

Stephanie Krüger

# Quetiapin in der Behandlung der bipolaren affektiven Störung

Stephanie Krüger<sup>1</sup>, Werner Felber<sup>2</sup>, Peter Bräunig<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Center for Addiction and Mental Health, Clarke Institute of Psychiatry, Mood and Anxiety Disorders Division and PET Center, Toronto, Canada

<sup>2</sup>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Carl-Gustav Carus, Dresden

<sup>3</sup>Klinik für Psychiatrie, Verhaltensmedizin und Psychosomatik am Klinikum Chemnitz, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Dresden

psychoneuro 2003; 29 (9): 409–414

Die Behandlung akuter Manien und manisch-depressiver Mischzustände stellt nach wie vor eine Herausforderung dar. Schwere psychomotorische Erregung, Aggressivität und psychotische Symptome erschweren die Therapie manischer Patienten oft erheblich. Mehr als 60% aller Patienten mit akuten Manien haben einzelne psychotische Symptome (1). Bei mehr als 20% aller manischen Patienten sind die psychotischen Symptome entweder schwer ausgeprägt oder sogar stimmungsinkongruent (2). Stimmungsinkongruente psychotische Symptome finden sich am häufigsten bei Patienten mit manisch-depressiven Mischzuständen (3).

Wie aus diesen Untersuchungen hervorgeht, können psychotische Symptome bei Manien und manisch-depressiven Mischzuständen somit sowohl „klassisch“ stimmungskongruent sein und z.B. als Größenwahn und desorganisiertes Verhalten auftreten, als auch stimmungsinkongruent sein und sich in Form paranoider Wahninhalte, Halluzinationen und desorganisiertem Denken manifestieren.

*Quetiapin ist ein atypisches Neuroleptikum, das sowohl Positiv- als auch Negativsymptome schizophrener Erkrankungen günstig beeinflusst, ohne extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen auszulösen oder die Kognition ungünstig zu beeinflussen. Es gibt mittlerweile vier Fallberichte, sieben offene Studien, eine plazebokontrollierte, randomisierte Studie und eine retrospektive Untersuchung zum Einsatz von Quetiapin bei akuten Manien und therapierefraktären bipolaren Erkrankungen bei verschiedenen Patientengruppen. Insgesamt scheint Quetiapin stimmungsstabilisierende Eigenschaften bei einem günstigen Verträglichkeitsprofil zu haben. Doppelblinde, plazebokontrollierte Studien müssen jedoch durchgeführt werden, um verbindliche Aussagen zum Einsatz von Quetiapin bei bipolaren Erkrankungen machen zu können.*

Das Vorhandensein psychotischer Symptome ist von großer Bedeutung für die akute Episode und den Längsschnittverlauf der bipolaren Erkrankung.

Bipolare Patienten mit psychotischen Merkmalen haben eine schwerer ausgeprägte manische Akutsymptomatik, mehr Gereiztheit, Aggressivität und Impulsivität als manische Patienten ohne psychotische Merkmale (1, 4). Keine Unterschiede zwischen Patienten mit psychotischen und nicht-psychotischen Manien ergaben sich in den bisher vorliegenden Studien in Bezug auf Suizidalität und Komorbidität mit anderen Erkrankungen (1).

Im Hinblick auf den Langzeitverlauf der bipolaren Erkrankung scheinen Patienten mit psychotischen

Episoden zwei bis dreimal häufiger Rezidive zu bekommen als Patienten ohne psychotische Episoden (3, 5). In Follow-up Studien konnte gezeigt werden, dass bipolare Patienten mit schwerpunktmäßig psychotischen Manien bzw. Mischzuständen ein deutlich geringeres Funktionsniveau hatten als Patienten, deren manische Episoden meist ohne psychotische Merkmale verliefen (6, 7).

Obwohl es bisher noch nicht möglich ist, auf einen großen Datenpool zum Thema psychotische und psychoseassoziierte Merkmale bei bipolaren Störungen zurückzugreifen, so legen die vorhandenen Studien doch nahe, dass es von enormer klinischer Bedeutung ist, psychotische Merkmale adäquat und vor allem risikoarm zu therapieren. Auch psychoseassozii-

ierte Merkmale wie Angst, Unruhe, Aggressivität und Impulsivität müssen entsprechend behandelt werden. Somit sollte die Behandlung akuter Manien und manisch-depressiver Mischzustände nicht nur die Therapie „klassischer“ manischer Symptome beinhalten, sondern darüber hinaus dem breiten Symptomspektrum, mit dem die akuten Episoden einhergehen, gerecht werden.

**Neuroleptika in der Maniebehandlung**

Die Gabe „typischer“, d.h. hochpotenter Neuroleptika gehört nach wie vor zu den klassischen Vorgehensweisen in der Therapie akuter Manien, unabhängig davon, ob psychotische Symptome vorliegen oder nicht (8).

Hochpotente Neuroleptika werden vor allem zur Sedierung erregter und aggressiver Patienten sowie zur Therapie manischer Symptomatik (kognitive Symptome, Logorrhoe, manische Verhaltensweisen, etc.) eingesetzt. In dieser Indikation hat sich vor allem Zyklophenthol als Kurzzeit Depot-Neuroleptikum einen festen Platz in der Maniebehandlung erobert.

Zusätzlich erwartet man von der Gabe hochpotenter Neuroleptika natürlich auch eine günstige Beeinflussung vorhandener psychotischer Symptome (8, 9).

Studien zufolge werden bis zu 90% aller Patienten mit akuten Manien oder Mischzuständen mit klassischen Neuroleptika behandelt (10). Darüber hinaus werden bei 76% dieser Patienten hochpotente Neuroleptika auch im Sinne einer „Phasenprophylaxe“ als Dauermedikation eingesetzt (11).

**Wirksamkeitsspektrum klassischer Neuroleptika bei akuten Manien**

Die Wirksamkeit klassischer Neuroleptika bei akuten Manien und Mischzuständen ist begrenzt; nur maximal 30% der Patienten zeigen eine ausreichende, d.h. umfassende Response auf eine Monotherapie, so dass diese Substanzen meist mit Benzodiazepinen oder stimmungsstabilisierenden Medikamenten (Lithium, Carbamazepin, Valproat) kombiniert werden müssen (9). Klassische Neuroleptika haben *keine* stimmungsstabilisierenden Eigenschaften.

Ihr Einsatz ist nur kurzfristig zur *Behandlung psychotischer Symptome und Aggressivität* bei akuten Manien und manisch-depressiven Mischzuständen gerechtfertigt. Auch stellen weder eine Mono-Dauertherapie mit diesen Substanzen noch eine Kombinationstherapie mit einer stimmungsstabilisierenden Substanz (Lithium, Antikonvulsiva) adäquate Behandlungsstrategien dar.

**Risikogruppe Maniepatienten**

Die Therapie mit klassischen Neuroleptika geht gerade bei Patienten mit einer bipolaren Erkrankung mit einer Vielzahl an Problemen einher, denn bipolare Patienten stellen im Hinblick auf die Entwicklung motorischer Nebenwirkungen inklusive tardiver Spätdyskinesien eine Risikogruppe dar. Untersuchungen zeigen, dass 30% aller Patienten mit bipolaren Erkrankungen EPS entwickeln, und dass das Risiko akuter Dyskinesien bei bipolaren Patienten 26,1% beträgt, im Vergleich zu schizophrenen Patienten, die in 5,9% der Fälle akute Dyskinesien entwickeln (12). 39% der bipolaren Patienten entwickeln Spätdyskinesien, im Vergleich zu 25% der schizophrenen Patienten (13). Es sind vor allem diese Nebenwirkungen, die dazu führen, dass viele Patienten mit bipolaren Erkrankungen eine Behandlung mit klassischen Neuroleptika ablehnen.

Auch kognitive Nebenwirkungen, die unter klassischen Neuroleptika auftretende Prolaktinerhöhung mit den Risiken von Infertilität und Osteoporose sowie die Begünstigung der Entwicklung depressiver Symptome, vermindern die Compliance der Patienten und können somit zu einer ungünstigen Entwicklung des Verlaufes bipolarer Störungen beitragen.

Die Suche nach Therapiealternativen in der Behandlung akuter Manien und manisch-depressiver Mischzustände ist somit ein wichtiger Schritt zur Verbesserung therapeutischer Standards und zur Förderung der Compliance bipolarer Patienten.

**Atypische Neuroleptika**

So genannte atypische Neuroleptika spielen in den letzten zehn Jahren eine zunehmend wichtige Rolle in der Akutbehandlung bipolarer Erkrankungen, da sie positiv auf verschiedene Symptome akuter Manien und manisch-depressiver Mischzustände wirken (Tab. 1), jedoch ein geringeres Risiko für extrapyramidalmotorische und kognitive Nebenwirkungen haben und keine Prolaktinerhöhung bewirken sollen. Das Problem ist jedoch, dass bisher nur

<b>Tab. 1 Atypische Neuroleptika beeinflussen eine Vielzahl von Symptomen bei akuten Manien und manisch-depressiven Mischzuständen</b>	
<b>Manische Symptome</b>	Effektive antimanische Wirksamkeit Rascher Wirkungseintritt Wirksam bei Rapid Cycling Wirksam bei Non-Response auf klassische Stimmungsstabilisierer
<b>Dysphorische Symptome</b>	Reduktion von Irritierbarkeit Verminderung von Agitation Verminderung von Aggressivität
<b>Kognition</b>	Verbesserung der kognitiven Funktionen während der Therapie
<b>Psychotische Symptome</b>	Verminderung psychotischer Symptome bei Manien/Mischzuständen Verminderung depressiv-psychotischer Symptome

eine dieser Substanzen (Olanzapin) zur Therapie der akuten Manie zugelassen ist. Die anderen Präparate aus dieser Substanzgruppe werden somit, wenn sie bei akuten Manien und Mischzuständen eingesetzt werden, außerhalb ihres Indikationsgebietes, d.h. off-label verordnet. Der meist hohe Preis dieser Substanzen spielt vor allen Dingen in der ambulanten Versorgung bipolarer Patienten eine nicht unerhebliche Rolle.

Es ist zu erwarten, dass nach Olanzapin auch andere Substanzen aus der Gruppe der atypischen Neuroleptika die Zulassung für die Indikation „Behandlung der akuten Manie“ erhalten werden, so dass zumindest im Hinblick auf deren indikationsgerechten Einsatz zunehmend weniger Probleme bestehen werden.

Im Einzelnen sieht die Datenlage zur Behandlung der akuten Manie mit atypischen Neuroleptika Folgendermaßen aus:

#### Clozapin

Clozapin war das erste atypische Neuroleptikum, dessen stimmungsstabilisierende Wirksamkeit in Fallserienberichten und offenen Studien belegt werden konnte. Engmaschige Blutbildkontrollen bei Clozapin-naiven Patienten und orthostatische Dysregulation zu Beginn der Clozapinbehandlung limitieren jedoch dessen Einsatz in der Behandlung akuter Manien (10, 14).

#### Risperidon

Auch Risperidon scheint stimmungsstabilisierende Eigenschaften zu haben, wie in einer Doppelblindstudie und in mehreren offenen Studien und Fallserienberichten bei Patienten mit bipolaren und schizoaffectiven Erkrankungen gezeigt werden konnte (15, 16).

Risperidon führt zu keiner Sedierung, weswegen bei schwer erregten Patienten immer auch eine zusätzliche Therapie mit sedierenden bzw. anxiolytischen Substanzen, wie z.B. Benzodiazepinen erforderlich ist. In höheren Dosen (ab 6 mg), wie sie bei schwer kranken, psychotischen manischen Patienten nicht selten benötigt werden, kann

Risperidon auch zu EPS führen (17, 18). Da es unter Risperidon auch bei längerer Gabe zu keiner signifikanten Gewichtszunahme kommen soll, ist es für die bipolaren Patienten geeignet, die Gewichtsprobleme haben, oder bei denen abzusehen ist, dass sie über längere Zeit ein Neuroleptikum benötigen werden (19).

#### Olanzapin

Olanzapin ist bisher das einzige, zur akuten Maniebehandlung bzw. zur Therapie manisch-depressiver Mischzustände zugelassene atypische Neuroleptikum. Es liegen bisher drei doppelblinde (20–23) und mehrere offene Studien (9) zu dessen stimmungsstabilisierenden Eigenschaften vor. Olanzapin kann je nach Schwere der zugrunde liegenden Symptomatik als add-on zu konventionellen stimmungsstabilisierenden Substanzen (z.B. Valproat) oder als Monotherapie eingesetzt werden. Olanzapin scheint sowohl antimanische als auch antidepressive Eigenschaften zu haben. Problematisch ist beim Olanzapin die zum Teil erhebliche Gewichtszunahme der Patienten (24), wobei es sich dabei aber eher um eine mittel- bis langfristige Problematik handelt, durch welche die Akuttherapie nicht wesentlich betroffen ist (19, 24).

#### Quetiapin – Rezeptorspektrum und klinischer Einsatz

Quetiapinfumarat (Seroquel®) ist ein Dibenzothiazepin, das 1997 zur Behandlung akuter Psychosen zugelassen wurde. Bisher sind mehr als 500 000 Patienten mit dieser Substanz behandelt worden, die meisten davon waren Patienten mit Schizophrenien.

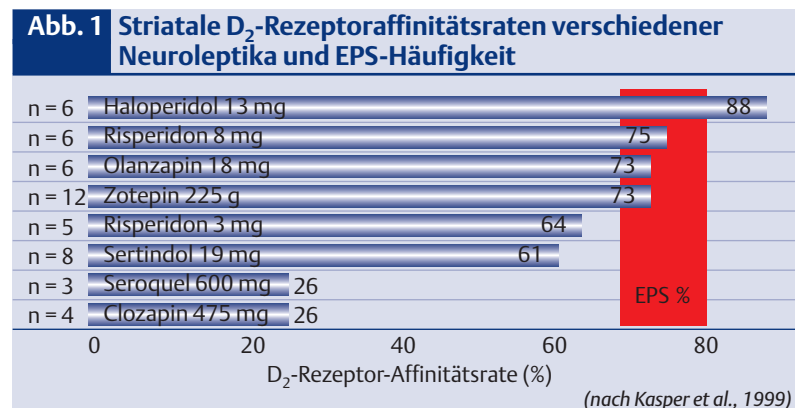
Quetiapin hat eine höhere Affinität für Serotonin 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren als für Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Außerdem hat es eine hohe Aktivität an Dopamin-D<sub>1</sub>-Rezeptoren, Histamin- und Alpha-Adrenozeptoren. Somit erfüllt auch Quetiapin die Kriterien, die an eine atypische Substanz gestellt werden – antipsychotische Wirksamkeit ohne Auslösung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen (25, 26) (Abb. 1).

In Bezug auf sein Wirkspektrum hat Quetiapin in der Schizophreniebehandlung eine mit konventionellen Neuroleptika vergleichbare antipsychotische Wirksamkeit gezeigt. Quetiapin war konventionellen Neuroleptika im Hinblick auf die Wirksamkeit auf depressive Begleitsymptomatik, Aggressivität und Feindseligkeit überlegen (25, 26).

Letztere Befunde legten nahe, die Wirksamkeit von Quetiapin in der Behandlung akuter Manien zu untersuchen. Die Datenlage diesbezüglich ist zwar immer noch limitiert, allerdings gibt es mittlerweile eine plazebo-kontrollierte randomisierte Studie, sieben offene Studien, vier Fallberichte und eine retrospektive Untersuchung, die eine positive Wirkung von Quetiapin bei akuten Manien belegen und deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden sollen.

#### Vergleich von Quetiapin mit konventionellen Neuroleptika bei bipolaren Erkrankungen

Sajatovic et al. (27) konnten bei zehn bipolaren und zehn schizoaffectiven Patienten, die ein konventionelles Neuroleptikum in Kombi-



nation mit Lithium oder einem Antikonvulsivum erhielten, zeigen, dass der Austausch konventioneller Neuroleptika gegen Quetiapin in Dosierungen von 50–400 mg/Tag zu einer Verbesserung der psychopathologischen Symptomatik (gemessen mit der Hamilton-Depressions-Skala, HAM-D; der Young Mania Rating Skala, YMRS, und der Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) führte. 35% der Patienten in dieser Untersuchung litten an Tardivdyskinesien. Quetiapin führte zu keiner Verschlechterung der motorischen Symptome (gemessen mit der Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS).

### Einsatz bei akuten Manien

Quetiapin scheint bei akuten Manien mit psychotischen Merkmalen eine wirksame und sichere Substanz zu sein, die gut mit konventionellen stimmungsstabilisierenden Substanzen kombiniert werden kann. Fünf Patienten mit schweren akuten Manien und drei mit manisch-depressiven Mischzuständen, die auf Valproat oder Lithium allein oder in Kombination nur unzureichend respondierte hatten, erhielten Quetiapin als add-on. Die mittlere Quetiapindosis betrug 421 mg/Tag und führte nach 14 Tagen zu einer signifikanten Besserung der manischen, psychotischen und in den drei Fällen mit akuten Mischzuständen, auch der depressiven Symptomatik. Quetiapin wurde gut vertragen, führte allerdings bei allen Patienten zu Müdigkeit und bei drei Patienten auch zu orthostatischen Problemen (28–30).

Zarate et al. (31) konnten bei 145 Quetiapinrespondern, die das Medikament über neun Monate entweder als Monotherapie (N=29) oder in Kombination mit anderen Substanzen (N=116) erhalten hatten, durch retrospektive Untersuchungen zeigen, dass die Diagnose einer akuten Manie oder eines manisch-depressiven Mischzustandes einen positiven Prädiktor für eine Quetiapinresponse darstellte. Die Responderate war mit >74% bei Patienten mit einer affektiven Erkrankung (N=106) höher als bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung (N=19),

wahnhafte Störung (N=1) oder einer nicht näher spezifizierten psychotischen Erkrankung (N=19). Die Diagnose einer depressiven Episode mit psychotischen Merkmalen und eine längere Krankheitsdauer hingegen stellten negative Prädiktoren für eine Quetiapinresponse dar. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass Quetiapin ein wirksames adjuvantes Medikament in der Behandlung akuter Manien und manisch-depressiver Mischzustände sei, aber möglicherweise bei depressiven Episoden mit psychotischen Merkmalen und bei chronischen affektiven Erkrankungen keine so gute Wirksamkeit zeige.

In einer Untersuchung an sieben geriatrischen Patienten, die unter psychotischen Symptomen im Rahmen einer akuten Manie, schizoaffektiven oder schizophrenen Erkrankung litten, konnte gezeigt werden, dass Quetiapin sowohl Positivsymptome verbesserte als auch zu einer Reduktion von durch die Gabe typischer Neuroleptika bedingter EPS führte. Die Kombination von Quetiapin mit Lithium, Antikonvulsiva und Venlafaxin war gut verträglich. Die Autoren schlussfolgerten, dass Quetiapin auch bei geriatrischen Patienten eine wirksame und sichere Substanz ist (32).

### Einsatz bei therapierefraktären bipolaren Erkrankungen

Verschiedene Autoren haben Quetiapin bei therapierefraktären bipolaren Erkrankungen eingesetzt. Chisholm et al. (33) untersuchten 19 mit Quetiapin als add-on zu stimmungsstabilisierenden Substanzen behandelte Patienten nach und fanden, dass Quetiapin meistens bei therapierefraktären hypomanen Symptomen, Stimmungsinstabilität, persistierenden psychotischen Symptomen und Schlafstörungen erfolgreich eingesetzt worden war. Müdigkeit, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden waren die häufigsten Nebenwirkungen der ansonsten als gut verträglich beschriebenen Therapie. Die mittlere Quetiapindosis betrug 161 mg/Tag.

Ghaemi und Katzow (34) untersuchten sechs Patienten mit einer therapierefraktären bipolaren Er-

krankung und fanden, dass die Monotherapie mit Quetiapin in einer Dosierung bis zu 600 mg/Tag bei zwei Patienten zu einer Verbesserung des allgemeinen Befindens (gemessen mit der Clinical Global Impression Skala, CGI) führte. Es fand keine systematische Erfassung manischer, depressiver oder anderer psychopathologischer Symptomatik statt.

### Einsatz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Die meisten Untersuchungen zum Einsatz von Quetiapin bei bipolaren Erkrankungen stammen aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Schaller und Behar (35) konnten zeigen, dass Quetiapin in einer Dosierung bis 450 mg bei einem neunjährigen Mädchen mit einer über vier Monate bestehenden schweren manischen Episode mit psychotischen Merkmalen als add-on zu Valproat zu einer Symptomremission führte. Andere atypische Neuroleptika (Olanzapin, Risperidon) hatten sogar zu einer Verschlechterung der manischen Symptomatik (Zunahme der Dysphorie, Aggressivität und psychotischer Symptome) geführt.

In einem weiteren Fallbericht (36) und einem randomisierten plazebokontrollierten Fallserienbericht (37) konnte die positive Wirkung von Quetiapin auf therapierefraktäre bipolare Erkrankungen im Jugendalter ebenfalls gezeigt werden.

In dem Fallbericht wurde ein 15-jähriger Junge mit einem schweren psychotischen manisch-depressiven Mischzustand, bei dem sämtliche Versuche mit Valproat, Lithium, Carbamazepin, Olanzapin, Risperidon, Verapamil und Bupropion entweder zu nicht zu tolerierenden Nebenwirkungen oder zu unzureichender Response geführt hatten, erfolgreich mit 450 mg Quetiapin als Monotherapie behandelt. Die Vollremission der Symptomatik konnte nach sechs Wochen erzielt werden, und der Patient blieb zum ersten Mal seit seinem 12. Lebensjahr über zwei Jahre symptomfrei.

Der Fallserienbericht schloss 30 Jugendliche mit akuten Manien bzw. manisch-depressiven Mischzuständen ein, die mit einer Valproathoch-

dosistherapie anbehandelt und dann entweder in eine Placebogruppe oder eine Quetiapingruppe randomisiert wurden. Die Patienten, die Quetiapin in einer mittleren Dosis von 432 mg/Tag erhielten, zeigten über den Beobachtungszeitraum von sechs Wochen eine signifikante Reduktion manischer, depressiver und psychotischer Symptomatik. Es kam zu keiner Prolaktinerhöhung oder zu Gewichtsveränderungen. Auch EPS traten nicht auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Übelkeit und Kopfschmerzen. Veränderungen im Blutbild (Leukopenie) traten in der Quetiapin/Valproatgruppe ebenfalls häufiger auf als in der Placebo/Valproatgruppe.

#### Einsatz bei Rapid Cycling

Zum Einsatz von Quetiapin bei bipolaren Verlaufsformen mit hochfrequentem Phasenwechsel (Rapid Cycling) gibt es bisher nur eine offene Studie, in der 16 Patienten mit therapierefraktärem Rapid Cycling, von denen zehn auf konventionelle Antikonvulsiva und/oder Lithium eingestellt waren und sechs keine Therapie erhielten, über einen prospektiven Beobachtungszeitraum von 12 Wochen mit Quetiapin als add-on Medikation bzw. in den sechs Fällen ohne stimmungsstabilisierende Substanzen als Monotherapie behandelt wurden (38). Die mittlere Behandlungsdosis betrug 160 mg/Tag bei den Patienten, die Quetiapin als add-on erhielten und 112 mg (25–350 mg/Tag) bei den Patienten, die mit Quetiapin als Monotherapie behandelt wurden. Zum Zeitpunkt der Publikation dieser Untersuchung hatten jedoch erst zwölf Patienten (davon drei mit Quetiapin-Monotherapie), die Untersuchung abgeschlossen. Von diesen neun Patienten waren fünf Responder, d.h. sie zeigten unter der Behandlung eine >50%ige Reduktion des HAMD-Scores und des YMRS-Scores. Unter den fünf Respondern waren zwei Patienten, die über zwölf Wochen eine Quetiapin-Monotherapie erhalten hatten.

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Gesamtgruppe waren Müdigkeit, kognitive Funktionsstörungen

und gastrointestinale Nebenwirkungen, wobei neun Patienten gar keine Nebenwirkungen aufwiesen.

#### Einsatz bei bipolaren Patienten mit Komorbidität

In einer offenen Studie mit zwölf bipolaren Patienten (zehn Patienten mit einer Bipolar-I Störung, zwei mit einer Bipolar-II Störung), bei denen ein komorbider Kokainabusus vorlag, wurde Quetiapin über zwölf Wochen in einer mittleren Dosis von 312,5 (SD 95,6) mg verabreicht. Quetiapin führte bei acht Patienten zu einer deutlichen Reduktion des Kokain-Craving sowie zu einer deutlichen Stimmungsstabilisierung. Die Datenlage zum Einsatz von Quetiapin bei bipolaren affektiven Störungen ist noch limitiert und besteht überwiegend aus Einzelfällen oder Fallserienberichten mit relativ kleinen Patientenzahlen. Dennoch zeigt sich, dass Quetiapin eine sinnvolle Alternative oder adjuvante Behandlungsmöglichkeit bei akuten Manien und manisch-depressiven Mischzuständen zu sein scheint. Die gute Verträglichkeit der Substanz scheint seinen Einsatz auch bei der Therapie akuter Manien im Kindes- und Jugendalter bzw. bei älteren Menschen zu rechtfertigen. Möglicherweise kann Quetiapin eine sinnvolle Ergänzung bei therapierefraktären bipolaren Erkrankungen, Patienten mit komplizierten Verläufen (Rapid Cycling) oder bei Patienten mit Komorbidität darstellen. Um die Wirksamkeit von Quetiapin bei den unterschiedlichen Schwerpunkten der Behandlung bipolarer Erkrankungen (Akuttherapie, Erhaltungs-therapie, Rezidivprophylaxe) abschließend beurteilen zu können, sind placebo-kontrollierte, doppelblinde Untersuchungen mit größeren Fallzahlen erforderlich.

#### Quetiapine in the treatment of bipolar disorder

*Quetiapine is a novel antipsychotic, which is efficacious in the treatment of positive and negative symptoms in schizophrenia. It does neither worsen cognitive symptoms nor does it exacerbate extrapyramidal motor symptoms. There are 4 case reports, 7*

*open studies, 1 placebo controlled randomized and 1 retrospective study investigating its use in the treatment of bipolar disorder. Quetiapine seems to have mood stabilizing properties and a good safety profile. Double-blind placebo controlled studies are warranted to confirm these preliminary findings.*

#### Literatur

1. Coryell W, Leon AC, Turvey C, Akiskal HS, Mueller T, Endicott J. The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *J Affect Disord* 2001; 67(1–3): 79–88
2. Fennig S, Bromet EJ, Karant MT, Ram R, Jandorf L. Mood-congruent versus mood-incongruent psychotic symptoms in first-admission patients with affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 37(1): 23–29
3. Goodwin F.K., Jamison KR. Manic-depressive illness. New-York: Oxford University Press, 1990
4. Swann AC, Janicak PL, Calabrese JR, Bowden CL, Dilsaver SC, Morris DD et al. Structure of mania: depressive, irritable, and psychotic clusters with different retrospectively-assessed course patterns of illness in randomized clinical trial participants. *J Affect Disord* 2001; 67(1–3): 123–132
5. Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(6): 455–460
6. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Jr., Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2): 220–228
7. Maj M, Pirozzi R, Bartoli L, Magliano L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder with mood-incongruent psychotic features: a prospective study. *J Affect Disord* 2002; 71(1–3): 195–198
8. Weizman R, Weizman A. Use of atypical antipsychotics in mood disorders. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2(7): 940–945
9. Lakshmi N, Yatham MB. The role of novel antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 3): 10–14
10. Tohen M, Zarate CA Jr. Antipsychotic agents in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 1): 38–48
11. Brotman MA, Fergus EL, Post RM, Leverich GS. High exposure to neuroleptics in bipolar patients: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(1): 68–72
12. Nasrallah HA, Churchill CM, Hamdan-Alla GA. Higher frequency of neuroleptic-induced dystonia in mania than in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988; 145(11): 1455–1456
13. Mukherjee S, Rosen AM, Caracci G, Shukla S. Persistent tardive dyskinesia in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(4): 342–346
14. Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ.

- Clozapine for the treatment of refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 759–764
15. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 176–180
16. Sachs GS. Safety and efficacy of risperidone versus placebo in combination with lithium or valproate in the treatment of the manic phase of the bipolar disorder. In *J Neuropsychopharmacol* 2000; 3 (suppl 1): S143
17. Kopala LC, Good KP, Honer WG. Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 308–313
18. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Risperidone Study Group Br J Psychiatry* 1995; 166: 712–726
19. Malhotra S, McElroy SL. Medical management of obesity associated with mental disorders. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 4): 24–32
20. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 702–709
21. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL. The olanzapine HGGW Study Group. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 841–849
22. Sanger TM, Grundy SL, Gibson PJ. Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar-I disorder: an open-label continuation-phase study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 273–281
23. Berk, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania.: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 339–343
24. McIntyre RS. Psychotropic drugs and adverse events in the treatment of bipolar disorders revisited. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 3: 15–20
25. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of seroquel in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 233–246
26. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA. Quetiapine in patients with schizophrenia: a high and low dose double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 549–557
27. Sajatovic M, Brescan DW, perez DE, Di-Giovanni SK, Hattab H, Ray JB, Bingham CR. Quetiapine anlonge and added to a mood stabilizer for serious mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(9): 728–732
28. Dunayevich E, Tugrul RN, Strakowski SM. Quetiapine in the treatment of mania. *International Congress on Schizophrenia Research, Whistler, May 2001*
29. Dunayevich E, Strakowski SM. Quetiapine for treatment-resistant mania. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1341
30. Altamura C, Madaro D, Salvadori D. Quetiapine in acute mania: a case report (with a six-month follow-up). *Int J Psychiatry Clin Pract* 2001; 5: 283–285
31. Zarate CA, Rothschild A, Fletcher KE, Madrid A, Zapatel J. Clinical predictors of acute response with quetiapine in psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(3): 185–189
32. Madhusoodanan S, Brenner R, Alcantra A. Clinical experience with quetiapine in the elderly with psychotic disorders. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 2000; 13 (1): 18–32
33. Chisholm K, Dennehy E, Suppes T. Clinical response to quetiapine add-on for treatment of refractory bipolar disorder. *Fourth International Conference on bipolar disorder, Pittsburgh, June 2001*
34. Ghaemi SN, Katzow JJ. The use of quetiapine for treatment-resistant bipolar disorder: a case series. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 11 (3): 137–140
35. Schaller JL, Behar D. Quetiapine for refractory mania in a child. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 498–499
36. Alston JF. Remission of treatment-resistant bipolar disorder I with quetiapine in an adolescent. *7th World Congress of Biological Psychiatry, July 2001*
37. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Seshadri V, Wilhoit SR, Strakowski SM. Quetiapine as adjunctive treatment to adolescent mania. *Fourth International Conference on bipolar disorder, Pittsburgh, June 2001*
38. Ghaemi SN, Goldberg JF, Koo JY, McNally EE. Quetiapine treatment of rapid cycling bipolar disorder: an open prospective study. *Fourth International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburgh, June 2001*
39. Brown ES, Nejtck VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. *4th International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburgh, June 2001*

#### Korrespondenzadresse

PD. Dr. med. Stephanie Krüger  
Center for Addiction and Mental Health  
Clarke Institute of Psychiatry  
Mood and Anxiety Disorders Division and  
PET Center  
University of Toronto, Canada  
E-mail: Stephanie\_Krueger@camh.net