

Hoffnung für Manisch-Depressive

Monotherapie sollte genügen

SAN FRANCISCO – Bipolare Störungen, ein Wechsel zwischen „himmelhoch jauchzend und zu Tode betrübt“, erfordern nicht unbedingt mehrere Medikationen. Das zeigen neueste Untersuchungen mit einem atypischen Antipsychotikum als Monotherapie, deren Resultate sowie die Akzeptanz sich sehen lassen können. In der Wirksamkeit mit den herkömmlichen Therapeutika vergleichbar, aber wesentlich ärmer an unerwünschten Wirkungen, könnte die Monotherapie für Patienten, Angehörige und Therapeuten eine Erleichterung in der Behandlung dieser schwer beeinträchtigenden Störungen darstellen. An einem Satellitensymposium von AstraZeneca anlässlich des 156. Jahreskongresses der American Psychiatric Association wurden diese viel versprechenden Resultate vorgestellt.

Die bipolare Störung, früher manisch-depressive Störung genannt, ist eine rezidivierende affektive Störung, bei der depressive und manische Episoden auftreten. In der Regel erreicht der Patient zwischen den einzelnen Episoden eine Vollremission. Frauen sind genauso häufig wie Männer betroffen. Die Prävalenz liegt bei 1,3 – 1,7%.

Die Erkrankung ist von erheblicher Bedeutung, weil sie für den

Einzelnen und dessen Angehörige mit dem unberechenbaren Wechsel von zwei sehr gegensätzlichen klinischen Bildern grosses Leid mit sich bringt.

Viele Wege führen zum Ziel

Über viele Jahre standen pharmakotherapeutisch zur Phasenprophylaxe sowie für die akute Phase Lithium, Carbamazepin und Valproinsäure im Vordergrund.

„Lithium hat jedoch ein enges therapeutisches Fenster, eine geringe Ansprechrate, und erhebliche unerwünschte Wirkungen. Bei Valproinsäure und Carbamazepin entweder als Ersatz für das Lithium oder als Kombipartner ist ebenfalls mit erheblichen unerwünschten Wirkungen zu rechnen“, erläutert Professor Dr. Heinz Grunze, Departement Psychiatrie, Klinikum Innenstadt, München. Auch konventionelle Neuroleptika sind eine Option, um die Stimmungsschwankungen zu stabilisieren, doch haben auch sie den Nachteil



Professor Dr. Heinz Grunze

extrapyramidalen unerwünschter Wirkungen, was die Therapietreue beträchtlich limitiert, so Prof. Grunze weiter. Die modernen, atypischen Antipsychotika dagegen haben ein vorteilhafteres Verträglichkeitsprofil bei ähnlicher Wirksamkeit.

Ziel: Monotherapie

Diesen Trend hat die *American Psychiatric Association* erkannt und empfiehlt in ihren Guidelines, die atypischen Antipsychotika den klassischen bei der Behandlung einer akuten manischen Phase oder von gemischten Episoden vorzuziehen – entweder als Kombinationspartner oder als Monotherapeutikum, berichtet Professor Dr. Gary Sachs, Massachusetts General Hospital, Boston, USA. Dies nicht ohne Grund. Denn Quetiapin (Seroquel®) beispielweise hat einer neuesten Untersuchung zufolge, seine Wirksamkeit als Monotherapie bei bipolaren Störungen unter Beweis gestellt, so Prof. Sachs weiter.

Eine Datenanalyse* aus zwei doppelblindrandomisierten, plaze-

bokontrollierten Multizenterstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Quetiapin bei bipolaren Störungen zeigte dies. Beide Studien dauerten 12 Wochen und umfassten je 304 vergleichbare Patienten in der akuten manischen Phase. In der einen Studie wurde Quetiapin vs. Plazebo vs. Haloperidol verglichen, in der zweiten Quetiapin vs. Plazebo vs. Lithium. In beiden Studien wurde im Quetiapinarm mit 100 mg/d begonnen. Die Dosis wurde täglich bis zu 800 mg/d maximal erhöht (siehe Kasten). Durchschnittlich benötigten die Patienten nach drei Wochen 574 mg/d und nach zwölf Wochen 597 mg/d. Für die Auswertung wurden die Quetiapindaten der beiden Studien zusammengefasst. Die Wirksamkeit der Studienmedikationen wurde anhand der YMRS-Veränderung (Young Mania Rating Scale) am 21. und am 84. Tag gemessen.

Vergleichbar wirksam

Verglichen mit Plazebo waren alle Studienmedikationen effektiv in der Behandlung der Manie. Damit ist Quetiapin (Seroquel®) ein ebenbürtiges Therapeutikum für dieses Krankheitsbild, erklärt Prof. Sachs.

Im Vergleich zu Plazebo begann sich die Wirkung des modernen Antipsychotikums bereits nach dem 4. Tag signifikant von Plazebo zu



Professor Dr. Gary Sachs

unterscheiden. Dieser Abstand vergrösserte sich kontinuierlich bis zum Studienende (Abb.). Die Remissionsrate lag in der Quetiapingruppe nach 21 Tagen bei signifikanten 38 % (vs. 21 % in der Plazebogruppe) und nach 84 Tagen bei

Dosierungen, die in den Studien verwendet wurden:

- Quetiapin: n=102 bzw. 107**
Tag 1: 100 mg/d,
Tag 2: 200 mg/d
Tag 3: 300 mg/d
Tag 4: 400 mg/d
Tag 5: bis 600 mg/d
Tag 6 bis 84: bis 800 mg/d je nach Ansprechen
- Haloperidol: n=99**
Tag 1: 2 mg/d
Tag 2: 2 mg/d
Tag 3: 3 mg/d
Tag 4: 4 mg/d
Tag 5: bis 6 mg/d
Tag 6 bis 84: bis 8 mg/d
- Lithium: n=98**
Tag 1 bis 4: 900 mg/d
Tag 5 bis 84: bis 1800 mg/d bis zu einer Serumkonzentration von 0,6 bis 1,4 mEq/l
- Plazebo: n=101 bzw. 97**

ebenfalls signifikanten 65 % (vs. 36%). Die Ansprechrate sprach ebenso signifikant für das atypische Antipsychotikum 48 % vs. 31 % am 21. Tag und 67 % vs. 40 % am 84. Tag.

Folgedepression blieb aus

Depressive Symptome, die man nach einer Maniebehandlung mit klassischen Antipsychotika beobachten konnte, traten unter Quetiapin nicht häufiger als unter Plazebo auf.

Die Untersuchung legt nahe, dass mit Quetiapin eine wirksame Monotherapie der bipolaren Störung zur Verfügung steht, die im Vergleich zu den herkömmlichen Therapeutika aber wesentlich risikoärmer an unerwünschten Wirkungen ist. Die Patienten hatten unter Lithium mit Tremor (18 %), unter Haloperidol mit Tremor (30 %), EPS (35 %) und Akathisie (33 %) zu kämpfen. Bei Quetiapin waren Somnolenz und trockener Mund die häufigsten unerwünschten Wirkungen. EPS und eine Prolaktinerhöhung lagen dagegen auf Plazeboniveau.

Eine Monotherapie mit einem atypischen Antipsychotikum ist sicher eine erlösende Option für den Patienten. Doch auch unter den modernen Antipsychotika gibt es Unterschiede, wie die APA Workgroup on bipolar disorder festhält: „Bei Olanzapin muss nach metabolischen Dysfunktionen gefahndet werden, bei Risperidon können sich dosisabhängig EPS einschleichen und bei Clozapin ist das Blutbild im Hinblick auf eine Agranulozytose im Auge zu behalten“, gibt Prof. Sachs zu bedenken.

* Jones M, Huizar K, Quetiapine Monotherapy for Mania associated with bipolar disorder, Poster präsentiert am 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco. Abstract Nr 432.

Je weniger unerwünschte Wirkungen, desto besser

Compliance entscheidet über Therapieerfolg

SAN FRANCISCO – Ist die Kontinuität einer Therapie aufgrund von unerwünschten Wirkungen nicht gewährleistet, kann das bei einer Schizophreniebehandlung tragische Auswirkungen haben – für den Betroffenen sowie für seine gesamte Umgebung. Es kommt eben darauf an, mit welchen Substanzen die Störung behandelt wird. Woran das liegt, erläutert Professor Dr. Gary Remington, Department of Psychiatry, University of Toronto am Satellitensymposium von AstraZeneca anlässlich des 156. Jahreskongresses der American Psychiatric Association.

Direkte Vergleichsstudien mit klassischen vs. atypischen Antipsychotika kommen in der Regel zum Schluss, dass das Profil der unerwünschten Wirkungen der Atypischen für die Patienten verträglicher

liche Affinität zu D2-Rezeptoren. Vor allem die klassischen blockieren D2-Rezeptoren unselektiv im mesolimbischen System und im Striatum und rufen damit häufiger EPS hervor“.

Lässt schnell wieder los

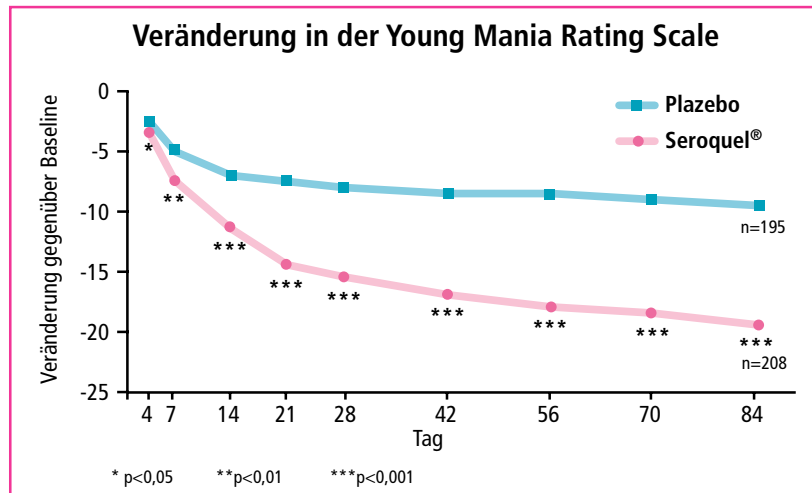
„Eine gezieltere Blockade mesolimbischer D2-Rezeptoren ohne wesentliche Blockade striataler D2-Rezeptoren reduziert daher das Auftreten von EPS deutlich. Auch die Schnelligkeit der Dissoziation vom D2-Rezeptor begünstigt eine ungestörte Therapie“, so Prof. Remington. „Ähnlich wie Clozapin weist Quetiapin (Seroquel®) eine sehr lockere Bindung mit rascher Dissoziation vom Rezeptor auf. Im Vergleich zu Haloperidol, Olanzapin und Clozapin hat Quetiapin die rascheste Dissoziationsrate. Das mag vielleicht erklären, warum EPS bei Quetiapin auf Plazeboniveau liegen“.



Professor Dr. Gary Remington

sei, als jenes von konventionellen Antipsychotika. Insbesondere die extrapyramidalen unerwünschten Wirkungen (EPS) scheinen bei einer Therapie mit den modernen Mitteln sehr viel weniger zu Buche zu schlagen. „Das hat seinen Grund“, erklärt Prof. Remington.

„Atypische und klassische Antipsychotika haben eine unterschied-



Bereits am 4. Tag begann sich die Wirkung von Seroquel® signifikant von Plazebo zu unterscheiden.

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-Kompendium der Schweiz oder AstraZeneca AG, 6301 Zug. www.astrazeneca.ch