



Kann Methylphenidat bei Patientinnen und Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung und ADHD eine Manie auslösen?

Beat Friedrich und René Bridler
Sanatorium Kilchberg

Fragen

Welches Risiko besteht bei Patientinnen und Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung (BID) und einer komorbiden Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung, durch eine Therapie mit Methylphenidat eine behandlungsbedürftige Manie auszulösen? Welchen Schutz bietet die gleichzeitige Medikation mit einer stimmungstabilisierenden Substanz wie z.B. Lithium, Olanzapin oder Quetiapin?

Hintergrund

Eine BID betrifft ca. 2% der Bevölkerung und ist charakterisiert durch einen Wechsel von depressiven, manischen und gemischten Episoden. Als Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung (Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, ADHD) wird eine neuropsychiatrische Entwicklungsstörung mit einer Prävalenz von ca. 1-5% bezeichnet. Die beiden Störungen überlappen sich sowohl bezüglich typischer Symptome als auch genetischer Ursachen, die Komorbidität bei BID-Patientinnen und -Patienten beträgt bis zu 20%. Die medikamentöse Therapie der beiden Störungen unterscheidet sich markant, wobei ADHD ab einem gewissen Schweregrad mit Methylphenidat (MPH) behandelt wird. MPH ist ein zentralnervös wirksames Stimulans, das im präfrontalen Kortex die extrazelluläre

Konzentration von Neurotransmittern (Dopamin, Noradrenalin) erhöht, die ihrerseits in Zusammenhang mit der akuten Manie gebracht werden. Aus diesem Grund besteht eine weit verbreitete Zurückhaltung in der MPH-Therapie von BID-Patientinnen und -Patienten mit einer komorbiden ADHD. Allerdings fanden sich in kleineren Studien bis anhin keine Hinweise für das Auslösen manischer Episoden durch Stimulantien, sofern diese mit einem Stimmungsstabilisator kombiniert wurden. In der Schweiz gelten sowohl schwere depressive als auch manische Episoden als Kontraindikationen für eine Therapie mit

Einschlusskriterien

- Mindestens zwei stationäre und/oder ambulante Behandlungen mit BID als Schlussdiagnose
- Erstellen der BID-Diagnose vor der ersten MPH-Verschreibung
- Keine MPH-Verschreibung während neun Monaten vor Studieneinschluss
- Alter ≥ 18 Jahre

Ausschlusskriterien

- Mehr als einmal Diagnose einer schizophrenen Störung im Rahmen einer ambulanten und/oder stationären Behandlung

Studienort

- Schweden



Studiendesign und Methode

- Register-basierte Kohortenstudie, MPH-Verschreibung im Zeitraum von Juli 2005 bis Dezember 2013.
- Stratifizierung auf der Ebene der eingeschlossenen Personen, d.h. jede BID-Patientin/jeder BID-Patient diente als seine eigene Kontrolle.
- Zweiteilung der Kohorte in BID-Patienten
 - mit Stimmungsstabilisator (mind. zwei Verschreibungen in den neun Monaten vor Studieneinschluss)
 - ohne Stimmungsstabilisator (keine Abgabe von Stimmungsstabilisatoren in den sechs Monaten vor Studieneinschluss)
- In Schweden registrierte Stimmungsstabilisatoren: Lithium, Valproat, Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin.
- Nationale Datenbanken: Personenregister, Patientenregister, Verschreibungsregister (Medikation).

Primärer Outcome

- Anzahl und Rate akuter manischer Episoden anhand der folgenden zwei Kriterien im Zeitraum von je 6 Monaten vor und nach MPH-Verordnung
 - Kriterium 1: Neue Verschreibung einer anti-manischen Medikation: Lithium, Valproat, Antipsychotikum (Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Haloperidol, Risperidon).
 - Kriterium 2: ICD-Diagnose.

Resultate

- Es liessen sich 65 683 BID-Patientinnen und -Patienten identifizieren, von denen 8,4 % (5506) mind. eine

MPH-Verordnung im Studienzeitraum erhielten; hiervon erfüllten 2307 Personen (41,9 %) alle Einschlusskriterien.

- Knapp zwei Drittel (63,2 %) der eingeschlossenen Personen waren Frauen, 15,4 % waren jünger als 25 Jahre.
- Knapp die Hälfte (47,8 %) der eingeschlossenen Personen erhielt stimmungsstabilisierende Medikamente, 31,1 % hatten keine solche Medikation. 21,1 % liessen sich keiner der beiden Kategorien zuordnen, diese 486 Personen wurden in den weiteren Analysen nicht berücksichtigt.
- Basierend auf beiden Kriterien (anti-manische Medikation, ICD-Diagnose), erhöhte MPH für Patienten ohne Stimmungsstabilisator das Risiko (Hazard Ratio, HR) einer akuten Manie im Vergleich mit der MPH-freien Vorperiode signifikant (HR = 6,67 für die Monate 1-3, p = 0,002; HR = 9,67 für die Monaten 4-6, p < 0,001). Bei Patienten mit Stimmungsstabilisator war dies nicht der Fall (HR = 0,56 für die Monate 1-3, HR 0,91 für die Monate 4-6).
- Wurde nur auf die ICD-Diagnose abgestützt, bestand für Patienten ohne Stimmungsstabilisator in den ersten drei Monaten ebenfalls ein erhöhtes Manie-Risiko (HR = 3,33, p = 0,067, n.s.). Patienten mit einem Stimmungsstabilisator waren vor einer manischen Episode geschützt (HR = 0,48 für die Monate 1-3, p = 0,002; HR = 0,86 für die Monate 4-6; p = 0,640).

Interessenkonflikte

Etliche Co-Autorinnen/Co-Autoren deklarieren Verbindungen zu pharmazeutischen Unternehmen. Die Studie wurde von drei nationalen schwedischen Forschungsfonds finanziert.



Kommentar

- Die Behandlung mit MPH als Monotherapie erhöhte in dieser Studie bei BID-Patientinnen und -Patienten mit einem komorbiden ADHD das Risiko einer manischen Episode um das 10-Fache.
- Für Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig einen Stimmungsstabilisator einnahmen, traf dies nicht zu; sie waren vor einer manischen Exazerbation geschützt.
- Diese Resultate entsprechen weitgehend den einige Jahre zuvor publizierten, nach derselben Methode in Schweden erhobenen Daten zu den Antidepressiva. Auch Antidepressiva erhöhen signifikant das Risiko einer manischen Episode bei BID-Patienten, sofern sie als Monotherapie ohne Stimmungsstabilisator verschrieben werden.
- Stärken der Studie sind ihr naturalistischer Ansatz, die grosse Zahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten und die Stratifizierung auf der Ebene der einzelnen Patientinnen/Patienten, die jeweils mit sich selbst verglichen wurden.
- Wichtige Limitationen ergeben sich aus dem Ansatz der Register-Basierung, der nicht zwischen Rezeptierung und tatsächlicher Einnahme eines Medikamentes unterscheidet und die klinische Realität der Patientinnen/Patienten nicht erfasst (unter anderem

keine Erfassung von Hypomanie oder gehobener Stimmung, die nicht zu einer Zuweisung führte).

- Mit nur zwei Verschreibungen eines Stimmungsstabilisators innerhalb von neun Monaten wurde die Hürde für die Zuteilung zur Gruppe «mit Stimmungsstabilisator» tief angesetzt; zudem fehlen Angaben zu den in Schweden verwendeten Packungsgrössen.
- Die hohe Zahl der Patienten (ein Fünftel), die sich keiner Gruppe (mit/ohne Stimmungsstabilisator) zuteilen liessen, schwächt die Aussagekraft der Untersuchung.
- Zur definitiven Klärung der Gefahr einer akuten Manie durch die Einnahme von MPH wäre eine grosse RCT wünschenswert.

Literatur

Viktorin A, Rydén E, Thase ME, et al. The risk of treatment-emergent mania with methylphenidate in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2017; 174:341348. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16040467.

Med. pract. Beat Friedrich und Dr. med. René Bridler M.H.A.

Sanatorium Kilchberg
Alte Landstrasse 70
8802 Kilchberg

r.bridler@sanatorium-kilchberg.ch