

Behandlung der bipolaren Störung

Qual der Wahl?

GENF – Für die Behandlung einer bipolaren Störung gibt es mittlerweile zahlreiche Optionen. Angefangen mit den traditionellen Therapien wie Lithium, Valproat und Carbamazepin, die sich mit all ihren Vor- und Nachteilen etabliert haben, sind auch SSRIs, Lamotrigin und die atypischen Antipsychotika ins Rampenlicht gerückt. Worauf aber kommt es an? Welche Symptome müssen als Erstes unter Kontrolle sein und wie viel Zeit braucht es dafür? Dr. Heinz Grunze von der Psychiatrie der Klinik Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität, München, bringt die Anforderungen an ein effizientes Therapeutikum auf den Punkt.

Bei der alles entscheidenden Frage nach der Wahl des Mittels dreht es sich nebst der zuverlässigen Wirkung auch um die Verträglichkeit. „Man kann nicht gegen den Willen des Patienten therapieren. Eine Behandlung ist nur dann erfolgreich, wenn die unerwünschten Wirkungen tolerabel sind“, betont Dr. Grunze am Satellitensymposium von AstraZeneca anlässlich des 12. Jahreskongresses der Association of European Psychiatrists.

„Atypische Antipsychotika haben sich mittlerweile zur valablen Therapieoption gemauert“, erklärt Dr. Grunze. Sie fangen die psychotischen Symptome in der akuten Manie auf, halten die manische ebenso wie die depressive Episode effizient unter Kontrolle und verursachen gegenüber konventionellen Neuroleptika weniger unerwünschte Wirkungen. Bewegen sich die Ansprechraten bei der akuten Manie von Aripiprazol, Risperidon, Olanzapin und Quetiapin zwischen 42 und 50%^{1,2,3,4}, entscheidet

letztlich die Wirkgeschwindigkeit über die Therapieeffizienz. „Was wir brauchen, ist die sofortige Wirkung, wenn es akut ist“, beschreibt Dr. Grunze die Dringlichkeit der Situation. Quetiapin beispielweise beginnt bereits am vierten Tag die manischen Symptome zu dämpfen. Das zeigte eine doppelblind randomisierte, plazebokontrollierte Studie¹ mit 402 Patienten. Unter der Monotherapie mit Quetiapin (bis zu 800 mg/d) begannen sich die Symptome, gemessen mit der YMRS (Young Mania Rating Scale), bereits am vierten Tag signifikant zu bessern, nach vierzehn Tagen war und blieb der Unterschied zu Plazebo bis Studienende am 84. Tag hochsignifikant (siehe Abb.).

Schwierige Phase

Agressivität und Agitation, beides Symptome, die den Umgang mit dem Patienten so schwierig machen, waren am 21. und auch noch am 84. Tag, gemessen mit der PANSS (Positive and Negative Symptom Scale), hochsignifikant reduziert.¹ „Was wir aber auch wollen, ist die Wiederherstellung des Patienten in seinen Zustand vor der Einweisung“, formuliert der Experte seine Ansprüche. Mit Quetiapin (Seroquel®) beispielsweise ist die Chance hoch. Fast 70% der Patienten waren bei Studienende in Remission.¹ „Das ist wesentlich für den Patienten wie auch für die Angehörigen“, ist Dr. Grunze überzeugt.

Dass eine Therapie überhaupt so lange vom Patienten mitgetragen wird, ist auch abhängig von den unerwünschten Wirkungen. Während Quetiapin in Monotherapie bezüglich der unangenehmen extrapyramidalen Symptome (EPS) auf Plazeboniveau lag¹, hatte die Verumgruppe in einer anderen Studie, in der Quetiapin als Kombipartner von

Lithium und Divalproex gegenüber Plazebo (Lithium/Divalproex) leicht mehr EPS zu verzeichnen.⁵

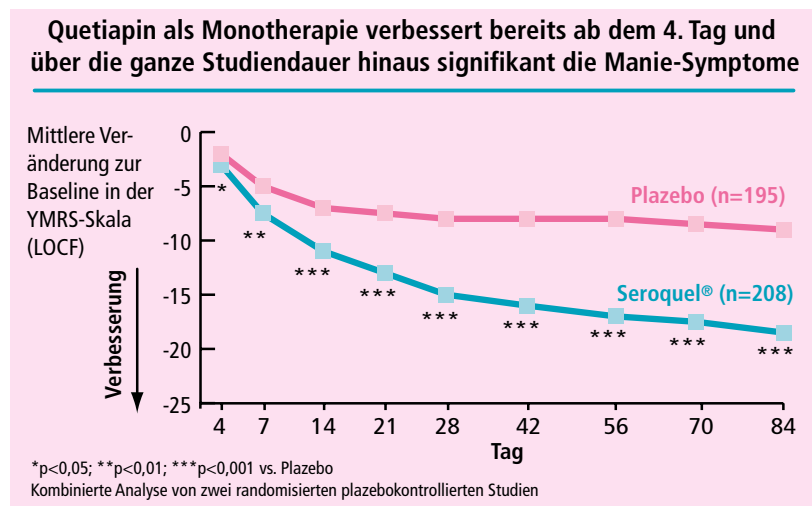
Unspektakulär, aber länger

Die Manie, so unberechenbar und intensiv sie ist, hat jedoch den kleinsten Anteil innerhalb der bipolaren Störung. Die Phase der Depression ist meist viel länger. „Sie haben verschiedene Möglichkeiten“, meint Dr. Grunze. „Moodstabilizer wirken, bei einer schweren Depression sind sie aber nicht optimal. Nehmen Sie Antidepressiva, die zweifellos auch wirken, setzen Sie den Patienten der Gefahr aus, in eine Manie zu schlittern. Atypische Antipsychotika empfehlen sich inzwischen auch in diesem Feld, das bescheinigen verschiedene Studien“, so der Psychiater.

Bei Patienten mit „rapid cycling“ konnte das Atypikum Quetiapin (Seroquel®) nach 24 Wochen die Depression entscheidend lindern.⁶

Atypische Antipsychotika wirken also sowohl in der manischen wie auch in der depressiven Phase, sie sind gut verträglich und wirken schnell. „Das macht sie zu einer valablen Alternative“, meint Dr. Grunze abschliessend.

¹ Jones AM et al., Poster präsentiert am APA, San Francisco, 2003
² Tohen M et al., Am J Psychiatry 1999 ; 156 :702-709
³ Hirschfeld et al., Poster präsentiert am ACNP, San Juan, Puerto Rico, 2002
⁴ Keck PE et al., Am J Psychiatry 2003 ; 160 :1651-1658
⁵ Mullen Jet al., Poster präsentiert am ICBD, Pittsburgh, 2003
⁶ Ghaemi et al., Poster präsentiert am ICBD, Pittsburgh, 2003



Schizophren oder manisch-depressiv?

Die Entscheidung fällt früh

GENF – Schizophrenie und bipolare Störungen beginnen beide in der Kindheit. Lässt sich ohne Blick in die Kristallkugel voraussagen, wer welche Krankheitskarriere machen wird? Indizien dafür gibt es, auch wenn sich die Symptomatik später nicht mehr immer so klar unterscheidet.

Klar abgrenzbare Krankheitsbilder in diesem Geschäft gibt es nur im Lehrbuch. In der Realität überlappt die Symptomatik sehr häufig. „Schizophrenie sind oft depressiv, bipolare bisweilen psychotisch. Das kann auch zu falschen Diagnosen führen“, konstatiert Professor Dr. Robin Murray, Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, London, am Satellitensymposium von AstraZeneca anlässlich des 12. Jahreskongresses der Association of European Psychiatrists. Die Erkrankungen haben noch mehr gemeinsam: Beide beginnen in der Kindheit und reagieren auf Antipsychotika.

Wer wird was?

Anhand der Symptome in der Kindheit lässt sich voraussagen, ob ein Kandidat im Erwachsenenalter auf die Schizophrenie oder die manisch-depressive Seite kippt. Wird eine Schizophrenie daraus, bleiben die motorische Entwicklung, das kognitive Vermögen und der IQ im Kindesalter im Hintertreffen, so Prof. Murray. Potenziell manische Kinder haben damit keine Probleme. Das zeigten mehrere Kohorten-Studien^{1,2,3}.

Der offensichtlichste Unterschied sind die bereits bei Krankheitsbeginn sichtbaren hirnstrukturellen Veränderungen bei Schizophrenen wie Ventrikelvergrößerung, Defizit der grauen Substanz in Temporal- und Frontallappen.

Bipolare Störungen generieren gemäss Prof. Murray keine derartigen Spuren. „Auffallend ist auch, dass schizophrene Patienten bei ihrer Geburt meist Komplikationen erlit-

ten, während sich bei manisch-depressiven kein solcher Zusammenhang ausmachen lässt“, trägt Prof. Murray weitere Indizien zusammen.

Alles nur Zufall?

Zwillingsstudien machen aus diesem vermeintlichen Zufall eine genetische Vorbestimmung. „In unserer Klinik lag die Übereinstimmung bei monozygoten Zwillingspaaren mit späterer Schizophrenie bei 42%, bei heterozygoten Paaren um die 5%. Bei angehenden Bipolaren war die Übereinstimmung bei eineiigen Paaren bei 37%, bei zweieiigen etwa bei 7%. Das deckt sich sehr gut mit anderen Zwillingsbeobachtungen.“

Des Rätsels Lösung muss also in der Genetik liegen, auch jenes mit der Symptomüberlappung. Denn es gibt schizophrene Zwillingspaare, bei denen der eine auch manische Phasen hat oder umgekehrt. Als Übeltäter für eine Schizophreniekarriere sind, wie Analysen ergaben, andere Gene am Werk als für eine manisch-depressive Laufbahn. Überlappten die Symptome, stiess man, ob psychotisch oder bipolar, immer wieder auf dieselben gemeinsamen Gene: G72 und COMT.

Die genetische Prädisposition ist zwar eine begünstigende Voraussetzung, doch „einschneidende Erlebnisse oder Umstände zählen noch immer zu den Hauptrisikofaktoren für eine handfeste Psychotikerkarriere. Schwarze Hautfarbe in Grossbritannien beispielsweise erhöht dieses Risiko um das sechsfache“, illustriert der Experte das Problem abschliessend.

¹ Cannon M et al., Arch Gen Psych 2002; 59:449-456
² Reichenberg et al., Am J Psych 2002; 159: 2027-2035
³ Zammit et al., Arch Gen Psych 2004; 61: 354-360

Die Indikation Manie im Zusammenhang mit bipolaren Störungen ist für Seroquel®, (Quetiapin) von Swissmedic noch nicht zugelassen.

Atypische Antipsychotika

Das Fenster ist breiter geworden

GENF – Was nützt ein gutes Antipsychotikum, wenn man es nicht hoch genug dosieren kann? Extrapyramidale unerwünschte Wirkungen limitieren bekanntlich die Therapie mit klassischen Neuroleptika. Mit der Entwicklung der atypischen Antipsychotika ist dieses Damoklesschwert zwar etwas in die Ferne gerückt. Es bestehen aber, was diese Beeinträchtigung betrifft, durchaus Unterschiede zwischen den Atypika.

„Für eine antipsychotische Wirkung müssen mindestens 62% der Dopamin-D2-Rezeptoren antagonisiert werden“, erklärt Professor Dr. Johannes Tauscher, Psychiatrische Universitätsklinik Wien, am Satellitensymposium von AstraZeneca anlässlich des 12. Jahreskongresses der Association of European Psychiatrists.

Werden mehr als 80% dieser Rezeptoren blockiert, wie beispielsweise durch Haloperidol, entstehen die gefürchteten extrapyramidalen Symptome (EPS).^{1,2} Bei atypischen Antipsychotika ist das Auftreten dieser unerwünschten Wirkungen zwar seltener, aber ebenfalls dosisabhängig, mit zwei Ausnahmen: Clozapin und Quetiapin.³ Warum?

„Gleicher“ unter Gleichen

Mittels PET konnte sichtbar gemacht werden, dass nicht alle Atypika dasselbe pharmakologische Profil aufweisen. Während bei den meisten dieser Klasse bei höherer Dosierung die 80%-Schwelle überschritten wird, kommt Clozapin selbst mit 900 mg/d nur knapp über die 60%-Marke³, und Quetiapin mit 600 mg/d schafft es mit etwa 20% nicht einmal in ihre Nähe.⁴ EPS wird es also mit diesen

beiden atypischen Antipsychotika sicher keine geben. Wie kommt es dann, dass sie mit dieser „niedrigen Besetzung“ überhaupt wirken? Des Rätsels Lösung liegt in der „Besatzungszeit“ des Rezeptors. „Quetiapin und Clozapin halten die D2-Rezeptoren mit Abstand am kürzesten besetzt.“^{3,4} Eine kontinuierliche D2-Blockade braucht es nämlich gar nicht, das wäre unphysiologisch und nebenwirkungsträchtig“, erklärt Prof. Tauscher.

Nach zwei Stunden blockieren 450 mg Quetiapin 64% der Rezeptoren und überschreiten damit die Wirkschwelle.⁴ 24 Stunden später ist kein Rezeptor mehr besetzt, so der Experte abschliessend.

¹ Farde L et al., Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 71-76
² Tauscher J, Kapur S, CNS Drugs 2001; 15: 671-678
³ Kapur S et al., Am J Psychiatry 1999; 156: 286-293
⁴ Kapur S et al., Arch Gen Psychiatry 2000, 57: 553-559

Seroquel® Antipsychotikum: Zusammensetzung: Quetiapinum; Filmtabl. zu 25 mg, 100 mg, 200 mg und 300 mg sowie Starterpackung für 4 Tage; Liste B. Indikation: Schizophrenie. Dosierung: Titrationsschema beginnend mit 50 mg/Tag bis zur Erhaltungsdosis von 300-450 mg/Tag; Dosisbreite: 150-750 mg/Tag aufgeteilt in 2 Tagesdosen. Kontraindikation: Überempfindlichkeit, Stillzeit. Vorsichtsmassnahmen: Hypotonie, erniedrigte Krampfschwelle. Schwangerschaftskategorie C. 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