



DGBS e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V.  
(manisch-depressive Erkrankungen)



# S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen

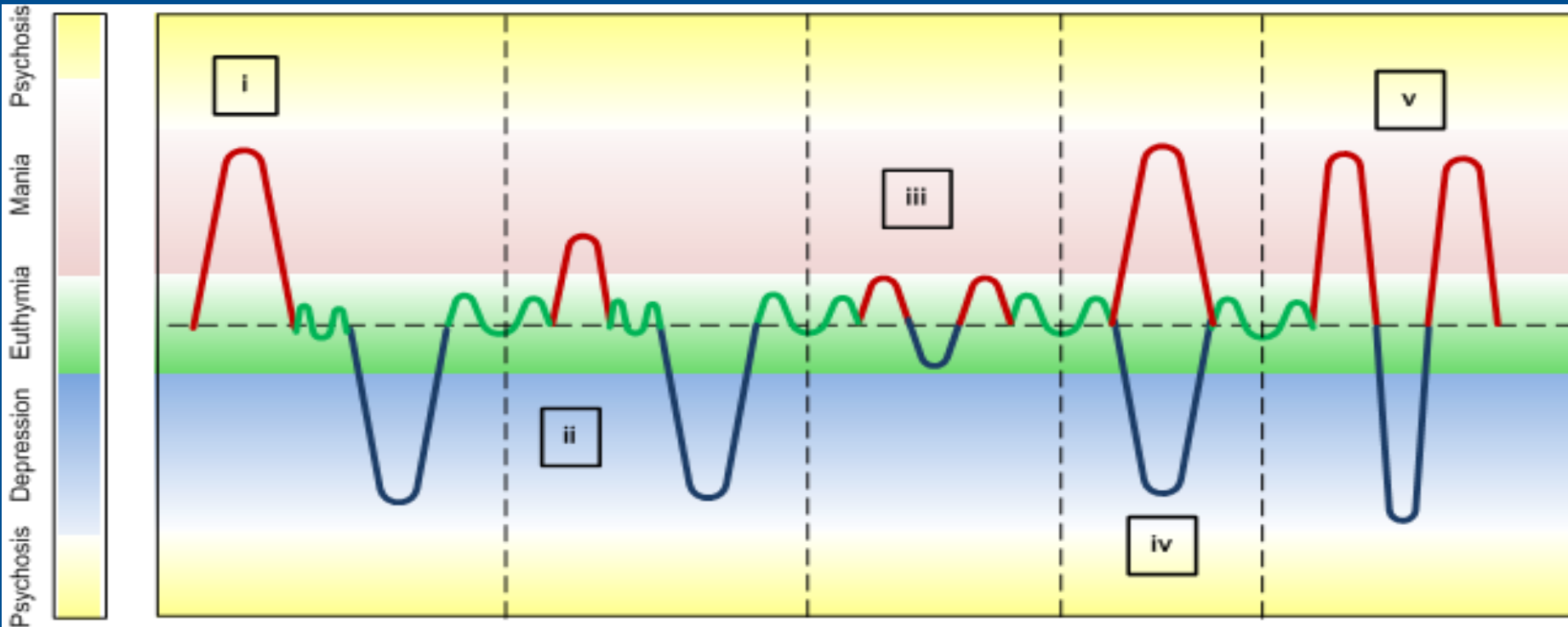
Projektleitung: Prof. Dr. Dr. Michael Bauer

Projektkoordination: Prof. Dr. Andrea Pfennig

Begleitet von Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

# Verlaufsmuster Bipolarer Störungen: Variabel und multidimensional

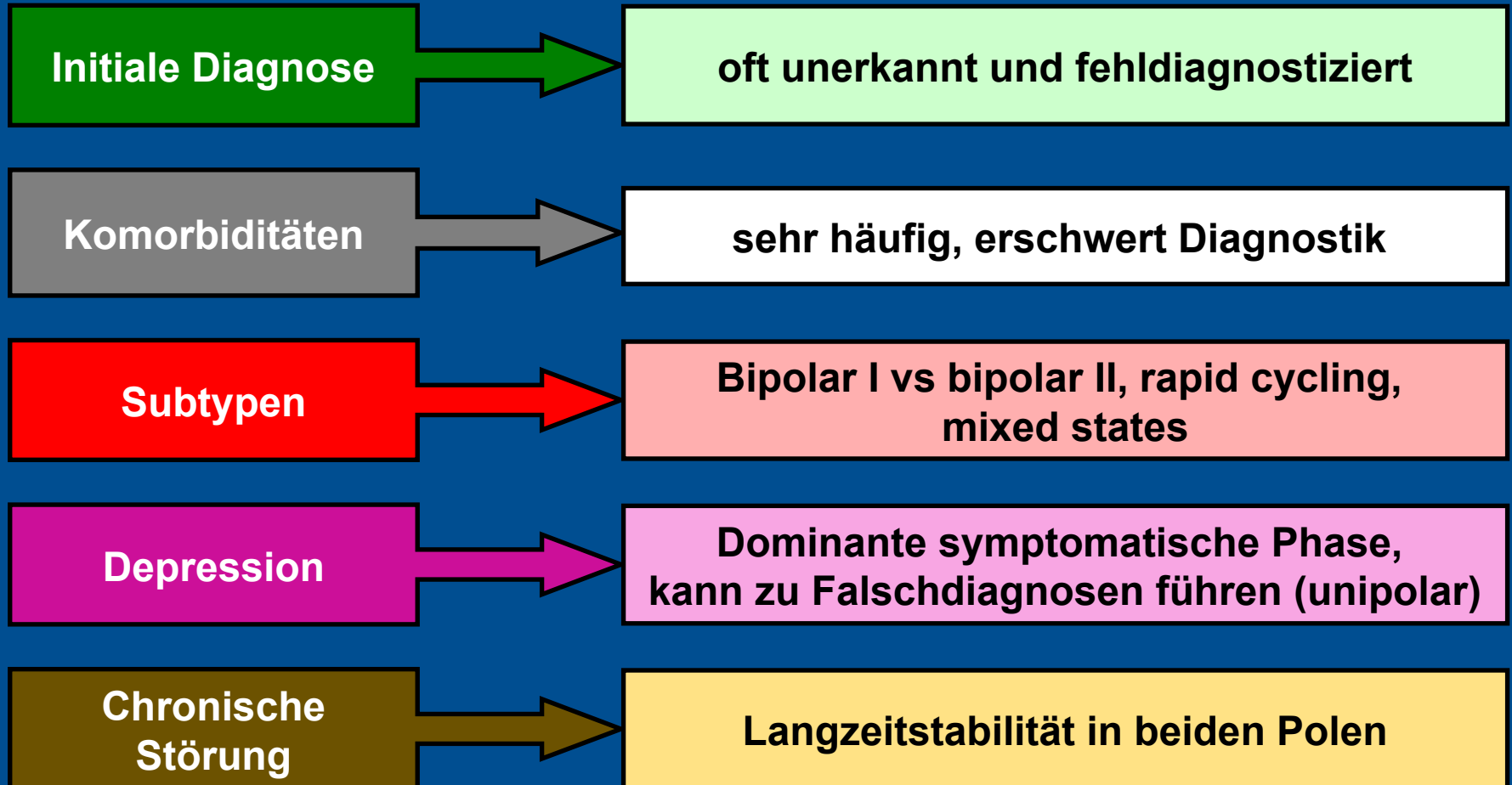
Malhi et al. Acta Psychiatrica Scandinavica 2009;119:27-46;  
Malhi et al. Bipol Disorders 2012;14(2):1-21



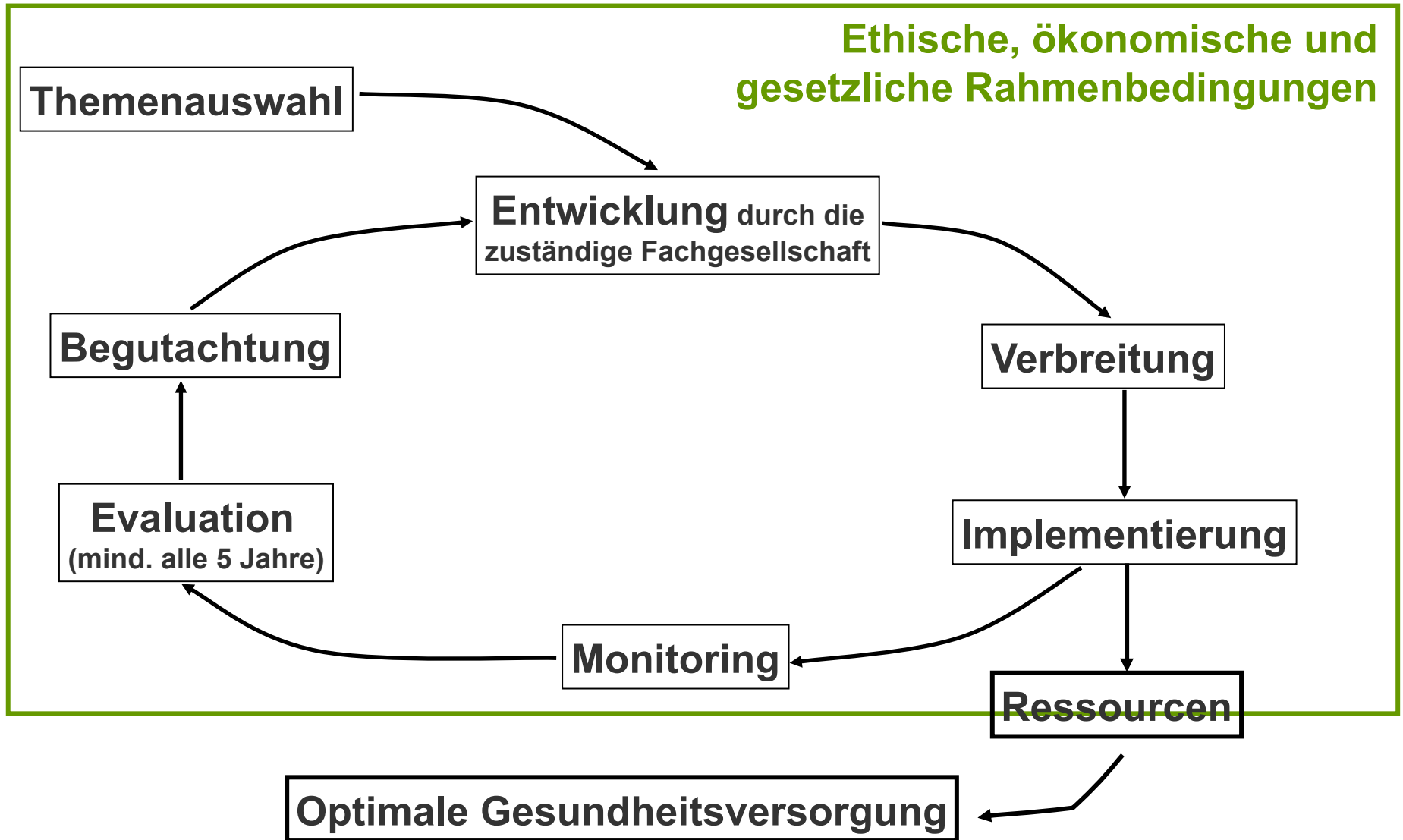
The core patterns of bipolar disorder

i = Bipolar I disorder; ii = Bipolar II disorder; iii =  
Subsyndromal bipolar symptoms; iv = Mixed states; v  
= Rapid cycling; Red = hypo/mania; Blue = depression;  
Green = euthymia

# Therapeutische Herausforderungen



# Prozess der Erstellung und Nutzung von Leitlinien



# Was ist eine Leitlinie?

---



- Hilfe zur Entscheidungsfindung
- Orientierungshilfe
- Entscheidungs- und Handlungskorridore
- Abweichung in bestimmten Situationen möglich und sogar gefordert

# Was ist sie **NICHT**?

---



- Kein Kochbuch!
- Keine Richtlinie!
- Kein Missbrauch im Rahmen von  
Leistungsverweigerung bzw.  
Rationierung!

# Anforderungen

---

- Weitgehend objektive, klare, unbeeinflusste Methodik
  - Evidence-Basierung
  - Beteiligung aller Betroffenen - Konsensfindung
  - Angemessen (Nutzen vs. Schaden)
  - Aktuell
  - Kurz, übersichtlich
  - Praxisnah, umsetzbar im Alltag
  - Empfehlungen für spezielle Situationen
  - Regional
-

# Leitlinien-Entwicklungsstufen

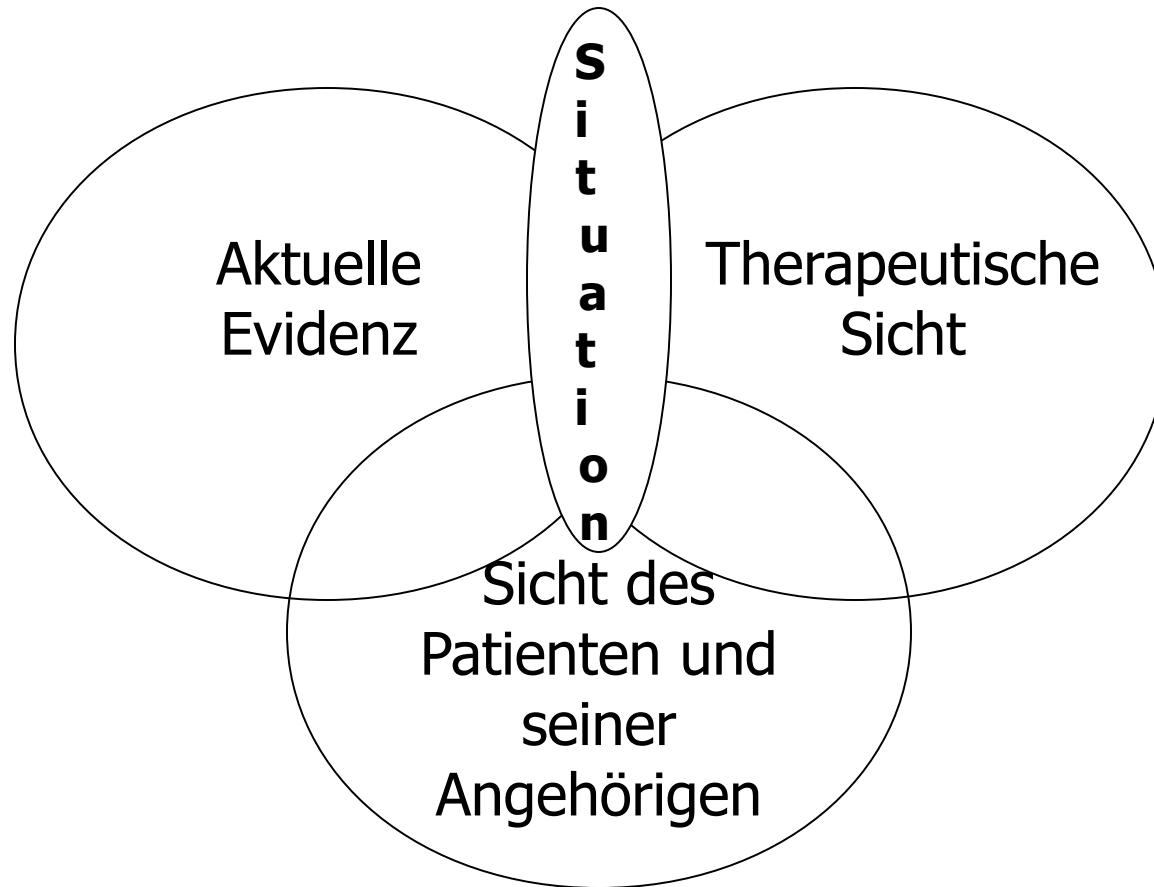


	Für Anwendergruppe repräsentative Entwicklergruppe	Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur	Strukturierte Konsensfindung mittels formaler Techniken
<b>S3: Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung</b> (Logik, Evidenz- und Konsensbasierung, Entscheidungsanalyse, Outcome-Analyse)	ja	ja	ja
<b>S2: S2e Evidenzbasiert oder S2k Konsensbasierung</b> (beide durch formale Verfahren)	nein	ja	nein
	ja	nein	ja
<b>S1: Expertengruppe</b>	nein	nein	nein

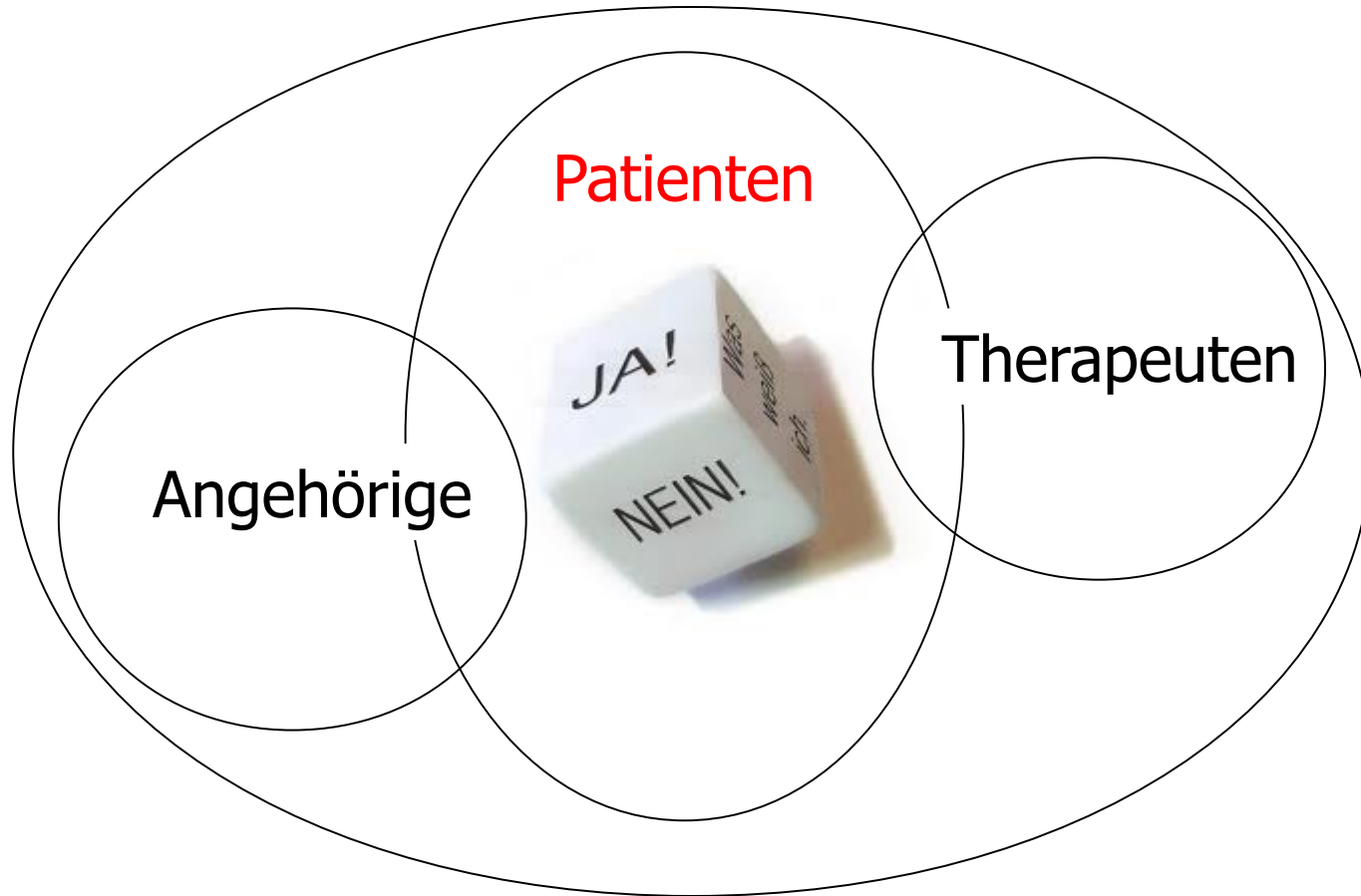


# Evidenzbasierte Medizin

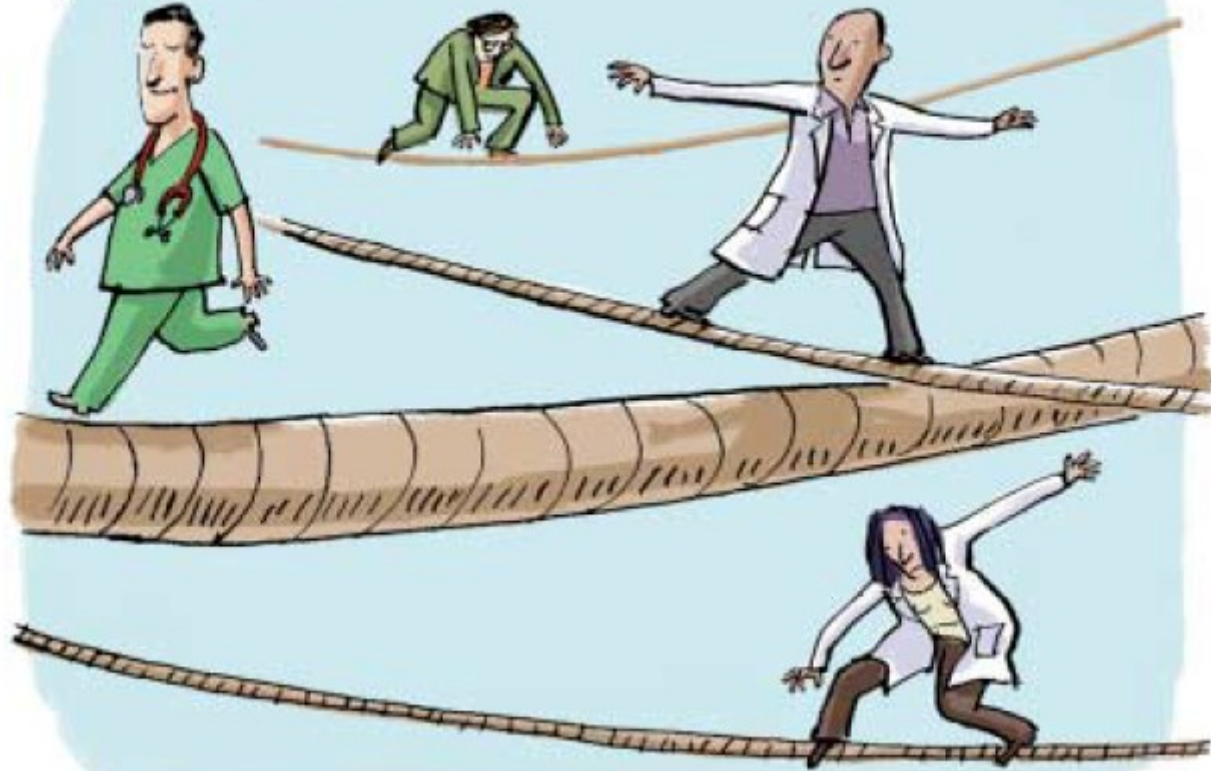
---



# Dialog



Wissett



# Am Prozess beteiligte Gruppen



Projektgruppe

AG Dialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe

AG Diagnostik

AG Pharmakotherapie

AG Psychotherapie

AG Nicht-medikamentöse somatische  
Therapieverfahren

AG Versorgung und Versorgungssystem

Steuergruppe

Konsensuskonferenz

Reviewgruppe und Expertenpanel

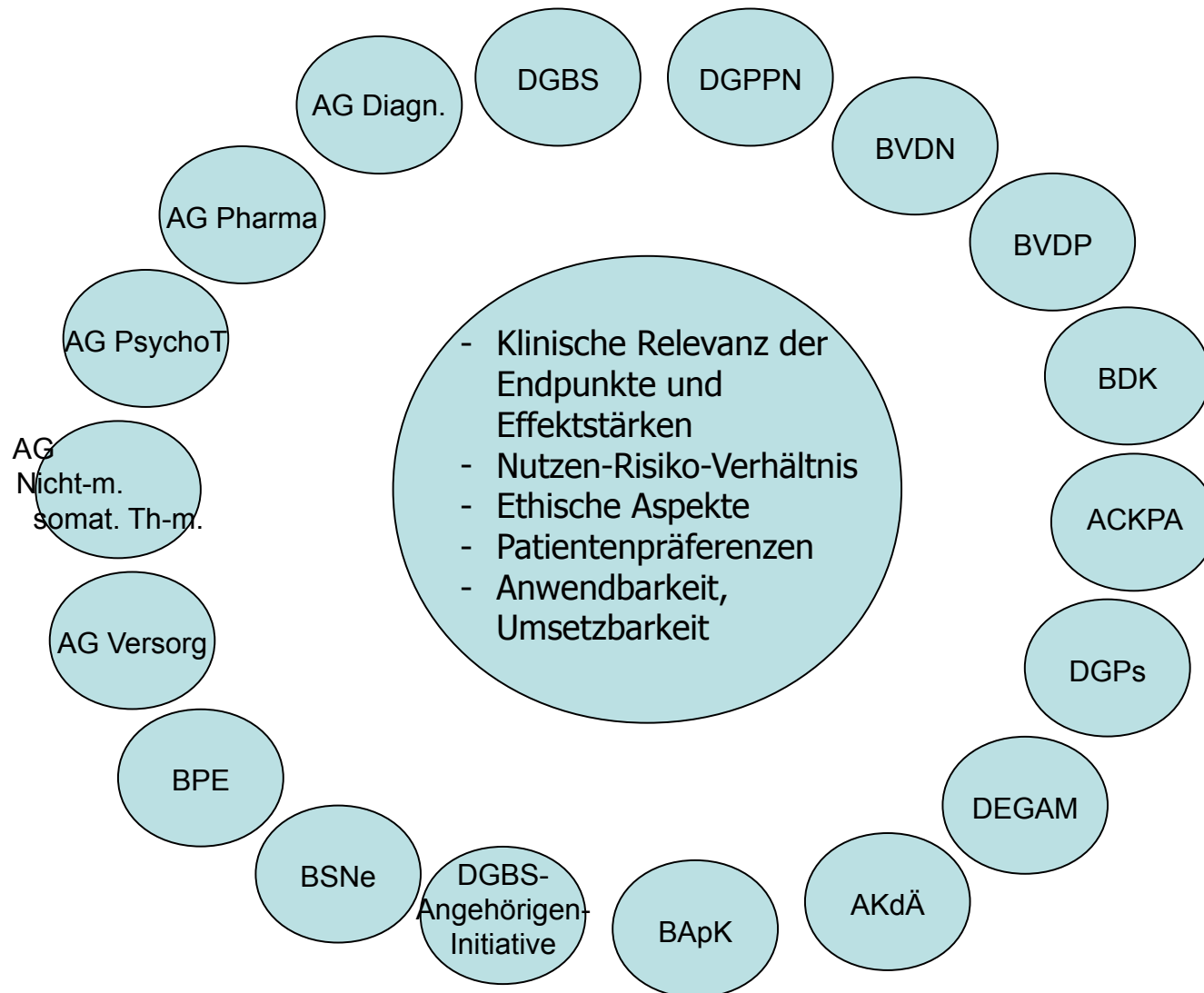
# Zusammenstellung der AGs

---



- Experten-Panel
- Niedergelassene Kollegen
- Kollegen aus Versorgungseinrichtungen
- Kollegen aus universitären Einrichtungen
- Patientenvertreter
- Angehörigenvertreter
- Weitere

# Konsensuskonferenz

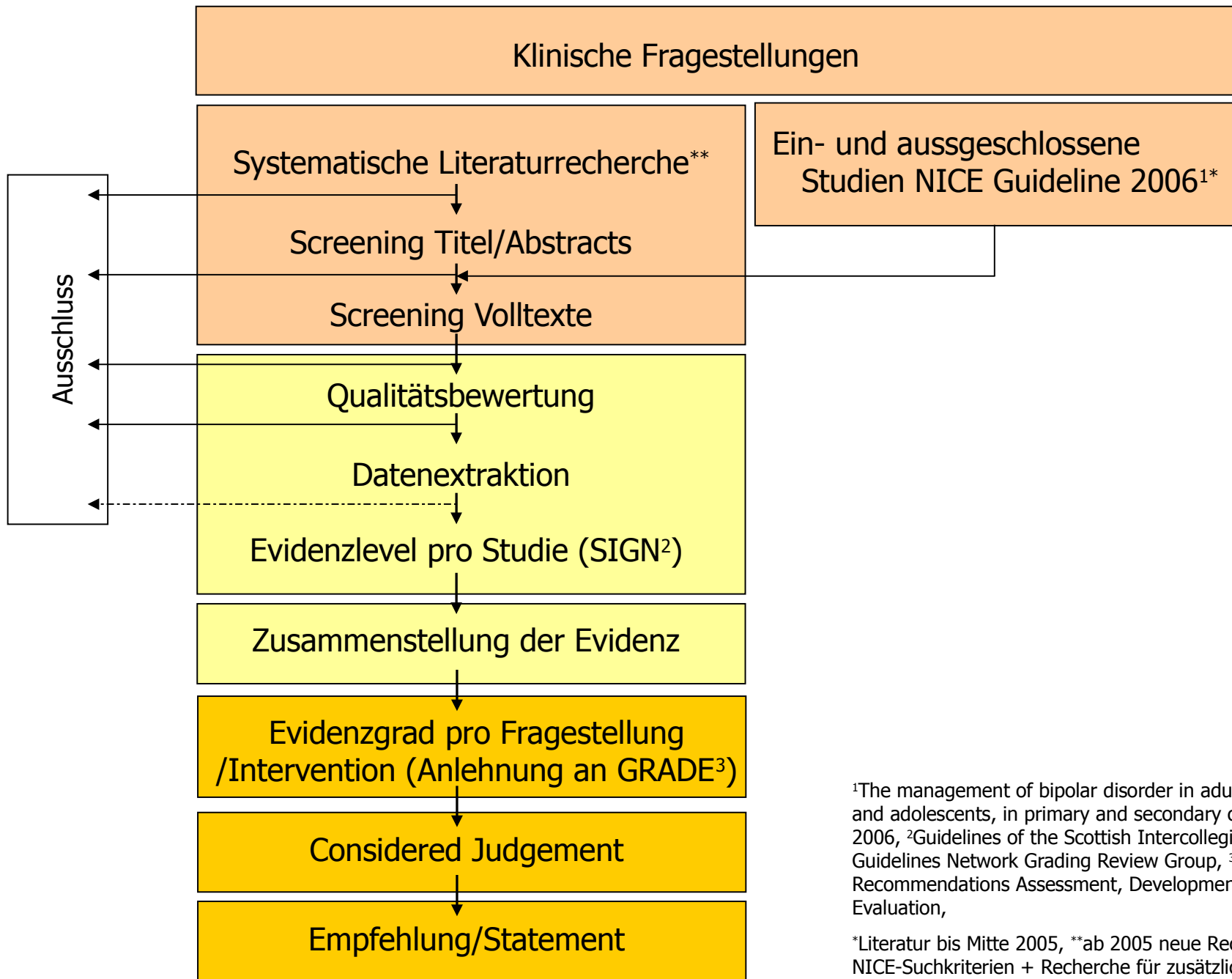


# Konsensuskonferenz

---



- 1) AG Pharmakologische Therapie
- 2) AG Psychotherapie
- 3) AG Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren
- 4) AG Diagnostik
- 5) AG Versorgung
- 6) DGBS (Dt. Gesellschaft für Bipolare Störungen)
- 7) DGPPN
- 8) BVDN (Bundesverband deutscher Nervenärzte)
- 9) BVDP (Bundesverband deutscher Psychiater)
- 10) DGPs (Deutsche Gesellschaft für Psychologie)
- 11) BDK (Bundesdirektorenkonferenz)
- 12) DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin)
- 13) ACKPA (Arbeitskreis der Chefärztinnen und Chefarzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie an Allgemeinkrankenhäusern in Deutschland)
- 14) AKdÄ (Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft)
- 15) BPE (Bundesverband Psychiatrie-Erfahrener e.V.)
- 16) DGBS-Betroffenen-Selbsthilfe
- 17) DGBS Angehörigeninitiative
- 18) BAoK (Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker)



<sup>1</sup>The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care, NICE 2006, <sup>2</sup>Guidelines of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group, <sup>3</sup>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation,

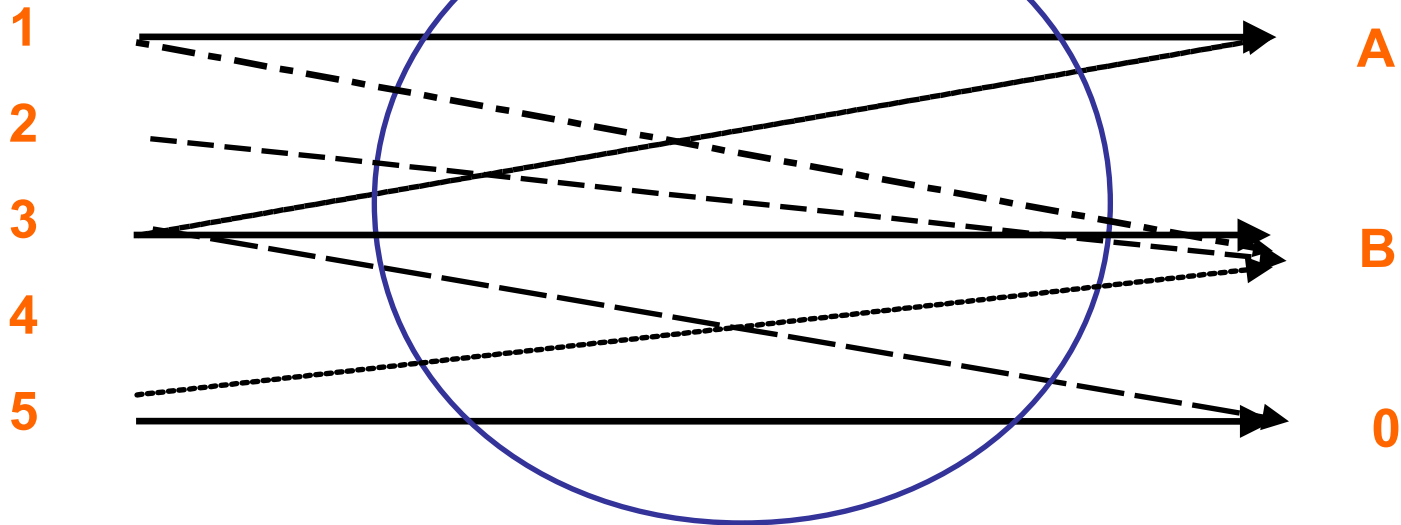
\*Literatur bis Mitte 2005, \*\*ab 2005 neue Recherche mit NICE-Suchkriterien + Recherche für zusätzliche Fragestellungen



# Modifizierung der Empfehlungsgrade im Konsens

Evidenzgrad

Empfehlungsgrad

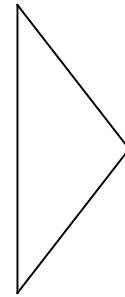
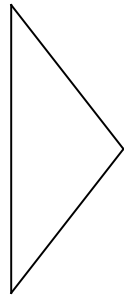


- Ethische Aspekte
- Patientenpräferenzen
- Klinische Relevanz: integriertes Outcome-Modell
- Konsistenz und Effektstärke der Studien
- Abwägung von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen
- Anwendbarkeit

# Von der Evidenz zur Empfehlung

## Evidenzgrad

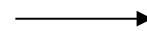
hoch  
moderat  
gering



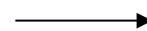
## Empfehlungsgrad

A	Starke Empfehlung	„soll“
B	Empfehlung	„sollte“
0	Empfehlung offen	„kann“

Wenn Evidenz nicht zu erwarten ist, jedoch klinischer Konsens besteht



KKP	Klinischer Konsens	„klinischer Konsens: soll, sollte, kann“
-----	--------------------	--



Statement

Wenn Aussage getroffen werden sollte, und z. B. keine adäquate Evidenz gefunden wurde

# Leitlinie



Vorwort

Inhaltsverzeichnis

- 1 Einleitung und Methodik
- 2 Epidemiologie, Ätiopathogenese, Prognose und Prävention
- 3 Dialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe
- 4 Klassifikation und Diagnostik inklusive Früherkennung
- 5 Therapie
- 6 Spezifische Situation: Suizidalität
- 7 Versorgung und Versorgungssystem
- 8 Gesundheitsökonomie
- 9 Konzept für Verbreitung und Einführung der Leitlinie, Qualitätsmanagement, Gültigkeitsdauer und Überarbeitung

Conflict of Interest Statements

Anhänge

Literatur

# Ergebnisse - Leitgedanken

---



- Dialog
- Wissensvermittlung
- Selbsthilfe
- Risikopersonen, Screening
- Therapieplanung
- Versorgungsstrukturen

# Diagnostik - Wesentliches

---



- Validierte Instrumente zur Eigen- und Fremdbeurteilung von Manie und Depression verstärkt nutzen
- Validierte Screeninginstrumente auf Bipolare Störungen im Lebenszeitverlauf verstärkt nutzen (Diagnose durch FA)
- Differenzialdiagnostik
- Häufige komorbide psychiatrische und somatische Erkrankungen beachten
- Stimmungstagebuch und psychosoziales Funktionsvermögen im Verlauf
- Somatische und laborchemische Diagnostik vor und während Pharmakotherapie

# Therapie - Überblick



<b>5</b>	<b>Therapie</b> .....	<b>78</b>
5.1	Grundsätzliches zur Behandlung und Behandlungsoptionen .....	78
5.1.1	Allgemeine Aspekte.....	78
5.1.2	Behandlungsoptionen.....	81
5.2	Phasenspezifische Behandlung der akuten Manie/Hypomanie.....	101
5.2.1	Pharmakotherapie.....	101
5.2.2	Psychotherapie.....	160
5.2.3	Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren .....	166
5.2.3	Unterstützende Therapieverfahren.....	171
5.2.4	Übersicht über die Evidenzlage und die konsentierten Empfehlungsgrade zur phasenspezifischen Behandlung der Manie .....	172
5.2.5	Algorithmus .....	174
5.3	Phasenspezifische Behandlung der akuten Depression.....	175
5.3.1	Pharmakotherapie.....	175
5.3.2	Psychotherapie.....	209
5.3.3	Nicht-medikamentöse somatische Verfahren.....	213
5.3.4	Unterstützende Therapieverfahren.....	226
5.3.5	Übersicht über die Evidenzlage und die konsentierten Empfehlungsgrade zur phasenspezifischen Behandlung der akuten bipolaren Depression.....	228
5.3.6	Algorithmus .....	229
5.4	Phasenprophylaxe.....	230
5.4.1	Allgemeiner Hintergrund für alle Therapieoptionen .....	230
5.4.2	Pharmakotherapie.....	232
5.4.3	Psychotherapie.....	267
5.4.4	Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren .....	289
5.4.5	Unterstützende Therapieverfahren.....	292
5.4.6	Übersicht über die Evidenzlage und die konsentierten Empfehlungsgrade zur Phasenprophylaxe .....	295
5.4.7	Algorithmus .....	297
5.5	Behandlung spezifischer Patientengruppen bzw. in speziellen Situationen.....	298
5.5.1	Einleitung.....	298
5.5.2	Kinderwunsch/Schwangerschaft/Stillzeit.....	298
5.5.3	Altersspezifische Besonderheiten .....	310
5.5.4	Komorbidität.....	316
5.5.5	Therapieresistenz einschließlich Rapid Cycling.....	324
5.5.6	Weitere Patientengruppen und Situationen .....	331

# Therapie - Grundsätzliches

---



Übergeordnetes Ziel:

Aufrechterhaltung eines möglichst hohen psychosozialen Funktionsniveaus des Patienten, was wiederum in erheblichem Maße seine gesundheitsbezogene Lebensqualität bestimmt

# Therapie - Grundsätzliches



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

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



# Therapie - Grundsätzliches



Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p data-bbox="278 508 803 546"><b>Therapie-Grundsätzliches<sup>3</sup></b></p> <p data-bbox="278 555 1360 949">Eine intensive, wiederholte Aufklärung des Patienten und mit Einverständnis des Patienten auch seiner Angehörigen über angeratene Pharmakotherapiemöglichkeiten soll erfolgen, auch um die Zusammenarbeit von Patient und Arzt zu verbessern. Wichtige Inhalte dieser Aufklärungsgespräche sind: Erläuterung der Ziele und Inhalte einer Akuttherapie und ggf. einer Phasenprophylaxe, Erörterung von Bedenken gegenüber den Medikamenten, Erläuterung biologischer Wirkmechanismen, Hinweis auf Wirklatenzen, Information über Wechselwirkungen und Nebenwirkungen, Erläuterung der angestrebten Behandlungsdauer bereits zu Beginn der Therapie. Bei medikamentöser Phasenprophylaxe sollte auch eine Aufklärung zu Langzeitnebenwirkungen erfolgen.</p>	<p data-bbox="1445 696 1586 753"><b>KKP</b></p>

# Therapie - Grundsätzliches



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

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

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

# Therapie - Grundsätzliches



Statement	Empfehlungsgrad
<b>Therapie-Grundsätzliches8</b> Effiziente Psychotherapie bei Bipolaren Störungen umfasst zumindest: <ul style="list-style-type: none"><li>• Psychoedukation</li><li>• Selbstbeobachtung von Stimmungsveränderungen, Ereignissen, Verhalten und Denken</li><li>• Reflexion von Erwartungen und Maßstäben</li><li>• Förderung von Kompetenzen zum Selbstmanagement von Stimmungsschwankungen und Frühwarnzeichen</li><li>• Normalisierung und Stabilisierung von Schlaf-Wach- und sozialem Lebensrhythmus</li><li>• Stressmanagement</li><li>• Aktivitätenmanagement</li><li>• Steigerung der Selbstwirksamkeitsüberzeugung</li><li>• Einbezug der Angehörigen</li><li>• Vorbereitung auf Krisen und Notfälle (Rückfälle).</li></ul>	<b>Statement</b>
<b>Therapie-Grundsätzliches9</b> Die Dauer und Frequenz psychotherapeutischer Behandlungen Bipolarer Störungen muss sich am aktuellen Zustand und den Bedürfnissen der Betroffenen sowie den Zielen der Behandlung orientieren.	<b>Statement</b>

### 5.2.1.2 Stimmungsstabilisierer

#### 5.2.1.2.1 Carbamazepin

##### Eingeschlossene Studien:

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



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

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

### Ergebnisse:

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

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

Carbamazepin war in den Studien insgesamt ganz gut verträglich. Im Vergleich zu Placebo traten unter Carbamazepin häufiger unerwünschte Wirkungen als unter Placebo auf (Zhang et al. 2007, Weisler et al. 2004, Weisler et al. 2005). So kam es häufiger zu Schwindel, Ausschlag, Kopfschmerzen, Müdigkeit/Schlaftrigkeit, Übelkeit und Obstipation (Zhang et al. 2007, Weisler et al. 2004, Weisler et al. 2005) Die Studienabbruchrate aufgrund der unerwünschten Wirkungen war im Trend höher unter Carbamazepin (Weisler et al. 2004). Die beobachteten Laborveränderungen unter Carbamazepin wurden als nicht klinisch relevant eingestuft.

Im Vergleich mit Haloperidol trat unter Carbamazepin keine EPMS auf. Sonst war das Profil der unerwünschten Wirkungen (bis auf das Auftreten von Übelkeit einzig unter Carbamazepin) vergleichbar (Brown et al. 1989).

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

#### Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:

Die Studie von Zhang et al. 2007 gegen Placebo war nicht herstellerfinanziert (sondern durch das Stanley Medical Research Institute). Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte fehlt.

Die Studien von Weisler et al. 2004 und Weisler et al. 2005 wurden vom Hersteller des Carbamazepin-Präparats (Shire) finanziell unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte ist vorhanden.

Die Studie gegen Haloperidol (Brown et al. 1989) wurde vom Hersteller des Carbamazepin-Präparats (Ciba-Geigy) finanziell und koordinativ unterstützt. Eine Stellungnahme zu potentiellen Interessenkonflikte fehlt.

### Zusammenfassung:

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

### Bewertung in Anlehnung an GRADE:

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



**Bemerkungen zum Konsensusprozess:**

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



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

**5.2.1.2.2 Lamotrigin**

**Eingeschlossene Studien:**

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

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

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

**Ergebnisse:**

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

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

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

**Studienfinanzierung und potentielle Interessenkonflikte:**

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

## 5.2.4 Übersicht über die Evidenzlage und die konsentierten Empfehlungsgrade zur phasenspezifischen Behandlung der Manie

Therapie	Plac*	SIGN	GRADE	Empf-grad	Referenzen
<b>Pharmakotherapie</b>					
<b>Monotherapie</b>					
<b>Stimmungsstabilisierer</b>					
Lithium	ja	2x 1+ 8x 1-	moderat	B	Bowden et al. 2005, Keck et al. 2009, Ichim et al. 2000, Berk et al. 1999, Revicki et al. 2005, Bowden et al. 2008, Niufan et al. 2008, Li et al. 2008, Walton et al. 1996, Bowden et al. 2010
Carbamazepin	ja	1x 1+ 3x 1-	moderat	B	Zhang et al. 2007, Weisler et al. 2004, Weisler et al. 2005, Brown et al. 1989
Valproat	ja	1x 1++ 3x 1+ 8x 1-	moderat	B	Bowden et al. 2006, Pope 1991, Tohen et al. 2008b, Tohen et al. 2002a, Tohen et al. 2003b, Suppes et al. 2005, Zajecka et al. 2002, Bowden et al. 2009, Revicki et al. 2005, Kakkar et al. 2009, McElroy et al. 1996, McElroy et al. 2010a, Hirschfeld et al. 2010, Bowden et al. 2010
Oxcarbazepin	nein	1x 1-	gering	State-ment	Kakkar et al. 2009
Lamotrigin	nein	1x 1+	gering	State-ment	Ichim et al. 2000
<b>Atypische Neuroleptika</b>					
Aripiprazol	ja	6x 1-	moderat	B	Keck, Jr. et al. 2003a, Sachs et al. 2006, Keck et al. 2009, (Young et al. 40-49), Vieta et al. 2005, Zimbroff et al. 2007
Olanzapin	ja	1x 1++ 3x 1+ 7x 1-	hoch	B	Tohen et al. 2000, Tohen et al. 1999, Sanger et al. 2003, Tohen et al. 2008b, Tohen et al. 2002a, Tohen et al. 2003b, Suppes et al. 2005, Berk et al. 1999, Zajecka et al. 2002, Niufan et al. 2008, Perlis et al. 2006, Tohen et al. 2003a, Shi et al. 2002, Meehan et al. 2001, McIntyre et al. 2009, McIntyre et al. 2010
Quetiapin	ja	1x 1++ 1x 1+ 3x 1-	moderat	B	McIntyre et al. 2005, Bowden et al. 2005, Li et al. 2008, McElroy et al. 2010, Vieta et al. 2010
Risperidon	ja	4x 1-	moderat	B	Hirschfeld et al. 2004, Khanna et al. 2005, Gopal et al. 2005, Smulevich et al. 2005, Perlis et al. 2006
Ziprasidon	ja	1x 1+ 2x 1-	moderat	B	Vieta et al. 2010b (Epub 2008), Keck, Jr. et al. 2003b, Potkin et al. 2005
Asenapin	ja	2x 1-	moderat	0	McIntyre et al. 2009, McIntyre et al. 2010
Clozapin	-	-	-	-	-
Paliperidon	ja	1x 1++ 1x 1+	moderat	0	Berwaerts et al. 2010, Vieta et al. 2010
Zotepin	-	-	-	-	-
<b>Weitere</b>					
Haloperidol	ja	1x 1+ 6x 1-	moderat	B	Vieta et al. 2010b (Epub 2008), McIntyre et al. 2005, Smulevich et al. 2005, Young et al. 2009, Tohen et al. 2003a, Shi et al. 2002, Vieta et al. 2005, Brown et al. 1989, McElroy et al. 1996
<b>Kombinationstherapie</b>					
<b>Stimmungsstabilisierer und atypisches Neuroleptikum</b>					
Aripiprazol	Ja	1x 1-	gering	0	Vieta et al. 2008
Olanzapin	Ja	3x 1-	moderat	B	Tohen et al. 2008a, Tohen et al. 2002b, Baker et al. 2004, Namjoshi et al. 2004, Maina et al. 2007
Quetiapin	Ja	2x 1-	gering	0	Sachs et al. 2004, Yatham et al. 2007
Risperidon	Ja	4x 1-	moderat	B	Barekattain et al. 2005, Bahk et al. 2005, Sachs et al. 2002, Yatham et al. 2003
Amisulprid	Nein	1x 1-	Gering	State-ment	Thomas and Vieta 2008

<b>Zwei Stimmungsstabilisierer</b>					
Lithium anderer Stimmungsstab.	nein	4x 1-	gering	State-ment	Barekattain et al. 2005, Small et al. 1995, Maina et al. 2007, Juruena et al. 2009
<b>Stimmungsstabilisierer mit weiteren Psychopharmaka</b>					
Lithium	Ja	2x 1-	gering	0	Akhondzadeh et al. 2006, Machado-Vieira et al. 2008
Valproat	nein	1x 1-	gering	0	Kröger et al. 2008
Levetiracetam	nein	1x 1-	gering	0	Kröger et al. 2008
Lithium/ Valproat	ja	1x 1++	moderat	B	Chengappa et al. 2006
Topiramate	ja	1x 1-	gering	0	Pande et al. 2000,
Lithium/ Valproat Gabapentin	ja	1x 1-	gering	0	Pande et al. 2000,
Carbamazepin Free and Easy Wanderer Plus	Ja	1x 1+	-	-	Zhang et al. 2007
<b>Zusatzbehandlung</b>					
Benzodiazepine	Ja	1x 1+ 2x 2-	-	0	Meehan et al. 2001, Bradwejn et al. 1990, Clark et al. 1997
<b>Psychotherapie</b>					
Bei ggw. Manie	n. a.	1x 1-	gering	State-ment	Miller et al. 2004,
Bei (Hypo-)manie nach Episode oder im Verlauf					
Psychoedukation	-	1x 1-	gering	0	van Gent et al. 1988
Kognitive Verhaltens-therapie	-	2x 1-	gering		Lam et al. 2003; Lam et al. 2005; Scott et al. 2001
Familienfokussierte Therapie	-	1x 1-	gering		Miklowitz et al. 2000; Miklowitz et al. 2003
<b>Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren</b>					
EKT	nein	2x 1- 1x 2-	gering	0	Hiremani et al. 2008; Barekattain et al. 2008; Mohan et al. 2009
rTMS	Ja	1x1- 2x 2-	gering	State-ment	Praharaj et al. 2009; Grisaru et al. 1998; Kapsan et al. 2003
VNS	-	-	-	State-ment	-
Lichttherapie	-	-	-	State-ment	-
Wachtherapie	-	-	-	KKP	-
<b>Unterstützende Therapieverfahren</b>					
Ergo-, Kunst-, Musik- und Tanztherapie					
...Ergotherapie	Ja	1x2-	gering	-	(Reuster, 2006)
Bewegungstherapie	-	-	-	-	-

\*Placebo-kontrollierte Studien vorhanden?

Im Folgenden ist ein Algorithmus abgebildet, der die Empfehlungen zur phasenspezifischen Behandlung der Manie zusammenfasst.

### Algorithmus 3: Phasenspezifische Therapie der Manie

#### Phasenspezifische Therapie der Manie

Die Schattierung entspricht dem Empfehlungsgrad (Legende rechts unten). Die Wirkstoffe sind innerhalb einer Empfehlungsgrad-Stufe alphabetisch geordnet.

Schutzmaßnahmen (für Patienten und ggf. für andere Personen)

Beratung, Aufklärung, Einwilligung des Patienten/gesetzl. Vertreters bzgl. Behandlung (gut: zusätzlich Einbezug Angehörige)

Monotherapie		ASE, PAL	+ Benzos <sup>4</sup>	+ Psycho- therapie <sup>5</sup>
ARI, CBZ <sup>1</sup> , DVP <sup>3</sup> , HAL <sup>2</sup> , Li, OLZ, QUE, RIS, ZIP				
↓ Nicht ausreichendes Ansprechen				
Kombinationstherapie		DVP <sup>3</sup> + ARI, DVP <sup>3</sup> + QUE, Li + ARI, Li + QUE, HAL <sup>2</sup> + Allop, Li + Allop		
DVP <sup>3</sup> + OLZ, DVP <sup>3</sup> + RIS, Li + OLZ, Li + RIS				

Weiterhin nicht ausreichendes oder fehlendes Ansprechen

Aufklärung, Einwilligung des Patienten/gesetzl. Vertreters bzgl. EKT (gut: zusätzlich Einbezug Angehörige)

zusätzlich EKT

<sup>1</sup>Beachte hohes Interaktionsrisiko, <sup>2</sup>im Rahmen einer Notfallsituation oder zur Kurzzeittherapie, <sup>3</sup>Vorsicht: gilt nicht für Frauen im gebärfähigen Alter, <sup>4</sup>zeitlich eng begrenzt, <sup>5</sup>Kontakt halten, bei leichteren Phasen verhaltensnahe Maßnahmen  
Allop: Allopurinol, ASE: Asenapin, ARI: Aripiprazol, Benzos: Benzodiazepin, CBZ: Carbamazepin, EKT: Elektrokonvulsionstherapie, HAL: Haloperidol, Li: Lithium, OLZ: Olanzapin, PAL: Paliperidon, QUE: Quetiapin, RIS: Risperidon, DVP: Valproat, ZIP: Ziprasidon

■ B ■ 0 ■ KKP

Empfehlungsgrade: B, 0, KKP (Klinischer Konsenspunkt)



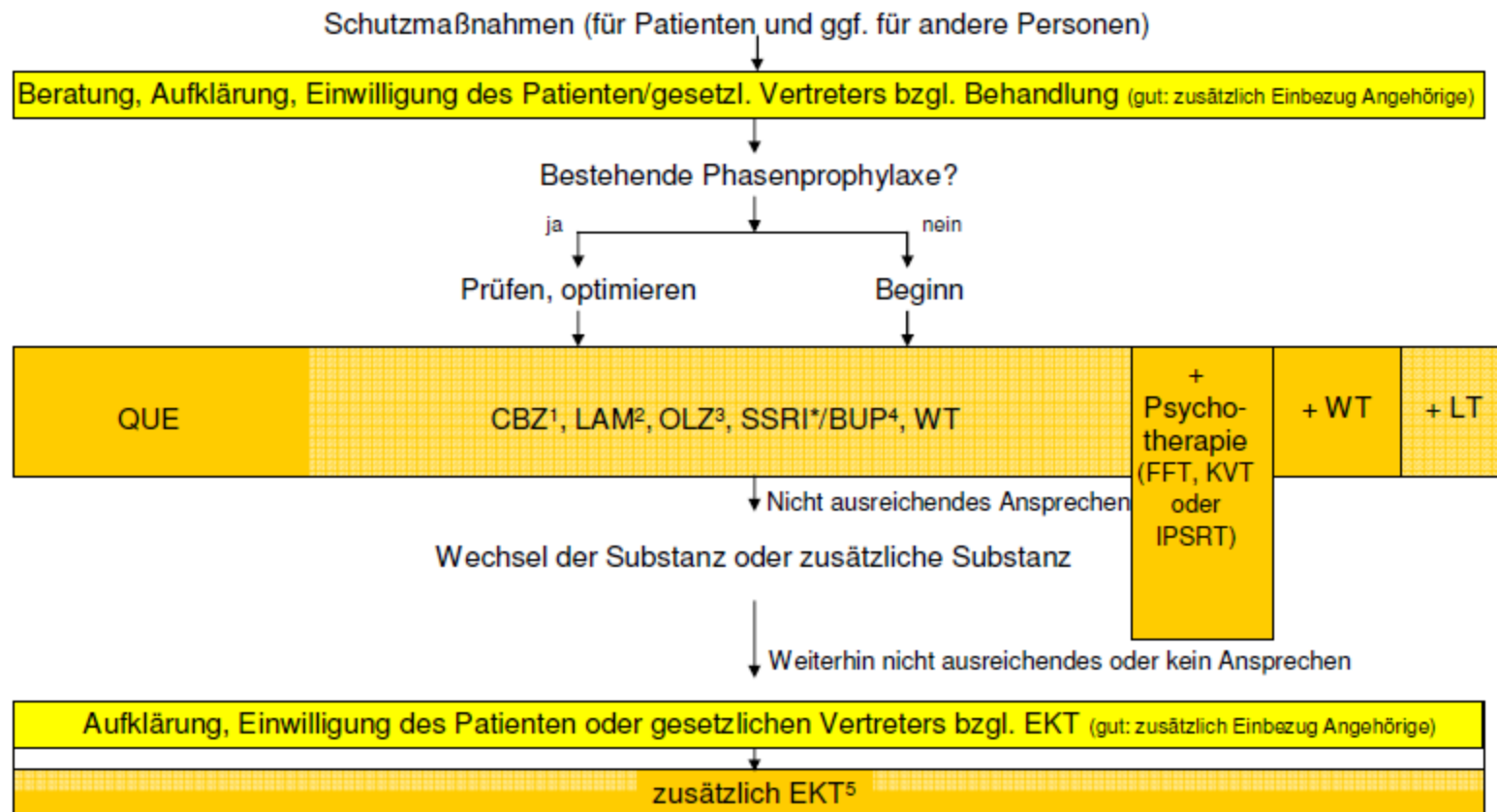
### 5.3.6 Algorithmus

Im Folgenden ist ein Algorithmus abgebildet, der die Empfehlungen zur phasenspezifischen Behandlung der Depression zusammenfasst.

#### Algorithmus 4: Phasenspezifische Therapie der Depression

### Phasenspezifische Therapie der bipolaren Depression

Die Schattierung entspricht dem Empfehlungsgrad (Legende rechts unten). Die Wirkstoffe sind innerhalb einer Empfehlungsgrad-Stufe alphabetisch geordnet.



<sup>1</sup>Beachte hohes Interaktionsrisiko, <sup>2</sup>Beachte Erfordernis langsame Aufdosierung, <sup>3</sup>Evidenz für Überlegenheit der Kombination mit Fluoxetin ist spärlich, <sup>4</sup>nicht zur alleinigen Phasenprophylaxe geeignet, <sup>5</sup>Grad B in lebensbedrohlichen Situationen, \*Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin

BUP: Bupropion, CBZ: Carbamazepin, EKT: Elektrokonvulsionstherapie, FFT: familienfokussierte Therapie, IPSRT: interpersonelle und soziale Rhythmustherapie, KVT: kognitive Verhaltenstherapie, LAM: Lamotrigin, LT: Lichttherapie, OLZ: Olanzapin, QUE: Quetiapin, SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, WT: Wachttherapie

■ B ■ 0 ■ KKP

Empfehlungsgrade: B, 0, KKP (Klinischer Konsenspunkt)

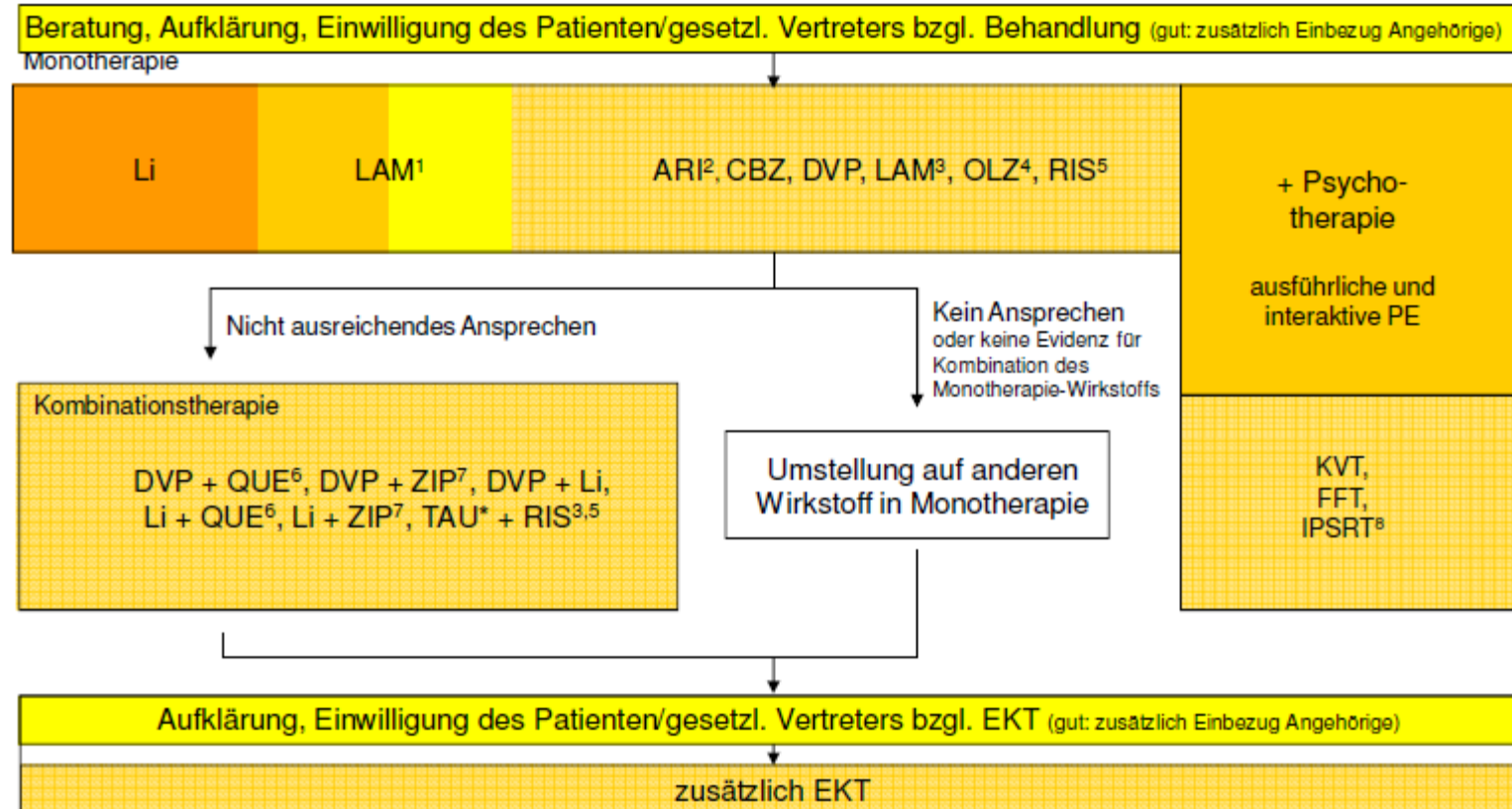
## 5.4.7 Algorithmus

Im Folgenden ist ein Algorithmus abgebildet, der die Empfehlungen zur Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen zusammenfasst.

### Algorithmus 5: Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen

#### Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen

Die Schattierung entspricht dem Empfehlungsgrad (Legende rechts unten). Die Wirkstoffe sind innerhalb einer Empfehlungsgrad-Stufe alphabetisch geordnet.



<sup>1</sup>gegen depr. E. bei Ansprechen in Akutphase, KKP für Einsatz gegen depressive Episoden auch ohne Ansprechen in Akutphase,  
<sup>2</sup>gegen manische Episoden bei Ansprechen in Manie, <sup>3</sup>bei Rapid Cycling, <sup>4</sup>bei Ansprechen in Manie, <sup>5</sup>Depotpräparat, bei  
 Ansprechen in Akutphase, <sup>6</sup>bei Ansprechen auf diese Kombination in Akutbehandlung, <sup>7</sup>bei Ansprechen auf ZIP in Manie, <sup>8</sup>bei  
 Beginn in akuter Phase und längerfristiger Planung, \*Behandlung wie üblich: jede Monotherapie und Kombination von  
 Antidepressiva, Stimmungsstabilisierern und Anxiolytika erlaubt  
 ARI: Aripiprazol, CBZ: Carbamazepin, DVP: Valproat, EKT: Elektrokonvulsionstherapie, FFT: familienfokussierte Therapie, IPSRT:  
 interpersonelle und soziale Rhythmustherapie, KVT: kognitive Verhaltenstherapie, LAM: Lamotrigin, Li: Lithium, OLZ: Olanzapin, PE:  
 Psychoedukation, QUE: Quetiapin, RIS: Risperidon, ZIP: Ziprasidon

A
  B
  0
  KKP  
 Empfehlungsgrade: A, B, 0, KKP (Klinischer Konsenspunkt)

# Suizidalität



Empfehlung	Empfehlungsgrad
<b>Suizidalität5*</b> Bei einem suizidalen Patienten soll die Auswahl der Pharmaka auch hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses (Pharmaka mit Letalität in hoher Dosis, Agitationssteigerung in der Frühphase) abgewogen werden. Im ambulanten Bereich sollen nur kleine Packungsgrößen verordnet werden.	<b>KKP</b>

\*geänderte Empfehlung mit wörtlicher Übernahme einzelner Elemente einer Empfehlung aus der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009)

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<b>Suizidalität6*</b> In der Rezidivprophylaxe bei suizidgefährdeten bipolaren Patienten soll zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) eine Medikation mit Lithium in Betracht gezogen werden.	<b>A</b>

\*geänderte Empfehlung mit wörtlicher Übernahme einzelner Elemente einer Empfehlung aus der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009)

# Suizidalität



Empfehlung	Empfehlungsgrad
<b>Suizidalität7</b> <u>Abratend:</u> Nach der vorhandenen Datenlage kann Valproat in der Rezidivprophylaxe bei suizidgefährdeten bipolaren Patienten zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) <u>nicht</u> empfohlen werden.	<b>0</b>

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<b>Suizidalität8</b> <u>Abratend:</u> Nach der vorhandenen Datenlage kann Lamotrigin in der Rezidivprophylaxe bei suizidgefährdeten bipolaren Patienten zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) <u>nicht</u> empfohlen werden.	<b>0</b>

Statement	Empfehlungsgrad
<b>Suizidalität9</b> Aufgrund der spärlichen Datenlage kann <u>keine</u> Empfehlung für oder gegen Carbamazepin in der Rezidivprophylaxe bei suizidgefährdeten bipolaren Patienten zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) formuliert werden.	<b>Statement</b>

# Suizidalität



Empfehlung	Empfehlungsgrad
<b>Suizidalität10*</b> Abratend: Zur akuten Behandlung des Zielsyndroms Suizidalität sollten Antidepressiva nicht eingesetzt werden.	<b>B</b>

\*geänderte Empfehlung mit wörtlicher Übernahme einzelner Elemente einer Empfehlung aus der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009)

Statement	Empfehlungsgrad
<b>Suizidalität11</b> Es gibt <u>keine</u> Hinweise, dass Neuroleptika eine suizidalitätsreduzierende Wirkung haben.	<b>Statement</b>

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<b>Suizidalität12*</b> Eine ergänzende Akutbehandlung (möglichst nicht länger als 14 Tage) mit einem Benzodiazepin kann bei suizidgefährdeten Patienten in Betracht gezogen werden.	<b>0</b>

\*geänderte Empfehlung mit wörtlicher Übernahme einzelner Elemente einer Empfehlung aus der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009)

# Suizidalität



Empfehlung	Empfehlungsgrad
<b>Suizidalität13</b> Bei suizidgefährdeten Patienten soll eine Psychotherapie in Betracht gezogen werden, die zunächst auf die Suizidalität fokussiert. Das kurzfristige Ziel besteht dabei in intensiver Kontaktgestaltung und aktiver unmittelbarer Unterstützung und Entlastung bis zum Abklingen der Krise. Bei suizidgefährdeten Patienten kann eine tragfähige therapeutische Beziehung per se suizidpräventiv wirken.	<b>KKP</b>

Statement	Empfehlungsgrad
<b>Suizidalität14*</b> Trotz fehlender Evidenz im Rahmen von großen kontrollierten Studien stellt die EKT auf Grund klinischer Erfahrung bei akuter Suizidalität im Rahmen bipolarer Depressionen eine therapeutische Option dar.	<b>Statement</b>

\*Zwei stimmberechtigte Mitglieder der Konsensuskonferenz konnten sich dem Konsens für das Statement nicht anschließen (Veto).

# Versorgung und Versorgungssystem

---



Evidenzbasierte Studien weisen darauf hin, dass durch eine Verbesserung der Versorgung die individuelle Krankheitslast von Menschen mit bipolar affektiven Störungen gemindert werden kann.

Dafür ist notwendig,

- dass psychiatrische Institutsambulanz und sozialpsychiatrisch orientierte Praxen verbindlich und aufsuchend im Sinne des „assertive community treatment“ (ACT) arbeiten sollten –  
evtl. bis hin zum „home-treatment“,
- dass flächendeckend störungsspezifische Psychoedukations- und Selbsthilfegruppen angeboten werden wie auch störungsspezifische Psychotherapie,
- dass lebensweltorientierte Arbeitsangebote im Sinne des „supported employment“ vorhanden sein sollten,
- dass Betroffene und Angehörige im Sinne des Dialogs als Partner in wesentliche Organisations- und Behandlungsprozesse eingebunden sind

# Problembereiche

---



Potentielle Verzerrungen durch:

- Inadäquate Berichterstattung über Studien\*
- Unzureichende Erfassung und Berichterstattung zu Schadenspotentialen
- Unpublizierte Daten
- Fehlende Sponsoreninteressen in bestimmten Themenbereichen
- Conflict of Interest der Entwickler
- Verzerrende Einflüsse in Gruppendiskussion



# Geplante Versionen S3-LL Bipolar

---



- Langversion – online ([www.leitlinie-bipolar.de](http://www.leitlinie-bipolar.de) oder [www.dgbs.de](http://www.dgbs.de))
- Langversion – Buchversion (voraussichtlich Anfang 2013)
- Kurzversion – schnelle Übersicht (Jahresende 2012)
- Englische Version der Kurzversion für internationale Journale (2013)
- Version für Patienten und Angehörige (2013)

# Implementierungsstrategien

---



Sie entscheiden, ob die LL erfolgreich sein wird

- Veröffentlichung (Mai 2012)
- Vorträge, Symposien
- Strukturierte Fortbildung durch am Entwicklungsprozess beteiligte Kollegen
- Online-Lernmodul
- Einbindung der Inhalte in Aus-, Fort- und Weiterbildung



DGBS e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V.  
(manisch-depressive Erkrankungen)



## Die deutsche S3-Leitlinie Bipolarer Störungen im internationalen Vergleich

# Leitlinien Bipolare Störungen

---



- Warum brauchen wir eine deutsche Leitlinie wo es doch viele gute internationale Leitlinien gibt ?
- Worin unterscheidet sich die deutsche Leitlinie?

# Leitlinien International



- **American Psychiatric Association (APA):**  
Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder<sup>1</sup>
- **Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT):**  
Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder<sup>2,3</sup>
- **British Association for Psychopharmacology (BAP):**  
Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder<sup>4</sup>
- **World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)**  
WFSBP Treatment Guidelines on Bipolar Disorders<sup>5,6,7</sup>
- **NICE Guideline**  
The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care<sup>8</sup>

# Warum eine deutsche S3-Leitlinie Bipolare Störungen ?

---



- Erste deutschsprachige Evidenz- und Konsensus-basierte Leitlinie überhaupt in der Geschichte der Erkrankung
- Verfügbarkeit von Behandlungen und Behandlungseinrichtungen unterschiedlich in den Ländern
- Zulassungen von Medikamenten sehr unterschiedlich

# Besonderheiten der deutschen S3- Leitlinie Bipolare Störungen

---



- S3-Niveau: Konsensus-basiert - alle wesentlich an der Behandlung Bipolar Erkrankter Fachgruppierungen beteiligt mit Stimmberechtigung in der Konsensuskonferenz
- Ausführliches Kapitel zur Diagnostik einschließlich der Früherkennung von Vorphasen (Prodrom) der Erkrankung
- Kapitel Dialog, Wissensvermittlung und Selbsthilfe einzigartig
- Herausragende Bedeutung von Lithium zur Phasenprophylaxe (einzige A Empfehlung unter Stimmungsstabilisierern) und zur Suizidprophylaxe (A Empfehlung)

Sind Sie weiterhin neugierig?

Dann nutzen Sie die Leitlinie...

