



ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Simhandl

Facharzt für Psychiatrie & Neurologie, Psychotherapeut, BIPOLAR Zentrum Wiener Neustadt, psychiatrie@simhandl.at

Bipolare Erkrankung: Medikamentöse Strategien

Ohne medikamentöse Therapie besteht für Bipolar-Patienten ein hohes Rückfallrisiko. Daher ist eine langfristige bis dauerhafte Medikation notwendig. Um eine hohe Compliance zu erreichen, ist beim Patienten viel Überzeugungsarbeit zu leisten. Für einen größtmöglichen Therapieerfolg ist eine individuelle Medikation erforderlich.

Bevor näher auf die medikamentösen Therapien der Bipolaren Erkrankung eingegangen wird, ein kurzer Blick auf die Diagnostik: Die Bipolare Störung verlangt eine andere Behandlung als die Unipolare Depression, daher ist eine genaue Diagnose von großer Bedeutung. Da bei Bipolar-Betroffenen häufig die depressiven Phasen mehr Zeit umfassen als die manischen und oftmals auch die depressiven Symptome den größeren Leidensdruck verursachen, suchen Patienten häufig aufgrund depressiver Beschwerden einen Arzt auf. Bei einem Patienten mit depressivem Beschwerdebild gilt es daher, die Möglichkeit einer Bipolaren Erkrankung zu bedenken. Fragen Sie solche Patienten nach vorhergegangenen manischen Episoden! Ein charakteristisches Merkmal der Manie, das Betroffene vielleicht nicht von sich aus erwähnen, aber eventuell erinnern, wenn sie danach gefragt werden, ist die Schlafverkürzung, bei der es dennoch zu keiner Tagesmüdigkeit kommt.

Fallbeispiel: Chirurg mit feinschlägigem Fingertremor

Der Patient erkrankte erstmals im 17. Lebensjahr an einer schweren Bipolaren Erkrankung mit manischen, depressiven, gereizten und psychotischen Symptomen. 14 Jahre lang erhielt er eine Lithiumtherapie. Da er stabil war, setzte er das Medikament ab. Noch im selben Jahr erlitt der Patient einen Rückfall, welcher eine Spitalsbehandlung erforderte. Er wurde erneut auf eine Phasenprophylaxe zur Rückfallverhütung eingestellt, diesmal jedoch auf Carbamazepin. Lithium wurde vom Patienten abgelehnt, da es bei ihm einen feinschlägigen Fingertremor ausgelöst hatte, wodurch er bei der Arbeit mit dem Mikroskop beeinträchtigt gewesen war. In den nächsten Jahren erlitt der Patient immer wieder

der leichte depressive sowie hypomanische Schwankungen (leicht gehobene Stimmung mit vermindertem Schlafbedürfnis) mit saisonalem Auftreten. In einem längeren Gespräch konnte dann geklärt werden, dass möglicherweise die Kombination von Lithium und Carbamazepin zu einem Ausbleiben auch leichter Schwankungen führen könnte. Wegen der Sorge bezüglich des feinschlägigen Fingertremors wurde eine niedrigere Lithiumdosierung vereinbart. In weiterer Folge kam es zu einem Ausbleiben weiterer Episoden. Es trat kein feinschlägiger Fingertremor auf, der Patient fühlte sich bei seiner Arbeit nicht mehr beeinträchtigt, sodass eine gute Medikamententreue und Kooperation erzielt werden konnte. Der äußerst gut geschulte Patient bemerkt schon sehr frühzeitig geringste Veränderungen der Stimmung, sodass er seinen Alltag sofort darauf einstellen kann, Termine absagt, auf einen geregelten Tag-Nacht-Rhythmus achtet und weitgehend ohne zusätzliche Antidepressiva das Auslangen findet. Bei regelmäßigen Spiegelkontrollen wurde eine Veränderung der Schilddrüse in Richtung Hypothyreose festgestellt, welche korrigiert werden konnte. Der Patient nimmt ein Schilddrüsenmedikament sowie Lithium bzw. Carbamazepin und ist seit nunmehr 13 Jahren völlig beschwerdefrei, was die Bipolare Erkrankung betrifft. Somit kann er seinem Beruf erfolgreich nachgehen und sich um sein Familienleben kümmern.

Behandlungsstrategie: Individuelle Medikation

Dieses Fallbeispiel zeigt mehrere wichtige Aspekte der Bipolar-Therapie auf: Zum einen sollte die Phasenprophylaxe langfristig bis dauerhaft erfolgen, um Rückfälle zu verhindern. Zum anderen ist es bei der Medikation angezeigt,

auf die individuellen Rückmeldungen des Patienten hinsichtlich Wirkung bzw. Nebenwirkungen einzugehen und gemeinsam mit ihm die für ihn passende, quasi maßgeschneiderte Therapie zu entwickeln. Denn nur, wenn der Patient zufrieden mit der Wirkung seiner Medikamente ist, kann die benötigte hohe Compliance erreicht werden. Sonst besteht die Gefahr, dass der Patient die Medikamente selbstständig reduziert oder gar ganz absetzt, was schwerwiegende Folgen mit sich bringen kann. Weiters zeigt dieses Fallbeispiel den hohen Stellenwert der Psychoedukation und des Symptomanagements, deren wichtigste Basis die Information und Aufklärung des Patienten durch die ihn behandelnden Ärzte und Therapeuten ist.

Medikamentöse Therapie der akuten manischen Phase

In der akuten manischen Phase kommen Stimmungsstabilisierer (SST) wie Lithium, Valproinsäure, Carbamazepin und Lamotrigin zum Einsatz. Vor allem bei leichteren Manien wird versucht, mit der alleinigen Verordnung von SST auszukommen. Anhand des Serumspiegels wird die Dosis optimiert. Daneben finden auch atypische Antipsychotika wie Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol und Asenapin Verwendung. Auch Kombinationen können sinnvoll sein.

Hinweis: Bei schweren Manien kann nur der geschulte Fachmann in Absprache mit den Betroffenen höhere Dosierungen einsetzen.

Medikamentöse Therapie der akuten depressiven Phase

Bei der akuten depressiven Phase muss auf jeden Fall eine Kombination aus Antidepressivum und Stimmungsstabilisierer eingesetzt werden,

da die alleinige Gabe eines Antidepressivums das Risiko birgt, dass negative Effekte auf den Krankheitsverlauf (Beschleunigung der Erkrankung oder Kippen in eine hypomanische oder manische Phase) auftreten. Zudem ist bis heute nicht belegt, dass Antidepressiva bei der Bipolaren Erkrankung Rückfall-verhütend wirken. Von den atypischen Antipsychotika ist hier das Quetiapin zu erwähnen, das in Dosierungen von 300–600 mg einen guten antidepressiven Effekt bei Bipolaren Depressionen erzielen kann und für diese Indikation zugelassen ist.

Die Wahl des Stimmungsstabilisierers

Der optimale Stimmungsstabilisierer

- zeigt eine Wirkung gegen manische, hypomanische und gemischte Phase (Typ A – above baseline, „von oben“),
- zeigt eine Wirkung gegen depressive und subdepressive Phasen (Typ B – below baseline, „von unten“),
- verursacht kein Kippen in eine andere Phase oder Rapid Cycling (Auftreten von verschiedenen Stimmungsepisoden – davon mindestens einer hypomanischen oder manischen Episode – häufiger als viermal im Jahr; diese raschen Zyklen können über mehrere Wochen, Tage oder in einem 48-Stunden-Rhythmus – Ultra Rapid Cycling – ablaufen),
- beschleunigt nicht den Krankheitsverlauf.

Folgende Einteilung wurde 2002 von Ketter & Calabrese vorgeschlagen (von Simhandl adaptiert):

- Typ A: Lithiumsalz, Valproinsäure, Carbamazepin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol und Asenapin
- Typ B: Lithiumsalz, Lamotrigin, Quetiapin

Nicht zu früh mit der Erhaltungsphase beginnen! Nach Abklingen der Akutphase sollte auf keinen Fall sofort mit einer Reduktion jener Medikation, durch welche die Verbesserung erzielt wurde, begonnen werden. Zunächst sollte die Symptomstabilisierung über mehrere Tage andauern, erst dann kann vorsichtig mit einer Dosisreduktion begonnen werden. Die festgesetzte Erhaltungstherapie sollte anschließend über mehrere Monate fortgeführt werden. Eventuell in der Akutphase zusätzlich verordnete Tranquilizer oder Hypnotika sollten ausgeschlichen werden.

Phasenprophylaxe: Compliance in Gefahr

Als Medikation für die Phasenprophylaxe empfiehlt es sich, jene Substanzen weiter zu verordnen, die eine erfolgreiche Stabilisation während der Erhaltungsphase erzielt haben.

In dieser Krankheitsphase fühlt sich der Patient zumeist seit Längerem deutlich besser bis beschwerdefrei. Seine Motivation, weiterhin täglich ein oder gar mehrere Medikamente einzunehmen, sinkt nun häufig. Führen Sie ihm vor Augen, dass ein Absetzen des Medikaments eine große Gefahr für einen Rückfall darstellt – und fragen Sie ihn, ob er dieses Risiko wirklich in Kauf nehmen will. Oftmals wird bei Antiepileptika und auch bei Quetiapin unter die empfohlene Rückfall-verhütende Wirkung reduziert.

Therapie mit Lithium

Nach eindeutiger Diagnose einer Bipolaren Erkrankung gilt es zunächst, den Patienten für die langfristige Einnahme eines Stimmungsstabilisators zu motivieren. Ist dies erfolgt, werden für die geplante Einstellung auf Lithium einige Voruntersuchungen benötigt, dies sind: komplettes Blutbild einschließlich Differentialblutbild, Leber- und Nierenfunktionswerte, Blutsalze (Natrium, Kalium, Chlorid), basales TSH zur Überprüfung der Schilddrüsenfunktion, Harn, EKG und EEG. Diese Werte sollten in weiterer Folge einmal im Jahr kontrolliert werden, bei älteren Menschen oder zusätzlichen Erkrankungen entsprechend öfter. Im Akutfall kann auch sofort mit einer Lithiumeinnahme begonnen werden, da sonst vor allem in der akuten Manie wertvolle Zeit verloren geht. Die notwendigen Untersuchungen werden dann parallel durchgeführt. Damit der Patient die eventuellen Nebenwirkungen sozusagen „verschläft“, ist eine einmalige Lithiumgabe am Abend sinnvoll. Bezüglich Dosierung empfiehlt sich im Vergleich zur unipolar rezidivierenden Depression (hier beträgt die Zieldosis unter 0,8 mmol/l) bei Bipolaren Erkrankungen ein höherer Wert und zwar zwischen 0,8 und 1,2 mmol/l. Beim Einstellen auf Lithium als langfristigen Stimmungsstabilisator sind anfangs engmaschige, manchmal sogar tägliche Kontrollen des Spiegels notwendig. Bei stabilen Werten sollten Blutspiegelbestimmungen bei jüngeren Menschen alle drei, bei älteren Personen alle zwei Monate durchgeführt werden. Außerdem sollte bei jeder Dosisveränderung oder bei zusätzlicher Gabe anderer Medikamente der Lithiumspiegel bestimmt werden.

Umgang mit Nebenwirkungen unter Lithiumtherapie

Bei weniger als 10 % aller Lithiumpatienten treten Wechselwirkungen mit der Schilddrüse auf. Menschen mit Neigung zur Hypothyreose oder diesbezüglicher familiärer Vorbelastung sind im ersten Behandlungsjahr engmaschig zu kontrollieren.

Eine der häufigeren Nebenwirkungen unter Lithiumtherapie ist der Tremor, besonders depressive Patienten beklagen diese Nebenwirkung. Händezittern ist vor allem zu Beginn der Therapie zu beobachten und entsteht oftmals durch zu rasches Aufdosieren bzw. einen zu hohen Serum-Lithium-Spiegel. Es kann auch durch eine Wechselwirkung mit anderen Medikamenten oder aber nur durch das Vorhandensein depressiver Symptome wie Angst hervorgerufen werden. Hier erweist es sich zumeist als sinnvoll, andere Medikamente zu reduzieren oder die Besserung der depressiven Symptome abzuwarten. In der akuten Manie wird der Tremor weitaus seltener beobachtet. Erst bei Abklingen der Episode bemerken die Patienten ein leichtes Händezittern. Sollte dies als störend erlebt werden, z. B. von jemandem, der von Berufs wegen ruhige Hände braucht, kann auch hier durch die Verteilung der Gesamtdosis über den Tag oder eine Reduktion gegengesteuert werden. Manchmal kann die Gabe eines Beta-blockers angezeigt sein – die Betroffenen müssen also keine Beeinträchtigung im Alltag erleiden.

Es wäre falsch, Lithium sofort beim erstmaligen Auftreten des Tremors abzusetzen. Führt eine Dosisreduktion zu keiner Besserung, besteht noch die Möglichkeit, bei weiterer Reduktion zusätzlich einen weiteren Stimmungsstabilisator in ebenfalls niedriger Dosierung zu geben – wie in unserem Beispiel des Chirurgen.

Der Einsatz von Antiepileptika als Stimmungsstabilisierer

Der positive Effekt von Valproinsäure, die als Medikament zur Epilepsiebehandlung eingesetzt wird, auf Stimmungsschwankungen war bereits in den 1960-er Jahren bekannt, geriet dann aber in Vergessenheit. Erst Anfang der 1990-er Jahre wurden in den USA diesbezüglich Studien durchgeführt, und die Valproinsäure kommt seitdem in der Behandlung akuter manischer Phasen zum Einsatz. Zudem belegen einige Studien den Rückfall-verhütenden Effekt von Valproinsäure (sowohl bezüglich manischer als auch depressiver Phasen). Hierfür ist ein Blutspiegel zwischen 50 und 100 mcg/l optimal. Dieser wird jedoch beim erwachsenen Menschen in einer Dosierung von 2 x 300 mg pro Tag meist nicht erreicht. Eine Behandlungsform in dieser niedrigen Dosierung ist daher generell infrage zu stellen. Häufigste Nebenwirkungen der Valproinsäure sind Schläfrigkeit, Müdigkeit, Zittern oder Appetitschwankungen sowie Gewichtszunahme und vorübergehender Haarausfall, unter dem vor allem die Patientinnen sehr leiden.

Ebenfalls altbewährt in der Epilepsitherapie ist **Carbamazepin**, welches durch die Blockade der Natriumkanäle in den Nervenzellen wirkt. Um 1980 fand man in Japan heraus, dass Carbamazepin auch eine antimanische und Rückfall-verhütende Wirkung bei der Bipolaren Erkrankung hat. Dies wurde in mehreren Studien belegt. Carbamazepin ist in der Regel gut verträglich. Gelegentliche Nebenwirkungen sind allergische Hautreaktionen, vor allem bei Patienten, welche diesbezüglich vorbelastet sind (bestehende Nickel- oder Chromallergie). Carbamazepin wird zunehmend seltener eingesetzt.

Ein Antiepileptikum der neueren Generation ist **Lamotrigin**. Von Anfang an wurden auch Untersuchungen betreffend die Rückfall-verhütende Wirkung hinsichtlich depressiver Episoden bei Bipolarem Krankheitsgeschehen durchgeführt. Bislang fehlen Studien über den rein depressiven unipolaren Krankheitsverlauf. Lamotrigin wirkt im Zentralnervensystem hemmend auf die Natriumkanäle, was zur Freisetzung von Glutamat führt. Erfahrungen legen die Vermutung nahe, dass erst eine höhere Dosis von 200–400 mg einen Rückfall effektiv verhindert, wobei es hierzu noch keine klinischen Studien gibt. Auf jeden Fall muss mit einer niedrigen Dosierung von 25 mg begonnen und diese langsam – in 14-Tages-Schritten – gesteigert werden.

Der Einsatz von atypischen Antipsychotika als Stimmungsstabilisierer

Der positive Effekt auf die Dauer bis zu einem Rückfall in eine Manie wurde von allen Firmen auf zwölf bis 24 Monate untersucht. Alle zeigen eine verlängerte Zeit bis zum nächsten Rückfall in eine Manie im Vergleich zu Placebo. Lediglich für Quetiapin gibt es Daten und die Zulassung für eine Dosierung von 300–600 mg für eine Rückfall-verhütende Wirkung auch bei Bipolarer Depression. Die Nebenwirkungs-

profile der atypischen Antipsychotika sind doch reichlich unterschiedlich und müssen für eine individuelle Therapie berücksichtigt bzw. abgewogen werden. Tagesmüdigkeit und Gewichtszunahme sind bei einigen Vertretern besonders zu beachten. Wie schon oben erwähnt, sollte bei Wohlbefinden die empfohlene therapeutische Dosis für eine Rückfall-verhütende oder -verzögernde Wirkung nicht unterschritten werden. ◆

Literatur beim Verfasser

Das Wichtigste auf einen Blick

- **Motivation:** Die Medikation muss ausführlich mit dem Patienten besprochen werden. Denn viele Betroffene können nur schwer akzeptieren, dass sie langfristig oder gar dauerhaft Medikamente nehmen müssen. Durch umfassende Gespräche gilt es Akzeptanz zu schaffen, das verbessert die Compliance und damit den Behandlungserfolg.
- **Individuelle Therapieanpassung:** Bis der passende Stimmungsstabilisierer bzw. die geeignete Kombinationsmedikation gefunden ist, kann es unter Umständen etwas dauern. Individuelle Symptome sowie Nebenwirkungen sind im medikamentösen Behandlungsplan zu berücksichtigen.
- **Regelmäßige Kontrolle:** Die Wirkung der Erhaltungsphase und Phasenprophylaxe muss regelmäßig kontrolliert werden.
- **Akute Manie im Rahmen der Bipolaren Erkrankung:** Es kommen Stimmungsstabilisierer wie Lithium, Valproinsäure, Carbamazepin und Lamotrigin sowie atypische Antipsychotika wie Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol und Asenapin zum Einsatz. Kombinationen können sinnvoll sein.
- **Akute Depression im Rahmen der Bipolaren Erkrankung:** Nur Kombinationen von Stimmungsstabilisatoren und Antidepressiva machen Sinn, Antidepressiva sollten bei der Bipolaren Erkrankung nicht allein eingesetzt werden! Quetiapin stellt eine Alternative als Monotherapie dar.