



# Zwischen stürmischer See und Stiller Ozean

**Pharmakologische Behandlung der bipolaren Depression. Evidenz aus klinischen Leitlinien und Behandlungsempfehlungen.**

Von Stephan Köhler, Michael Bauer und Tom Bschor

**Die Behandlung depressiver Episoden im Zuge bipolar affektiver Erkrankungen stellt eine große Herausforderung dar. Zum einen sind depressive Phasen im Rahmen der bipolaren Erkrankung häufig der in Bezug auf die Lebenszeit dominierende Pol der Erkrankung und mit einem hohen Leidensdruck verbunden. Zum anderen ist die Evidenzlage für die verschiedenen Behandlungsstrategien der bipolaren Depression deutlich geringer als für die unipolare Depression.**



Das Krankheitsbild der bipolaren Depression wird häufig erst spät erkannt bzw. als unipolare Erkrankung fehlagnostiziert und in der Folge nicht entsprechend behandelt [2]. In der BRIDGE-Studie konnte beispielsweise durch das Screening mit den sog. erweiterten Bipolar-Kriterien 31 Prozent der Patienten mit einer unipolaren Depression identifiziert werden, die zumindest einen Hinweis für das Vorliegen einer bipolaren Erkrankung zeigten [10]. Ein bedeutsamer Unterschied zwischen unipolarer und bipolarer Depression [22] ist die deutlich höhere Rate an Suizidversuchen und vollendeten Suiziden bei bipolaren Depressionen [36]. Des Weiteren bestehen zwischen bipolarer und unipolarer Depression Unterschiede in der Epidemiologie und im Verlauf, welche hilfreich für eine diagnostische Zuordnung sein können. So ist die bipolare Depression durch eine frühere Erstmanifestation, ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis, eine höhere Rate an Komorbiditäten, eine häufigere Episodenfrequenz sowie häufigere atypische depressive Symptome (z. B. Hyperphagie, Hypersomnie, affektive Reagibilität) charakterisiert. Die Besonderheiten in der Behandlung der bipolaren Depression sind in *Tabelle 1* dargestellt [3].

Die Empfehlungen der Leitlinien zur Behandlung der bipolaren Depression umfassen pharmakologische und nichtpharmakologische (z. B. Psychotherapie, Elektrokampftherapie) Therapiestrategien. Vor einer Entscheidung für eine bestimmte Behandlungsstrategie ist die genaue Kenntnis der Behandlungsanamnese sowie des Verlaufs der Erkrankung (z. B. bezüglich des dominanten Pols [17]) von essenzieller Bedeutung. Die hier präsentierte

Übersicht beschränkt sich auf Behandlungsempfehlungen für die Pharmakotherapie. Hierbei wird auf die deutsche S3-Leitlinie [20], die kürzlich erschienene kanadische Leitlinie CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) [51], die englischen NICE (National Institute for Health and Care Excellence)-Guidelines [35] sowie die Leitlinie der WFSBP (The World Federation of Societies of Biological Psychiatry; [30]) Bezug genommen. Ferner werden Empfehlungen für spezielle Therapiesituationen erörtert [4].

## Antidepressiva

Die Behandlung der bipolaren Depression mit Antidepressiva ist eine häufig genutzte Therapiestrategie. Der häufigen Anwendung im klinischen Alltag stehen nur wenige positive Daten aus placebokontrollierten Untersuchungen gegenüber. Insgesamt zeigten sich positive Ergebnisse für Fluoxetin und Imipramin (vs. Placebo [16]) und auch für die Behandlung mit Venlafaxin (vs. Lithium) in der Monotherapie der bipolaren Depression [1]. Dem gegenüber stehen mehrere Studien mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis für die Behandlung der bipolaren Depression mit Antidepressiva. In einer methodisch hochwertigen Untersuchung (EMBOLDEN II) konnte kein Unterschied zwischen Paroxetin und einer Placebobehandlung bei der bipolaren Depression festgestellt werden [34].

Auch für die Kombination eines Antidepressivums mit einer zur Phasenprophylaxe verabreichten zweiten Substanz ist die Datenlage dünn. Sachs und Kollegen [39] konnten keinen zusätzlichen Effekt für die Gabe von Bupropion oder Paroxetin gegenüber Placebo bei bestehender Behandlung mit Lithium, Carbamazepin oder einem atypischen Antipsychotikum feststellen. Einzig in der Kombinationsbehandlung von Olanzapin mit Fluoxetin konnte in zwei Studien eine bessere antidepressive Wirksamkeit gegenüber der Monotherapie nachgewiesen werden [46].

Grundsätzlich scheint es bedeutsam, die Klasse der Antidepressiva besser nach ihrer Wirksamkeit bei der bipolaren Depression einzuteilen. In einer Metaanalyse von Sidor und Macqueen konnte zusammenfassend kein signifikanter Unterschied zwischen der gesamten Klasse der Antidepressiva und Placebo in der Akutbehandlung der bipolaren Depression festgestellt werden, es bestand lediglich ein Trend zur Überlegenheit gegenüber Placebo [40]. Stärkere Effekte der Antidepressiva zeigten sich jedoch in anderen Arbeiten. In einer Metaanalyse von Vazquez et al. zeigte sich beispiels-

weise eine gleiche Wirksamkeit von Antidepressiva bei unipolarer und bipolarer Depression [49]. Dieselben Autoren beschreiben die Studienlage für die Wirksamkeit von Antidepressiva bei bipolarer Depression zwar als unzureichend und inkonsistent, sehen aber durchaus eine Indikation für Antidepressiva [50]. Auch in einer Arbeit zum klinischen Verlauf von Patienten mit bipolarer Depression konnten bei Behandlung mit Antidepressiva gute Response- (Bipolar-II: 69,6 %, Bipolar-I: 62,9 %) und Remissionswerte (54,0 und 50,6 %) erreicht werden [47].

So ist die Interpretation der Ergebnisse aus den Wirksamkeitsstudien in den Leitlinien unterschiedlich. Die deutsche S3-Leitlinie stellt fest, dass keine klare Empfehlung gegeben werden kann, ob in der Akutbehandlung einer bipolaren Depression ein Antidepressivum in Monotherapie gegeben werden sollte oder nicht. Neuere Daten von 2014 [56] weisen auf ein höheres Switch-Risiko bei Monotherapie mit Antidepressiva gegenüber einer Kombinationstherapie von Antidepressiva mit Phasenprophylaktika hin.

Auch für die Kombination mit anderen Pharmakagruppen wird aufgrund unzureichender Datenlage keine Empfehlung ausgesprochen. Demgegenüber wird in der kürzlich veröffentlichten kanadischen Leitlinie zur Behandlung der bipolaren Depression formuliert, dass SSRI (außer Paroxetin) und Bupropion gemeinsam mit Lithium, Valproat oder Olanzapin im ersten Behandlungsschritt für die Akutbehandlung gegeben werden können, jedoch das Antidepressivum nach vollständigem Ansprechen bereits nach einigen Wochen wieder reduziert werden kann [51]. Auch in der älteren NICE-Guideline werden SSRIs in Kombination mit Antiepileptika oder Lithium als mögliche Behandlungsstrategie empfohlen [35]. Die Leitlinie der WFSBP betont die unzureichende Datenlage für die Behandlung mit Antidepressiva in dieser Indikation [30]. Insgesamt scheint die aktuelle Datenlage jedoch unzureichend, um eine abschließende Aussage zur Wirksamkeit der Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depression zu ermöglichen.

Das größte Risiko beim Einsatz von Antidepressiva bei der bipolaren Depression ist das Umschlagen der depressiven Symptomatik in eine Manie. Auch bezüglich des Switch-Risikos ist die Datenlage insgesamt aber inkonsistent. In einer Metaanalyse zeigte sich ein eher geringes Switch-Risiko von 12,5 % (am höchsten für TZA, [48]). Wird parallel zum Antidepressivum ein antimaniales Pharmakon wie Lithium, Carbamazepin oder Valproat gegeben, redu-



zierte sich in einer älteren, retrospektiven Analyse das Risiko der Manieinduktion [7]. Dies wurde auch rezent bestätigt [56]. Die deutsche S3-Leitlinie schlussfolgert, dass es letztlich unklar ist, welchen Anteil Antidepressiva, die Wahl des Wirkstoffs und die Dauer der Behandlung am Umschlagen der Depression in eine Manie haben. Jedoch wird empfohlen, SSRI bzw. Bupropion bei einer Behandlung der bipolaren Depression den Vorzug gegenüber trizyklischen Antidepressiva bzw. Venlafaxin zu geben. Dieses wird in Übereinstimmung mit mehreren anderen Leitlinien formuliert [35, 51]. Die Leitlinie der WFSBP weist, wie eine aktuelle Übersichtsarbeit [50], auf das insgesamt eher geringe Switch-Risiko hin [30].

### Lithium und Antiepileptika

In der Behandlung der bipolaren Depression sind im Wesentlichen vier Substanzen aus diesem Spektrum hinsichtlich der Wirksamkeit im Rahmen einer bipolaren Depression zu bewerten.

**Lithium.** Lithium ist in der Behandlung manischer Episoden sowie in der Phasenprophylaxe aufgrund vieler Untersuchungen eine Grundsäule in der Behandlung bipolar affektiver Erkrankungen. In der deutschen S3-Leitlinie erhält es als einzige Substanz für die Phasenprophylaxe eine A-Empfehlung und ist für diese Indikation in Österreich auch als einziges Pharmakon zugelassen.

Die Datenlage für die Lithiummonotherapie bei einer bipolaren Depression ist hingegen schlechter. In der EMBOLDEN-I-Studie mit Bipolar-II-Patienten konnte für Lithium kein Unterschied zu Placebo festgestellt werden. Kritisch zu bewerten sind jedoch die niedrigen Lithiumserumspiegel. Auch in der bereits erwähnten Studie von Amsterdam und Kollegen war Lithium weniger wirksam als Venlafaxin [1]. Beim Vergleich mit Lamotrigin zeigten sich beide Substanzen ähnlich wirksam [42]. Insgesamt scheint die Wirksamkeit von Lithium bei der bipolaren Depression daher geringer ausgeprägt als in der Behandlung der Manie bzw. Phasenprophylaxe. Daher wird in der S3-Leitlinie von einer Lithiummonotherapie in der Behandlung der bipolaren Depression abgeraten. Ähnlich äußert sich die WFSBP-Leitlinie, die für Lithium nur in der Kombinationsbehandlung und unter Berücksichtigung der Erhaltungstherapie einen Stellenwert in der Behandlung der bipolaren Depression sieht [30].

Dennoch gibt es verschiedene Gesichtspunkte, die für eine Lithiumbehandlung sprechen:

- seine zentrale Stellung als Phasenprophylaktikum, was bereits bei der Akutbehandlung mitbedacht werden sollte,
- seine antimanische Wirkung und
- seine antisuizidale Wirkung [15].

Unter anderem aus diesen Gründen wird Lithium in anderen Leitlinien wie der CANMAT-Leitlinie sowie in der NICE-Guideline auch weiterhin für die Monotherapie der bipolaren Depression empfohlen [35, 51].

**Lamotrigin.** Lamotrigin ist zur Phasenprophylaxe depressiver Episoden im Rahmen einer bipolaren Erkrankung, nicht jedoch zur Akutbehandlung einer bipolaren Depression zugelassen. Eine kontrollierte, doppelblinde Studie ergab eine Wirksamkeit von Lamotrigin bei der Behandlung der akuten bipolaren Depression allerdings nur in sekundären Zielparametern [11]. Eine Metaanalyse von fünf kontrollierten

Studien (vier dieser Studien mit nicht signifikantem Ergebnis) zeigte eine zwar signifikante, aber nur schwach ausgeprägte Überlegenheit („number needed to treat“: 11) von Lamotrigin über Placebo in dieser Indikation [26]. Hinderlich für die akut antidepressive Behandlung ist neben der fehlenden Zulassung die Anforderung, Lamotrigin sehr langsam aufzudosieren.

Zusammenfassend wird in der deutschen S3-Leitlinie eine Kann-Empfehlung für Lamotrigin abgegeben [20]. Die WFSBP bewertet die vorliegenden Daten für Lamotrigin kritisch (u. a. wegen der negativen Studien), sieht aber aufgrund der positiven Metaanalyse, der Wirksamkeit bei besonders schwer depressiven Patienten sowie der klinischen Erfahrung eine Behandlungsempfehlung [30]. Auch die kanadische Leitlinie empfiehlt Lamotrigin für die Monotherapie der bipolaren Depression [51].

**Valproat.** Die antimanische Wirksamkeit von Valproinsäure ist mittlerweile gut durch Studien belegt [33]. Die phasenprophylaktische Wirkung von Valproinsäure konnte hingegen in der einzigen hierzu vorliegenden placebokontrollierten randomisiert-kontrollierten Studie (RCT, [8]) nicht nachgewiesen werden, weswegen es hierfür die Zulassung verlor und in der S3-Leitlinie nur eine „Kann-Empfehlung“ erhielt [27].

In vier RCTs wurde ein Effekt von Valproat gegenüber Placebo in der Akutbehandlung der bipolaren Depression gezeigt (u. a. [19, 28]). Der akut antidepressive Effekt bei der bipolaren Störung zeigte sich in zwei daraus resultierenden Metaanalysen jedoch nur als schwach ausgeprägt [6, 41]. Die S3-Leitlinie rät daher von einer Monotherapie mit Valproat bei der bipolaren Depression ab. In der kanadischen Leitlinie zur Behandlung der bipolaren Störung wird die Monotherapie mit Valproat hingegen als Therapieoption der zweiten Wahl weiterhin empfohlen [51]. Auch die WFSBP sieht einen Nutzen in der Behandlung mit Valproat bei der bipolaren Depression und stellt die Substanz in der Empfehlung gleich mit Olanzapin und Lamotrigin [30].

**Carbamazepin.** Für die Behandlung mit Carbamazepin gibt es neben einigen positiven unkontrollierten Untersuchungen eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) [55], in der Carbamazepin Placebo signifikant überlegen war. In der deutschen S3-Leitlinie wurde daher festgestellt, dass Carbamazepin für die Behandlung der bipolaren Depression einge-



setzt werden kann, Limitationen jedoch durch die Nebenwirkungen sowie das hohe Interaktionspotenzial bestehen. In der kanadischen Leitlinie wird Carbamazepin in der Monotherapie und in der Kombination als Medikament der 2. oder 3. Wahl empfohlen [51]. Die Leitlinie der WFSBP bewertet die Monotherapie mit Carbamazepin hingegen „als nicht überzeugend“ [30]. Bezüglich der kurz wirksamen und der retardierten Darreichungsform scheinen keine Unterschiede zu bestehen [21].

### Atypische Antipsychotika

In den letzten Jahren wurden zunehmend atypische Antipsychotika sowohl in der Behandlung manischer als auch depressiver Episoden bei bipolar affektiven Erkrankungen untersucht, jedoch teilweise mit unterschiedlichen Ergebnissen. In einer Metaanalyse über atypische Antipsychotika zur Behandlung der bipolaren Depression (fünf Studien mit Quetiapin, Aripiprazol oder Olanzapin) zeigte sich eine Überlegenheit der Substanzklasse gegenüber Placebo, jedoch bestanden starke Unterschiede zwischen den Substanzen (siehe nachstehend), sodass geschlussfolgert werden kann, dass der positive Effekt für die bipolare Depression nicht generell auf alle atypischen Antipsychotika übertragen werden kann [18], was angesichts der heterogenen pharmakologischen Eigenschaften auch nicht verwundert.

**Quetiapin.** Ein antidepressiver Effekt bei der bipolaren Depression ist am deutlichsten für die Behandlung mit Quetiapin nachgewiesen. In mittlerweile drei großen RCTs und weiteren explorativen Untersuchungen zeigte sich sowohl eine stärkere Abnahme der depressiven Symptomatik als auch höhere Remissionsraten im Vergleich zu Placebo [12, 44]. Daher wird übereinstimmend in den aktuellen Leitlinien eine klare Empfehlung für die Behandlung mit Quetiapin bei der Behandlung der bipolaren Depression ausgesprochen [20, 30, 51].

Fortsetzung auf Seite 30

## Besonderheiten in der Behandlung einer bipolaren Depression

Gefahr des Umschlagens in ein manisches Syndrom - neben dem Risiko eines spontanen Umschlagens kann auch durch eine antidepressive Therapie das Risiko für den Wechsel in eine manische Episode erhöht werden.

Gefahr der zyklischen Akzeleration durch antidepressive Behandlung: zunehmende Verkürzung der Zyklusdauer bis hin zum „rapid cycling“.

Gefahr eines Übergangs der depressiven Symptomatik in einen Mischzustand.

Komplexe pharmakologische Therapieentscheidungen, wie z. B. die Frage der Fortführung der antidepressiven Medikation nach Remission der depressiven Episode mit der Gefahr der Manieinduktion vs. der Gefahr eines depressiven Rezidivs.

Viele gängige Antidepressiva sind nur für unipolare Depressionen untersucht.

Komplexe Behandlungssituationen bei Patienten mit pharmakologischer Vorbehandlung (bipolar depressive Patienten sind häufig bereits medikamentös vorbehandelt, z. B. mit einem Phasenprophylaktikum).

Tabelle 1







Fortsetzung von Seite 29

**Olanzapin.** Weiterhin wurde Olanzapin in mittlerweile zwei RCTs für diese Indikation untersucht [45, 46]. In beiden Untersuchungen zeigten sich zwar geringe, aber statistisch signifikant stärkere antidepressive Effekte als unter Placebo, jedoch wurden vor allem Schlaf und Appetit als Symptome der Depression durch Olanzapin verbessert, was auch auf die Nebenwirkungen des Medikaments (Müdigkeit, Appetitsteigerung) zurückgeführt werden kann. Noch wirksamer allerdings war die in einem weiteren Studienarm untersuchte Kombination aus Olanzapin und Fluoxetin. Einschränkungen sind die fehlende Zulassung für diese Indikation und das Nebenwirkungsspektrum der Substanz (v. a. metabolische Risiken). Die S3-Leitlinie bewerte daher Olanzapin als mögliche Therapieoption, ähnlich wie in der WFSBP- und NICE-Guideline. Die kanadische Leitlinie CANMAT sieht hingegen für Olanzapin wegen der o.g. Aspekte nur eine

nachrangige Bedeutung [20, 30, 51].

**Aripiprazol.** Auch Aripiprazol wurde in zwei RCTs für die Behandlung der bipolaren Depression untersucht. Außer initialen Anzeichen einer Verbesserung in den ersten Behandlungswochen konnte in keiner der beiden Studien ein Unterschied zwischen Medikament und Placebo nach acht Wochen festgestellt werden [43]. Zusätzlich war die Rate von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Wirkungen doppelt so hoch im Vergleich zur Placebobehandlung.

**Ziprasidon.** Auch für ein weiteres atypisches Antipsychotikum, Ziprasidon, konnte in einer großen RCT kein zusätzlicher Effekt verglichen mit Placebo bei der Behandlung der bipolaren Depression nachgewiesen werden [38]. Sowohl für Aripiprazol als auch Ziprasidon wird daher in den Leitlinien übereinstimmend keine Empfehlung zur Behandlung der bipolaren Depression [20, 30, 51] abgegeben.

**Lurasidon.** Weitere Untersuchungen mit positiven Ergebnissen für die Behandlung der bipolaren Depressi-



on sind mittlerweile in Phase-III-Studien für das neue Antipsychotikum Lurasidon beschrieben. In zwei sechswöchigen RCTs zeigte sich Lurasidon sowohl in der Monotherapie [32] als auch in der Kombinationsbehandlung mit Lithium oder Valproinsäure [31] Placebo überlegen. Aufgrund der Datenlage wurde ein Zulassungsantrag bei der Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung der bipolaren Depression eingereicht; die Therapieempfehlungen könnten sich hier also schon relativ kurzfristig ändern. Diese aktuellen Daten führten bereits dazu, dass in der neuesten Leitlinie aus Kanada Lurasidon bereits für die mögliche Monotherapie sowie in Kombination

mit Lithium oder Valproinsäure empfohlen wird [51].

Eine Übersicht über die relevanten pharmakologischen Therapieoptionen gibt *Tabelle 2*.

#### Alternative medikamentöse Therapieoptionen

Neben den bisher genannten pharmakologischen Behandlungsverfahren gibt es weitere medikamentöse Behandlungsoptionen, jedoch bisher mit teilweise nur geringer Evidenz. Diese experimentellen Verfahren sollen an dieser Stelle ebenfalls kurz erwähnt werden.

Für den Dopaminagonisten Pramipexol, der hauptsächlich in der M.-Parkinson-Behandlung eine Rolle spielt, konnte in zwei kleineren RCTs ein Effekt in der Behandlung der bipolaren Depression festgestellt werden [29, 53]. In beiden Studien wurde Pramipexol als Kombination zur Behandlung mit Lithium oder Antiepileptika gegeben. Die durchschnittliche Dosierung betrug 1,7 mg/Tag. Ebenfalls konnte in einer kleinen randomisierten Studie

für Inositol (Dosierung 12 g/Tag) ein antidepressiver Effekt nachgewiesen werden [14]. Die Stimulanzien Modafinil (Dosierung 100-200 mg/Tag) und Armodafinil (150 mg/Tag) wurden ebenfalls jeweils in einer RCTs in der akuten bipolaren Depression als Kombination zu Lithium, Valproat oder Olanzapin gegenüber Placebo untersucht [13, 24]. In beiden Studien zeigte sich eine signifikante stärkere Reduktion depressiver Symptome gegenüber Placebo.

Ein ebenfalls neuer Ansatz ist die intravenöse Behandlung mit dem Narkotikum Ketamin. In einer RCT zeigte sich durch die einmalige i.v.-Gabe ein schneller sowie robuster antidepressiver Effekt gegenüber Placebo (Dosierung 0,5 mg/kg). Nebenwirkungen waren u. a. dissoziative Symptome [52], wie sie bei missbräuchlicher Verwendung von Ketamin als Droge gezielt gesucht werden. Das antiglutamaterge Riluzol sowie das antimuskarinerge Scopolamin konnten in offenen Untersuchungen auch positive antidepressive Effekte zeigen [25, 54]. Zuletzt zeigte eine offene unkontrollierte

### Relevante pharmakologische Behandlungsoptionen bei der bipolaren Depression

Substanz	Studienlage	Empfehlung Leitlinie	Weitere Hinweise
Quetiapin	3 große RCTs mit positivem Ergebnis gegenüber Placebo für 300 mg bzw. 600 mg/Tag in der Monotherapie.	Klare leitlinienübergreifende Behandlungsempfehlung.	Gleichzeitiger Schutz vor Switch in Manie. Wirksam bei Bipolar-I- und -II-Erkrankungen.
Lamotrigin	Einzelstudien überwiegend mit negativen Ergebnissen (4/5 RCTs), in Metaanalyse jedoch schwach ausgeprägter antidepressiver Effekt.	Insgesamt leitlinienübergreifende Behandlungsempfehlung mit Hinweis auf eher geringen antidepressiven Effekt und damit verbundenen Limitationen. Auf die Möglichkeit der Kombination mit Lithium wird mehrfach verwiesen.	Neben dem sehr schwachen akut antidepressiven Effekt insbesondere phasenprophylaktischer Effekt für depressive Episode. Limitation durch Geschwindigkeit der Aufdosierung und Nebenwirkungen (Hautreaktionen). Keine Zulassung zur Behandlung der akuten depressiven Episode.
Lithium	Insgesamt schlechte Datenlage für die Monotherapie mit Lithium (1 RCT ohne Unterschied zu Placebo, 1 RCT Lithium < Venlafaxin), jedoch teilweise methodische Defizite.	S3-Leitlinie sowie WFSBP raten von Monotherapie mit Lithium ab. NICE und CANMAT hingegen sehen im Gesamtbild weiterhin Indikation für Lithium bei der bipolaren Depression.	Langfristiger Vorteil der Behandlung mit Lithium (Phasenprophylaxe, anti-suizidaler Effekt, antimanische Wirkung) sollten berücksichtigt werden.
Valproat	4 positive RCTs gegenüber Placebo, jedoch auch einige Negativstudien; 2 Metaanalysen zeigten insgesamt nur schwachen antidepressiven Effekt.	S3-Leitlinie rät von Monotherapie ab. Kanadische Leitlinie (CANMAT) sieht Valproat als Medikament der 2. Wahl, ähnlich wie die WFSBP.	Gute antimanische Wirksamkeit bei nicht nachgewiesener phasenprophylaktischer Wirkung ist bei der langfristigen Behandlung zu beachten. Keine Zulassung zur Behandlung der akuten depressiven Episode.
Carbamazepin	1 positive RCT sowie mehrere unkontrollierte positive Studien; insgesamt jedoch schwache Datenlage.	S3-Leitlinie: Carbamazepin kann eingesetzt werden, WFSBP rät eher ab. CANMAT: Medikament der 2. und 3. Wahl in Monotherapie bzw. Kombination.	Limitationen durch Nebenwirkungen der Substanz sowie das hohe Interaktionspotenzial. Hinweise auf bessere Wirksamkeit in der Kombinationsbehandlung.
Olanzapin	Mittlerweile 2 RCTs mit positiven Ergebnissen gegenüber Placebo; insgesamt geringer antidepressiver Effekt.	S3-Leitlinie, NICE, WFSBP: Olanzapin kann eingesetzt werden, ähnliche Bedeutung wie Lamotrigin. CANMAT: Medikament der 3. Wahl, weil nur geringer antidepressiver Effekt und Nebenwirkungen.	Kombinationsbehandlung Olanzapin und Fluoxetin mit guten Ergebnissen für bipolare Depression (Zulassung in den USA). Nebenwirkungsprofil (Müdigkeit, Gewichtszunahme) ist zu beachten; hierdurch ist möglicherweise der antidepressive Effekt zu erklären.
Antidepressiva (übergreifend)	Zusammenfassend wenige positive RCTs (u. a. Fluoxetin, Imipramin, Venlafaxin) bei jedoch insgesamt schlechter Datenlage; fragliche Effektivität, Metaanalysen zeigen jedoch unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit.	S3-Leitlinie sieht keine Empfehlung für AD. CANMAT, NICE: SSRI und Bupropion können in Kombination mit Lithium, Valproat oder Olanzapin gegeben werden. WFSBP: nicht ausreichende Datenlage.	Insgesamt geringes Switch-Risiko (wohl höher bei TZA und Venlafaxin) bei jedoch wohl ebenfalls geringer Wirksamkeit. Wenn Gabe von AD jedoch zwingend in Kombination mit Medikament zur Manieprophylaxe. Auch besteht möglicherweise eine unterschiedliche Wirksamkeit zwischen den einzelnen AD-Klassen (MAO-Hemmer, TZA, Venlafaxin > SSRI, Bupropion), was berücksichtigt werden sollte.

AD Antidepressiva, MAO Monoaminoxidase, NICE National Institute for Health and Care Excellence, SSRI selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, RCT randomisiert-kontrollierte Studie, TZA trizyklische AD, WFSBP The World Federation of Societies of Biological Psychiatry. CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

Tabelle 2



Studie einen positiven Effekt für die Behandlung mit N-Acetylcystein [5].

Alle hier genannten Therapie- strategien sind jedoch lediglich bei Therapieversagen etablierter Maß- nahmen als experimentelle Behand- lungsversuche zu sehen und sind daher auch noch nicht in den Leitli- nien erfasst.

### Therapieempfehlungen

Im Regelfall wird bei einer leich- ten depressiven Episode im Rahmen einer bipolar affektiven Erkrankung von einer spezifischen pharmakolo- gischen antidepressiven Behandlung abgeraten, da das Nutzen-Risiko- Verhältnis ungünstig ist. Eine pha- senprophylaktische Medikation soll aber (falls indiziert) begonnen bzw. eine bereits bestehende optimiert werden. Die Therapieempfehlungen bei einer stärker ausgeprägten bipo- laren Depression sind abhängig von der Vorbehandlung. Es müssen drei verschiedenen Szenarien unter- schieden werden:

1. eine depressive Episode ohne Vor- behandlung (keine phasenprophy- laktische Behandlung),
2. eine depressive Episode während einer phasenprophylaktischen Be- handlung („Durchbruchsepisode“) und
3. eine therapieresistente depressive Episode.

Für die Behandlung der unbe- handelten bipolaren Depression wurde die wissenschaftliche Belegla- ge für die einzelnen Substanzen be- reits oben dargelegt. Zusammenfas- send besteht für Quetiapin die beste Datenlage. Alternativen sind Carba- mazepin, Lamotrigin sowie Olanza- pin, aber auch SSRI oder Bupropion. Ausstehende Daten werden zeigen, welchen Stellenwert Lurasidon hier einnehmen wird.

Falls eine Kombinationsbehand- lung notwendig ist, wird beispiels- weise in der deutschen S3-Leitlinie eine Behandlung aus Lithium und Lamotrigin vorgeschlagen. Eine an- dere Behandlungsoption ist die



Kombination mit einem Antidepressivum [4].

Bei der „Durchbruchsepisode“ (d. h. bei bestehender Phasenpro- phylaxe) sollten zuerst die Serum- spiegel der phasenprophylaktischen Medikation geprüft werden, um ggf. eine Aufdosierung durchzuführen. Weiterhin ist bei bestehender Lithi- umtherapie eine zusätzliche Lamo- trigingabe in Erwägung zu ziehen. Die Wirksamkeit von Antidepressiva bei der bipolaren Depression ist, wie dargelegt, umstritten, kann jedoch als Therapieoption bei bestehender Phasenprophylaxe erwogen werden. Falls unter den genannten Therapie-

empfehlungen keine Verbesserung der Symptomatik erzielt wird (The- rapieresistenz), sollten auch kom- plexe Kombinationstherapien und auch Strategien, die möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für das Umschlagen in eine Manie assoziiert sind, in Erwägung gezogen werden, wie beispielsweise trizyklische Anti- depressiva und Venlafaxin. Auch MAO-Hemmer und die Elektro- krampftherapie sind in der Behand- lung der bipolaren Depression eine effektive Therapieoption [9]. ■

*Dr. Stephan Köhler ist an der Klinik für Psychiatrie und Psychothe- rapie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte tätig.*  
*Prof. DDr. Dipl.-Biol. Michael Bauer ist Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der T echnischen Universität Dresden.*  
*Prof. Dr. Tom Bschor ist Chefarzt der Abteilung für Psychiatrie, Schlosspark-Klinik, Berlin.*

*Ärztlicher Fortbildungsanbieter:*  
*Prof. DDr. Peter Fischer,*  
*Sozialmedizinisches Zentrum Ost -*  
*Donauspital, Psychiatrische Abteilung*

### Lecture Board:

- *Prof. Dr. Armand Hausmann,*  
*Univ.-Klinik LKH Innsbruck*
- *PD. Dr. Andreas Erfurth, Sozialme-*  
*medizinisches Zentrum Baumgartner*  
*Höhe Wien*

### Fragebogen im Web

Den Fortbildungsartikel als Down- load (inkl. Literatur) und den dazugehörigen DFP-Fragebogen finden Sie unter

[www.springermedizin.at/fortbildung](http://www.springermedizin.at/fortbildung)

oder direkt mithilfe dieses QR-Codes:



## Literatur

1. Amsterdam JD, Shults J (2008) Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 28:171–181
2. Angst J, Cui L, Swendsen J et al (2010) Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 167:1194–1201
3. Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR et al (2010) Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry* 18:143–157
4. Bauer M, Ritter P, Grunze H et al (2012) Treatment options for acute depression in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 14(Suppl 2):37–50
5. Berk M, Dean O, Cotton SM et al (2011) The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: an open label trial. *J Affect Disord* 135:389–394
6. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN (2010) Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 124:228–234
7. Bottlender R, Rudolf D, Strauss A et al (2001) Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 63:79–83
8. Bowden CL, Calabrese JR, McEroy 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
9. Bschor T (2008) Therapieresistente bipolare Depressionen. In: Bschor T (Hrsg) *Behandlungsmanual therapieresistente Depression*. Kohlhammer, Stuttgart, S 165–182
10. Bschor T, Angst J, Azorin JM et al (2012) Are bipolar disorders underdiagnosed in patients with depressive episodes? Results of the multicenter BRIDGE screening study in Germany. *J Affect Disord* 142:45–52
11. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS et al (1999) A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 60:79–88
12. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W et al (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 162:1351–1360
13. Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM et al (2010) Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry* 71:1363–1370
14. Chengappa KN, Levine J, Gershon S et al (2000) Inositol as an add-on treatment for bipolar depression. *Bipolar Disord* 2:47–55
15. Cipriani A, Pretty H, Hawton K et al (2005) 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

16. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E et al (1989) A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 4:313–322
17. Colom F, Vieta E, Daban C et al (2006) Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 93:13–17
18. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F et al (2010) Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 13:5–14
19. Davis LL, Bartolucci A, Petty F (2005) Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 85:259–266
20. DGBS, DGPPN (2012) S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 2012
21. El-Mallakh RS, Salem MR, Chopra A et al (2010) A blinded, randomized comparison of immediate-release and extended-release carbamazepine capsules in manic and depressed bipolar subjects. *Ann Clin Psychiatry* 22:3–8
22. Forty L, Smith D, Jones L et al (2008) Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry* 192:388–389
23. Frye MA (2011) Clinical practice. Bipolar disorder – a focus on depression. *N Engl J Med* 364:51–59
24. Frye MA, Grunze H, Suppes T et al (2007) A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 164:1242–1249
25. Furey ML, Drevets WC (2006) Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 63:1121–1129
26. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM (2009) Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 194:4–9
27. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J et al (2010) Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 375:385–395
28. Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF et al (2007) Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 68:1840–1844
29. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ (2004) Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 161:564–566
30. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al (2010) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 11:81–109
31. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R (2012) Lurasidone adjunctive to lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: results of a 6-week, double-blind, placebo-controlled. American Psychiatric Association, Philadelphia, Abstract NR3-72



32. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R (2012) Lurasidone monotherapy for the treatment of bipolar I depression: results of a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. American Psychiatric Association, Philadelphia
33. Macritchie K, Geddes JR, Scott J et al (2003) Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* CD004052
34. Mcelroy SL, Weisler RH, Chang W et al (2010) A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 71:163–174
35. NCCMH (2006) Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists, Leicester and London
36. Novick DM, Swartz HA, Frank E (2010) Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord* 12:1–9
37. Perlis RH, Dennehy EB, Miklowitz DJ et al (2009) Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord* 11:391–400
38. Sachs GS, Ice KS, Chappell PB et al (2011) Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 72:1413–1422
39. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR et al (2007) Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 356:1711–1722
40. Sidor MM, Macqueen GM (2011) Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 72:156–167
41. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM et al (2010) Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 122:1–9
42. Suppes T, Marangell LB, Bernstein IH et al (2008) A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. *J Affect Disord* 111:334–343
43. Thase ME, Jonas A, Khan A et al (2008) Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 28:13–20
44. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH et al (2006) Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 26:600–609
45. Tohen M, Mcdonnell DP, Case M et al (2012) Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *Br J Psychiatry* 201:376–382
46. Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al (2003) Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60:1079–1088
47. Tondo L, Baldessarini RJ, Vazquez G et al (2013) Clinical responses to antidepressants among 1036 acutely depressed patients with bipolar or unipolar major affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 127:355–364
48. Tondo L, Vazquez G, Baldessarini RJ (2010) Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand* 121:404–414

49. Vazquez G, Tondo L, Baldessarini RJ (2011) Comparison of antidepressant responses in patients with bipolar vs. unipolar depression: a meta-analytic review. *Pharmacopsychiatry* 44:21–26
50. Vazquez GH, Tondo L, Undurraga J et al (2013) Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 16:1673–1685
51. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al (2013) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 15:1–44
52. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L et al (2012) Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 71:939–946
53. Zarate CA Jr, Payne JL, Singh J et al (2004) Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 56:54–60
54. Zarate CA Jr, Quiroz JA, Singh JB et al (2005) An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry* 57:430–432
55. Zhang ZJ, Kang WH, Tan QR et al (2007) Adjunctive herbal medicine with carbamazepine for bipolar disorders: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 41:360–369
56. Viktorin A, et al (2014) The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry*;171(10):1067-73