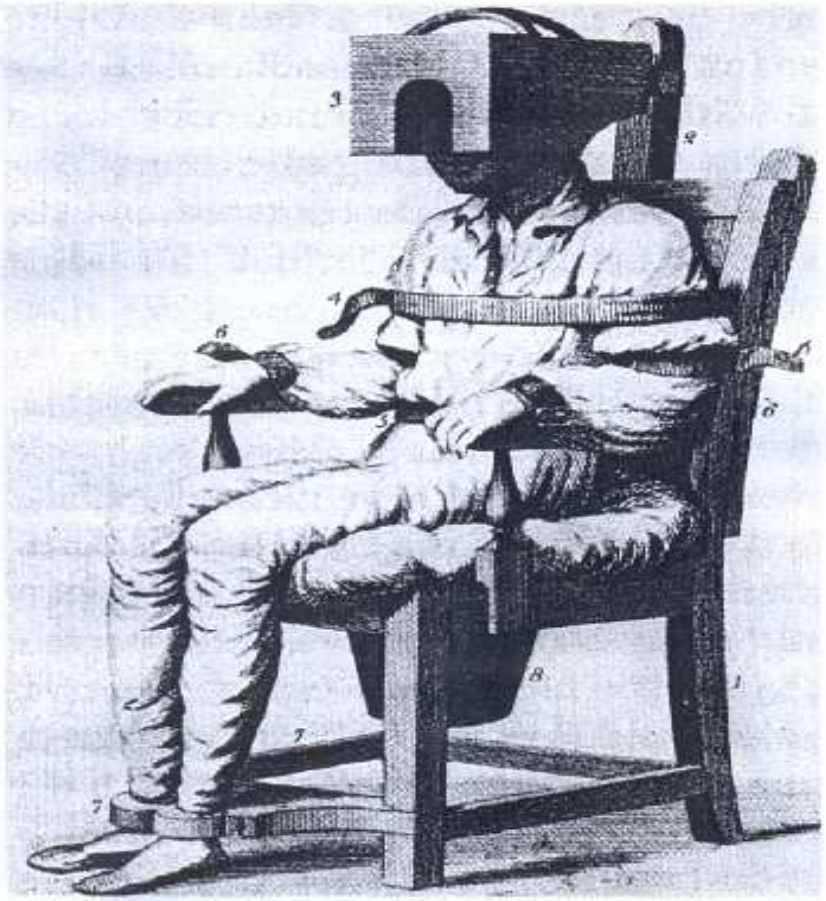
Stellenwert sog. atypischer Neuroleptica in der Therapie bipolarer Störungen

Bruno Müller-Oerlinghausen

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte im Hinblick auf in diesem Vortrag genannte pharmazeutische Produkte hat.



Der Tranquillizer

Abb. 2.4. "Der Zwangsstuhl, auch der Beruhiger oder Tranquillizer genannt, ist ein solider Lehnstuhl ..." aus P. J. Schneider, Entwurf zu einer Heilmittellehre gegen psychische Krankheiten. Tübingen 1824

Was ist rationale Arzneitherapie?

"Rationale Arzneitherapie bedeutet,
daß jeder Patient eine Medikation erhält,
die für seinen **klinischen Bedarf** angemessen ist,
in Dosen, die den Anforderungen entsprechen,
für einen **angemessenen Zeitraum**
und zu den **niedrigsten Kosten** für ihn
und die Gemeinschaft."

World Health Organization: Managing drug supply The selection, Procurement, Distribution and Use of Pharmaceuticals. USA, Management Sciences for Health in collaboration with the World Health Organization (1997)
Zitiert nach Hoven JL et al.: Eur J Clin Pharmacol 60: 831–834 (2005)

- Medicine is a science of uncertainty and an art of probability.

- Medizin ist eine Wissenschaft der Unsicherheiten und die **Kunst** mit Wahrscheinlichkeiten umzugehen.

- William Osler, 1904

Kanadische Leitlinie zur Behandlung bipolarar Störungen

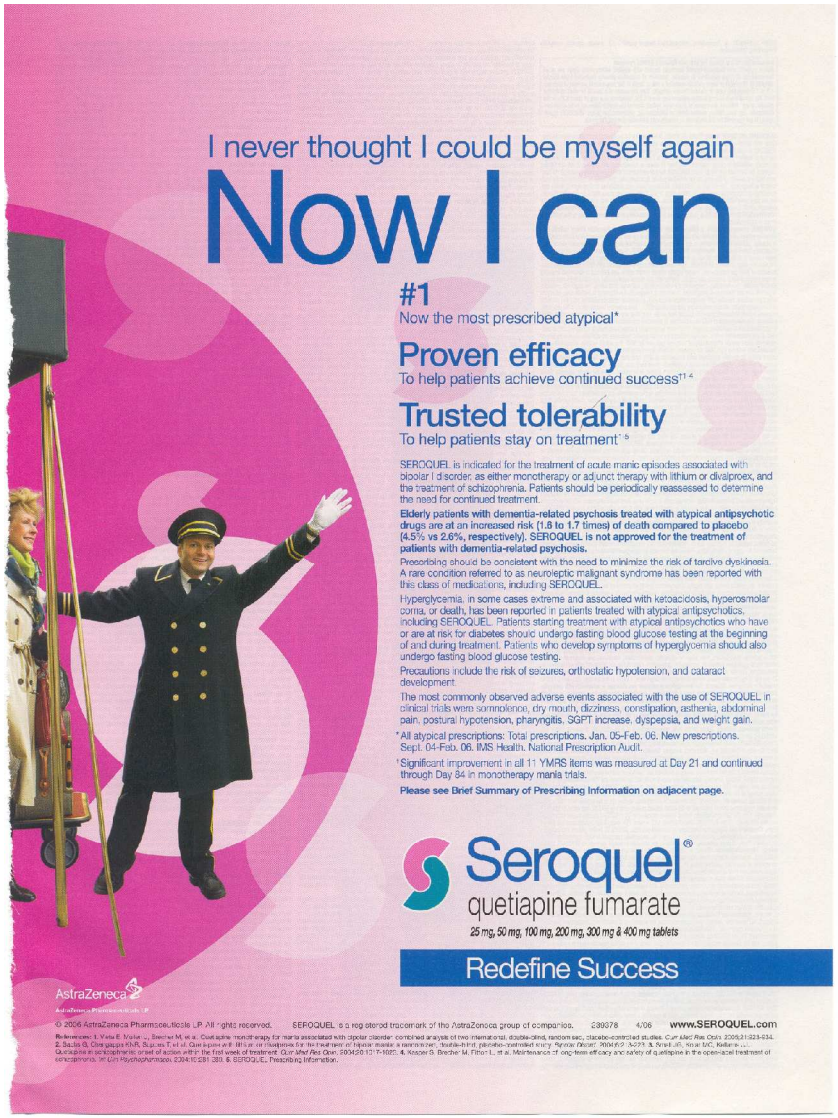
- Lithium, Valproat,Lamotrigin und Olanzapin sind Mittel erster Wahl.

- Carbamazepin und “andere Atypika” sowie verschiedene Kombinationen kommen als Mittel zweiter Wahl in Frage.

- ?

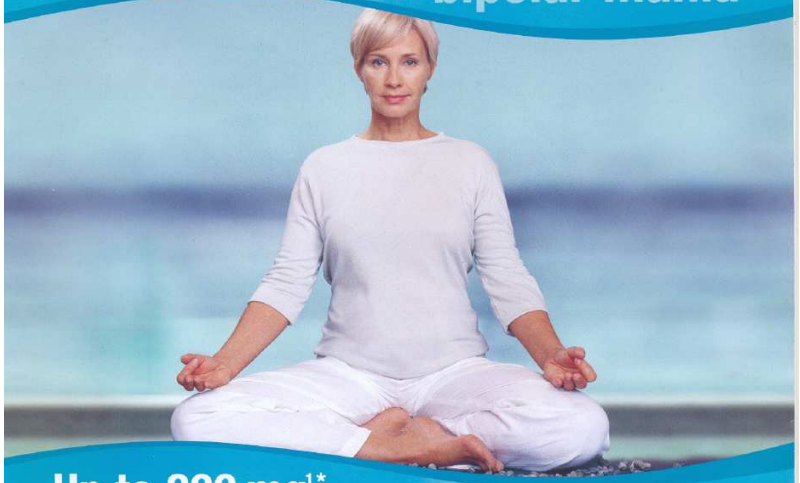
- Wie soll man daraus therapeutische Konsequenzen ziehen ? Alles geht? Nichts geht?

Gemeinsam mehr erreichen.
Besuchen Sie uns auf der DGPPN-Tagung Stand 133 Foyer 83
Zyprexa® ist das ideale Werkzeug für Ihre Behandlungsziele gegen die Schizophrenie.
• Zuverlässige und einschätzbare Symptomkontrolle
• Schnelles „Wieder-klar-denken-Können" Ihres Patienten
• Therapeutische Allianz zwischen Ihnen und Ihrem Patienten
• Hoffnung und Perspektive
Zyprexa® Olanzapin
DAMIT DAS LEBEN WEITERGEHT
Lilly


I never thought I could be myself again
Now I can
#1
Now the most prescribed atypical*
Proven efficacy
To help patients achieve continued success[†1-4]
Trusted tolerability
To help patients stay on treatment[1-5]
SEROQUEL is indicated for the treatment of acute manic episodes associated with bipolar I disorder as either monotherapy or adjunct therapy with lithium or divalproex, and the treatment of schizophrenia. Patients should be periodically reassessed to determine the need for continued treatment.
Elderly patients with dementia-related psychosis treated with atypical antipsychotic drugs are at an increased risk (1.8 to 1.7 times) of death compared to placebo (4.5% vs 2.6%, respectively). SEROQUEL is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis.
Prescribing should be consistent with the need to minimize the risk of tardive dyskinesia. A rare condition referred to as neuroleptic malignant syndrome has been reported with this class of medications, including SEROQUEL.
Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis, hyperosmolar coma, or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotics, including SEROQUEL. Patients starting treatment with atypical antipsychotics who have or are at risk for diabetes should undergo fasting blood glucose testing at the beginning of and during treatment. Patients who develop symptoms of hyperglycemia should also undergo fasting blood glucose testing.
Precautions include the risk of seizures, orthostatic hypotension, and cataract development.
The most commonly observed adverse events associated with the use of SEROQUEL in clinical trials were somnolence, dry mouth, dizziness, constipation, asthenia, abdominal pain, postural hypotension, pharyngitis, SGPT increase, dyspepsia, and weight gain.
*All atypical prescriptions: Total prescriptions. Jan. 05-Feb. 06. New prescriptions. Sept. 04-Feb. 06. IMS Health. National Prescription Audit.
†Significant improvement in all 11 YMRS items was measured at Day 21 and continued through Day 84 in monotherapy mania trials.
Please see Brief Summary of Prescribing Information on adjacent page.
Seroquel®
quetiapine fumarate
25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg & 400 mg tablets
Redefine Success
AstraZeneca
© 2006 AstraZeneca Pharmaceuticals LP. All rights reserved.
SEROQUEL is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies.
www.SEROQUEL.com

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

bipolar mania



Up to 800 mg[1]*

...and who knows how many peaceful moments?

Showed significant and sustained efficacy:

- Seroquel® demonstrated a significant change from baseline YMRS** total score at day 21 in a 12-week study[1*]
- Of patients with clinical response, 87% received doses between 400 and 800 mg per day (day 84 data)[1]
- In two individual studies, 52% and 81% of responders attained clinical response with 600-800 mg per day (day 84 data)[1*]
- Dosage adjustments should be made depending on the clinical response and tolerability in the individual patient[1]

Trusted tolerability profile[1]:

Incidence of adverse events reported in schizophrenia is expected to be generally applicable to bipolar mania[1]:

- EPS profile was no different from placebo across the dose range[1]
- Elevation of prolactin levels was not seen in clinical trials[1]

Seroquel® is indicated as monotherapy for the acute management of manic episodes associated with bipolar disorder.

The efficacy of Seroquel® in bipolar disorder – mania was established in two 12-week clinical trials of bipolar patients. The safety and effectiveness of Seroquel® for long-term use, and for prophylactic use in bipolar disorder has not been evaluated.

Eye examinations are recommended prior to, or shortly after initiation of treatment, and at 6 month intervals thereafter. Caution should be used in the elderly and those with known hepatic or renal impairment. Common adverse events occurring during Seroquel® monotherapy in bipolar mania (incidence of at least 5%, and an incidence of at least 5% higher than that observed with placebo): somnolence, dry mouth, and weight gain.

*Seroquel® should be initiated in BID doses totaling 100 mg/day on day 1, increased to 400 mg/day on day 4, in increments of 100 mg/day in BID divided doses. Dosage adjustments up to 800 mg/day by day 6 should be in increments of no greater than 200 mg/day. Dosage adjustments should be made depending on the clinical response and tolerability in the individual patient. Clinical trials suggest that the usual effective treatment dose is 400 – 800 mg/day. Safety has not been evaluated beyond 800 mg/day.

**Young Mania Rating Scale

†Results of two 12-week, multi-centre, double-blind, placebo-controlled studies. LOCF data

‡Responders (defined as a 50% decrease from baseline YMRS Total Score) in two, 12-week, multi-centre, double-blind, placebo-controlled studies.

1. Seroquel® Product Monograph. AstraZeneca Canada Inc. November 2004.

Seroquel® and the AstraZeneca logo are trademarks of the AstraZeneca group.

AstraZeneca

Seroquel®
Quetiapine

For prescribing information see page 136

Neuroleptika (NL) bei Bipol.St. ?

- Akute Manie : NICE : NL neben Lithium und Valproat möglich, aber : individuelles Pat.risiko bedenken , und wie geht es weiter?
- Bipolare Depression : Primär keine NL .Dauer ? Nebenwirkungen ?Gefahr des konzeptlosen Übergangs in „Prophylaxe".
- Prophylaxe : Primär nein .NL. sind keine Stimmungsstabilisierer . .Empirisch begründete Ausnahmen . Beachte unterschiedliche Formen und Verläufe bipol.St.
- Definition von Stimmungsstabilisierer ?Streng oder lax ?
- Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Langzeitmedikation mit NL ? Unbekannt. Beeinflussung der kognitiven (intellektuellen) Funktionen ??
- Methodisches Defizit fast aller industrioegesponsorten Studien zur „Prophylaxe": das heute als richtig akzeptierte Protokoll wird nicht angewandt: remittierte, euthyme Pat. Statt dessen Pat., deren Response auf Testsubstanz vorneweg schon positiv war.

Neuroleptika bei bipol.St. (Forts.)

- Bipol.Patienten haben 2-3 fach erhöhte Sterblichkeit gegenüber Normalbevölkerung (Herzkreislauf und Suizid) Nur für Lithium, nicht für Antiepileptika oder Neuroleptika ist eine , teilweise dramatische, Senkung der Sterblichkeit und des Suizidrisikos belegt.
- Bipol.Pat.haben erhöhtes Risiko von Herzkreislaufereignissen, Diabetes usw. Deshalb Zurückhaltung mit Substanzen wie Neuroleptika, die dieses Risiko erhöhen können !
- Lithium, aber nicht Antikonvulsiva haben wahrscheinlich neuroprotektive Eigenschaften . Demenzrisiko nimmt ab. Neuroleptika ??
- Aus Punkten 1-9 abgeleitet ist steiler Verordnungsanstieg von Neuroleptika und damit einhergehende Polypharmazie bei biplol.St. kritisch zu sehen.

Atypische Neuroleptika für die Behandlung bipolarer Störungen

Gentile S (2007) CNS Drugs 21:367-387

- Metaanalyse existierender Studien:

- Die wissenschaftliche Beleglage zur Wirksamkeit atypischer Antipsychotika bei der Behandlung bipolarer Störungen ist ziemlich entmutigend....
- Robuste quantitative Daten zur Behandlung der akuten Manie und zur Langzeitbehandlung der BS liegen eigentlich nur für Olanzapin vor .
- Verglichen mit klassischen Stimmungsstabilisierern oder konventiuonellen Antipsychotika ergeben sich keine klaren Vorteile bezüglich der Verträglichkeit und der Patienten-Compliance.
- Nur wenige Studien haben sich mit der Wirksamkeit von atpischen Antipsychotika bei der bipolaren Depression befasst.
- Fazit : Mehr Schatten als Licht.

Nachfolgende Folien eventuell für Diskussion und Antwort auf Fragen

- ----------

Nebenwirkungen atypischer Neuroleptika

- Akute extrapyramidale Nebenwirkungen
- Spätdyskinesien
- Gewichtszunahme
- Glucosestoffwechselstörungen
- Hyperprolaktinämie
- QTc-Verlängerung
- Weitere Nebenwirkungen: Sedation, Transaminaseanstieg, Agranulozytose, anticholinerge Störungen, Alpharezeptorblockade, Krampfanfälle, malignes Neuroleptikasyndrom, Myokarditis

Bridler R., Umbricht D.: Swiss Med. Weekly 133: 63–76 (2003)

Nebenwirkungen atypischer Neuroleptika

Nebenwirkungen	**Risperidon** Risperdal®	**Olanzapin** Zyprexa®	**Quetiapin** Seroquel®	**Amisulprid** Solian®	**Ziprasidon** Zeldox®	**Clozapin** Leponex®
Akute EPS	+/++	0/+	0	0/+	0	0
Spätdyskinesien	+	+	+	+	+	0
Gewichtsanstieg	+/++	++/+++	?	0	0	+++
Hyperglykämie	0/+	++	0/+	0	0	++
Prolaktinanstieg	+/++	0/+	0/+	+++	0/+	0/+
Sedation	0/+	++	+/++	0	++	+++
Agranulozytose	0	0	+*	0	0	+
QTc-Verlängerung	0	0	0	0	+	0
Anticholinerge	0/+	+	0/+	0	0/+	+++
Orthostase	++	0	++	0	+	+++
Sialorrhö	0	0	0	0	++	+++

Nebenwirkungshäufigkeiten relativ, nur in der gleichen Reihe vergleichbar: 0 sehr selten, + selten, ++ gelegentlich, +++ häufig
*Ruhe H.G. et al.: Acta Psychiatr. Scand.104:311–313 (2001)

Nach Bridler R, Umbricht D: Swiss Med Weekly 133: 63–76 (2003)

Metabolische Effekte atypischer Neuroleptika

Table 2.
Summary of the Metabolic Effects of Atypical Antipsychotic Medications[25,a]

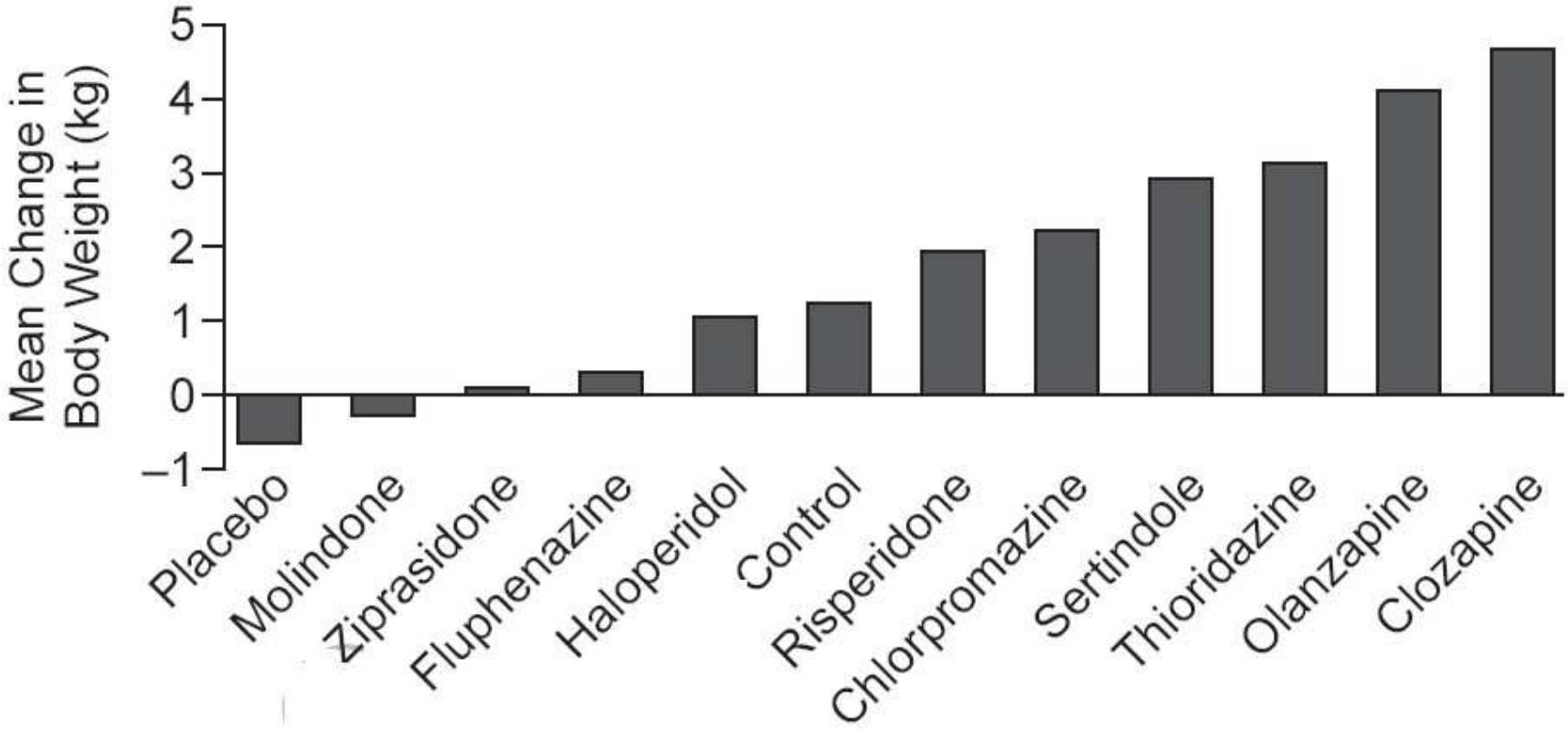
Drug	Weight Gain	Diabetes Risk	Dyslipidemia
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	D	D
Quetiapine	++	D	D
Aripiprazole	+/–	–	–
Ziprasidone	+/–	–	–

[a] + = increase effect; – = no effect; D = discrepant results.

25. ADA, APA, AACE, NAASO. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 27: 596–601 (2004)

Gewichtszunahme unter Neuroleptika

Figure 1. Estimated Mean Weight Gain at 10 Weeks[a]



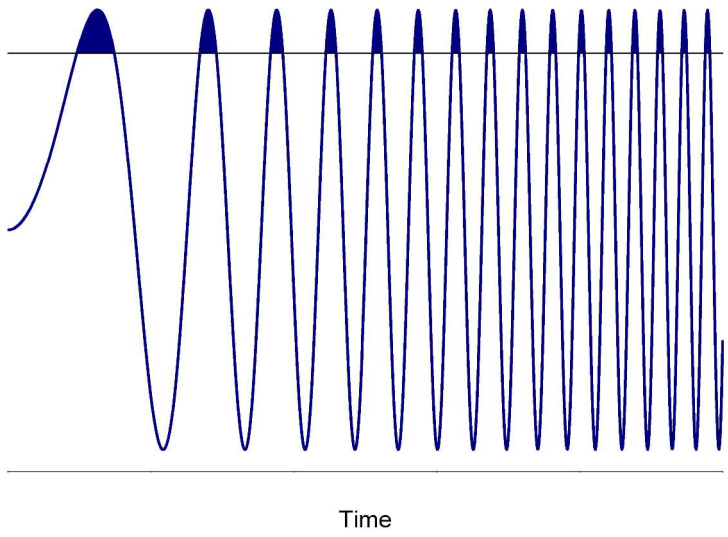
Allison D.B. et al.: Am. J. Psychiatry 156: 1686–1696 (1999)

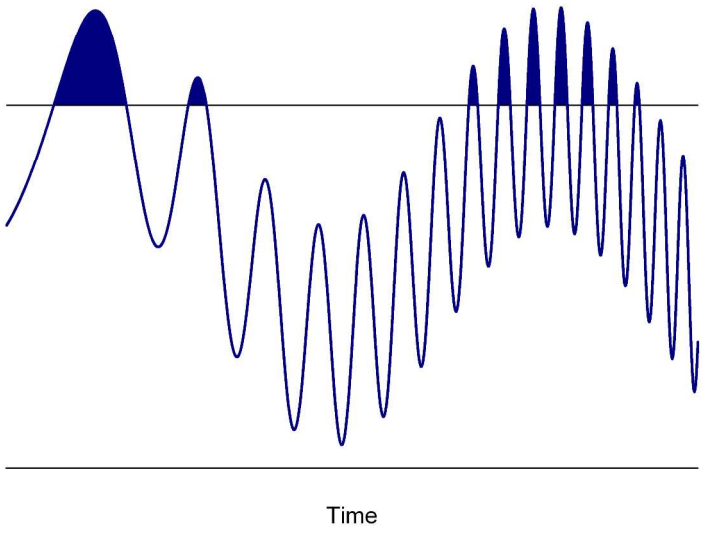
Konsensusdokument 2008 der World Psychiatric Association über den vergleichenden therapeutischen Stellenwert verschiedener Antipsychotika (Tandon R et al. 2008)

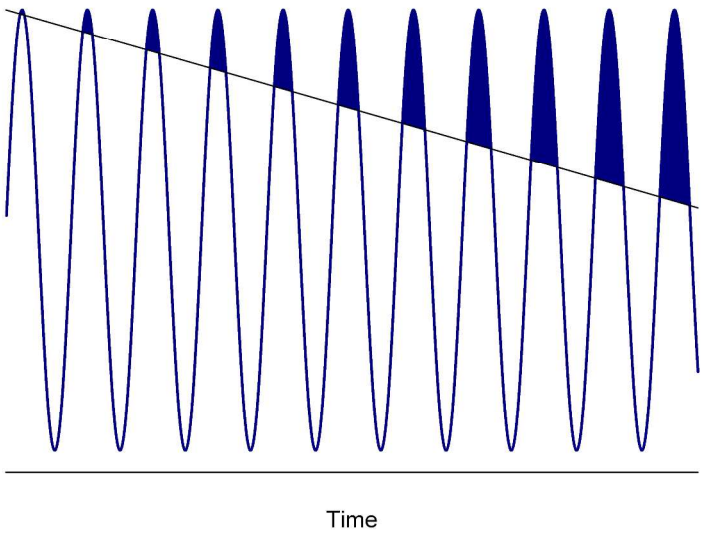
- Metaanalysen (1600 Studien, 62 Neuroleptika);
- Fazit:

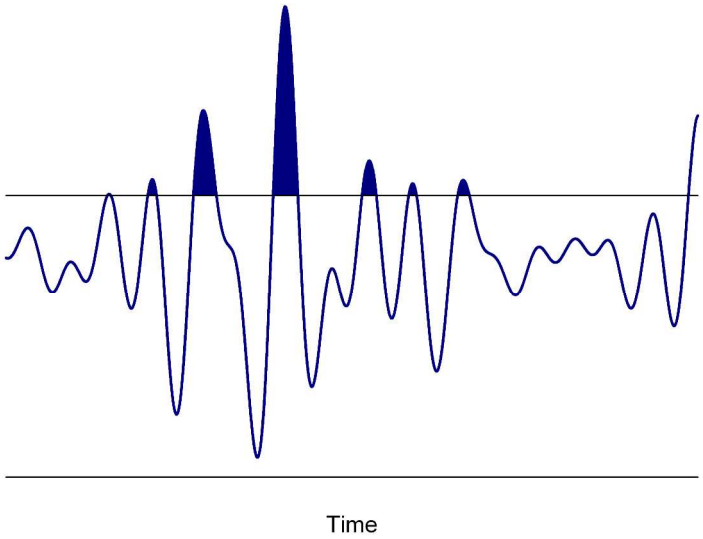
- sehr starke Heterogenität von Wirksamkeit und UAW-Profilen (Dosis!)
- inkonsistente Hinweise auf bessere Wirkung „atypischer" als typischer NL auf Negativsymptome, depressive Symptomatik. Geringeres Risiko von Spätdyskinesie bei „Atypika".
- Diese moderaten Vorteile werden prinzipiell auf dem Hintergrund einer äquivalenten Wirkung auf Positivsymptome bei kleinerem Risiko von EPS gewertet.
- Clozapin war unter allen Substanzen am wirksamsten bei therapieresistenten Patienten.
- Forderung nach individualisierter, optimierter Therapie.

Unterschiedliche Verläufe bei bipol.Patienten
(nach Prof.M.Alda, Halifax, Canada)







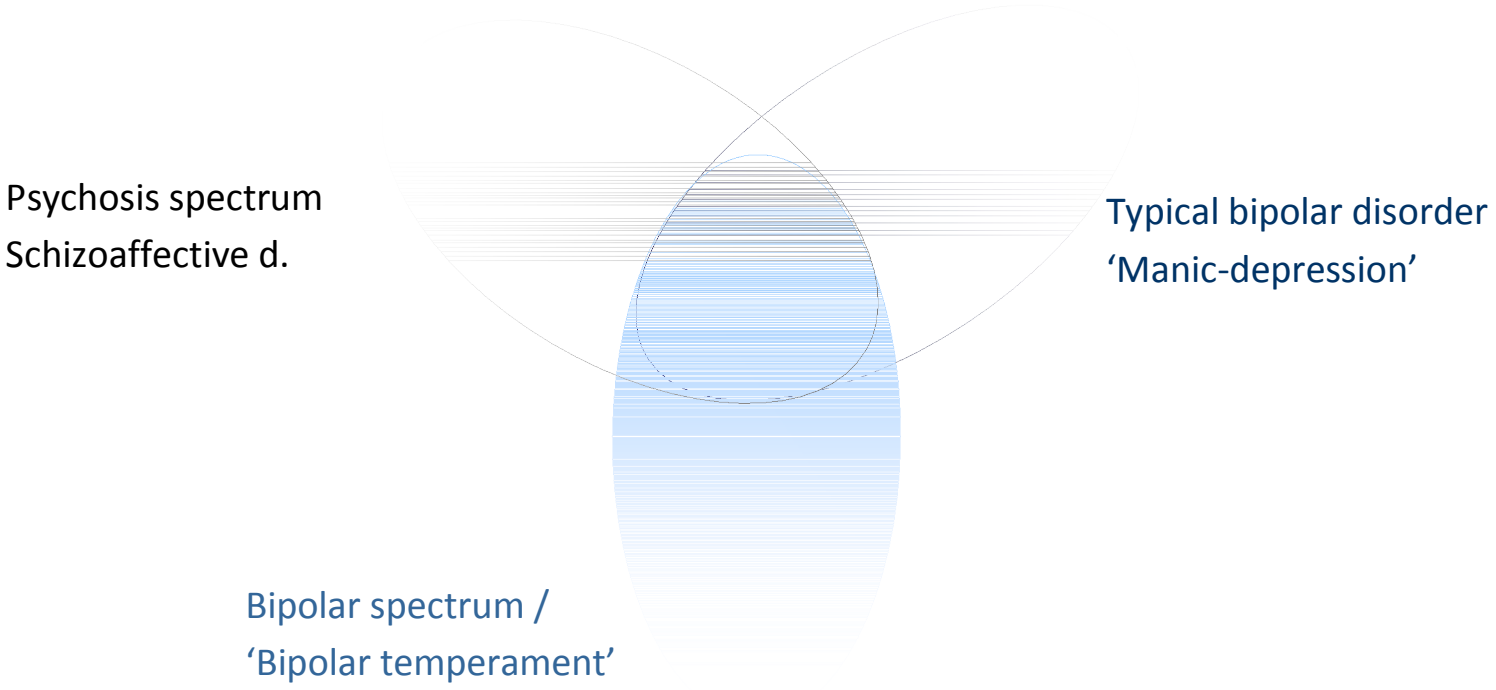


Response auf Prophylaxe in naturalistischem Setting

Substanz	Total (N)	Responders N	Responders %	≥ 50% Besserung
Carbamazepine	21	0	0%	38%
Lamotrigine	19	2	11%	58%
Lithium	78	23	30%	58%
Olanzapine	8	2	25%	63%
Valproate	69	9	13%	42%

Garnham et al. 2007

Bipolar syndromes meeting DSM-IV criteria
Unterschiedliche Typen bipol. Störungen. Nach M.Alda.



Alda, 2004

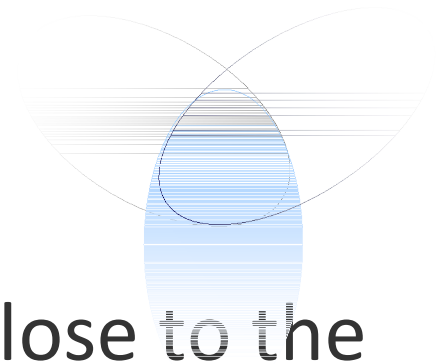
Unterschiedliche Erscheinungsbilder der BS mit unterschiedlichem medikamentösem Bedarf.

Variable	Subtype		
	Typical	**Psychotic spectrum**	**BD spectrum**
Bild der Manie	Euphoric, psychosis mood congruent	Psychotic, often mood incongruent	Mostly hypomanias, impulsive, agitated
Bild der Depression	Melancholic	Negative syndrome, cognitive changes	Often angry, irritable
Komorbidität	Less frequent	Less frequent	Common
Mood regulation	Refractory abnormal mood	Refractory	Labile / hyperreactive
Verlauf der Krankeit.	Episodic, full remissions	Residual (psychotic) symptoms	Rapid cycling common
Familienanamnese	Mood disorders	Psychotic disorder	Anxiety, substance abuse, impulsivity
Therapien	Lithium?	Antipsychotics, CBZ?	Anticonvulsants, AP?

Alda, 2004

Responders to lithium: clinical features

- "Core" bipolar phenotype?



- Typical manias and depressions
- Co-morbid conditions rare at rate close to the general population prevalence
- Episodic, spontaneously and fully remitting course in untreated subjects
- Low rates of rapid cycling and mood lability, low frequency of episodes

Gro et al. 1999; Calabrese et al. 1996; Greil et al. 1997; Baldessarini 2000; Bowden 2001; Passmore et al. 2003

Warum ist eine verbesserte Sicherheitskultur bei Therapie mit Psychopharmaka wichtig ?

- Verordnungsvolumen nimmt stetig zu (z.B. Linearer Anstieg bei Antidepressiva, +15 % /Jahr)
- Häufige psychische Störungen bei betagten/hochbetagten, meist multimorbiden Menschen
- Steigende VO-Volumina von Psychopharmaka auch bei Kindern
- Verschiedene Psychopharmaka stehen an der Spitze der für schwere UAW verantwortlichen Substanzen
- Suizidalität: Einnahme überhöhter Dosen in suizidaler Absicht
- Zwangsbehandlung: Erhöhte Sicherheitsstandards
- Non-Compliance: Gerade bei psychiatrischen Patienten häufige Diskrepanz zwischen Krankheits- und Therapiekonzepten von Patient und Arzt. Einnahmefehler.
- Einflüsse von Alkohol, Tabakrauchen, ill. Drogen