

Ein prospektiver Vier-Jahres Follow-Up von 300 Bipolar I and II Patienten unter naturalistischen Bedingungen

oder

was geschieht mit bipolare Patienten ohne Betreuung in einem wissenschaftlichen oder pharmastudien Setting nach der Entlassung aus dem Spital?

14. DGBS, Würzburg 19.9.2014

Christian Simhandl

Bipolar Zentrum Wiener Neustadt, Ö



ÖGBE



Österreich	8 mio
Wien	2 mio
NÖ	1,5 mio
Bezirk NK	200.000

SPICS - Secure Platform for Integrating Clinical Studies



Benutzer: Dr. Muster
Rolle: Musterrolle
Zentrum: Musterzentrum

Patient suchen | Patient neu | Admin | Anfrage

Neuer Patient

Übersicht	Untersuchung	Medikation	Stationärer Aufenthalt	Stammdaten	Kontakte	Labor	Spiegel	Cgi
Familienname: *	<input type="text"/>	Strasse: *	<input type="text"/>					
Vorname: *	<input type="text"/>	PLZ: *	<input type="text"/>					
Geschlecht: *	männlich <input type="button" value="v"/>	Ort: *	<input type="text"/>					
Geburtsdatum: *	23 April 2007 <input type="button" value="..."/>							
Erhebungsdatum: *	23 April 2007 <input type="button" value="..."/>	Krankenhausaufenthalte: *	<input type="text"/>					
Zuweiser: *	Niedergelassene <input type="button" value="v"/>	Somatische Diagnose: *	Diabetes <input type="button" value="v"/>					
Erhoben von: *	<input type="text"/>	Art der Episoden: *	Alkohol <input type="button" value="v"/>					
Grösse: *	<input type="text"/>	Anzahl 1 ho: *	<input type="text"/>					
Raucher: *	Ja <input type="button" value="v"/>	Anzahl Depression:	<input type="text"/>					
Bildungsgrad:	Grundschule (4a) <input type="button" value="v"/>	Anzahl Manisch:	<input type="text"/>					
Familienstand:	geschieden <input type="button" value="v"/>	Anzahl Andere:	<input type="text"/>					
Familienanamnese:	Ja <input type="button" value="v"/>	Verlaufdiagnose:	<input type="text"/>					
Fam. Details:	<input type="text"/>	Bemerkung:	<input type="text"/>					
Erkrankungsbeginn: *	23 April 2007 <input type="button" value="..."/>							

Logout

- konsekutive Rekrutierung von 515 Aufnahmen bipolar I&II, ICD-10 Diagnose von 2 Psychiatern, Psychoedukationsgruppen auf Station, Brief mit Diagnose und Behandlungsvorschlägen
- Unterschrift der Patienten für Kontaktaufnahme
- Dokumentation mit einem semistrukturiertem web based Interview
- naturalistisches Setting, Behandlung durch den niedergelassenen Nervenfacharzt (P&N, N&P, PA)



FOLLOW UP Periode 2000-2008

- 366 Patienten gaben IC,
- 66 (18%) Übersiedlung, Diagnosenwechsel, nicht erreichbar, 5(1.4%) verstorben, 6 (1.6%) Suizid verstorben
- **Endanalyse: n=300, 158 bipolar I und 142 bipolar II mit Spitalsaufnahme**
- follow up jedes Jahr: persönlich / telefon web based Interview, KH Akte, Ambulanzakte, behandelnde Ärzte in der Region, Nachbarn



web based Interview WBI:

- time to relapse - Zeit bis zum Rückfall
- relapse polarity in Relation zur Index Episode
- prophylaktischer Effekt der verschriebenen Medikation
- Verschreibungsverhalten (Wechsel, Kombinationen)
- Therapietreue, Medikamententreue
- Life Events 6 Monate vor der (Index-) Episode



Patients Characteristics I

Diagnosis		Whole sample (n=300)	BD I	BD II	Chi-square
			N=158 (52.7%)	N=142 (47.3%)	BD I vs BD II
Sex	Women (W): (N=214) 71.3%		W: (N=116) 73.4%	W: (N=98) 69%	0.71, df=1, p=0.400
	Men (M): (N=86) 28.7%		M:(N=42) 26.6%	M: (N=44) 31%	
Age at index episode (years, SD)	mean=45.2, SD=13.1		mean=44.7	mean=45.8	6.88, df=4,p=0.142
			SD=13.37	SD=12.81	
Age at onset of the disease (years, SD)	mean=33.27, SD=12.47		Mean=31.68	Mean=35.04	7.44, df=4, p=0.114
			SD=12.07	SD=12.71	
Marital status	married, living together	54.9%	55.8%	53.9%	5.43, df=2, p=0.066
	divorced, widowed	25.3%	20.5%	30.5%	
	unmarried	19.9%	23.7%	15.6%	
Family history of psych disord	Positive	46,20 %	44.6%	47.9%	2.92, df=2, p=.232





Patients Characteristics II

Diagnosis		Whole sample (n=300)	BD I	BD II	Chi-square
			N=158 (52.7%)	N=142 (47.3%)	BD I vs BD II
Physical comorbidities	(mainly hypertension, diabetes, thyroid dysfunction)	N= 195 (65%)	N= 95	N=100	10.32, df=3, p=0.016
			60.1%	70.4%	
Psychiatric comorbidities	substance abuse/dependency	N = 59 (19.7%)	N=22 (13.9%)	N=37 (26.1%)	36.6, df=3 p=0.000
	anxiety disorder	N = 28 (9.3%)	N=7 (4.4%)	N=21 (14.8%)	
	personality disorder	N = 37 (12.3%)	N=11 (7%)	N=26 (18.3%)	
Indexepisode	hypomania, mania, mania with psychotic symptoms	20 %	34.6%	3.6%	62.01, df=2, p=0.000
	depression, depression with psychotic symptoms	60.3%	40.4%	82.7%	
	others	19.7%	25 %	13.7%	
Episodes before index episode	mean = 11, median = 4, SD =23.04	1 e.: 18.1%	1 e.: 16.9%	1 e.: 19.5%	2.86, df=3 p=0.414
	BD I: mean=12.08, median=4, SD=24.45	2-3 e.: 27.9%	2-3 e. 24.7%	2-3 e.: 31.6%	
	BD II: Mean=9.77, median=3, SD=21.36	4-5 e.: 20.9%	4-5 e. 23.4%	4-5 e.: 18%	
		6 or more e. : 33.1%	6 or more e.: 35.1%	6 or more e.: 30.8%	





Patients Characteristics III

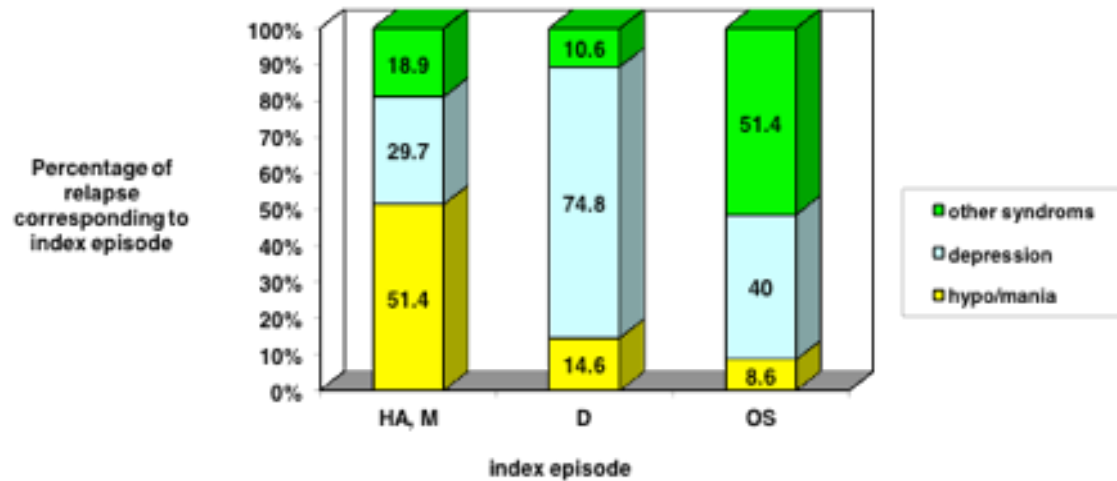
Diagnosis		Whole sample (n=300)	BD I	BD II	Chi-square
			N=158 (52.7%)	N=142 (47.3%)	BD I vs BD II
Admissions to hospital before begin of study	Mean= 2.02, Median = 1, SD = 3.28	none 39%	none 38%	None 40.1%	0.56,df=3,p=0.903
	BD I: Mean=2.27, median=1, SD=3.94	1 admission 21%	1a 20.3%	1a 21.8%	
	BD II: Mean=1.42, median=1, SD=2.33	2-3 admissions 23%	2-3a 23.4%	2-3a 22.5%	
		4 or more 17%	4 or more 18.4%	4 or more 15.5%	
First episode	hypomania, mania, mania with psychotic symptoms	20.1%	33.3%	5.1%	37.81,df=2 p=0.000
	depression, depression with psychotic symptoms	65.6%	52.6%	80.4%	
	others	14.3%	14.1%	14.5%	
Relapse	Yes	68 %	63.9%	72.5%	2.55, df=1 p=0.110
1 3 data missing, 2 1 data missing, 3 6 data missing, 4 14 data missing					
Abbreviations: BD: Bipolar Disorder; e.: episode(s), SD: Standard Deviation					





Rückfall - welche Episodenart kommt als nächstes?

Figure 1. Statistically significant correlation of affective relapse with index episode in 204 patients ($\chi^2=57.48$, $df=4$, $p=0.000$).



Abbreviations: HA: Hypomania; M: Mania; D: Depression; OS: Other Syndroms (mixed episodes, rapid cycling, anxiety syndrome)



Figure 2. Survival curve comparing patients who received lithium as only mood stabilizer (n=49) in comparison with other mood stabilizers (n=250).

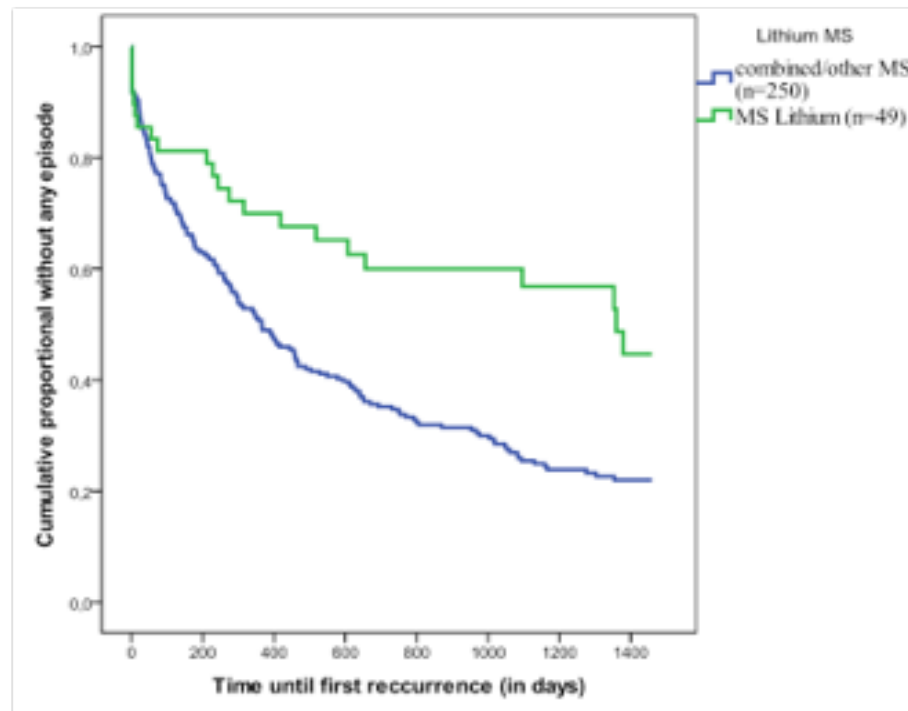


Figure 2: Abbreviations: MS: mood stabilizers; MS Lithium: lithium only mood stabilizer
Combined medication: Mood stabilizers and other drugs
(Kaplan-Meier survival analyse, $\chi^2=9.98$, $df=1$, $p=0,002$)



Stimmungsstabilisierer: Monotherapie LI, AAP, AC vs Kombinationen von LI+AAP+AC

Figure 3. Time to relapse was compared in a group of combined medication (n=165) with three single mood stabilizer groups (n=135)

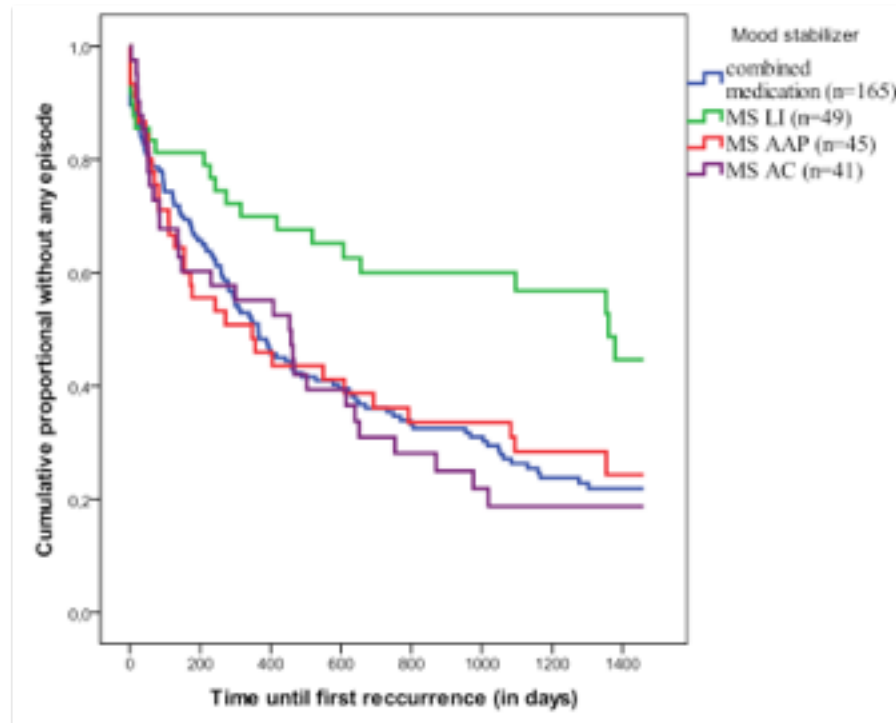
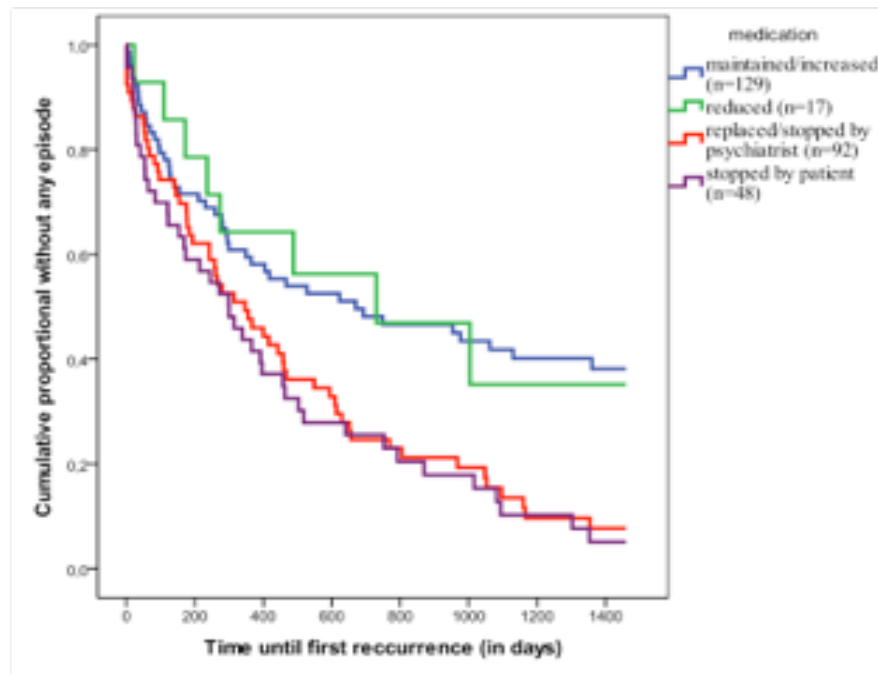


Figure 3: Abbreviations: MS LI: only lithium as mood stabilizer; MS AAP: only atypical antipsychotics as mood-stabilizer; MS AC: only anticonvulsants as mood-stabilizer
Combined therapy: Combination of AD, LI, AAP, AC
(Kaplan- Meier survival analyse: $\chi^2=10,16$, $df=3$, $p=0,017$)



Figure 4. This survival analysis shows a statistical significant difference of earlier relapse in the group were medication was stopped by the patient or replaced or stopped by the psychiatrist (n=286) ($p=0.000$).





Life Events vor der Indexepisode / vor Rückfall

LE 6 month before the index episode: 138 (62.2%), 50% 1 Rest >1LE.

LE 6 month before the relapse episode: 110 (49.5%), 54% 1 Rest >1 LE

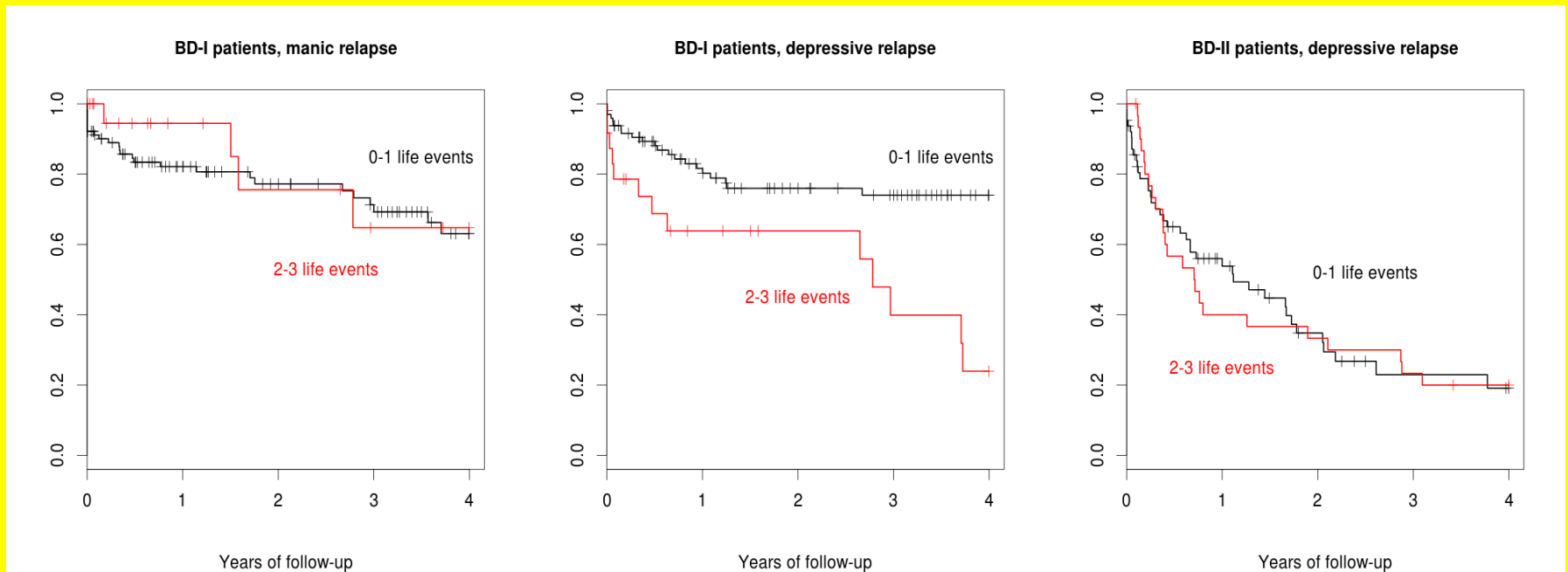
Anzahl der LE bipolar II > bipolar I disorder (p=0.004).

Using a Cox regression analysis, the risk of a depressive relapse in bipolar I patients was associated with the number of life events after the index episode (p=0.002). This was independent of the quality of the life event.



Risk factor life events

Depending on presence of life events 6 months prior to index episode
(n=222)





Zusammenfassung der Verlaufsstudie

204 der 300 patients (68%) hatten einen Rückfall innerhalb der 4 Jahre, mit einem Mean von 208 Tagen (SD = 356.2) bis zur nächsten affektiven Episode.

Rückfälle korrelieren statistisch significant mit der Index Episode ($\chi^2 = 57.48$, $P = .000$; bipolar I: $\chi^2 = 20.19$, $P = .000$; bipolar II: $\chi^2 = 106.82$, $P = .000$).

Eine Kaplan Meier Überlebenskurve zeigt, daß Lithium in Monotherapie statistisch significant die Zeit bis zur nächsten Episode verlängert ($P = .002$).

Überleben (time to relapse) war statistisch signifikant reduziert wenn die prophylaktische Medikation (rückfallsverhütende Medikation) durch den Arzt gewechselt ($P = .000$) oder durch den Patient beendet worden ist ($P = .001$).

Insgesamt konnten in den von uns untersuchten Parametern keine Unterschiede zwischen bipolar I und bipolar II Gruppen gefunden werden (LE Bio II)



Conclusions 1

- Unsere Verlaufsstudie bestätigt das hohe Risiko von Rückfällen (68% in 4 Jahren) unter naturalistischen Bedingungen.

Garnham et al JAD 2007: 30% improved on Lithium, naturalistic

STEP-BD Perlis et al 2006 AJP: 48.5% recurrence in 2 years, 34.7 depression

EMBLEM Azorin et al 2009 BMC Psychiatry 66% of BIP I, 34% mixed 2years

Altamura et al JAD 2008 4 years: 232 BIP I & II Li/Val+Quet 80% remained euthym, 29,3% Quet, 46,2% Li, 32.9% Val, 41.9% Lam, older, more BIP II,

- Lithium zeigt gewisse Vorteile über die anderen Stimmungsstabilisierer in der 4 J Jahres Behandlung von bipolar I und bipolar II Störungen.

Rybakowski JK 2014 Excelent Lithium responders. M. Alda, P. Grof

- Kombinationsstrategien mit Medikamenten haben in unserem Sample ein schlechteres Ergebnis.

BALANCE Trial: different! BIP I, Rückfall über 2 a, 54% Li+Val, 59% Li, 69% Val

Altamura 2009 s.o.



ÖGBE

Conclusions 2

- Patienten neigen dazu in der selben Polarität einen Rückfall zu haben wie in der Index Episode; Polaritätskonzept?

Calabrese 2004, Vieta 2009, Popovic D. et al Acta 2014,

- BIP II Patienten haben mehr körperliche und psychische Komorbiditäten
- Wechsel der Medikation durch den Arzt und beenden der Medikation durch den Patienten erscheinen als klarer Risikofaktor für einen (früheren) Rückfall
- Anzahl der Life Events bei BIP II > BIP I, keine Assoziation mit manischen Episoden Hosang 2012
- Gershon 2013 neg effect of LE on course of BIP I
- Hosang 2010 63% BIP I vs Control 48%

Acknowledgements

The authors acknowledge support from the Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).

They also acknowledge support from the Research Group Industrial Software Engineering of the Technical University of Vienna and their department head Prof DI Dr Thomas Grechenig.

Furthermore, they thank Drs Jutta Bilonoha, Elisabeth Denk, Birgit Gasselseder, Jens Mersch, Klaudia Mitterwachauer, Stephanie Schiebel, Christian Wunsch, Ali Zoglami, and Daniela Renhofer for data entry.

The authors acknowledge support from Thomas Simhandl, BSc, for the first version of the web-based interview and thank Jules Angst, MD, for reading and discussing the manuscript with the authors.

None of the acknowledged individuals report conflict of interest.