

Nervenarzt 2008 · 79: 500–506  
DOI 10.1007/s00115-008-2455-9  
© Springer Medizin Verlag 2008

## Redaktion

U. Voderholzer, Freiburg  
J. Zielasek, Düsseldorf  
S. Rudolf, Lübeck  
W. Gaebel, Düsseldorf

## Entwicklung der evidenzbasierten S3–Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen

Ein Kooperationsprojekt der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

Andrea Pfennig<sup>1</sup>, Beate Weikert<sup>1</sup>, Peter Falkai<sup>2</sup>, Thomas Götz<sup>1</sup>, Ina Kopp<sup>3</sup>, Johanna Sasse<sup>1</sup>, Harald Scherk<sup>2</sup>, Daniel Strech<sup>4</sup>, Michael Bauer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin, Georg-August-Universität Göttingen

<sup>3</sup>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

<sup>4</sup>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte

### Zusammenfassung

Bipolare Störungen sind mit einer Lebenszeitprävalenz von 1 bis 2%, und bis zu 6,5 %, wenn die Erkrankungen des Bipolaren Spektrums mitberücksichtigt werden, häufiger als bislang angenommen (Pini et al, 2005). Die Betroffenen erkranken bereits im Jugendlichen- oder frühen Erwachsenenalter und können insbesondere bei einer inadäquaten Behandlung die meiste Zeit von Symptomen betroffen sein. Dies hat erhebliche Auswirkungen auf die soziale und berufliche Funktionsfähigkeit der Patienten. Die gesundheitsbe-

zogene Lebensqualität bipolarer Patienten gleicht der bei chronischen somatischen und anderen schweren psychiatrischen Erkrankungen, oder übertrifft diese sogar (Wells et al, 1989).

Vorrangiges Ziel der deutschen evidenzbasierten S3-Leitlinie bipolarer Störungen ist es, Therapeuten, Betroffenen, Angehörigen und weiteren Leistungserbringern im Gesundheitswesen eine orientierende Entscheidungshilfe anhand krankheitsspezifischer Informationen und Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie zur Verfügung zu stellen.

Die Leitlinie wird im Rahmen einer Kooperation der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen e. V. (DGBS) und der

Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) erstellt und wurde im April 2007 von der Forschungsgruppe um Projektleiter und 1. Vorsitzenden der DGBS, Prof. Dr. Dr. Michael Bauer, am Universitätsklinikum Dresden initiiert. Neben Experten auf dem Gebiet der Grundlagen, Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen nehmen Vertreter der entsprechenden Berufsverbände, Fachgesellschaften sowie Vertreter der Betroffenen- und Angehörigenverbände am Entwicklungsprozess der S3-Leitlinie aktiv teil. Die Methodik der Leitlinienerstellung basiert auf den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften (AWMF).

Die Fertigstellung der S3-Leitlinie ist für Frühjahr 2009 geplant. Es wird eine Lang- und eine Kurzfassung sowie eine für Betroffene verfasste und eine englische Version der Leitlinie geben. Alle zwei Jahre wird die Leitlinie überarbeitet werden, um die Aktualität der klinischen Empfehlungen zu garantieren.

### Hintergrund

Leitlinien sind definiert als „systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Ärzte und Patienten bei der Entscheidung über angemessene Maßnahmen der Krankenversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) unter spezifischen medizinischen Umständen zu unterstützen“ (AWMF und ÄZQ, 2001). Vorrangiges Ziel von Leitlinien ist die Förderung guter klinischer Praxis unter Einbeziehung der Bedürfnisse von Patienten und Angehörigen und unter Berücksichtigung der vorhandenen nationalen Ressourcen. Sie können einen Beitrag zur Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen leisten. Leitlinien dürfen nicht als Richtlinien missverstanden oder gar missbraucht werden. Sie ge-

ben ausschließlich Informationen und Handlungsvorschläge wieder, die dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Herausgabe entsprechen und jeweils auf die individuelle Situation des Patienten und die gegebenen Versorgungsmöglichkeiten angepasst werden müssen.

Leitlinien der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften werden gemäß der methodischen Güte ihres Entwicklungsprozesses klassifiziert: In der Entwicklungsstufe 1 (S1) erarbeitet eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Wissenschaftlichen Fachgesellschaft im informellen Konsens die Empfehlungen, welche vom Vorstand der Fachgesellschaft abgestimmt werden. Bei der nächst höheren Entwicklungsstufe 2 (S2) erfolgt entweder eine Evidenzrecherche oder eine interdisziplinäre Konsensfindung, wobei beide Verfahren nach formalen Kriterien durchgeführt werden. Die Entwicklungsstufe 3 (S3) als höchste Stufe verknüpft fünf Elemente der systematischen Leitlinienentwicklung: (1) Logik, (2) Evidenzbasierung, (3) Konsensus, (4) Entscheidungs- und (5) Outcome-Analyse (AWMF und ÄZQ, 2001). Im Einzelnen sollen diese Leitlinien heute international einheitlich geforderte Kriterien methodischer Qualität und Transparenz erfüllen, die im Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung zusammengefasst sind ([www.delbi.de](http://www.delbi.de)).

Bereits 2002 hat die Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e. V. (DGBS) erstmalig ein „Weißbuch Bipolare Störungen in Deutschland“ vorgelegt, das 2006 in der 2. überarbeiteten Auflage erschien, um den Stand des Wissens und die Defizite in der Forschung, Diagnostik, Therapie, Versorgung und Selbsthilfe darzulegen (Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V., 2006). Jetzt erfolgt als eine der wichtigen Konsequenzen des umfassenden Weißbuches die Erarbeitung von S3-Leitlinien.

\* gleichwertiger Beitrag zum Manuskript

## Aktuelles S3 Leitlinienprojekt Bipolare Störungen

### Ziele, Adressaten und klinische Fragestellungen

Ziel dieses S3-Leitlinienprojektes zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen ist es, die Versorgung der Patienten zu verbessern und die Entscheidungsgrundlage für Ärzte, Psychotherapeuten und andere Leistungserbringer, die an der Behandlung und Betreuung von bipolar erkrankten Menschen beteiligt sind, zu optimieren.

Die Leitlinie wird im Rahmen einer Kooperation der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen e. V. (DGBS) und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) erstellt. Alle Arbeiten und Leistungen werden uneigennützig erbracht, d. h. alle finanziellen Mittel zur Erstellung der Leitlinien werden aus Spenden und Mitgliedsbeiträgen der DGBS und DGPPN erbracht. Vertreter der pharmazeutischen Industrie sind an der Leitlinienentwicklung weder redaktionell noch finanziell beteiligt. Etwaige Interessenskonflikte aller am Entwicklungsprozess der Leitlinie beteiligten Personen werden offen gelegt.

Adressaten der Leitlinie sind unter anderem niedergelassene und stationär tätige Nervenärzte, Psychiater, Neurologen und Psychotherapeuten, Therapeuten der Institutsambulanzen und Tageskliniken, das Pflegepersonal in den verschiedenen medizinischen Einrichtungen sowie die Betroffenen selbst und deren Angehörige. Darüber hinaus werden alle Organisationen angesprochen, die sich mit der Betreuung und Unterstützung von bipolar erkrankten Menschen beschäftigen.

Die therapeutischen Empfehlungen der Leitlinie beziehen sich auf Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren. Kinder- und Jugendliche werden ausschließlich im Bereich der Diagnostik und Früherkennung betrachtet, da es bereits eine S1-Leitlinie zur Therapie dieser Patientengruppe gibt.

### Tabelle 1a Projekt- und Steuergruppe

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>Projektgruppe</b> | <p>Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. M. Bauer, Projektleiter (Universitätsklinikum Dresden)<br/>           Dr. A. Pfennig, MSc., Projektkoordinatorin (Universitätsklinikum Dresden)<br/>           Fr. B. Weikert, wissenschaftliche Projektmitarbeiterin (Universitätsklinikum Dresden)<br/>           Prof. Dr. med. P. Falkai, (Universitätsmedizin Göttingen)<br/>           Dr. med. Dr. phil. D. Strech (Charité – Universitätsmedizin Berlin)<br/>           Dr. med. H. Scherk (Universitätsmedizin Göttingen)<br/>           Dr. med. J. Sasse (Universitätsklinikum Dresden)<br/>           Dr. med. T. Götz (Universitätsklinikum Dresden)<br/>           PD Dr. med. I. Kopp (AWMF)</p>  |
| <b>Steuergruppe</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Mitglieder der Projektgruppe</li> <li>— Arbeitsgruppenleiter:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prof. Dr. med. P. Bräunig (Diagnostik)</li> <li>- PD Dr. med. T. Bschor und Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. M. Bauer (Pharmakologische Therapie)</li> <li>- PD Dr. med. F. Padberg und PD Dr. med. T. Baghai (Andere biologische Behandlungsmethoden)</li> <li>- Prof. Dr. med. T. D. Meyer (Psychotherapie)</li> <li>- Prof. Dr. med. P. Brieger und Dr. A. Pfennig (Versorgungssystem)</li> <li>- Gesamte Steuergruppe (Gesundheitsökonomie, Moderation Dr. A. Pfennig)</li> </ul> </li> <li>— Betroffenenvertreter: DGBS (Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen) und BPE (Bundesverband Psychiatrie Erfahrener) (Namen auf Anfrage)</li> <li>— Angehörigenvertreter: BApK (Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker) und DGBS (Angehörigeninitiative der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen) (Namen auf Anfrage)</li> <li>— Vertreter der Hauptberufsverbände               <ul style="list-style-type: none"> <li>- BVDN (Bundesverband deutscher Nervenärzte): Dr. med. R. Urban</li> <li>- BVDP (Bundesverband deutscher Psychiater): Dr. med. L. Bode</li> </ul> </li> <li>— Vertreter der AkdÄ (Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft): PD Dr. med. T. Bschor</li> <li>— Projektleiter der S3-Leitlinie Unipolare Depression: Prof. Dr. med. Dr. phil. M. Härter</li> </ul> |

Die Leitlinie umfasst sechs Themenkomplexe, die von Arbeitsgruppen bearbeitet werden: (1) Diagnostik (inklusive Genetik, Früherkennung, Kinder- und Jugendpsychiatrie), (2) Pharmakologische Therapie (inklusive Frauen mit Kinderwunsch, in Schwangerschaft und Stillzeit), (3) Andere biologische Behandlungsmethoden, (4) Psychotherapie (inkl. Bewegungs- und Körpertherapie, Physiotherapie, Ergotherapie, Kunst- und Musiktherapie), (5) Versorgungssystem (inklusive Gemeindepsychiatrie, Rehabilitation, Soziotherapie) und (6) Gesundheitsökonomie.

### Leitliniengruppen

Es wurden drei Leitliniengruppen gebildet: die Projekt- und die Steuergruppe (Tabelle 1a) sowie der erweiterte Konsensusprozess (Tabelle 1b).

**Die Projektgruppe** übernimmt die unmittelbare methodische Projektarbeit. Sie koordiniert die systematische Literaturrecherche, sichtet die Literatur zu den verschiedenen Themen und bewertet die methodische Qualität der Studien. Zusätzlich werden die Datenextraktion, die Aufarbeitung der Evidenzlage zu den einzelnen Fragestellungen und eine formale Struktur der Endfassung der S3-Leitlinie erstellt. Weiterhin erfolgt die Redaktion der verschiedenen Arbeitsversionen der S3-Leitlinie.

**Die Steuergruppe** beschließt die Eckpunkte und klinischen Fragestellungen der Leitlinie. Weiterhin führt sie die inhaltliche Arbeit der unabhängig voneinander arbeitenden Arbeitsgruppen zusammen, diskutiert die Empfehlungen und mögliche Überschneidungen. Sie diskutiert und verabschiedet

jede Leitlinienversion vor dem Konsensusprozess.

Der **erweiterte Konsensusprozess** besteht aus zwei eng verknüpften Elementen - der Konsensuskonferenz und dem Review-Verfahren. In der Konsensuskonferenz werden alle Empfehlungen zu den klinischen Fragestellungen konsentiert sowie der Inhalt der einzelnen Kapitel der Leitlinie diskutiert und beschlossen. Am Review-Verfahren können alle interessierten Leistungserbringer teilnehmen. Die Teilnehmer erhalten die in der Konsensuskonferenz verabschiedeten Arbeitsversionen der S3-Leitlinie zur Ansicht und können zu deren Inhalt Stellung nehmen. So werden Meinungen und Erfahrungen der verschiedenen Interessengruppen in die Leitlinie unmittelbar integriert.

Das Projekt wird von einem Experten-Panel unterstützt (Tabelle 2).

**Tabelle 1b Erweiterter Konsensusprozess**

|  |   |
|--|---|
| Konsensuskonferenz                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Steuergruppe</li> <li>— Vertreter BDK (Bundesdirektorenkonferenz): Prof. Dr. med. L. Adler</li> <li>— Vertreter ACKPA (Arbeitskreis der Chefärztinnen und Chefarzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie an Allgemeinkrankenhäusern in Deutschland): Dr. med. Dr. phil. G. Nicklewski</li> <li>— Vertreter DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin): Dipl. Soz. M. Beyer</li> </ul>   |
| Konsensusprozess im Rahmen eines Review-Verfahrens | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Fachgesellschaften:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- DÄVT (Deutsche ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie e.V.)</li> <li>- DFT (Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie)</li> <li>- DGGPP (Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie)</li> <li>- DGBS (Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen)</li> <li>- DGPM (Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie)</li> <li>- DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde)</li> <li>- DGPs (Deutsche Gesellschaft für Psychologie)</li> <li>- DGPT (Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie)</li> <li>- DGRW (Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften)</li> <li>- DGVt (Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie e.V.)</li> <li>- DGSP (Deutsche Gesellschaft für soziale Psychiatrie)</li> <li>- DPG (Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft e.V.)</li> <li>- DPV (Deutsche Psychoanalytische Vereinigung)</li> <li>- DVT (Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie)</li> <li>- GwG (Deutsche Gesellschaft f. wissenschaftl. Gesprächspsychotherapie)</li> <li>- DGS (Deutsche Gesellschaft für Suizidprävention)</li> <li>- DKPM (Deutsches Kollegium der Psychosomatischen Medizin)</li> </ul> </li> <li>— Berufsverbände:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- BDP (Bundesverband Dt. Psychologinnen und Psychologen)</li> <li>- BPM (Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands)</li> <li>- BVVP (Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten e.V.)</li> <li>- DPTV (Deutscher Psychotherapeutenvereinigung)</li> <li>- Patienten- und Angehörigenverbände: BSNe (Bipolar Selbsthilfe Netzwerk e.V.), BPE (Bundesverband Psychiatrie-Erfahrener e.V.), BApK (Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker) und DGBS (Angehörigeninitiative der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen)</li> </ul> </li> <li>— Weitere:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vereinigung der leitenden Krankenhausärzte für psychosomatische und psychotherapeutische Medizin</li> <li>- Vertreter Pflege: BFLK (Bundesfachvereinigung Leitender Pflegepersonen der Psychiatrie)</li> <li>- Vertreter Kinder- und Jugendpsychiatrie: DGKJP (Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendpsychiatrie)</li> <li>- Spitzenverband Bund der gesetzlichen Krankenkassen</li> <li>- DFKGT (Deutscher Fachverband für Kunst- und Gestaltungstherapie)</li> <li>- DVE (Deutscher Verband der Ergotherapeuten e.V.)</li> <li>- AK Depressionsstationen</li> <li>- Aktion psychisch Kranker</li> <li>- Private Krankenversicherer</li> <li>- Deutsche Rentenversicherung Bund</li> </ul> </li> </ul> |

**Methodisches Vorgehen bei der Leitlinienerstellung**

Die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen wird nach den Empfehlungen zur Leitlinienerstellung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt. Dabei werden fünf Elemente der systematischen Leitlinienentwicklung berücksichtigt – (1) Logik, (2) Evidenzbasierung, (3) Konsensus, (4) Entscheidungsanalyse und (5) Outcome-Analyse.

**Logik**

Die S3-Leitlinie soll die erarbeiteten Diagnose- und Therapieempfehlungen als bestes verfügbares Wissen kurz und prägnant zusammenfassen. Zur besseren Praktikabilität und für eine einfache Implementierung in die klinische Praxis werden klinische Algorithmen als Diagnose- und Behandlungspfade dargestellt.

**Evidenz-Basierung**

Recherche und Bewertung bereits veröffentlichter Leitlinien

Die systematische Recherche nach aktuellen, bereits publizierten Leitlinien zum Thema Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen wurde in der G.I.N. Database (<http://www.g-i-n.net>; Guidelines International Network) und in den Webseiten der medizinischen Fachgesellschaften (<http://www.leitlinien.de>) durchgeführt und über eine Handsuche im Internet und in Fachzeitschriften ergänzt. Die Recherche ergab acht internationale und zwei nationale Behandlungsleitlinien zum Thema bipolarer Störungen (Tabelle 3).

Die zehn Leitlinien wurden mit dem Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI) der AWMF beurteilt. Das Instrument DELBI stützt sich auf das Instrument der AGREE Collaboration (AGREE, 2001) und berücksichtigt neben der methodischen Qualität der Leitlinien auch die Anwendbarkeit der Leitlinien im deutschen Gesundheitssystem (AWMF und

ÄZQ, 2005). Die britische S3-Leitlinie des National Institute of Clinical Excellence (NICE) „Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care“ von 2006 (O’Dowd, 2006) wurde als methodisch beste Leitlinie bewertet, da die Methodik am genauesten nachvollzogen werden konnte und der Entstehungsprozess der klinischen Empfehlungen somit am transparentesten war. Die Literaturrecherche wurde als Evidenzbasis für die S3-Leitlinie genutzt, es erfolgte jedoch keine Adaptation der Empfehlungen.

**Literaturupdate und ergänzende Literaturrecherche**

Im August 2007 wurde ein Update der Literaturrecherche der NICE-Leitlinie durchgeführt. Dazu erfolgte eine systematische Recherche in den Datenbanken MedLine, Embase, PsychInfo, Cochrane und CINAHL. Die aktualisierte Suche wurde durch weitere klinische Fragestellungen der Diagnostik und anderer biologischer Behandlungsmethoden ergänzt. Zusätzlich wurden auch Studientypen über klinische Studien hinaus berücksichtigt. Ein erneutes Update der Literatur ist für Sommer 2008 vor Fertigstellung der deutschen S3-Leitlinie geplant, um die Aktualität der Evidenz zu sichern.

Nach Dokumentation der Trefferzahl, Abgleich der Treffer mit bereits vorhandener Literatur (aus der Evidenzbasis der NICE-Leitlinie), Ausschluss von Duplikaten und Sichtung der Titel und Abstracts auf ihre Relevanz für die Leitlinie wurden die verbliebenen Titel/Abstracts in eine Datenbank überführt und die zugehörigen Volltexte bestellt, welche für die Qualitätsbeurteilung an die Projektgruppe versandt wurden.

**Kritische Bewertung der Effektivitätsstudien**

Zunächst war eine Nutzung der in der NICE-Leitlinie erfolgten Qualitätsbeurteilungen geplant. Diese waren jedoch ausschließ-

lich für die Kriterien Randomisierung und Concealment eindeutig beschrieben. Daher erfolgte eine Neubewertung der Qualität der gesamten relevanten Literatur der NICE Recherche und der eigenen Recherche. Die Bewertung erfolgte durch die Projektgruppe mittels eigens erstellter Qualitätsschecklisten zur internen und externen Validität. Die Projektgruppe war zuvor im Rahmen eines Projektgruppentreffens und in einer Telefonkonferenz bezüglich der Methodik zur Studienbewertung geschult worden. Darüber hinaus wurden pro Durchlauf zwei Studien parallel von allen Projektgruppenmitglieder bewertet und der Vergleich der Ergebnisse ausgewertet. Bei Unstimmigkeiten wurde die Originalliteratur erneut geprüft. Die Mindestkriterien der Qualitätsprüfung, die für den Einschluss einer Studie in die Leitlinienevidenz erfüllt sein mussten, waren adäquate Randomisierung und Concealment (in Anlehnung an NICE). Die weiteren Kriterien der eigenen Checkliste dienen dazu, methodisch gute Studien von methodisch weniger guten Studien abgrenzen zu können.

**Evidenzgrad**

Für jede einzelne eingeschlossene Studie wurde ein Evidenzgrad als Maß ihrer Qualität festgelegt. Dazu wurde das SIGN-Schema (Guidelines of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group, 1999) (Tabelle 4) (Keaney and Lorimer, 1999;Lowe and Twaddle, 2005) genutzt.

**Generierung der Empfehlungen**

Die Empfehlungsklassen A (starke Empfehlung), B (einfache Empfehlung), C (Empfehlung offen) und KKP (Klinischer Konsens) werden je nach erreichtem Evidenzgrad und nach wohlüberlegter Abwägung unter Einbeziehung folgender Konsensusaspekte vergeben:

- Konsistenz der Studienergebnisse

**Tabelle 2 Experten-Panel**

|   |  |
|---|--|
| Prof. Dr. Dr. Michael Bauer, Dresden    | Dr. Heinz Grunze, München                |
| Kult.-Wiss. Bettina Berger, Hamburg     | Prof. Dr. Fritz Hohagen, Lübeck          |
| Prof. Dr. Mathias Berger, Freiburg      | Prof. Dr. Georg Juckel, Bochum           |
| Prof. Dr. Bernhard Borgetto, Hildesheim | PD Dr. Kai Kahl, Dresden                 |
| Prof. Dr. Peter Bräunig, Berlin         | PD. Dr. Stephanie Krüger, Berlin         |
| Prof. Dr. Brieger, Kempten              | Prof. Dr. Wolfgang Maier, Bonn           |
| PD Dr. Tom Bschor, Berlin               | Prof. Dr. Dr. Andreas Marneros, Halle    |
| Dr. Christoph Correll, New York, U.S.A. | Prof. Dr. Thomas D. Meyer, Newcastle, UK |
| Prof. Dr. Peter Falkai, Göttingen       | Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, München    |
| Prof. Dr. Wolfgang Gaebel, Düsseldorf   | Prof. Dr. Thomas Schläpfer, Bonn         |
| Prof. Dr. Waldemar Greil, München       | Prof. Dr. Hans-Ullrich Wittchen, Dresden |

**Tabelle 3 Nationale und Internationale Leitlinien zu bipolaren Störungen**

| Leitlinie  | Jahr |
|--|------|
| <b>National</b>  |      |
| — Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN): Behandlungsleitlinie Affektive Störungen  | 2000 |
| — Universitätsklinik für Neuropsychiatrie des Kindes- und Jugendalters: Behandlungsleitlinie Affektive Störungen   | 1999 |
| <b>International</b>   |      |
| — Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ): Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder.                                  | 2007 |
| — National Institute for Clinical Excellence (NICE): Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care.                | 2006 |
| — Canadian Network for Mood and Anxiety (CANMAT): Treatments Guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies.                                   | 2005 |
| — The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP): Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders   | 2004 |
| — Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (NZGG): Australia and New Zealand Clinical Practice Guidelines for the treatment of Bipolar Disorder.                            | 2004 |
| — British Association for Psychopharmacology (BAP Guidelines): Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. | 2003 |
| — Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ): Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision).  | 2002 |
| — Expert Knowledge Systems , LLC - Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder.  | 2000 |



**Tabelle 4 SIGN-Schema (dt. Übersetzung)**

| Evidenz-Level |   |
|---------------|---|
| 1++           | Qualitativ hochwertige Meta-Analysen oder systematische Reviews von „randomized controlled trials“ (RCTs), oder RCTs mit einem sehr geringen Risiko für Bias  |
| 1+            | Gut durchgeführte Meta-Analysen oder systematische Reviews von RCTs, oder RCTs mit einem geringen Risiko für Bias   |
| 1-            | Meta-Analysen oder systematische Reviews von RCTs oder RCTs mit einem hohen Risiko für Bias   |
| 2++           | Qualitativ hochwertige systematische Reviews von Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem sehr geringen Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und einer hohen Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang kausal ist |
| 2+            | Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem geringen Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und einer moderaten Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang kausal ist  |
| 2-            | Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und einem erheblichen Risiko, dass der Zusammenhang nicht kausal ist   |
| 3             | Nicht-analytische Studien, zum Beispiel Fallberichte, Fallserien  |
| 4             | Expertenmeinung   |

- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

#### Konsensus

Zur Konsensfindung wurde ein adäquates Hybridverfahren etablierter Methoden entsprechend den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften gewählt. Dabei werden zwei Elemente verknüpft - die Konsensuskonferenz und das Review-Verfahren. Die Moderation der Konsensuskonferenzen übernimmt Frau PD. Dr. med. I. Kopp als Vertreter der AWMF. Ein starker Konsens mit 95% der Stimmen wird angestrebt. Sollte nur ein schwacher Konsens mit 75% oder kein Konsens erreicht werden, erfolgt die Überarbeitung der Empfehlung und die erneute Diskussion in der Konsensusrunde. Sollte weiterhin kein starker Konsens erreicht werden, erfolgt die Offenlegung der Gründe in der Leitlinie.

#### Entscheidungsanalyse

Bei Unsicherheiten in der Entscheidungsfindung wird der systematische, explizite und quantitative Ansatz einer Entscheidungsanalyse verwendet. Ihr Ziel ist das Finden des maximalen Erwartungswerts nach Gewichtung des medizinischen Nutzens, der Risiken und ggf. der Kosten der Alternativen.

#### Outcome-Analyse

Zur Erfassung einer möglichen Verbesserung der Versorgung von Patienten mit bipolaren Störungen ist eine umfangreiche Ergebnisanalyse geplant. Bereits während des S3-Leitlinienentwicklungsprozesses werden wesentliche Outcome-Parameter durch die Konsensusgruppe verabschiedet. Es erfolgt eine Evaluierung nach sowohl objektiven als auch subjektiven Parametern. Objektive Parameter können die klinische Response sowie Remission als auch die Anzahl der Wiederaufnahmen ins Krankenhaus und die Rückfallrate sein. Subjektive Parameter messen die Lebensqualität der Patienten, deren Zufriedenheit mit der Behand-

lung sowie die Belastungen der Angehörigen. Veränderungen in den Versorgungsstrukturen können u.a. über die Häufigkeit der Therapie- und Arztwechsel, die Latenz zwischen Diagnose und adäquater Behandlung gezeigt werden. Darüber hinaus soll die Akzeptanz der Leitlinie bei den Anwendern geprüft werden.

Im Rahmen der Outcome-Analyse wird zuerst die Versorgungssituation vor Implementierung der S3-Leitlinie erhoben. Nach Fertigstellung der Leitlinie wird deren Umsetzung in Modell-Settings erprobt. Zwölf Monate nach Veröffentlichung und Implementierung der Leitlinie erfolgt dann eine erneute Analyse der Versorgungssituation.

#### Zeitplan

Das Projekt zur Entwicklung der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen wurde im Frühjahr 2007 begonnen. Im Rahmen des ersten Steuergruppentreffens am 26.06.2007 wurden Ziele, Adressaten und Zeitplan des S3-Leitlinienprojektes festgelegt. Am 29.10.2007 fand das erste Konsensusgruppentreffen statt. Dieses Treffen diente der abschließenden Diskussion und Konsentierung der inhaltlichen Eckpunkte der Leitlinie sowie der Vorstellung der verschiedenen Arbeitsgruppen und deren Funktionsweise. Die voraussichtliche Fertigstellung der Leitlinie ist für Frühjahr 2009 geplant. Dann schließen sich Disseminierung, Implementierung und der zweite und dritte Teil der Outcome-Analyse an. Eine regelmäßige Überarbeitung der Leitlinie erfolgt im Abstand von 2 Jahren.

#### Danksagung

Unser besonderer Dank gilt Herrn Dieter Borchers, Geschäftsführer der DGBS e.V. für seinen uner-müdlichen und ehrenamtlichen

Einsatz, und Herrn Diplom-Bibliothekar Klaus-Dieter Papke der zentralen Informationsvermittlungsstelle des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, der das Projekt bei der systematischen Literaturrecherche professionell unterstützt.

#### Reference List

1. AGREE (2001) The appraisal of guidelines, research and evaluation in Europe (AGREE) Collaboration. The AGREE Instrument. <https://www.agreecollaboration.org>.
2. AWMF und ÄZQ (2001) Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ.
3. AWMF und ÄZQ (2005) Das deutsche Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung. [www.delbi.de](http://www.delbi.de).
4. Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. (Redaktion: Bauer, M.) (2006) Weißbuch Bipolare Störungen in Deutschland. 2. überarbeitete Auflage; Verlag BOD Norderstedt, pp. 1-238.
5. Keaney, M. and Lorimer, A. R. (1999) Auditing the implementation of SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) clinical guidelines. *Int. J. Health Care Qual. Assur. Inc. Leadersh. Health Serv.*, 12, 314-317.
6. Lowe, G. and Twaddle, S. (2005) The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): an update. *Scott. Med.J.*, 50, 51-52.
7. O'Dowd, A. (2006) NICE issues new guidance to improve the treatment of bipolar disorder. *BMJ*, 333, 220.
8. Pini, S., de, Q., V, Pagnin, D., et al (2005) Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 15, 425-434.
9. Wells, K. B., Stewart, A., Hays, R. D., et al (1989) The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*, 262, 914-919.

#### Korrespondenz

##### Prof. Dr. Dr. Michael Bauer

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden  
 Fetscherstr. 74  
 01307 Dresden  
 Tel: 0351-458-2772  
 Email: [michael.bauer@uniklinikum-dresden.de](mailto:michael.bauer@uniklinikum-dresden.de)

# Wirksamkeit von Antidepressiva

## Stellungnahme zu Irving Kirsch

J. Fritze<sup>1,2</sup>, J. Aldenhoff<sup>1,2</sup>, F. Bergmann<sup>1</sup>, G. Eckermann<sup>1</sup>, W. Maier<sup>1</sup>, H.-J. Möller<sup>1</sup>, W. Gaebel<sup>1</sup>

für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)

Irving Kirsch (Department of Psychology, University of Hull, United Kingdom) und Mitarbeiter stellen nun zum dritten Mal innerhalb der letzten 10 Jahre die Wirksamkeit von Antidepressiva auf Basis einer Meta-Analyse (PLoS Medicine | www.plosmedicine.org) in Frage, und das wird von der Laienpresse anscheinend begierig aufgenommen. Dabei berichtet Kirsch nichts wirklich Neues.

Es ist in zahlreichen Studien beobachtet worden, dass sich ein Antidepressivum desto ausgeprägter von Placebo abgrenzt, je schwerer die Depression der untersuchten Patienten ist. Das haben Kirsch et al. nun an Zulassungsstudien, die der FDA vorgelegt worden waren, repliziert. Dabei sei die signifikante Überlegenheit der Antidepressiva gegenüber Placebo einer abnehmenden Wirkung von Placebo bei zunehmend schwerer Depression zuzuschreiben. Auch das ist seit Jahrzehnten bekannt: Placebo wirkt desto weniger, je schwerer die Depression. Der von Kirsch et al. replizierte Befund bestätigt gerade die Wirksamkeit von Antidepressiva. Kirsch et al. finden und beklagen außerdem, dass selbst bei den schwerer Kranken der Unterschied zwischen den berücksichtigten Antidepressiva und Placebo so gering sei, dass seine klinische Relevanz (im Sinne eines Nutzens für die Patienten) fragwürdig sei.

Kirsch et al. haben auch diesmal nur eine kleine Auswahl von Antidepressiva (Fluoxetin, Venlafaxin, Nefazodon, Paroxetin) in ihrer Analyse berücksichtigt. Eines dieser Antidepressiva – Ne-

fazodon – wurde vor Jahren wegen Todesfällen (Leberversagen) vom Markt genommen. Von diesen Antidepressiva gingen Daten aus nur 35 Studien in die Analyse ein. Kirsch et al. habe sich ausschließlich auf diese wenigen zur FDA-Zulassung eingereichten Studien beschränkt, angeblich um jede Form von Studienelektion („publication bias“) zu vermeiden. Für diese Antidepressiva liegen inzwischen viel mehr Studien vor. Allein für Venlafaxin gibt es mindestens 22 Placebo-kontrollierte Studien.

Implizit halten Kirsch et al. der FDA vor, Antidepressiva zugelassen zu haben, ohne dass eine klinisch relevante Wirkung belegt gewesen sei. Hier offenbaren Kirsch et al. einen grundlegenden methodischen Irrtum: Meta-Analysen bergen immer das Risiko, die Ergebnisse methodisch mangelhafter Studien mit solchen aussagefähiger Studien zu vermischen. Mit guten Gründen akzeptieren Zulassungsbehörden keine Meta-Analysen als Wirksamkeitsbeleg, sondern verlangen – mindestens – zwei von einander unabhängige, positive Studien mit klinisch relevantem Ausmaß der Wirkung. Das kann die Meta-Analyse von Kirsch nicht widerlegen.

Schließlich stellt sich die Frage, ob in Studien gemessene mittlere Besserungen tatsächlich ein geeignetes Maß für klinische Relevanz im Sinne des Patientennutzens darstellen. Den einzelnen Patienten interessiert, welche Wahrscheinlichkeit ihm geboten wird, sich in einer Zeit von z.B. 6 Wochen gesund zu fühlen (Remission). Hier liegt der Un-

terschied zwischen einem Antidepressivum und Placebo typischerweise bei 10-20% (unter dem Antidepressivum z.B. bei 35%, unter Placebo bei 30%). Das bedeutet, es müssen 5-10 Patienten mit dem Antidepressivum behandelt werden, um eine spezifisch dem Antidepressivum zuzuschreibende Remission zu erzielen (Number needed to treat NNT=10). Das ist eine im Vergleich zu vielen anderen medizinischen Interventionen beachtliche Wirksamkeit.

Ob dabei Antidepressiva alle gleichermaßen wirksam – wie von Kirsch et al. behauptet – sind, mag dahingestellt bleiben; jedenfalls fand die Meta-Analyse von Machado et al. (2006) gerade in der Remissionsrate eine Überlegenheit u.a. von Venlafaxin (und anderen Antidepressiva vom Typ der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Aufnahmehemmer) gegenüber selektiven Serotonin-Aufnahmehemmern wie Fluoxetin, ebenso die Meta-Analyse von Nemeroff et al. (2008).

Es ist selbstverständlich, dass in jedem Einzelfall die Indikation zur Behandlung mit einem Antidepressivum sorgfältig abzuwägen ist, wobei der Patient auf Basis umfassender Information am Ende nach seinen eigenen Präferenzen entscheidet.

## Literatur

1. Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson TR: Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin* 22 (2006) 1825-1837
2. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME: Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 63 (2008) 424-434

## Korrespondenz

**Prof. Dr. med. Jürgen Fritze**

Gesundheitspolitischer Sprecher der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)  
D-50259 Pulheim  
Asterweg 65

## Erstes DGPPN-Regionaltreffen der Young Psychiatrists

In einem sich wandelnden Umfeld mit zunehmend veränderten politischen und gesundheitsökonomischen Bedingungen möchte die DGPPN als die größte und älteste wissenschaftliche Vereinigung von Ärzten, Psychotherapeuten und von Angehörigen anderer akademischer Berufe, die in Deutschland auf den Gebieten Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde arbeiten, den Dialog zwischen den Fachvertretern intensivieren, um die Interessen ihrer Mitglieder, aber auch von Betroffenen und Angehörigen noch besser in Politik, Wirtschaft und Gesellschaft vertreten zu können.

Diesem Ziel dient ein neues Veranstaltungsformat, das der Vorstand gemeinsam mit dem DGPPN-Fachreferat Young Psychiatrists entwickelt hat. Zwischen den DGPPN-Kongressen sollen künftig in loser Folge überschaubare, regionale Meetings stattfinden, um im kollegialen Austausch Themen aus Klinik, Forschung, Lehre sowie Praxis und Berufspolitik zu diskutieren.

Das erste DGPPN-Regionaltreffen der Young Psychiatrists findet am Samstag, den 19. April 2008, im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, statt. Eine detaillierte Programm-

übersicht sowie die Möglichkeit der Anmeldung zu dieser Veranstaltung ist im Internet, auf der Homepage der DGPPN, unter [www.dgppn.de](http://www.dgppn.de) hinterlegt. Die Anmeldung ist bis spätestens Freitag, den 11. April 2008, erwünscht, aber nicht zwingend erforderlich.

Der Vorstand der DGPPN sowie die Organisatorinnen und

Organisatoren, die Mitglieder des DGPPN-Fachreferats Young Psychiatrists, würden sich freuen, wenn viele Weiterbildungsassistentinnen und -assistenten sowie Fachärztinnen und -ärzte dieses Angebot der Fachgesellschaft wahrnehmen könnten.

### DGPPN Kongress 2008

Der DGPPN-Kongress findet vom 26.-29. November 2008 in Berlin statt. Die Anmeldung wissenschaftlicher Beiträge, die Registrierung zum Kongress und Hotelreservierungen sind online möglich unter [www.dgppn-kongress.de](http://www.dgppn-kongress.de). Bitte melden Sie sich jetzt zu den reduzierten Kongressgebühren an.

Thematische Symposien, Forschungsworkshops, Diskussionsforen:  
Anmeldeschluss: 15. April 2008

Freie Vorträge und Poster:  
Anmeldeschluss: 1. Juli 2008

Für Fragen steht Ihnen das Kongress- und Ausstellungsbüro CPO HANSER SERVICE gern unter [dgppn08@cpo-hanser.de](mailto:dgppn08@cpo-hanser.de) zur Verfügung.

### Die Kongress-Homepage ist für den DGPPN Kongress 2008 freigeschaltet

<http://www.dgppn-kongress.de>

Liebe DGPPN-Mitglieder,

Die Kongress-Homepage <http://www.dgppn-kongress.de> ist für den DGPPN Kongress 2008 freigeschaltet und bis zum 15. April 2008 können noch Vorschläge für Symposien eingereicht werden. Bitte geben Sie Ihre Symposien-Vorschläge bitte rechtzeitig ein. Für Poster und Freie Vorträge ist die Deadline der 1. Juli 2008.

Wir freuen uns auf Ihre Beiträge!

Mit freundlichen Grüßen  
für das Wissenschaftliche Komitee des DGPPN Kongress 2008  
PD Dr. med. Jürgen Zielasek  
Schriftführer der DGPPN

