. G. Stoppe hat Vortragshonorare erhalten sowie ein Beraterhonorar von der Firma Lilly. B. Müller-Oerlinghausen gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M et al (1970) Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet* 2:326–330
2. Baastrup PC, Schou M (1967) Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 16:162–172
3. Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (Hrsg) (2006) Lithium in Neuropsychiatry. The Comprehensive Guide. informa healthcare, London
4. Bowden CL, Calabrese JR, Mcelroy SL et al (2000) A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 57:481–489
5. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G et al (2003) A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:392–400
6. Bschor T, Bauer M (2013) Nebenwirkungs- und Risikoprofil von Lithium. Kritische Bewertung einer systematischen Übersicht und Metaanalyse. *Nervenarzt* 84:860–863
7. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G et al (2003) A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64:1013–1024
8. Cipriani A, Hawton K, Stockton S et al (2013) Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 346:f3646
9. DGBS, DGPPN (Hrsg) (2012) S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. http://www.ddfruehdn.de/S3_Leitlinie%20Bipolar_V1_8.pdf. Zugegriffen: 13. Apr. 2014
10. Geddes JR, Burgess S, Hawton K et al (2004) Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 161:217–222
11. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J et al (2009) Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 375:385–395

Nervenarzt 2014 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00115-014-4083-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

T. Bschor · B. Müller-Oerlinghausen · G. Stoppe · C. Hiemke Neue Fakten zur Phasenprophylaxe der bipolar affektiven Erkrankung

Zusammenfassung

Für die Phasenprophylaxe der bipolar affektiven Erkrankung sind Lithium und (mit Beschränkungen auf spezifische Situationen oder Indikationen) Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Olanzapin, Aripiprazol und Quetiapin zugelassen. Lithium ist die einzige Substanz, die in methodisch hochwertigen, aktuellen Anforderungen genügenden Studien ohne sog. „enriched design“ eine prophylaktische Wirksamkeit sowohl vor neuen depressiven als auch vor neuen manischen Phasen gezeigt hat, ohne Einschränkungen für die Phasenprophylaxe der bipolar affektiven Erkrankung zugelassen ist, von der aktuellen S3-Leitlinie Bipolare Störungen mit dem höchsten Empfehlungsgrad (A) zur Phasenprophylaxe empfohlen wird und für die eine suizidverhütende Wirkung gezeigt werden konnte. Lithium ist damit der Stimmungsstabilisierer der 1. Wahl zur Langzeitbehandlung (Phasenprophylaxe) der bipolar affektiven Erkrankung und sollte keinem Patienten ohne zwingenden Grund vorenthalten werden. Die

Nebenwirkungen und Risiken sind beherrschbar, wenn Arzt und Patient ausreichend informiert sind. Detaillierte, praxisnahe Informationen zu einer sicheren Lithiumtherapie gibt die S3-Leitlinie Bipolare Störungen. Bei Patienten, die auf Lithium keinen ausreichenden phasenprophylaktischen Schutz zeigen, Kontraindikationen haben oder die nicht tolerable Nebenwirkungen entwickeln, sollten andere Stimmungsstabilisierer eingesetzt werden. Dabei ist nicht nur auf Einschränkungen ihrer Zulassung, sondern auch auf deren jeweilige Risiken und Nebenwirkungen zu achten. Da die Phasenprophylaxe eine Langzeitbehandlung darstellt, ist das insbesondere einigen der sog. atypischen Neuroleptika innewohnende Risiko der Entwicklung eines metabolischen Syndroms besonders zu bedenken.

Schlüsselwörter

Phasenprophylaxe · Bipolar affektive Störung · Lithium · Valproinsäure · S3 Leitlinie

New facts of long-term prophylaxis for bipolar affective disorder

Summary

Lithium and with restrictions, carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, olanzapine, aripiprazole and quetiapine, are approved in Germany for maintenance treatment of bipolar disorder. Lithium is the only drug that (I) proved to be effective for the prevention of depressive as well as manic episodes in state-of-the-art studies without an enriched design and that (II) is approved for the maintenance treatment of bipolar disorders without restrictions. It (III) is also the only drug which is recommended for maintenance treatment by the current German S3 guidelines on bipolar disorders with the highest degree of recommendation (A) and (IV) is the only drug with a well proven suicide preventive effect. Hence, lithium is the mood stabilizer of first choice. No patient should be deprived of lithium without a specific reason. Side effects

and risks are manageable if both the physician and the patient are well informed. Detailed and practical information on a safe use of lithium can be found in the S3 guidelines on bipolar disorders. For patients who do not respond sufficiently to lithium, have contraindications or non-tolerable side effects, other mood stabilizers should be used. Restrictions in their respective approval as well as specific side effects and risks have to be taken into account. Because maintenance treatment is a long-term treatment, particular concern should be paid to drugs with the potential risk of a metabolic syndrome, particularly atypical antipsychotics.

Keywords

Maintenance treatment · Bipolar affective disorder · Lithium · Valproic acid · Guidelines

12. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA et al (2003) Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 64:144–151
13. Kassenärztliche-Bundesvereinigung (2013) Wirkstoff aktuell. Asenapin. Eine Information der KBV im Rahmen des § 73(8) SGB V in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Asenapin.pdf>. Zugegriffen: 13.04.2014
14. Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK (2012) An observational nationwide register based cohort study on lamotrigine versus lithium in bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 26:644–652
15. Kessing LV, Hellmund G, Geddes JR et al (2011) Valproate v. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. *Br J Psychiatry* 199:57–63
16. Köhler S, Bauer M, Bschor T (2014) Pharmakologische Behandlung der bipolaren Depression: Evidenz aus klinischen Leitlinien und Behandlungsempfehlungen. *Nervenarzt* (in press)
17. Leopold K, Pfennig A, Severus E et al (2013) Prävention bipolarer Störungen. *Nervenarzt* 84:1310–1315
18. Lewitzka U, Bauer M, Felber W et al (2013) Suizidprophylaktische Wirkung von Lithium. *Nervenarzt* 84:294–306
19. Licht RW (2012) Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther* 18:219–226
20. Mcknight RF, Adida M, Budge K et al (2013) Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379:721–728
21. Pfennig A, Bschor T, Baghai T et al (2012) S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen – Entwicklungsprozess und wesentliche Empfehlungen. *Nervenarzt* 83:568–586
22. Pfennig A, Correll CU, Leopold K et al (2012) Früherkennung und Frühintervention bei bipolaren Störungen. Forschungsstand und Perspektiven. *Nervenarzt* 83:897–902
23. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A et al (2011) Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry* 72:1452–1464