

Atypische Neuroleptika und Deeskalation in der Behandlung der akuten Manie

Benedikt Amann*•, Ralf Wesuls♦, Dieter Naber∞ Heinz Grunze▪

* Research Unit Benito Menni CASM, CIBERSAM, Santo Boi de Llobregat,
Spain

•FIDMAG Germanes Hospitaláries Barcelona, Spain

♦ Insitut für Professionelles Deeskalationsmanagement (ProDeMa®), Windhof
2, 69234 Dielheim

∞ Psychiatric Department Eppendorf, University of Hamburg, Germany

▪Psychiatric Department, University of Newcastle, UK

Address for Correspondence

Benedikt Amann, MD, PhD

Research Unit, CIBERSAM

Complex Assistencial en Salut Mental

Bennito Menni

Dr. Antoni Pujadas 38, 08830 Sant Boi de Llobregat, Spain

Tel.: +34 936529999, Fax: +34 936400268

e-mail: benedikt.amann@gmail.com

Wörter:

Abstrakt (deutsch): 166

Text (ohne Abstrakt): 2427

Die Arbeit wurde vom Stanley Medical Research Institute unterstützt.

Die Bipolare Störung stellt eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung dar, die über die Bipolar-I Störung hinaus eine Prävalenz zwischen 2% bis 7% aufweist. Lange Zeit waren Behandlungsmöglichkeiten bei akuter Manie auf Lithium und typische Neuroleptika beschränkt. Nach Etablierung von Valproat Mitte der 90er Jahre wurden in den vergangenen Jahren zusätzlich atypische Neuroleptika in dieser Indikation erfolgreich untersucht und auch klinisch eingesetzt. Nichts desto trotz werden im klinischen Alltag immer noch sehr häufig auf Grund der langjährigen Erfahrung typische Neuroleptika bei akut manischen Patienten verschrieben. Bei raschem Wirkungseintritt werden jedoch die für die Patienten oft als sehr unangenehm empfundenen Nebenwirkungen, wie z.B. extrapyramidale Effekte, in Kauf genommen. Dies wiederum trägt zu schlechterer Compliance, zu möglichen aggressiven Eskalationen auf Station, zu häufigeren Rückfällen und insgesamt zu einer ungünstigeren Prognose des Krankheitsverlaufes bei. Nach einer kurzen Einführung zum Thema Deeskalation, die niedrigere Dosierungen und ein besseres Arzt-Patienten Verhältnis gewährleisten soll, werden atypische Neuroleptika wie Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol und Zotepin und deren Verträglichkeit in der Behandlung der Manie diskutiert.

Schlüsselwörter: Manie, typische Neuroleptika, atypische Neuroleptika, Deeskalation

Atypical antipsychotics and de-escalation in the treatment of acute mania

Bipolar disorder is a severe and disabling psychiatric illness with a prevalence beyond bipolar I disorder of 2% to 7%. For many years the therapeutic options for acute mania were limited to lithium and typical antipsychotics. Besides valproate in the mid-1990s some years later also atypical antipsychotics showed scientifically and clinically efficacy in this indication. However, typical antipsychotics are still widely used in bipolar patients with their well-known undesirable side effects, such as extrapyramidal symptoms. The latter might lead to decreased compliance, a possible increase of aggression and relapses and a worse outcome in the longterm course of the illness. Therefore, de-escalation is an important tool to improve compliance, to allow the

prescription of atypical antipsychotics, lower dosages of psychotropics and to improve the doctor-patient relationship. In this article, atypical antipsychotics, such as olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole and zotepine and their tolerability in the treatment of acute mania are discussed.

Key words: mania, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, de-escalation

Acknowledgements: The study was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación, Biomédica de Red de Salud Mental, CIBERSAM. The first author, BA, receives three grants as principal investigator of the Instituto de Salud Carlos III (FIS CP06/00359, PI071278 and PI10/02622) and acknowledges this generous support. PM, EPC, RS, JJG, JMG and EV are also members of the CIBERSAM. All authors exclude any potential conflicts of interest.

Einleitung

Die Diagnose einer bipolar affektiven Störung bedeutet eine psychiatrische Erkrankung mit chronischer und schwerwiegender Auswirkung auf alle Bereiche des sozialen, beruflichen und familiären Lebens. Bezüglich Anzahl der Jahre, die mit Behinderung gelebt werden, rangiert die bipolare Störung auf Platz 6 aller Erkrankungen und auf Platz 3 bei psychiatrischen Erkrankungen nach unipolar depressiver Erkrankung und Alkoholabusus [1]. Wenn man neben der Bipolar-I auch die Bipolar-II Störung und Zykllothymia betrachtet, ist von einer Prävalenz des bipolaren Spektrums von 2% bis 7% auszugehen [2].

Die Behandlung manischer Patienten war über Jahrzehnte auf Lithium und Neuroleptika der ersten Generation limitiert. Lithium ist und bleibt hierbei Mittel der Wahl, falls die Patienten sich mit einer klassischen euphorischen Manie präsentieren [3]. Nachteile sind die Lithium-typischen Nebenwirkungen, ein verzögerter Wirkeintritt von bis zu zwei Wochen, sowie ein Wirkverlust sobald atypische Symptome, wie psychotische Merkmale, auftreten [4]. Neuroleptika der ersten Generation sedieren rasch, wirken sowohl antipsychotisch als auch antimanisch und sind intramuskulär bei mangelnder Compliance oder Behandlungsbereitschaft applizierbar. Dem stehen einerseits eine potentielle Depressions-induzierende Wirkung, andererseits vegetative und vor allem extrapyramidale Nebenwirkungen entgegen, welche die Patienten deutlich einschränken und behindern. Gerade bipolare Patienten zeigen im Vergleich zu schizophrenen Patienten ein erhöhtes Risiko, extrapyramidale Nebenwirkungen zu entwickeln [5,6]. Dergleichen Nachteile in der medikamentösen Behandlung können wiederum zu Ablehnung jeglicher Behandlung, aggressiver Eskalation, mechanischer Beschränkung und einem in Mitleidenschaft gezogenem Arzt-Patienten Verhältnis auf Station führen. Durch aktive verbale Deeskalation bei aggressiven Patienten, z.B. im Rahmen einer Manie, könnten Zwangsmassnahmen reduziert und eventuell auf typische Neuroleptika verzichtet werden. In einer kürzlich veröffentlichte Studie konnte eine signifikante Reduktion von Zwangsmassnahmen mit Hilfe eines Deeskalationsprogrammes innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der Untersuchung gezeigt werden [7]. Allerdings stellen systematisierte Deeskalationsprogramme mit Einbindung des Patienten und des gesamten Teams einen bis dato sowohl in der klinischen Routine als auch in der

Wissenschaft vernachlässigten Bereich dar. Ziel sollte sein, durch aktive Deeskalation bei akuten manischen Patienten eine Behandlungsbereitschaft zu erreichen, um diese mit besser verträglichen, atypischen Neuroleptika anbehandeln zu können. In der Langzeitbehandlung könnte sich so die Compliance verbessern und der Verlauf der Erkrankung positiv beeinflusst werden.

In diesem Artikel wird auf die Notwendigkeit der Deeskalation im Gesamtbehandlungskonzept hingewiesen und die derzeit in der Behandlung der akuten Manie eingesetzten atypischen Neuroleptika mit ihren Vor- und Nachteilen diskutiert.

Deeskalation

Um eine schnelle Besserung der manischen Symptomatik zu erreichen, gilt es einen Zugang zum Patienten zu gewinnen, Behandlungsbereitschaft herzustellen und diese auch bei Thematisierung einer pharmakologischen Behandlung ohne Eskalierung der Situation zu bewahren. Der akut manische Patient, innerlich angespannt, reagiert auf Interventionsversuche häufig mit aggressiven Verhaltensweisen und braucht daher Techniken der verbalen Deeskalation zur Grundlage einer Behandlungsmöglichkeit [8]. Er muß spüren können, dass er in seiner inneren Not wahrgenommen, angenommen und verstanden wird, ohne das für den Moment der Deeskalation seine manischen Verhaltensweisen kontrolliert oder in Frage gestellt werden. Mit den Techniken des Widerspiegels, fokussierender Konkretisierungsfragen, Solidarisierungen und einigen wenigen systemischen Interventionstechniken lässt sich ein deeskalierender Kontakt zu dem angespannten, aggressionsbereiten Patienten aufbauen, in dem der Patient Vertrauen finden kann und die Hilfsbereitschaft des Behandlers wirklich spürt. Das Ziel der „deeskalierenden Intervention“ ist es, hinter das manische Erleben des Patienten an seine innere Not, sich manisch verhalten zu müssen, zu gelangen. In dem Erleben, nichts weggenommen zu bekommen, sondern dass etwas für ihn getan werden kann, was ihm gut tun und nützen könnte, kann der manische Patient sich der Idee einer pharmakologischen Behandlung nähern. Dies geschieht um so leichter, wenn er die Medikamentengabe nicht als Vorschrift, Verschreibung oder Disziplinierungsversuch erlebt, gegen die er sich nicht wehren kann. Werden Ängste bezüglich der Medikamenteneinnahme nicht bagatellisiert, sondern ernst genommen und spürt der Patient dadurch Authentizität des Therapeuten, kann es auch bei akut manischen Patienten gelingen, eine sehr gute Compliance zu erreichen.

Im Sinne aller Beteiligten sollte physische Gewalt, mechanische Beschränkung sowie Zwangsmedikation und somit eine Traumatisierung des Patienten vermieden werden. Misslingt die verbale Deeskalation bei fremd- oder selbstgefährdeten Verhalten oder kann auf eine Zwangsbehandlung nicht verzichtet werden, kommt es darauf an, die notwendige Immobilisation und Fixierung so human, präzise und verletzungsfrei wie möglich zu gestalten. Dies kann nur durch ein teamzentriertes Immobilisations- und Fixierungstraining erreicht werden. Eine vierfach abgestufte Vorgehensweise bei der Immobilisation ermöglicht dabei jederzeit den Ausstieg aus dem ansonsten festgelegten Fixierungsgeschehen. Eine laufende Studie zu dem Vier-Stufen-Immobilisationskonzept im Psychiatrischen Zentrum Wiesloch zeigt im Zwischenergebnis eine Reduktion der Fixierungen von über 50%¹. Die Integration von verbaler Deeskalation in das Immobilisationsgeschehen vermittelt dem Patienten das Gefühl, auch in seiner Aggression professionell und human behandelt zu werden, eine Fixierung verhindern zu können und senkt das Traumarisiko seitens des Patienten.

Eine professionelle Deeskalation als Gesamtkonzept ist nur dann möglich, wenn eine Institution oder eine Station sich auf ein Konzept einlässt und auch bereit ist, für den manischen Patienten aggressionsauslösende Faktoren (Regeln, Hausordnung, strukturelle Gewalt und Verhaltensweisen des Personals) zu identifizieren und wenn möglich zu reduzieren. Die praktische Umsetzung gelingt nur dann, wenn Personal ausreichend geschult und trainiert wird und zwar berufsgruppenübergreifend.

Trainings mit Patienten, in denen Alternativen zu aggressiven Verhaltensweisen eingeübt werden und die Ich-Wahrnehmung geschult werden, können die Deeskalationsprogramme sinnvoll ergänzen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden Patienten gezielt nach aggressionsauslösenden Triggern, beruhigenden Strategien und medikamentösen Vorstellungen befragt. Nach Einführung dieser Strategie konnte hierbei in 3 verschiedenen amerikanischen psychiatrischen Krankenhäusern nach einem Vierteljahr eine Reduktion von Zwangsmassnahmen um 85%, nach einem halben Jahr sogar um 99% erreicht werden [7].

¹ Das Immobilisationsstufenkonzept wurde von R. Wesuls und T. Heinzmann 2010 entwickelt und ist noch unveröffentlicht. Die Studie wird auf der nächsten Fachtagung vorgestellt. Infos dazu sind unter www.prodema-online.de einsehbar.

Von zentraler Bedeutung für die Mitarbeiter, sich auf die Mühen, die Angst, den Stress und die Kunst der „deeskalierenden Intervention“ eines manischen oder aggressiven Patienten einzulassen, ist ein Training in Abwehr- und Fluchttechniken, die den Mitarbeiter auf einen möglichen Übergriff oder Angriff vorbereiten.

Sicherheitsrelevante Aspekte in der verbalen Deeskalation eines Patienten sind:

Bitte hier Tabelle 1 einfügen

Wirksamkeit von Atypika in der akuten Manie

Traditionelle Stimmungsstabilisierer wie Lithium, Valproat und Carbamazepin werden häufig und auch erfolgreich in der Behandlung der (Hypo)Manie eingesetzt. In der akuten, ausgeprägteren Manie mit psychotischen Symptomen, Aggressivität oder auch in gemischten Episoden reichen diese jedoch häufig nicht mehr aus, weswegen typische Neuroleptika immer noch in der Mehrzahl verschrieben, jedoch zunehmend atypische Neuroleptika von Experten-Kommissionen wegen der besseren Verträglichkeit empfohlen werden. In der wissenschaftlichen Literatur sind positive kontrollierte Untersuchungen in der akuten Manie für Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon und Aripiprazol zu finden. Allerdings weisen die meisten Patienten bei Einschluss einen mittleren Young Mania Rating-Score (YMR-S) zwischen 27 und 29 auf, welches einer moderaten Manie entspricht, und weswegen auch eine offene Untersuchung bei schwerer Manie von Zotepin kurz beschrieben wird.

Bei allen unten zitierten Studien war das primäre Response Kriterium eine 50%ige Reduktion im YMR-S. Auf Grund der heterogenen Rezeptorprofile der Substanzen bestehen auch Unterschiede in bezug auf deren Verträglichkeitsprofile, welche hier ebenfalls dargestellt werden.

Olanzapin

Olanzapin ist die am besten untersuchte stimmungsstabilisierende Substanz der atypischen Neuroleptika. Nach einer 1999 veröffentlichten positiven doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei akut manischen Patienten [9], erfolgte nur ein Jahr später eine weitere Placebo-kontrollierte Studie über vier Wochen bei Patienten mit Manie oder gemischter Episode, welche ebenfalls statistisch signifikant zu Gunsten von Olanzapin war [10]. Ebenfalls positive Ergebnisse fanden sich für Olanzapin bei akuter

Manie im Vergleich zu Lithium, Valproat, Haloperidol sowie Risperidon und als add-on Medikation zu Lithium oder Valproat [11-17]. Die Dosierungen von Olanzapin lagen in allen Untersuchungen zwischen 5mg und 20mg/d.

Olanzapin hat ein deutlich geringeres dosisabhängiges Risiko von extrapyramidalen Nebenwirkungen im Vergleich zu Haloperidol [18]. Trotzdem können Somnolenz, trockener Mund, Schwindel, Dyspepsie, verwaschene Sprache und Nervosität auftreten. Auch zeigen sich bei mit Olanzapin behandelten Patienten dosisabhängig signifikant häufiger EEG-Veränderungen im Vergleich zu Quetiapin oder Haloperidol [19]. In der Langzeitbehandlung muss Gewichtszunahme mit internistischen Folgeerkrankungen wie Arteriosklerose, Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie beachtet werden, welches zum Therapieabbruch führen kann.

Aus klinische Sicht ist bei akuten Manikern mit psychotischen Symptomen, reduziertem Schlafbedürfnis und Aggressivität an Olanzapin zu denken, nicht zuletzt auch auf Grund der schlafinduzierenden Wirkung und der Möglichkeit der intramuskulären Applikationsform.

Risperidon

Auch für Risperidon belegen zahlreiche Publikation eine akut antimanische Wirkung [20-25]. In einer erst kürzlich veröffentlichten dreiwöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 259 manischen Patienten erwies sich Risperidon im Vergleich zu Placebo als statistisch signifikant überlegen bezüglich YMR-S und Clinical Global Impression (CGI) [22]. Bereits nach 3 Tagen konnte hierbei statistische Signifikanz erreicht werden. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer ebenfalls Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie mit 290 manischen bipolar I Patienten erzielt [21]. Bereits nach 3 Tagen verbesserten sich mit Verum behandelte Patienten statistisch signifikant, nach 3 Wochen erfüllten 73% mit Risperidon im Vergleich zu 36% mit Placebo die Response-Kriterien. Risperidon war sowohl in Monotherapie vergleichbar wirksam wie Haloperidol [25], als auch im Vergleich der Kombinationstherapien Risperidon und Stimmungsstabilisierer gegen konventionelles Neuroleptikum und Stimmungsstabilisierer [23,24]. In der einen Placebo-kontrollierten Studie war Risperidon mit Stimmungsstabilisierer dem Placebo mit Stimmungsstabilisierer signifikant überlegen [23], in der zweiten bei alleiniger Berücksichtigung der Valproat

und Lithium- Kombinationen, aber nicht zusammen mit Carbamazepin [24]. Unter Carbamazepin-Kotherapie konnte Risperidon aufgrund der Enzyminduktion keine effizienten Blutspiegel aufbauen.

Die Dosierungen in allen Untersuchungen zur Maniebehandlung lagen zwischen 1mg bis 6mg/d.

Neben metabolischen Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Dyslipidämien und sehr selten Glukose-Dysregulation, treten im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant mehr extrapyramidale Symptome und Prolaktinerhöhung auf. Auch berichten Patienten von Sedierung, die jedoch, wie auch bei Olanzapin, gerade in der Behandlung der Manie erwünscht sein kann.

Quetiapin

Quetiapin wurde 2003 in der Behandlung der Manie zugelassen. Um auch unmittelbar die Anforderungen der EMEA zu erfüllen, waren die beiden Zulassungsstudien von längerer Dauer als normalerweise für die FDA Zulassung gefordert.. Beide 12-wöchigen Studien können uns deswegen mehr Information bezüglich Aufrechterhaltung einer Response und Verträglichkeit liefern [26]. In beiden Studien zusammen erhielten 208 Patienten Quetiapin und wurden mit 195 Patienten mit Placebo verglichen. Nach 4 Tagen konnten bereits signifikante Unterschiede in der YMR-S zu Gunsten von Quetiapin festgestellt werden. Nach 3 Wochen erfüllten fast 50%, nach 12 Wochen 65% der Patienten mit Quetiapin die Response-Kriterien.

Da Polypharmazie wegen unzureichender Stabilisierung durch eine Substanz mittlerweile häufig nötig ist, wurden auch mit Quetiapin Kombinationsstudien durchgeführt [27-29]. In einer dreiwöchigen, Placebo-kontrollierten Untersuchung wurde Lithium/Valproat mit Quetiapin (n=81) statistisch signifikant erfolgreicher als mit Placebo (n=89) eingesetzt [27]. Outcome-Kriterien hierbei waren Reduktion der YMR-S sowie Remission und Rückfälle. Diese positiven Daten wurden um eine weitere 6-wöchige Placebo-kontrollierte Studie erweitert und so die Patientenzahlen erhöht [29]. Während aufgrund einer hohen Placebo-Response die zweite Studie für sich alleine keinen signifikanten Unterschied der Behandlungen zeigte, war wiederum die kombinierte Analyse beider Studien mit jeweils 185 Patienten signifikant mit ebenfalls positiven Ergebnissen innerhalb der ersten Behandlungswoche zu Gunsten der Lithium/Valproat und Quetiapin-Gruppe.

Eine weitere doppelblinde, Placebo-kontrollierte Untersuchung wurde bei jugendlichen manischen Patienten durchgeführt [28]. Diejenige Gruppe, die über 6 Wochen Quetiapin und Valproat erhielten, war der Gruppe mit Valproat und Placebo bezüglich der YMR-S Reduktion statistisch signifikant überlegen.

Als eine für die Manie ausreichende Zieldosis ermittelten die kontrollierten Studien ca. 600mg/d, beginnend mit Tag1 mit 100mg und auf bis zu maximal 800mg/d aufdosierend. Insgesamt erscheint Quetiapin gut verträglich zu sein, kann aber - vergleichbar mit Risperidon-, zu Gewichtszunahme und -ähnlich Olanzapin- zu ausgeprägter Sedierung führen. Quetiapin hat ein mit Placebo vergleichbares dosisunabhängiges Risiko extrapyramidale Nebenwirkung zu entwickeln [30] und bewirkt kaum Veränderungen im EEG [19].

Ziprasidon

Ziprasidon wurde erst kürzlich von der FDA in der Behandlung von manischen oder gemischten Episoden zugelassen, und befindet sich in verschiedenen europäischen Ländern im Zulassungsverfahren. Es sind weniger Daten als bei Olanzapin, Risperidon oder Quetiapin verfügbar, diese jedoch lassen Ziprasidon als hilfreiches Mittel in der Behandlung von manischen Patienten erscheinen.

In einer 3-wöchigen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie wurden 140 Patienten mit Ziprasidon behandelt und mit 70 Placebo Patienten verglichen [31]. In allen primären und sekundären Outcome-Kriterien war Ziprasidon statistisch signifikant überlegen. Diese Ergebnisse bestätigten sich in einer zweiten, im Design nahezu identischen Monotherapiestudie [32]. Zusätzlich wurde Ziprasidon (80-160mg/d) in einer Placebo-kontrollierten Untersuchung als add-on Medikation zu Lithium untersucht [33]. Auch hier war Ziprasidon und Lithium dem Placebo und Lithium in früherer und ausgeprägter Reduktion manischer Symptomatik überlegen.

Ziprasidon ist nicht mit Gewichtszunahme oder Veränderungen im Lipidstoffwechsel assoziiert [34]. Ähnlich dem Olanzapin, jedoch weniger als Risperidon, ist allerdings mit extrapyramidalen Nebenwirkungen zu rechnen [35].

Um Ziprasidon noch besser in der Behandlung der Manie einschätzen zu können, wären weitere Studien mit Vergleichsubstanzen, wie sie für die drei zuvor genannten Atypika durchgeführt wurden, sicher hilfreich.

Aripiprazol

Es existieren einige Untersuchungen zwischen 3 und 12 Wochen Dauer in der Behandlung der akuten Manie, allerdings sind nur zwei davon mit 254 Patienten bisher veröffentlicht [36,37]. Ähnlich dem Ziprasidon erreichte Aripiprazol hierbei in der ersten, 2003 veröffentlichten Studie statistische Signifikanz im Vergleich zu Placebo, mit einem eher niedrigem Risiko extrapyramidale Nebenwirkungen oder Gewichtszunahme zu verursachen. Bereits am Tag 4 erfüllte ein signifikanter Anteil der Aripiprazol Patienten die Response Kriterien (14% vs. 5%). Eine zweite 3-wöchige Studie im Vergleich zu Placebo bestätigte diese Ergebnisse [37]. Erst kürzlich wurde in einer 12-wöchigen Untersuchung Aripiprazol mit Haloperidol verglichen [38]. Es ergaben sich keine Unterschiede bezüglich Reduktion in den manischen Symptomen, wengleich Haloperidol-Patienten ungleich häufiger die Studie vorzeitig abbrechen. Bis dato sind keine Daten von Aripiprazol in Kombination mit Stimmungsstabilisierern veröffentlicht.

Ähnlich Ziprasidon sind noch weitere Studien nötig, um Aripiprazol bezüglich antimancher Wirksamkeit besser einordnen zu können.

Zotepin

Es gibt keine kontrollierten Studien in der Behandlung bipolarer Störung des schon seit langem bekannten Zotepins, jedoch eine kürzlich veröffentlichte erste monotherapeutische offene Untersuchung bei schwer manischen Patienten mit einem durchschnittlichen YMRS von 44 bei Einschluss [39]. Neun von 10 Patienten erfüllten die Response Kriterien, fünf davon bereits nach vier Tagen, was bei den angespannten und schlafreduzierten Patienten mitunter an der stark sedierenden Wirkkomponente und einem raschen Aufdosieren mit einer mittleren Dosis von 250mg/d gelegen haben mag. Auch hier erscheinen kontrollierte Untersuchungen dringend nötig, um diese Substanz besser in der Behandlung der bipolaren Störung einordnen zu können.

Zusammenfassung

Um manische Patienten psychopharmakologisch behandeln zu können, ist ein Zugang zum oft behandlungsunwilligen und eventuell auch gereizten und angespannten Patienten nötig. Leider bedeutet dies noch häufig Zwangsmassnahmen, um eine rasche Anbehandlung zu erreichen. Durch ein professionelles Deeskalationsmanagement kann mechanische Beschränkung, Zwangsmedikation und Aggression insgesamt auf Station reduziert werden. Dadurch können auch eher orale und besser verträgliche Medikamente, wie die atypischen Neuroleptika, angeboten und typische Neuroleptika vermieden werden.

Mittlerweile existieren ausreichend Daten, die eine deutliche Wirksamkeit von atypischen Neuroleptika in der Monotherapie oder als add-on Medikation in der akuten Manie, wie Olanzapin, Risperidon und Quetiapin bestätigen. Dies trifft, wenngleich noch etwas weniger umfangreich bezüglich der Studienanzahl, auch für Aripiprazol und Ziprasidon zu.

In den Untersuchungen wurden auch Nebenwirkungen der pharmakologisch sehr heterogenen atypischen Neuroleptika standardisiert erfasst, die es in der klinischen Routine zu bedenken gilt. Weniger extrapyramidale, jedoch mehr metabolische Effekte müssen vor allem für Olanzapin, und mit Abstrichen auch für Risperidon und Quetiapin beachtet werden.

In der Zukunft werden diese Substanzen gerade im Rahmen von polypharmazeutischen Settings noch eine grössere Rolle spielen, weswegen hier auch noch mehr kontrollierte Forschung zu ihrer Kombinierbarkeit zu fordern ist.

Literatur

1. Murray CJL, Lopez AD, eds. Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020, vol 1. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1996.
2. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Dis* 1998; 50: 143-151
3. American Psychiatric Association, Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psych* 2002 ;159 suppl :1-50
4. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology* 2000;42 Suppl 1:2-10.
5. Brüne M. The incidence of akathisia in bipolar affective disorder treated with neuroleptics--a preliminary report. *J Affect Disord* 1999; 53:175-7.
6. Benkert O, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakologie*: Springer, 2003: 143-146.
7. Jonikas JA, Cook JA, Rosen C, Laris A, Kim JB. A program to reduce use of physical restraint in psychiatric inpatient facilities. *Psychiatr Serv* 2004; 55:818-20.
8. Wesuls R, Heinzmann, T, Brinker L. *Professionelles Deeskalationsmanagement. Praxisleitfaden zum Umgang mit Gewalt und Aggression in den Gesundheitsberufen*. Hrgb: Unfallkasse Baden-Württemberg, Stuttgart 2003.
9. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, Petty F, Centorrino F, Wang R, Grundy SL, Greaney MG, Jacobs TG, David SR, Toma V. Tohen Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999; 156:702-9.
10. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:841-9.
11. Guille C, Sachs GS, Ghaemi SN. A naturalistic comparison of clozapine, risperidone, and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:638-42.
12. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14:339-43.

13. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WB, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risser RC, Namjoshi MA, Evans AR, Breier A. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1218-26.
14. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, Zajecka J, Schuh LM, Risser RC, Brown E, Baker RW. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1263-71.
15. Martin JC, Palenciano G, Perez R. The effectiveness of combining lithium with olanzapine in the treatment of resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:948
16. Gardner DM. The addition of olanzapine to valproate or lithium for acute manic or mixed bipolar episodes reduced manic symptoms. *Evid Based Ment Health* 2002; 5:89.
17. Namjoshi MA, Risser R, Shi L, Tohen M, Breier A. Quality of life assessment in patients with bipolar disorder treated with olanzapine added to lithium or valproic acid. *J Affect Disord* 2004; 81:223-9.
18. Eli Lilly and Company. Zyprexa Olanzapine Tebllets/US Prescribing Information. Revised April 2005.
19. Amann B, Pogarell O, Mergl R, Grunze H, Juckel G, Mulert C, Hegerl U: EEG abnormalities by antipsychotics: a comparison of quetiapine, olanzapine, haloperidol and healthy subjects. *Human Psychopharmacology* 2003; 18:641-646.
20. Vieta E, Brugue E, Goikolea JM, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Comes M, Colom F, Martinez-Aran A, Benabarre A, Torrent C. Acute and continuation risperidone monotherapy in mania. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19:41-5.
21. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossmann F; Eerdeken M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2005; 187:229-34.
22. Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdeken M, Grossman F. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1057-65.
23. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1146-54.

24. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 182:141-7.
25. Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15:75-84.
26. Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:923-34.
27. Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, Sweitzer DE. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004; 6:213-23.
28. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:1216-23.
29. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagero AM. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:599-606.
30. Arvanitis LA, Miller GB. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997; 15; 42:233-46.
31. Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in Mania Study Group. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160:741-8.
32. Potkin SG, Keck, PE Jr, Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in Acute Bipolar Mania: A 21-Day Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Replication Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005 ; 25 : 301- 10
33. Weisler R, Dunn J, English P. Ziprasidone in Adjunctive Treatment of Acute Bipolar Mania: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. 16th European College of Neuropsychopharmacology Congress, Prague, Czech Republik, 20-24. September 2003.
34. Nemeroff CB. Safety of available agents used to treat bipolar disorder: focus on weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:532-9.

35. Daniel DG, Zimbhoff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20:491-505.
36. Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, Ingenito G; Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1651-8.
37. Yocca F, McQuade RD, Sanchez R et al. Efficacy of Aripiprazole in Acute Mania. A new Acute, Placebo-Controlled Study. 42nd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, 7-12 December, 2003.
38. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Swanink R, Iwamoto T; on behalf of the Aripiprazole Study Group. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187:235-42.
39. Amann B, Sterr A, Mergl R, Dittmann S, Seemuller F, Dobmeier M, Orth M, Schaefer M, Grunze H. Zotepine loading in acute and severely manic patients: a pilot study. *Bipolar Disord* 2005; 7:471-6.

Tabelle 1.

- Deeskalation ist immer eine 1:1 Situation, jedoch sollten Kollegen bei einem hochgespannten Patienten unsichtbar präsent sein
- Fluchtweg offen halten, Tür immer im Rücken
- 2 Meter Distanz zum Patienten, bei Distanzverringern Hände unscheinbar vor den Körper in Brusthöhe halten
- offene Körperhaltung, Körperoberfläche im Stand zu dem Patienten verkleinern
- Nicht bedrohlich wirken, nicht anstarren
- keine Ermahnungen, Drohungen oder Belehrungen
- Bei unruhigen Patienten leicht mitbewegen
- Gegebenenfalls Angebote machen (z.B. Zigarette rauchen)