

## Bipolare Depression effizient angehen und den Suizid abwenden

**BARCELONA – Die Manie, während der umtriebige Patienten mitunter in groteske Situationen geraten, sich überschätzen und womöglich ihr soziales Umfeld finanziell ruinieren, ist zwar gut für Schlagzeilen, macht aber nur einen kleinen Teil der Erkrankung aus. Das viel grössere Problem der bipolaren Erkrankung ist die Depression. Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?**

Konventionelle Antipsychotika wirken gut in der manischen Phase der bipolaren Störung, die Symptomatik in der depressiven Episode vermögen sie jedoch nicht zu lindern<sup>1</sup> – manchmal provozieren sie die depressive Episode sogar<sup>2</sup>. „Lithium, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination, ist gut studiert, hat Qualitäten in der Suizidprävention, ist aber durch sein enges therapeutisches Fenster und seine nicht unerheblichen unerwünschten Wirkungen nur limitiert einsetzbar“, betont **Professor Dr. Allan Young**, University of Newcastle upon Tyne, Newcastle, am *AstraZeneca Neuroscience Congress*. „Mit Antiepileptika wie Divalproat, Lamotrigin und Carbamazepin wurde vereinzelt schon eine gute Wirkung auf die bipolare Depression gesehen. Antidepressiva dagegen bergen die Gefahr, dass sie eine Manie induzieren oder das „rapid cycling“ verstärken“, erklärt der britische Experte.

### Einer gegen alle bei der bipolaren Depression

Atypische Antipsychotika, erfolgreich in der Behandlung der Manie,

bieten sich auch in dieser Disziplin an. Mit Risperidon besserten sich in einer sechsmonatigen Open-label-Studie die Punktzahlen bei Tests wie HAM-D, YMRS, CGI und PANSS im Vergleich zur Ausgangssituation signifikant.<sup>3</sup> Olanzapin plus Fluoxetin verbesserte plazebokontrolliert die MADRS signifikant besser als Olanzapin allein.<sup>4</sup> Zusammen mit Lithium, Divalproat oder Carbamazepin konnten in der CGI-bipolar Subscale ebenfalls markante Verbesserungen erzielt werden.<sup>5</sup>



Professor Dr. Joseph R. Calabrese

Auch für Quetiapin (Seroquel®) konnte gezeigt werden, dass es sowohl in Kombination mit Lithium oder Divalproat als auch in der Monotherapie die Symptome der bipolaren Depression verbesserte.<sup>6,7\*</sup> Die jüngste BOLDER-Studie<sup>8</sup> (Bipolar Depression Study) untermauert diese Erkenntnis

### Abkürzungen für die gebräuchlichen Tests

**HAM-D:** Hamilton depression Rating Scale

**HAM-A:** Hamilton Anxiety Rating Scale

**YMRS:** Young Mania Rating Scale

**CGI:** Clinical Global Impression

**PANSS:** Positive and Negative Syndrome Scale

**MADRS:** Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

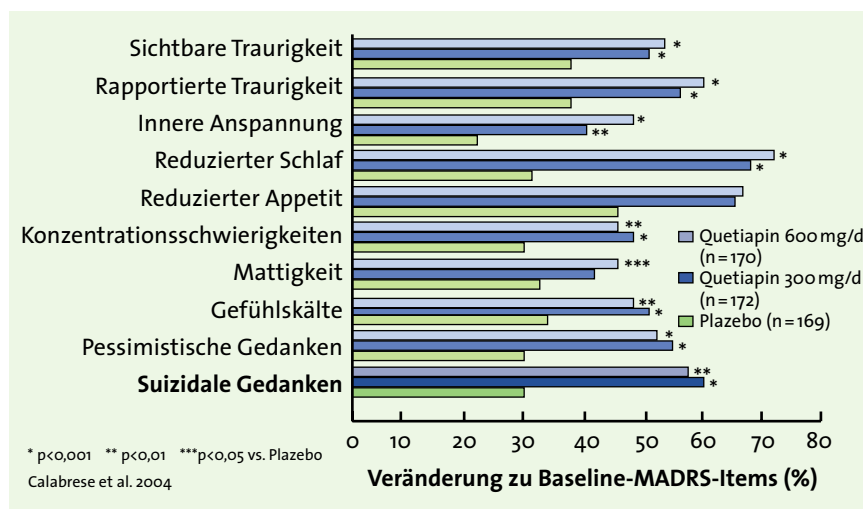
zusätzlich, weil in dieser Quetiapin-Monotherapie-Studie auch Patienten mit Bipolar-II-Depressionen eingeschlossen wurden, erläutert Studienleiter **Professor Dr. Joseph R. Calabrese**, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio. In dieser 8-wöchigen doppelblind randomisierten Multizenterstudie befanden sich 542 bipolar depressive Patienten, davon litten 181 Patienten an der Bipolar-II-Form. Die Studie, in der zwei Quetiapindosen (300 und 600 mg/d) mit Plazebo verglichen wurden, zeigte für beide Quetiapindosierungen von der ersten Woche an einen signifikanten Rückgang der depressiven Symptome.

Fortsetzung auf Seite 2

## Bereits nach einer Woche

Verglichen mit der Ausgangssituation blieb das atypische Antipsychotikum ab der ersten Woche mindestens 4 Punkte besser in der MADRS-Skala als Placebo. Das schlug sich bei den einzelnen Symptomen nieder. Mit 600 mg Quetiapin pro Tag besserten sich neun von zehn Symptomen signifikant. Bei der Dosis von 300 mg vermochten sich acht von zehn gemessenen MADRS-Symptomen signifikant zu verbessern (siehe Grafik). Das wichtigste dabei – die suizidalen Gedanken – konnten mit beiden Dosierungen in signifikanter Weise reduziert werden, d.h. Quetiapin war hier doppelt so wirksam wie Placebo. „Unterzieht man Olanzapin derselben MADRS-10-Analyse, ergibt sich keine Wirkung gegen suizidale Gedanken“,<sup>4</sup> zieht Prof. Calabrese Bilanz. „Deshalb lässt sich auch nicht von einem Klasseneffekt sprechen“, so der Experte weiter.

Alles in allem wurde Quetiapin (Seroquel®) in dieser Studie gut vertragen<sup>8</sup>. Sedierung und Somnolenz waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen. Weitere unerwünschte Wirkungen waren ein trockener Mund, Verwirrtheit und Verstopfung. Größere Gewichtszunahmen traten aber nicht auf. Nach zwei Monaten hatten die Patienten



Grafik 1: Quetiapin 300–600 mg/d verbesserte signifikant acht bis neun von zehn MADRS-Symptomen.

unter 600 mg/d 1,6 kg zugenommen, unter 300 mg/d betrug die Gewichtszunahme 0,4 kg. „Extrapyramidale Symptome sind bei dieser Substanz kein Problem, sie bewegen sich auf Plazeboniveau“, gibt Prof. Calabrese Entwarnung. Was man ebenfalls zu vermeiden sucht, ist die Induktion einer Manie wie dies mit Antidepressiva auftreten kann. Diese Gefahr droht mit dem atypischen Neuroleptikum aber nicht<sup>8</sup>.

„Es gab keinen einzigen Test in dieser Studie, der nicht positiv herausgekommen ist. Erstaunt hat mich aber die Deutlichkeit, mit der sich die untersuchte Substanz gegenüber Placebo abgesetzt hat“, meinte Prof. Calabrese abschliessend.

\*Die Indikation bipolare Depression ist für Seroquel von Swissmedic nicht zugelassen.

### Referenzen:

- Yatham LN, J Clin Psychopharmacol 2003; 23: 59–514
- Kusumakar V, J Clin Psychiatry 2002; 63 (Suppl. 10): 23–28
- Vieta E et al., J Clin Psychiatry 2001; 62: 818–825
- Tohen M et al, Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 1079–1088
- Vieta E et al, J Clin Psychopharmacol 2001; 21: 469–473
- Ghaemi SN et al. International Journal of Neuropsychopharmacology 2002;5(5 Suppl 1): S110, Abs P.2.E.063
- Chrisholm K et al., Poster presented at the 2nd International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Monte Carlo, 2001
- Calabrese J et al., Poster NR756 presented at the 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York, 2004

## Wenn „Manische“ gebremst werden müssen Welche Optionen bieten sich an?

**BARCELONA – Die bipolare Störung hat viele Gesichter. Von „himmelhoch jauchzend“ bis „zu Tode betrübt“ kommen alle Schattierungen vor. Ein Patient in der manischen Phase sollte effizient gebremst werden können, ohne dabei in eine Depression zu schlittern, wünscht sich Professor Dr. Eduard Vieta, Hospital Clinic, University of Barcelona am AstraZeneca Neuroscience Congress.**

In der Manie ist Lithium traditionellerweise Goldstandard, eignet

sich aber nicht für gemischte Episoden. Ein enges therapeutisches

Fenster, ein langsamer Wirkungseintritt, wo in akuten Fällen ein rascher nötig wäre, mitunter starke unerwünschte Wirkungen begrenzen die Einsatzmöglichkeit dieser Substanz, erläutert **Dr. Heinz Grunze**, Ludwig-Maximilians-Universität, München. Antiepileptika wie Divalproat und Carbamazepin haben ein breiteres Wirkspektrum

als Lithium und wirken auch schneller. Als Kombinationsbestandteil einer Erhaltungstherapie sind sie eine gute Option.



Professor Dr. Eduard Vieta

Auch hier wird Wirkung mit nicht unbeträchtlichen unerwünschten Wirkungen erkaufte: Haarausfall, Tremor, Sedierung und Gewichtsprobleme sind der Preis im Fall von Divalproat. Carbamazepin kann Hautrötungen, Leukopenie und Sedation zur Folge haben. Beide Antikonvulsiva schlagen auf den Verdauungstrakt und sind teratogen, sagt Dr. Grunze. Eine weitere Option besteht in der Verwendung von Antipsychotika. Konventionelle Antipsychotika wie Haloperidol haben eine gute antimanische Wirkung, können aber über das Ziel hinausschiessen und eine Depression induzieren. Darüberhinaus können extrapyramidale unerwünschte Wirkungen (EPS) die Einnahmedisziplin untergraben.

### Atypische anerkannt

Atypische Antipsychotika werden dagegen besser vertragen, konstatiert der Experte. Die amerikanische Psychiatrie-Gesellschaft (APA) schreibt inzwischen in ihren Emp-



Dr. Heinz Grunze

fehlungen, dass atypischen Neuroleptika gegenüber den konventionellen der Vorzug gegeben werden soll. Mit Quetiapin (Seroquel®) beispielsweise als Monotherapie vs.

Plazebo, konnte bei 40% der Manie-Patienten nach 3 Wochen eine Remission erreicht werden<sup>1</sup>. In Kombination mit Lithium oder Divalproat wurde dieser Anteil im gleichen Zeitraum auf 50% erhöht (siehe Grafik). „Die Zieldosis lag in dieser Studie<sup>2</sup> bei 600 mg/d, die Mehrheit der Responder (87%) erhielten zwischen 400 und 800 mg am Tag. Die aggressive Dosierung wurde gut vertragen“, erklärte **Dr. Gary Sachs**, Massachusetts General Hospital, Boston. „Unerwünschte Wirkungen, die zum Therapieabbruch führten, lagen auf Plazeboniveau. EPS und Prolaktinspiegelveränderung lagen ebenfalls auf Plazeboniveau. An Gewicht legten



Dr. Gary Sachs

die Patienten nur rund zwei Kilo zu, auch nach drei Therapiemonaten“, führte der amerikanische Psychiater weiter aus. Wie die Studien<sup>1,2</sup> zeigten, verbesserte Quetiapin, ob als Monotherapie oder in Kombination mit Lithium oder Divalproat, die

### Indikationserweiterung von Swissmedic zugelassen:

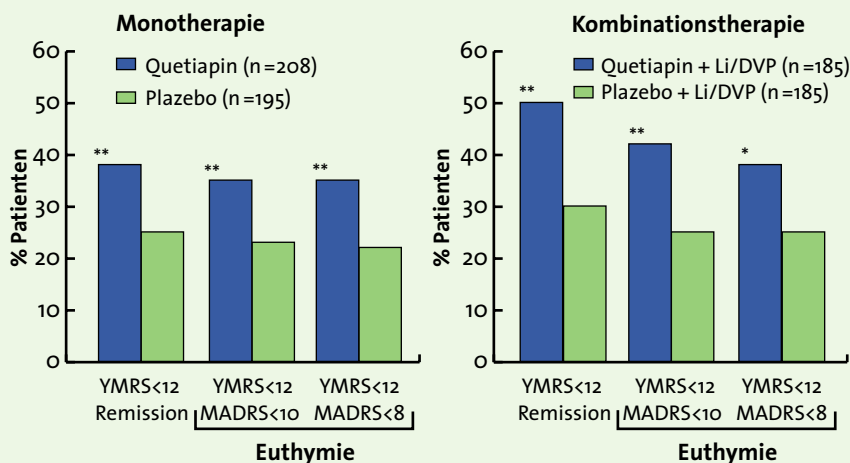
Seit Mitte September 2004 ist Seroquel® (Quetiapin) ausser für die Behandlung der Schizophrenie neu auch für manische Episoden bei bipolaren Störungen als Monotherapie während 12 Wochen oder während 3 bis 6 Wochen in Kombination mit Lithium oder Valproat zugelassen.

Maniesymptome ganz entscheidend, ohne eine Depression zu induzieren. „Aber vermeiden Sie die Kombination mit Carbamazepin. Als potenter Enzyminduktor verändert bzw. verringert dieses Antikonvulsivum die Wirkung von Quetiapin ganz erheblich“, rät der Experte.

#### Referenzen:

- <sup>1</sup> Jones M, Huizar K. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 2003;7(4):310-1, Abs P14 and poster presented at ICBD, Pittsburgh 2003.
- <sup>2</sup> Mullen J, Paulsson B. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 2003;7(4):311-2, Abs P17 and poster presented at ICBD, Pittsburgh 2003.
- <sup>3</sup> Paulsson B et Jones M, Poster NR754 presented at the 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York, 2004
- <sup>4</sup> Sussman N et al., Poster NR728 presented at the 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York, 2004

### Quetiapin erhöht die Remission und Euthymie signifikant



\*\*p<0,01 vs. Plazebo am Tag 21

\*p<0,05; \*\*p<0,01 vs. Plazebo + Li/DVP am Tag 21  
Quelle: Paulsson + Jones 2004; Sussman et al 2004

## Bipolare Depression Verkannt und unterschätzt

**BARCELONA – Bipolare Depression als unipolare diagnostiziert? Das passiert häufiger als man denkt. Die therapeutischen Konsequenzen können massiv sein.**

Manisch-Depressive sind nicht wie es der Name suggeriert gleichmässig manisch wie depressiv. Das vermeintliche Gleichgewicht hat Schlagseite. Patienten mit einer bipolaren Störung sind bis zur Hälfte der Zeit symptomatisch und dies grösstenteils depressiv. Das zeigte eine prospektive Studie<sup>1</sup> mit 146 manisch-depressiven Patienten (bipolar I). Während durchschnittlich 12,8 Jahren wurde die sympto-

matische Zeit in Wochen-Einheiten aufgezeichnet. 53 % der Wochen verlebten die Patienten euthym. Während 6 % der symptomatischen Wochen herrschten gemischte Episoden oder „rapid cycling“ vor, 9 % der Zeit nahm die Manie in Anspruch. 32 % der Zeit lebten die Patienten jedoch in depressivem Zustand.

Die Patienten werden aber oft als unipolar Depressive verkannt. Das zeigte eine britische Untersuchung<sup>2</sup>, wonach fast 70 % von 600 manisch-depressiven Patienten nicht richtig erkannt worden waren. Die meisten liefen unter dem „unipolaren“ Etikett. „Das hat Folgen“, meint

**Professor Dr. Allan Young**, University of Newcastle upon Tyne, Newcastle, am *AstraZeneca Neuroscience Congress*. Bekommen bipolar Depressive anstatt eines SSRI ein trizyklisches Antidepressivum, droht die Manie<sup>3</sup>. „Als Monotherapie sind trizyklische Antidepressiva bei bipolar Depressiven eher kontraproduktiv. Als Bestandteil einer Kombination mit Antipsychotika oder Lithium funktionieren sie aber gut“, so der Tipp des Experten.

<sup>1</sup> Judd LL et al., Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 530–537

<sup>2</sup> Hirschfeld RM et al., J Clin Psychiatry 2003; 64: 161–174

<sup>3</sup> Peet M, Br J Psychiatry 1994; 164: 549–550

## Kiffen macht psychotisch Aber nicht bei allen

**BARCELONA – Warum wurden die Einen nach einem Joint hochgradig psychotisch, während es bei Anderen nichts derartiges auslöst? Die Antwort liegt wahrscheinlich in den Genen, mutmasst Professor Dr. Robin Murray, Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, London, am AstraZeneca Neuroscience Congress.**

„Sechs epidemiologische Studien aus jüngster Zeit haben gezeigt, dass Cannabis das Schizophrenierisiko erhöht“, so der britische Experte. Um die Krankheit zu entwickeln,

braucht es die Anwesenheit verschiedener Gene, wie z.B. das COMT-Gen, das ein Schlüsselenzym (Catechol-O-methyltransferase) codiert, um Dopamin im frontalen Kortex zu metabolisieren. Die simple Anwesenheit dieses Gens reicht aber noch nicht aus, um psychotisch zu werden. Es braucht einen von aussen kommenden Trigger und den richtigen Genotyp. Bis jetzt wurden drei verschiedene COMT-Genotypen identifiziert: Met-Met, Met-Val und Val-Val. Triggern die nach Entspannung suchenden Kiffer das COMT-Gen mit Cannabis, hat der Val-Val



Professor Dr.  
Robin Murray

Genotyp das grösste Risiko psychotisch zu werden. Das Val-Allel sorgt nämlich für eine schnellere Dopaminmetabolisierung und damit für eine geringere Aktivität im frontalen Kortex. Den Met-Met-Genotyp dagegen wird die Psychose vermutlich nie treffen. „Von einem schnellen Genotyp-Test vor dem ersten Joint sind wir leider noch weit entfernt“, bedauert Prof. Murray.

**Seroquel®: Zusammensetzung:** Quetiapinum; Filmtabl. zu 25 mg, 100 mg, 200 mg und 300 mg sowie Starterpackung für die Indikation Schizophrenie für 4 Tage; Liste B. **Indikation:** Schizophrenie, manische Episoden bei bipolaren Störungen als Monotherapie oder in Kombination mit Lithium bzw. Valproat. **Dosierung:** Schizophrenie: Titrationsschema beginnend mit 50 mg/Tag bis zur Erhaltungsdosis von 300-450 mg/Tag; Dosisbreite: 150-750 mg/Tag aufgeteilt in 2 Tagesdosen. Manische Episoden bei bipolaren Störungen: Titrationsschema beginnend mit 100 mg/Tag bis zur Erhaltungsdosis von 400-800 mg/Tag; aufgeteilt in 2 Tagesdosen. **Kontraindikation:** Überempfindlichkeit, Stillzeit. **Vorsichtsmassnahmen:** Hypotonie, erniedrigte Krampfschwelle. Schwangerschaft. **Unerwünschte Wirkungen:** Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindel, orthostatische Hypotonie, Gewichtszunahme. **Interaktionen:** Alkohol, potente CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren, Carbamazepin, Grapefruitsaft. Weitere Informationen: Arzneimittel-Kompodium der Schweiz oder AstraZeneca AG, 6301 Zug. [www.astrazeneca.ch](http://www.astrazeneca.ch)

**Idee und Konzeption:**  
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Information: AstraZeneca AG, Zug  
Redaktion: Valérie Herzog, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Hunziker

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.