

Affektive Störungen

Therapie manischer und depressiver Episoden bei bipolaren Erkrankungen

Berlin, 25. November 2011 – Die Bipolare Störung ist in der Regel eine chronische, episodische Erkrankung. Die Betroffenen sind erheblich gesundheitlich beeinträchtigt und haben ein erhöhtes Risiko für Komorbiditäten.¹ In Deutschland sind etwa zwei Millionen Menschen an Bipolaren Störungen erkrankt.² Etwa zwanzig Prozent der Betroffenen unternehmen einen Suizidversuch und 15 Prozent versterben daran.³ Bipolare Störungen sind ein großes und unterschätztes Gesundheitsproblem in Europa. Die Krankheit frühzeitig zu erkennen um eine gezielte Therapie einzuleiten ist für die Patienten von großer Bedeutung. Die genauen Ursachen für Bipolare Störungen sind unbekannt. Die Entstehung ist wahrscheinlich multifaktorieller Genese.

Die bipolaren Erkrankungen stellen eine uneinheitliche Störungsgruppe dar. Die Bipolar I- und die Bipolar II-Störung sind hinsichtlich ihrer Häufigkeit am besten untersucht, für sie ist eine Prävalenz von jeweils etwa 1 Prozent belegt. Häufiger aber hinsichtlich ihres Vorkommens schwerer fassbar sind die Zylothymia sowie die hypomanen Störungen. Der Verlauf der bipolaren Störungen, so auch der klassischen Bipolar I-Störung ist äußerst vielgestaltig.

Zudem wird die Erkrankung durch verschiedene Verlaufsmerkmale wie Phasenumschläge, Rapid-Cycling, Ausbildung von Mischzuständen, unvollständige Rückbildung mit Chronifizierung sowie Suizidneigung und Komorbiditäten zusätzlich kompliziert. Etwa 30 % der depressiven Ersterkrankungen werden fälschlich als unipolare Depressionen diagnostiziert mit der Folge, dass eine ausschließlich antidepressive Behandlung vermutlich Phasenumschläge provoziert und zur Instabilität des Verlaufs beiträgt, so Prof. Dr. Volker Arolt, Münster.

Die Früherkennung der Bipolarität bei Vorliegen einer depressiven Episode ist daher von besonderer Bedeutung. Die entsprechenden klinischen Anhaltspunkte, die sich aus dem Erkrankungsalter, der Symptomatik im Krankheitsverlauf, dem Ansprechen auf Therapie und der Familiengeschichte ergeben, bilden allerdings keine valide Grundlage für eine therapeutische Entscheidung.

Biologische Marker wären in dieser Situation nicht nur heuristisch sondern auch klinisch-praktisch von erheblichem Wert. Eine Möglichkeit könnte sich aus für bipolare Erkrankungen spezifischen RNA-Expressionsprofilen ergeben. Für die Therapie manischer und depressiver Episoden bei bipolaren Erkrankungen wären Medikamente besonders nützlich, bei denen neben der Behandlung der Akutsymptomatik auch der Einstieg auf die Verhinderung von Phasenumschwüngen und der Einstieg in die Prophylaxe ermöglicht werden. Asenapin könnte, neben anderen Substanzen, ein interessanter Kandidat für eine entsprechend funktionale Pharmakotherapie sein.

Ein Multirezeptor-Antagonist – mehr Licht als Schatten

Asenapin (Sycrest®) ist pharmakologisch gesehen ein atypisches Antipsychotikum, bei dem die atypischen Eigenschaften im Wesentlichen auf eine sehr viel stärkere Blockade von 5-HT_{2A}-Rezeptoren im Vergleich zu den Dopamin-D₂/D₃-Rezeptoren erreicht wird. Die besonderen Eigenschaften von Asenapin gehen auf seine Herkunft zurück, da es sich strukturellchemisch sehr von dem in der Psychiatrie sehr gut eingeführten Antidepressivum Mirtazapin ableitet. Im Wesentlichen hat man hier die Rezeptoreigenschaften des Mirtazapin durch eine hoch potente antagonistische Wirkung an Dopamin-Rezeptoren angereichert, während die Bindungsqualitäten zu nebenwirkungsträchtigen Rezeptoren wie dem Histamin-H₁- und dem Muskarin M₁-Rezeptor deutlich reduziert wurden.

Herausgekommen ist durch diese Strukturmodifikation eine Substanz mit einem extrem breiten Rezeptor-Profil, da fast alle wesentlichen Rezeptoren im dopaminergen, im serotonergen und im noradrenergen Bereich im Gehirn durch diese Substanz antagonistisch beeinflusst werden. Das Ergebnis ist hier zunächst einmal ein hoch potentes (nur wenige Milligramm stellen die Tagesdosis dar) Antipsychotikum mit sehr guter Effektivität im manischen Bereich, mit zwar nicht fehlenden aber deutlich zurückgeschraubten extrapyramidal-motorischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, mit fehlenden anticholinergen Nebenwirkungen und einer relativ geringen Inzidenz von deutlichen Gewichtszunahmen auch bei Langzeittherapie.

Diese Eigenschaften können klar aus dem Rezeptorprofil abgeleitet werden, so erklärt der sehr starke Antagonismus an Serotonin 5-HT_{2A}-Rezeptoren die geringe EPS-Komponente, die relativ schwache Blockade von Histamin-H₁-Rezeptoren erklärt die geringe Gewichtszunahme, trotz potenter Blockade von 5-HT_{2C}-Rezeptoren und die relativ schwache Blockade von H₁-Rezeptoren erklärt darüber hinaus, die relativ geringe Sedation, die darüber hinaus im Wesentlichen nur zu Beginn der Therapie zu beobachten ist, was ja durchaus auch wünschenswert sein kann, so Prof. Walter E. Müller, Frankfurt am Main. Weiterhin zeigt Asenapin als atypische Substanz keine Prolaktinerhöhung und aufgrund seiner vom Mirtazapin abgeleiteten

antidepressiven Komponente (α_2 -Blockade) eine gute Wirkung im affektiven Bereich.

Effekte an verschiedenen Serotonin-Rezeptoren, besonders aber die wahrscheinlich über indirekte Mechanismen vermittelte Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex gelten als Erklärung für eine Verbesserung kognitiver Funktionen, wie sie in verschiedenen pharmakologischen Modellen gezeigt werden konnte.

Asenapin steht in einer sublingualen Arzneiform zur Verfügung, da bei oraler Einnahme aufgrund eines hohen First pass-Metabolismus die Bioverfügbarkeit nicht ausreichend ist. Der Vorteil der sublingualen Anwendung ist das schnelle Anfluten des Plasmaspiegels, und der damit direkt verbundenen D2-Okkupation im Gehirn. Wie bei den meisten anderen atypischen Substanzen ist die mittlere D2-Okkupation unter Asenapin zwischen 65 Prozent und 85 Prozent. Als wesentliches Ergebnis des in Asenapin verwirklichten Multirezeptor-Profiles wäre festzuhalten, dass bei guter bis sehr guter antimanischer Wirksamkeit wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen abgeschwächt sind, bzw. ganz fehlen (anticholinerge UAW), aber einige zusätzliche Wirkqualitäten in anderen Domänen deutlich ausgeprägt sind.

Alles unter Kontrolle – wie Wirkung auf Verträglichkeit trifft

In der Pharmakotherapie von Patienten mit bipolarer Störung muss unterschieden werden zwischen Akut- und Langzeitbehandlung. Während in der Akutbehandlung die Reduktion von Selbst- und Fremdgefährdung, Erregung, Unruhe und anderer Symptome im Vordergrund stehen, hat die Langzeitbehandlung die Rezidivprophylaxe als Ziel, so Prof. Dr. med. Dieter Naber, Hamburg. Lithium und Antikonvulsiva, aber auch atypische Antipsychotika sind sowohl in der Akut- wie auch in der Langzeitbehandlung wirksam, allerdings oft mit Verträglichkeitsproblemen assoziiert. Asenapin ist ein neues Antipsychotikum, das sich in mehreren Kurz- und Langzeitstudien als eine rasch wirksame und gut verträgliche Alternative bei Patienten mit bipolaren Störungen dargestellt hat. Insbesondere die geringe Inzidenz von relevanten Nebenwirkungen wie persistierende Sedierung, Somnolenz, Gewichtszunahme, motorischen Nebenwirkungen und sexuellen Funktionsstörungen ist für die Langzeitbehandlung von wesentlicher Bedeutung. Die in den Zulassungsstudien erhobenen Daten werden mit praktischen Erfahrungen ergänzt.

Verhängnisvolle Affären – Komorbiditäten bei bipolaren Störungen

Die bipolare Störung (die manisch depressive Erkrankung) ist durch einen Wechsel zwischen depressiven und (hypo-)manischen Episoden gekennzeichnet. Verhängnisvoll für den Verlauf der bipolaren Störungen zeigen sich Komorbiditäten, die bei bipolaren Patienten häufig auftreten. So betreiben circa ein Drittel der Patienten mit bipolarer Störung einen Alkohol- oder Drogenabusus, in einer ähnlichen Größenordnung liegen komorbide Angsterkrankungen vor. Insbesondere bei jugendlichen bipolaren Patienten wurde häufig eine komorbide Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätsstörung (ADHS) festgestellt, sagte Professor Falk Kiefer, Mannheim.

Für eine effektive Therapie von Patienten mit bipolarer Störung ist daher eine aufmerksame Fokussierung auf Begleiterkrankungen und eine begleitende Behandlung komorbider Störungen unabdingbar. Auch eine Eingrenzung gemeinsamer zugrunde liegender Mechanismen, z. B. die Störung der Impulsivität oder die eingeschränkte Modulationfähigkeit von Stimmung und Motivation, kann eine auf die zugrundeliegende Pathophysiologie ausgerichtete Therapie ermöglichen.

Dosierung bei Manischer Episode *

Als Monotherapie sollte Sycrest® zu Beginn in einer Dosierung von 10mg zweimal täglich eingenommen werden. Eine Dosis sollte morgens und eine Dosis sollte abends eingenommen werden. Die Dosierung kann basierend auf einer klinischen Beurteilung auf 5 mg zweimal täglich gesenkt werden.

Als Kombinationstherapie wird eine Anfangsdosis von 5 mg zweimal täglich empfohlen. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit beim einzelnen Patienten kann die Dosierung auf 10 mg zweimal täglich erhöht werden. * Weitere Informationen entnehmen Sie der FACHINFORMATION.

Referenzen:

- ¹ National Institute of Mental Health. *Bipolar Disorder* 2009. Available at: <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/bipolar-disorder/nimh-bipolar-adults.pdf>. Accessed March 2011.
- ² Oswald et.al, *Eu Neuropsychopath* 2007; 17(11): 687-695
- ³ Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. (DGBS). Weißbuch Bipolare Störungen in Deutschland. 2., überarbeitete Auflage. BoD GmbH, Norderstedt 2006.

Quelle:

Symposium „Neu bei Manie. Sycrest® - das untypische Antipsychotikum“. Berlin, 25. November 2011 – Veranstalter: Lundbeck GmbH, Hamburg.