

Bipolar-I-Störung

Quetiapin verbessert die Rezidivprophylaxe

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Quetiapin als Ergänzung zu Lithium oder Valproinsäure in der Verhinderung neuer Episoden bei Patienten mit einer stabilisierten Bipolar-I-Störung untersucht [1]. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe hatten signifikant weniger Patienten in der Quetiapin-Gruppe einen Rückfall (52,1 % vs. 20,3 %).

Wiederholte Episoden wirken sich ungünstig auf den Verlauf der Erkrankung aus. Sie führen zu einer zunehmenden funktionellen Beeinträchtigung sowie einer steigenden Morbidität und Mortalität. Eine wirksame Rezidivprophylaxe hat daher positive Auswirkungen auf den Fortgang der Erkrankung, das Funktionsniveau und die Lebensqualität der Patienten.

Es gibt wenig kontrollierte Langzeitstudien zur Rezidivprophylaxe und kaum Studien zur Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung. In der vorliegenden Studie wurde die Hypothese überprüft, dass die Kombination von Quetiapin und einem Lithiumsalz oder Valproinsäure wirksamer in der Verhinderung/Verzögerung neuer Stimmungsepisoden ist als die Monotherapie mit Lithium oder Valproinsäure.

Die Studie wurde von März 2004 bis Dezember 2006 in 127 Zentren in den USA und in Kanada durchgeführt.

Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie über bis zu 104 Wochen mit Patienten, die an einer Bipolar-I-Störung erkrankt waren und in den beiden letzten Jahren mindestens eine manische, depressive oder gemischte Episode durchgemacht hatten. Der Doppelblindphase ging eine 12- bis 36-wöchige Vorrandomisierungsphase voraus; in dieser Phase wurden die Patienten mit einer akuten Episode (manisch, depressiv oder gemischt) offen mit Quetiapin und Lithium oder Valproinsäure (als Natriumvalproat oder Divalproex [1 : 1 Mischung von Valproinsäure und Natriumvalproat]) behandelt. Patienten, die in dieser Phase über 12 Wochen stabil waren (Young Mania

Rating Scale [YMRS] Score und/oder Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS] Score ≤ 12), wurden für die Doppelblindphase randomisiert. Ausschlusskriterien waren unter anderem eine DSM-IV-Diagnose einer Angststörung oder eine Elektrokrampftherapie in der Vorgeschichte. Primärer Untersuchungsparameter war die Zeit bis zum Auftreten einer neuen Stimmungsepisode. Dazu musste eines der folgenden Ereignisse eintreten:

- Notwendigkeit der Initiierung der Behandlung manischer, depressiver oder gemischter Symptome
 - Krankenhauseinweisung aus psychiatrischen Gründen
 - YMRS- oder MADRS-Score ≥ 20
 - Vorzeitige Beendigung der Studie wegen einer Stimmungsepisode
- Sekundäre Messparameter waren unter anderem:
- Zeit bis zum Auftreten einer manischen oder depressiven Episode
 - Zeit bis zum Abbruch der Studie aus jeglichem Grund
 - Schweregrad der manischen/depressiven Symptome

Visiten fanden statt: wöchentlich von Woche 0 bis 2, 14-täglich von Woche 2 bis 8, monatlich von Woche 8 bis 52, danach alle zwei Monate.

Studienmedikation

In der Vorrandomisierungsphase begannen die Patienten, die noch kein Quetiapin hatten, mit flexibel dosiertem Quetiapin (400 bis 800 mg/Tag; Zieldosis 600 mg/Tag). Patienten, die noch nicht Lithium oder Valproinsäure eingenommen hatten, wurden vom Studienarzt eingestellt (Lithium 0,5–1,2 mmol/l; Valproat 50–125 $\mu\text{g/ml}$). Die geeigneten Patienten wurden am Ende dieser Phase – un-

ter Beibehaltung der offenen Behandlung mit Lithium oder Valproinsäure – randomisiert der doppelblinden Behandlung mit Quetiapin oder Placebo zugeteilt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1 953 Patienten in die Vorrandomisierungsphase aufgenommen. In die Doppelblindphase wurden 623 Patienten aufgenommen (Quetiapin: n=310; Placebo: n=313). In der Quetiapin-Gruppe beendeten 110 Patienten und in der Placebo-Gruppe 66 Patienten die Studie protokollgemäß nach 104 Wochen.

Die mittlere Tagesdosis von Quetiapin war 519 mg. Mit Lithium wurden 42,5% und mit Valproinsäure 57,5% der Patienten behandelt. Der mediane Lithiumspiegel war 0,74 mmol/l (Quetiapin-Gruppe) bzw. 0,71 mmol/l (Placebo-Gruppe). Der mediane Valproinsäure-Spiegel war 68,91 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 71,38 $\mu\text{g/ml}$.

Die Kombination mit Quetiapin verlängerte im Vergleich mit Placebo die Zeit bis zu einem Rückfall signifikant ($p < 0,0001$; relative Risikoreduktion: 68%; **Abb. 1**).

Weniger Patienten in der Quetiapin-Gruppe (20,3%) als in der Placebo-Gruppe (52,1%) erlitten einen Rückfall.

Die Quetiapin-Kombination war signifikant wirksamer sowohl in der Verhinderung/Verzögerung manischer Episoden

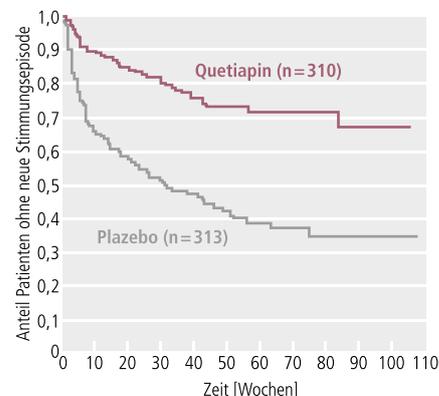


Abb. 1. Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Zeit bis zum Auftreten einer Stimmungsepisode (Beendigung der Studie); die Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zu einer Lithium- oder Valproinsäure-Therapie [Suppes et al.]

(relative Risikoreduktion 70%) als auch depressiver Episoden (relative Risikoreduktion 67%) als die Kombination mit Plazebo (jeweils $p < 0,0001$).

Während der Remissionsperiode waren die manischen oder depressiven Symptome unter der Quetiapin-Kombination signifikant leichter als unter der Plazebo-Kombination.

Verträglichkeit

In der Vorrandomisierungsphase (offene Behandlung) berichteten 85,2% der Patienten unerwünschte Ereignisse und 20,3% schieden wegen Unverträglichkeit der Behandlung aus.

Während der Doppelblindphase traten bei einem ähnlichen Anteil unerwünschte Wirkungen auf (Quetiapin 78,4%; Plazebo 76,7%) und 11,3% der Patienten in der Quetiapin-Gruppe und 2,6% der Patienten in der Plazebo-Gruppe brachen wegen Unverträglichkeit die Studienbehandlung ab.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in der Quetiapin-Gruppe bei 5,8% und in der Plazebo-Gruppe bei 2,6% der Patienten registriert. Extrapyramidal-motorische Symptome traten während der offenen Behandlung bei 15,5% der Patienten auf, in der Dop-

pelblindphase bei 11,0% (Quetiapin) bzw. 9,6% (Plazebo) der Patienten.

Kopfschmerz, Übelkeit und Insomnie waren in beiden Gruppen die häufigsten unerwünschten Wirkungen. Insomnie trat in der Plazebo-Gruppe signifikant häufiger auf als in der Quetiapin-Gruppe, hingegen wurden Sedierung, Gewichtszunahme und Hypothyreose in der Quetiapin-Gruppe signifikant häufiger berichtet.

Aus den Ergebnissen folgern die Autoren unter anderem, dass Patienten, die auf eine akute Behandlung der Kombination mit Quetiapin ansprechen, von einer Fortführung als Erhaltungstherapie profitieren.

Kommentar

Die Bedeutung der vorliegenden Studie liegt darin, dass sie mit einer ausreichend großen Patientenzahl, einem überzeugenden Design und klaren Ergebnissen den Nutzen einer Kombinationsbehandlung mit dem untersuchten Antipsychotikum belegt. Die Daten sprechen dafür, dass sich die Wirksamkeit einer Prophylaxe in einer Monotherapie durch eine Kombinationsbehandlung erheblich steigern lässt. Diese Aussage ist in dieser Eindeutigkeit neu,

da zur Wirksamkeit von Kombinationsbehandlungen bisher kaum Daten existierten. Die wenigen Untersuchungen, die es mit anderen Kombinationen bereits gab, waren aufgrund der schwächer besetzten Gruppen und der nicht so klaren Ergebnisse weniger überzeugend als die der vorliegenden Studie.

Die Ergebnisse dieser Studie werden durch die einer Parallelstudie mit identischem Design gestützt, in der je Behandlungsarm ebenfalls mehr als 300 Patienten doppelblind behandelt wurden und in der die Kombination mit Quetiapin zu einer ebenso deutlichen Risikoreduktion für das Auftreten eines Rückfalls führte [2].

Quellen

- Suppes T, et al. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: Results from a North American study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009;166:476–88.
- Vieta E, et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (trial 126). *J Affect Disord* 2008;109:251–63.

*Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfartshausen*

Schizophrenie

Therapieadhärenz multimodal sicherstellen

In der modernen Behandlung der Schizophrenie steht die Therapieadhärenz der Patienten im Mittelpunkt. Ein neues Instrument zur Verbesserung der Therapieadhärenz ist das metakognitive Training, ein interaktives Programm zur Förderung von Krankheitseinsicht und -bewältigung. Für die Verbesserung der medikamentösen Compliance stehen Depot-Neuroleptika zur Verfügung.

Die Pharmakotherapie ist eine Standardoption in der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie. Etabliert haben sich in der Akut- und Langzeitbehandlung klassische Neuroleptika und Atypika. Die langwirksamen Neuroleptika-Depot-Injektionen wurden zur Verbesserung der Therapieadhärenz entwickelt und traditionell eher bei sehr schlechter Compliance und bereits länger bestehender und schwerer Erkrankung verordnet.

Mangelnde Therapieadhärenz ist bei Schizophrenie-Patienten aber eher die Regel als die Ausnahme. Nur etwa 30% der Patienten sind voll compliant, das heißt, sie nehmen 80% der vorgeesehenen Medikamente ein. Jeder Fünfte bricht die Behandlung komplett ab und jeder zweite Patient ist nur partiell compliant, das heißt, 20 bis 80% der vorgeesehenen Einzeldosen werden nicht genommen. Die Ursachen für Non-Compliance und partielle Compliance sind viel-

schichtig. Meist entwickelt sich auch unter der Behandlung kaum Einsicht in die Notwendigkeit der Medikationen, es mangelt an Unterstützung im Alltag und Arztkontakte finden meist nur einmal im Quartal statt.

Behandlungsabbrüche erhöhten die Rezidivrate erheblich, und wiederholte Rezidive dauern oft länger und sind durch schwerere Symptome gekennzeichnet.

In der Pharmakotherapie der Schizophrenie hat deshalb ein Umdenken begonnen: Die Depot-Antipsychotika werden heute nicht mehr nur bei fortgeschrittener Erkrankung, sondern auch als Mittel der Wahl bei Erstdiagnosen eingesetzt. Denn für den Langzeitverlauf ist die Krankheitsstabilisierung gerade in den ersten Phasen der Schizophrenie entscheidend.

Eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit des Depot-Atypikums Risperdal® CONSTA® bei ersterkrankten Patienten