

In einer multizentrischen, offenen Parallelgruppenstudie war eine Zusatztherapie mit retardiertem Quetiapin bei Patienten mit therapieresistenter Depression verglichen mit einer Zusatztherapie mit Lithium therapeutisch gleichwertig. Allerdings waren Somnolenz, Fatigue, Mundtrockenheit und Sedierung unter Quetiapin häufiger als unter Lithium [5].

Therapie mit Quetiapin

Quetiapin sollte in der Zusatztherapie bei Patienten mit unipolarer Depression in der niedrigsten wirksamen Dosis eingesetzt werden, beginnend mit 50 mg/Tag. Ob eine Dosiserhöhung auf 150 mg/Tag oder 300 mg/Tag erforderlich ist, sollte für jeden Patienten individuell entschieden werden [6]. Neben der Zulassung als Add-on-Therapie (zusätzlich zu einer antidepressiven Therapie) im Rahmen einer Augmentationstherapie bei Patienten mit unipolarer Depression (Episoden einer Major Depression) ist Quetiapin in Monotherapie bereits zugelassen zur Behandlung

der Schizophrenie sowie zur Behandlung bipolarer Störungen bei Patienten mit mäßigen bis schweren manischen Episoden, schweren depressiven Episoden sowie zur Phasenprophylaxe bei Patienten, deren manische oder depressive Episode auf Quetiapin angesprochen hat [6].

Fazit

Quetiapin hat als erstes atypisches Antipsychotikum die Zulassung erhalten für die Augmentationstherapie bei Episoden einer Major Depression von Patienten, die auf eine Monotherapie mit einem Antidepressivum unzureichend angesprochen haben. In der Zusatztherapie zu einer bestehenden Therapie mit Antidepressiva führt das Atypikum gegenüber einer alleinigen antidepressiven Therapie zu einer stärkeren Verbesserung der depressiven Symptomatik.

Quellen

1. Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, München, Prof. Dr. med. Stuart Montgomery, London.

Pressekonzferenz „Zusatztherapie mit SeroquelProlong®: Die neue Behandlungsoption bei depressiven Erkrankungen“ veranstaltet von AstraZeneca anlässlich des DGPPN-Kongresses, Berlin, 25. November 2010.

2. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ (www.depression-versorgungsleitlinien.de/, Zugriff am 29.11.2010).
3. Papakostas GI, et al. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:826–31.
4. Bauer M, et al. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010;127:19–30.
5. Bauer M, et al. Quetiapine XR monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. Poster, DGPPN-Kongress, Berlin, 24.–27. November 2010.
6. Fachinformation SeroquelProlong®, Stand September 2010.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Kopfschmerzen

Trizyklische Antidepressiva bei chronischem Spannungskopfschmerz und Migräne

Trizyklische Antidepressiva sind sowohl in der Prophylaxe von Spannungskopfschmerzen als auch in der Prophylaxe der Migräne wirksam. Der therapeutische Effekt nimmt mit der Behandlungsdauer zu. Dies ergab eine systematische Übersicht und Metaanalyse.

In Europa werden zur Prophylaxe der Migräne in erster Linie Betablocker, Calciumkanalblocker und Antiepileptika eingesetzt, trizyklische Antidepressiva sind Arzneistoffe der ersten Wahl für den chronischen Spannungskopfschmerz. In den Vereinigten Staaten sind trizyklische Antidepressiva sehr viel populärer als in Europa, was unter anderem daran liegt, dass dort Flunarizin (z. B. Natil-N®), ein Calciumkanalblocker, nicht verfügbar ist.

Eine Arbeitsgruppe aus den Vereinigten Staaten hat nun eine Metaanalyse der prospektiven, randomisierten Stu-

dien zum Einsatz von trizyklischen Antidepressiva bei Kopfschmerzen durchgeführt. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurden hierfür 37 Studien identifiziert, in denen Patienten mit Migräne oder chronischem Spannungskopfschmerz mit trizyklischen Antidepressiva behandelt wurden.

Erfasst wurde die Häufigkeit sowie die Intensität der Kopfschmerzen und, soweit verfügbar, ein Kopfschmerzindex, der sich aus der Häufigkeit, der Dauer und der Intensität der Kopfschmerzen zusammensetzt. In den 37 Studien wa-

ren insgesamt 3 176 Patienten eingeschlossen, die mittlere Patientenzahl in den Studien betrug 70 Teilnehmer. 73 % der Teilnehmer waren Frauen, das mittlere Alter betrug 40 Jahre.

In 20 Studien wurden trizyklische Antidepressiva mit Placebo verglichen. In einigen Studien wurden Trizyklika auch mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, Betablockern, anderen Antidepressiva, Bupiron (z. B. Anxut®), Dihydroergotamin (z. B. DET MS®), Flunarizin, Ritanserin (in Deutschland nicht zugelassen) oder einer Verhaltenstherapie verglichen. Am häufigsten wurde Amitriptylin untersucht, vorwiegend in einer Dosis zwischen 50 und 100 mg/Tag.

Die Studien hatten eine mittlere Beobachtungszeit von 10 Wochen, Studienendpunkt war in 19 Studien die Häufigkeit der Kopfschmerzen, in 5 Studien die Kopfschmerzintensität und in 13 Studien ein Kopfschmerzindex aus Häufigkeit, Dauer und Intensität.

Ergebnisse

Über alle Studien hinweg war die *Zahl der Tage* mit Spannungskopfschmerzen und die *Häufigkeit* von Migräneattacken unter einer Therapie mit trizyklischen Antidepressiva um 30% niedriger als unter Placebo. Die Wirkung der Trizyklika nahm mit der Dauer der Einnahme zu. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Behandlung die *Intensität* der Kopfschmerzen um mindestens 50% verringert, war unter Trizyklika höher als unter Placebo, und zwar um 41% bei Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz und um 80% bei Patienten mit Migräne.

Trizyklische Antidepressiva waren nicht nur gegenüber Placebo überlegen, sondern auch signifikant besser wirksam

als selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

Erwartungsgemäß hatten Trizyklika mehr Nebenwirkungen als Placebo. Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Benommenheit und Gewichtszunahme.

Kommentar

Diese große Metaanalyse belegt, was in kleineren Studien und durch klinische Erfahrungen bereits bekannt ist. Trizyklische Antidepressiva sind zweifellos sowohl in der Migräneprophylaxe wie bei der Behandlung chronischer Spannungskopfschmerzen wirksam. Die Wirksamkeit ist besonders hoch bei Patienten, die gleichzeitig an einer

Depression leiden. Die Metaanalyse belegt auch, was mehrere randomisierte Studien gezeigt haben, nämlich, dass trizyklische Antidepressiva signifikant besser wirksam sind als selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

Trizyklika verursachen allerdings eine ganze Reihe unangenehmer Nebenwirkungen, wobei im klinischen Alltag die Gewichtszunahme das größte Problem sein dürfte.

Quelle

Jackson JL, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222 (doi:10.1136/bmj.c5222).

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Nebenwirkungen**Antipsychotische Therapie und Risiko venöser Thromboembolien**

Es gibt eine eindeutige Assoziation zwischen der Einnahme von Antipsychotika und dem Risiko tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien. Das Risiko ist besonders erhöht bei Patienten, die diese Medikamente zum ersten Mal einnehmen und bei Patienten die atypische Neuroleptika erhalten.

Venöse Thromboembolien gehen mit einem erhöhten Risiko von Lungenembolien einher. Lungenembolien wiederum sind auch heute noch in einem hohen Prozentsatz tödlich. Es gab bisher eine Reihe von kleineren Beobachtungsstudien, die nahe legten, dass Neuroleptika zu einem erhöhten Risiko von venösen Thromboembolien führen. Dies wurde allerdings bisher noch nicht in einer großen Population untersucht.

Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie wurde in der Datenbasis von praktischen Ärzten in England durchgeführt. Erfasst wurden zunächst Patienten, die zwischen Januar 1996 und Juli 2007 eine venöse Thromboembolie erlitten. Jeder dieser Patienten wurde dann mit vier alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollen verglichen, die im vergleichbaren Zeitraum in derselben Praxis behandelt wurden. Der primäre Outcome war das Odds-Ratio (OR) für venöse

Thromboembolien bei Patienten, die antipsychotische Medikamente einnahmen.

Die Studie stützt sich auf eine Population von über sieben Millionen Menschen. Darunter fanden sich 25 532 Patienten mit venösen Thromboembolien; von diesen hatten 15 975 Patienten eine tiefe Beinvenenthrombose und 9 577 eine Lungenembolie erlitten. Diese Fälle wurden 89 491 Kontrollen gegenübergestellt.

Patienten, die in den vergangenen 24 Monaten ein Neuroleptikum verschrieben bekommen hatten, hatten ein um 32% erhöhtes Risiko venöser Thromboembolien verglichen mit Patienten, die diese Medikamente nicht eingenommen hatten (OR 1,32; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,23–1,42). Ein signifikant erhöhtes Risiko fand sich

- bei derzeitiger Einnahme von Neuroleptika (OR 1,56; KI 1,39–1,75),

- bei Patienten, die Neuroleptika zum ersten Mal einnahmen (OR 1,97; KI 1,66–2,33),
- bei Patienten, die Neuroleptika längere Zeit einnahmen (OR 1,29; KI 1,99–1,51) und
- bei Patienten, die Neuroleptika in einem Zeitraum von 4 bis 12 Monaten zuvor eingenommen hatten (OR 1,36; KI 1,20–1,54).

Patienten, bei denen die Einnahme der Neuroleptika länger als 12 Monate zurücklag, hatten kein erhöhtes Risiko mehr.

Patienten mit *konventionellen Neuroleptika* hatten ein um 28% erhöhtes Risiko (KI 1,18–1,38), Patienten mit *atypischen Neuroleptika* ein um 73% erhöhtes Risiko (KI 1,37–2,17). Hochpotente Neuroleptika brachten interessanterweise ein geringeres Risiko mit sich als niedripotente Neuroleptika (OR 1,28 vs. 1,99). Innerhalb der Gruppe der Neuroleptika war das Thromboembolierisiko bei Einnahme von Haloperidol oder Quetiapin am höchsten (OR 2,17 bzw. 2,81).

Kommentar

Diese sehr große Fall-Kontroll-Studie belegt zum ersten Mal recht eindeutig, dass ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Neuroleptika und venösen Thromboembolien besteht. Das Risiko ist beson-