

Neues Bild???

BEILAGE ZU AUSGABE 5 · 5. JAHRGANG · OKTOBER 2007

IN|Fo NEUROLOGIE & PSYCHIATRIE

Interdisziplinäre Fortbildung in der Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie

**Bipolare Störungen
Informationsservice**

***Troubles bipolaires
Service d'information***

Inhaltsverzeichnis/Contenu

- 4 A Review of Evidence-Based Psychosocial Interventions for Bipolar Disorder
Miklowitz DJ: *Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 67(suppl. 11): 28–33
- 6 Association of Brain-Specific Tryptophan Hydroxylase, TPH₂, With Unipolar and Bipolar Disorder in a Northern Swedish, Isolated Population
Van den Bogaert A, et al.: *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1103–1110
- 7 Antidepressants and Suicidal Behavior in Bipolar Disorder
McElroy SL, Kotwal R, Kaneria R, Keck PE Jr: *Bipolar Disorders* 2006; 8: 596–617
- 10 Salivary Cortisol Secretion in Remitted Bipolar Patients and Offspring of Bipolar Parents
Deshauer D, et al.: *Bipolar Disorders* 2006; 8: 345–349
- 11 Increased Neuroactive Steroid Concentrations in Women With Bipolar Disorder or Major Depressive Disorder
Hardoy MC, et al.: *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006; 26(4): 379–384
- 12 Risk of Diabetes Mellitus Associated With Atypical Antipsychotic Use Among Patients With Bipolar Disorder: A Retrospective, Population-Based, Case-Control Study
Guo JJ, et al.: *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1055–1061
- 14 Emerging Therapies for Bipolar Depression
Marangell LB, et al.: *J Clin Psychiatry* 2006; 67(7): 1140–1151
- 15 A 7-Week, Randomized, Double-Blind Trial of Olanzapine/Fluoxetine Combination Versus Lamotrigine in the Treatment of Bipolar I Depression
Brown EB, et al.: *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1025–1033
- 17 What Really Matters to Bipolar Patients' Caregivers: Sources of Family Burden
Reinares M, et al.: *Journal of Affective Disorders* 2006; 94: 157–163
- 19 Factors Associated With Temporal Priority in Comorbid Bipolar I Disorder and Alcohol Use Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions
Goldstein BI, Levitt AJ.: *Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 67(4): 643–649
- 21 Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder
Sachs G, et al.: *Bipolar Disord* 2006; 8(2): 175–181
- 21 Cognitive-behavioural Therapy for Severe and Recurrent Bipolar Disorders. Randomised Controlled Trial
Scott J, et al.: *British Journal of Psychiatry* 2006; 188: 313–320
- 22 Atypical Antipsychotics in the Treatment of Mania: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials
Perlis RH, et al.: *J Clin Psychiatry* 2006; 67(4): 509–516
- 23 A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 26-Week Trial of Aripiprazole in Recently Manic Patients With Bipolar I Disorder
Keck PE, et al.: *J Clin Psychiatry* 2006; 67(4): 626–637
- 24 The Effects of Long-Term Clozapine Add-On Therapy on the Rehospitalization Rate and the Mood Polarity Patterns in Bipolar Disorders
Chang J, et al.: *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 461–467
- 25 The Effect of Dermatologic Precautions on the Incidence of Rash With Addition of Lamotrigine in the Treatment of Bipolar I Disorder: A Randomized Trial
Ketter T, et al.: *J Clin Psychiatry* 2006; 67(3): 400–406
- 26 Impairment of Endothelial Function in Unipolar and Bipolar Depression
Rybakowski JK, et al.: *Biol Psychiatry* 2006; 60: 889–891
- 28 Randomized, Placebo-Controlled Trial of Olanzapine as Maintenance Therapy in Patients With Bipolar I Disorder Responding to Acute Treatment With Olanzapine
Tohen M, et al.: *Am J Psychiatry* 2006; 163: 247–256
- 31 Risk of Switch in Mood Polarity to Hypomania or Mania in Patients With Bipolar Depression During Acute and Continuation Trials of Venlafaxine, Sertraline, and Bupropion as Adjuncts to Mood Stabilizers
Leverich G, et al.: *Am J Psychiatry* 2006; 163: 232–239
- 33 Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)
Perlis RH, et al.: *Am J Psychiatry* 2006; 163: 217–224
- 34 Laboratory-Observed Behavioral Disinhibition in the Young Offspring of Parents with Bipolar Disorder: A High-Risk Pilot Study
Hirshfeld-Becker DR, et al.: *Am J Psychiatry* 2006; 163: 265–271
- 36 Prevalence and Impact of Comorbid Anxiety and Bipolar Disorder
Keller MB: *J Clin Psychiatry* 2006; 67(suppl. 1): 5–7
- 37 Genetic Variation of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Bipolar Disorder
Green EK, et al.: *Br J Psychiatry* 2006; 188: 21–25
- 38 Are Antidepressants Associated With New-Onset Suicidality in Bipolar Disorder? A Prospective Study of Participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)
Bauer MS, et al., for the STEP-BD investigators: *J Clin Psychiatry* 2006; 67(1): 48–55
- 40 Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder
Vasudev K, et al.: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD003384
- 40 Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder
Macritchie K, et al.: *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1): CD004052

Editorial

Auf dem Gebiet der Bipolaren Erkrankungen und der Bipolar-Spektrum-Störungen gibt es aufgrund intensiver Forschungstätigkeit ständig viele Neuerungen. Für die einzelne Ärztin oder den einzelnen Arzt ist es sehr aufwändig, aus der grossen Zahl von Veröffentlichungen die praxisrelevanten Arbeiten herauszufinden.

Ziel dieses Informationsservices ist es, einen Überblick des aktuellen Forschungsstandes zu geben. Hierzu wurden die für diesen Bereich besonders relevanten Zeitschriften nach Artikeln zu bipolaren Störungen durchsucht. Alle Arbeiten zur Ätiopathogenese (biologische Grundlagen, Ätiologie), Epidemiologie, Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen wurden herausgefiltert. Ausgewiesene Experten auf dem Gebiet der bipolaren Störungen haben Artikel ausgewählt, beschrieben und kommentiert, wobei Beiträge zur Therapie im Vordergrund stehen.

Auf dem Gebiet der **Ätiopathogenese** werden Arbeiten zur Bedeutung der Tryptophanhydroxylase, von Steroiden und der Endothelfunktion beschrieben. Bei einer Hochrisikogruppe – bei Kindern von Menschen mit bipolaren Störungen – wird eine Untersuchung zur Stressregulation beschrieben.

Zum Thema **Diagnostik** wird vor allem der Einfluss einer Komorbidität mit Alkoholabusus und mit Angststörungen hervorgehoben.

Bei den ausgewählten Artikeln zur **Therapie** wird in einer Reihe von Arbeiten die Bedeutung der atypischen Neuroleptika in der Akut- und Langzeittherapie bipolarer Störungen dargestellt. In der Behandlung der akuten Manie ist ihre Bedeutung unumstritten. Die Arbeiten zu den unerwünschten Wirkungen der Atypika beziehen sich vor allem auf die Gewichtszunahme, die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und der möglichen Auslösung eines Diabetes mellitus.

Zu den Antikonvulsiva werden mehrere Cochrane-Meta-Analysen kommentiert, vor allem zu Valproat und Topiramate. Bei Lamotrigin weist eine Arbeit auf das Risiko von Hautreaktionen hin, weshalb ein langsames Aufdosieren dringend zu beachten sei.

Eine Übersichtsarbeit fasst neue Ansätze zur Behandlung der Bipolaren Depression zusammen. Wegen der möglichen Verstärkung von Suizidalität und wegen des durchaus umstrittenen Risikos eines Switches in die Manie unter Antidepressiva wird in den Arbeiten die Kombination mit einer stimmungsstabilisierenden Behandlung vorgeschlagen.

Die Bedeutung zusätzlicher psychologisch-psychosozialer Interventionen wie kognitive Verhaltenstherapie und Psychoedukation wird aus der aktuellen Literatur immer deutlicher. Eine Arbeit bezieht sich auf die Belastung der Angehörigen («Burden of caregivers»).

Für eine anhaltende Stabilisierung scheint es wichtig zu sein, eine Remission zu erreichen, da Residualsymptomatik mit einem hohen Rückfallrisiko belastet ist.

Diese Zusammenstellung soll den Auftakt einer Reihe kommender Kurzfassungen bilden. Ich hoffe, dass unser Informationsservice hilfreich ist.

Prof. Dr. med. Waldemar Greil
Präsident der Schweizerischen Gesellschaft
für Bipolare Störungen

Beschreibung des Projekts «Bipolare Störungen: Informationsservice»

Literatursuche: 2x/Jahr, Auswahl von relevanten und aktuellen Studien, Zusammenfassung durch die Mitglieder des Projekts aufgeteilt in verschiedene Themenbereiche.

Gescreente Journals: Der Nervenarzt, Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, Acta Psychiatrica Scandinavica, Archive of General Psychiatry, American Journal of Psychiatry, Biological Psychiatry, Bipolar Disorders, British Medical Journal, British Journal of Psychiatry, The Canadian Journal of Psychiatry, Cochrane Library, Epidemiology, European Neuropsychopharmacology, Journal of Affective Disorders, The Journal of the Ameri-

can Medical Association, Journal of Clinical Psychiatry, Journal of Clinical Psychopharmacology, Psychiatry Research.

Mitglieder: F. Müller-Spahn, E. Holsboer-Trachsler, E. Seifritz, W. Greil, A. Delini-Stula, M. Preisig, J.-M. Aubry, Th. Müller, M. Hatzinger, A. Eckert, B. Kägi.

Literatursuche: EMBASE nach den Suchwörtern Bipolar oder Mania.

Themenbereiche: Epidemiologie/Klassifikation, Ätiopathogenese/Molekulargenetik, Therapie.

Finanzierung: Unrestricted Grant von Eli Lilly (Suisse) S.A.

A Review of Evidence-Based Psychosocial Interventions for Bipolar Disorder

Miklowitz DJ: Journal of Clinical Psychiatry 2006; 67(suppl. 11): 28–33

Fragestellung: Für verschiedene Formen psychosozialer Interventionen (Familien-fokussierte Therapie, interpersonelle und soziale Rhythmustherapie, kognitive Verhaltenstherapie und Einzel- oder Gruppenpsychoedukation) wurde eine gute Wirksamkeit als zusätzliche Massnahme zur Pharmakotherapie bei bipolaren Störungen nachgewiesen. Wie wirksam waren die Interventionen in randomisierten Studien? Können Empfehlungen für den Einsatz in der klinischen Praxis gegeben werden?

Hintergrund: Neuere psychosoziale Interventionen zielen speziell darauf ab, diejenigen Stressoren und die Vulnerabilität zu reduzieren, die den Krankheitsverlauf bei bipolaren Störungen negativ beeinflussen. Die Familien-fokussierte Therapie geht von der Beobachtung aus, dass bipolare Patienten, die in Familien mit hohem Konflikt- und Stresslevel leben, häufiger rückfällig werden als solche in Familien mit niedrigem Konflikt- und Stresslevel. Der interpersonellen und sozialen Rhythmustherapie liegt dagegen die Annahme zugrunde, dass Veränderungen im Tagesablauf und im Schlaf-Wach-Rhythmus zu manischen Rückfällen führen. Ein wichtiges Therapieziel ist die Stabilisierung dieser Abläufe. In der kognitiven Verhaltenstherapie werden manische und depressive Symptome im Zusammenhang mit dysfunktionalen Kognitionen und Informationsverarbeitungsstilen gesehen, welche einer Modifikation durch die kognitive Therapie zugänglich sind. Bei der Einzel- und Gruppenpsychoedukation liegt der Schwerpunkt auf der Vermittlung von Informationen zur Erkrankung. Hier ist die soziale Unterstützung als weiterer wichtiger Faktor für die Anpassung an die Erkrankung und die Stabilisierung zu nennen.

Alle Interventionen weisen gemeinsame unspezifische Elemente auf, z.B. Ermutigung zur Mitarbeit in der eigenen Behandlung, Verbesserung der Akzeptanz der Erkrankung, Verbesserung der Compliance, Anleitung zur Beobachtung der eigenen Symptomatik und zum Erkennen von Frühwarnzeichen, Verbesserung der familiären Beziehungen, Hilfestellung zur Bewältigung der Lebensumstände, die durch die Erkrankung beeinflusst werden etc.

Ergebnisse: Die **familienfokussierte Therapie (FFT)** nach Miklowitz & Goldstein (1997) beinhaltet 21 Sitzungen über 9 Monate, in welche der Partner/die Partnerin oder die Eltern mit einbezogen werden. Der Schwerpunkt liegt nach einer ausführlichen Anamnese auf den drei Aspekten Psychoedukation, Kommunikationstraining und Problemlösetraining. In zwei Studien erwies sich die FFT im Vergleich zu Psychoedukation als effektiver. So war in einer Studie von Miklowitz et al. (2003) die Kombination aus FFT und medikamentöser Therapie deutlich effektiver als die Kombination aus zwei familienedukativen Sitzungen, begleitendem Krisenmanagement und medikamentöser Therapie. Auch in einer Studie von Rea et al. (2003) zeigte sich eine bessere Wirksamkeit von FFT kombiniert mit medikamentöser Behandlung im Vergleich zu einer intensiven individuellen Psychoedukation gleicher Dauer in Kombination mit medikamentöser Therapie.

Die **interpersonelle und soziale Rhythmustherapie (IPSRT)** für bipolare Störungen von Frank et al. (2000) basiert auf der interpersonellen Psychotherapie bei Depressionen und beinhaltet drei Hauptziele: Stabilisierung des Tagesablaufs und des Schlaf-Wach-Rhythmus, Vermittlung von Verständnis für den wechselseitigen Zusammenhang zwischen Stimmung und zwischenmenschlichen Ereignissen und Verbesserung zwischenmenschlicher Probleme im Zusammenhang mit Trauer, Rollenwechseln, Rollenkonflikten und sozialen Defiziten. In einer Studie von Frank et al. (2005) wiesen Patienten, die mit IPSRT behandelt wurden, deutlich mehr Stabilität im Tagesablauf und längere Intervalle bis zum Wiederauftreten der Symptomatik auf als Patienten in der Gruppe, die «aktives klinisches Management» (pharmakologische Behandlung + Beratungsgespräche) erhielten. Eine Studie von Miklowitz et al. (2003) zeigt einen Vorteil einer Kombination aus IPSRT und FFT gegenüber einem kurzen psychoedukativen Krisenmanagement bei der Verlängerung des Intervalls vor einem Rückfall.

Die **kognitive Verhaltenstherapie (CBT)** beinhaltet neben der Bearbeitung dysfunktioneller Kognitionen (sowohl im Zusammenhang mit depressiven als auch im Zusammenhang mit manischen Episoden) u.a. auch psychoedukative Elemente sowie die Arbeit mit Frühwarnzeichen und das Erstellen von Aktivitätenplänen. Eine Studie von Lam et al. (2003, 2005) zeigt einen Vorteil der CBT gegenüber der üblichen Behandlung, der jedoch nicht über den zwölften Monat der Follow-up-Untersuchung hinaus anhielt. Allerdings zeigten sich weiterhin Vorteile im Bezug auf die Anzahl der Krankheitstage bei den Patienten, die mit CBT behandelt wurden. In einer grossen Studie von Scott et al. (2001) konnte gezeigt werden, dass die in dieser Untersuchung etwas abgewandelte Form der CBT vor allem bei Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium oder niedriger Episodenfrequenz wirksam ist, während sich bei Patienten mit vielen Episoden in der Vorgeschichte kein Vorteil im Vergleich zur üblichen Behandlung ergab.

Psychoedukation kann im Einzel- oder im Gruppensetting durchgeführt werden. Sowohl in einer Studie von Perry et al. (1999) als auch in einer Studie von Simon et al. (2005) zeigten sich für die Kombination aus Pharmakotherapie und Einzelpsychoedukation (Perry et al.) bzw. die Kombination aus Pharmakotherapie, Gruppenpsychoedukation und weiteren psychosozialen Massnahmen (Simon et al.) Vorteile im Vergleich zu Pharmakotherapie im üblichen Setting. Diese Vorteile beziehen sich vor allem auf die manische Symptomatik. In einer Studie von Colom und Kollegen (2003) wiesen Patienten, die an einer Gruppenpsychoedukation als Ergänzung zur Pharmakotherapie teilnahmen, weniger Rückfälle auf als Patienten in einer vergleichbar intensiven unstrukturierten Selbsthilfegruppe.

Schlussfolgerungen der Autoren: Psychosoziale Interventionen können für Patienten und ihre Angehörigen eine Hilfe sein, um mit der bipolaren Erkrankung umzugehen, Rückfälle zu verhindern oder die Zeit bis zum Rückfall zu verlängern sowie die Einnahme der Medikamente zu verbessern. Ergänzende

psychosociale Interventionen sollten eine Schlüsselkomponente bei der ambulanten Behandlung der meisten Patienten mit bipolaren Störungen sein.

Kommentar: Psychosociale Interventionen bekommen als Ergänzung zur Pharmakotherapie einen immer höheren Stellenwert in der Behandlung bipolarer Störungen und v.a. in der Rückfallprophylaxe. Die guten Ergebnisse in randomisierten Studien unterstützen diesen Trend. Während sich vor einigen Jahren psychotherapeutische Interventionen im Rahmen bipolarer Störungen noch v.a. auf die Behandlung depressiver Episoden konzentrierten, wird in Ergänzung zur Pharmakotherapie zunehmend versucht, mit psychotherapeutischen Interventionen auch manische Episoden zu beeinflussen.

Question: *Différentes formes d'interventions psychosociales (thérapie focalisée sur la situation familiale, des soins thérapeutiques rythmés interpersonnels et sociaux, une thérapie comportementale cognitive et des séances de psychoéducation individuelle ou en groupe) sont permis d'obtenir une bonne efficacité à titre de traitement complémentaire de la pharmacothérapie des troubles bipolaires. Quelle a été l'efficacité de ces interventions dans des études randomisées? Peut-on en tirer des recommandations pour l'emploi en pratique clinique?*

Historique: *Les interventions psychosociales les plus récentes ciblent sur la réduction des facteurs stressants et de la vulnérabilité, susceptibles d'avoir une influence négative sur l'évolution pathologique des troubles bipolaires. La thérapie focalisée sur la situation familiale est basée sur l'observation que les patients bipolaires, vivant dans des familles exposées à une situation conflictuelle et stressante, récidivent plus fréquemment que ceux vivant dans des familles exposées à une situation conflictuelle et stressante de plus faible niveau. Par contre, les soins thérapeutiques rythmés interpersonnels et sociaux supposent que les modifications de l'emploi du temps et du rythme veille/sommeil provoquent des récurrences maniques. Un des objectifs essentiels consiste à stabiliser ces déroulements. La thérapie comportementale cognitive considère les symptômes maniques et dépressifs en rapport avec les cognitions dysfonctionnelles, réceptives pour une modification par la thérapie cognitive, et la manière du sujet de traiter les informations. Les séances de psychoéducation individuelle ou en groupes sont basées sur la médiation d'informations liées à la maladie. A cet effet, il faut savoir que le soutien social est un facteur complémentaire important pour l'adaptation à la maladie et la stabilisation.*

Toutes les interventions présentent des éléments non spécifiques communs, p. ex. l'encouragement de collaborer dans le cadre du propre traitement, l'amélioration de l'acceptation de la maladie, l'amélioration de la compliance, les recommandations liées à l'observation de la propre symptomatologie et à l'identification des premiers symptômes, l'amélioration des relations au sein de la famille, les aides pour maîtriser les conditions de vie soumises à l'influence de la maladie, etc.

Résultats: *La thérapie focalisée sur la situation familiale (TFF) selon Miklowitz & Goldstein (1997) comprend 21 séances réparties sur neuf mois, intégrant le/la partenaire ou les parents. L'anamnèse détaillée est suivie d'une thérapie principalement*

basée sur les trois aspects qui sont la psychoéducation, l'entraînement à la communication et l'entraînement à trouver une solution aux problèmes. Deux études ont démontré que la TFF est plus efficace que la psychoéducation. Ainsi, dans une étude de Miklowitz et coll. (2003), une combinaison entre la TFF et un traitement médicamenteux s'était avérée nettement plus efficace que la combinaison de deux séances d'éducation familiale, d'un accompagnement des crises et d'un traitement médicamenteux. Une étude de Rea et coll. (2003) a également démontré la meilleure efficacité de la TFF combinée à un traitement médicamenteux, en comparaison à une psychoéducation intensive et individuelle de même durée combinée à un traitement médicamenteux.

Les soins thérapeutiques rythmés interpersonnels et sociaux (STRIS) destinés aux troubles bipolaires de Frank et coll. (2000) sont basés sur la psychothérapie interpersonnelle des dépressions et comprennent trois principaux objectifs: stabilisation de l'emploi du temps et du rythme veille/sommeil, médiation d'une compréhension pour la relation mutuelle entre l'humeur et tout ce qui intervient entre les personnes et amélioration des problèmes interpersonnels en rapport avec des événements tels que le deuil, les changements de rôle, les conflits liés aux rôles et les déficits sociaux. Dans une étude de Frank et coll. (2005), les patients traités par des STRIS ont fait preuve d'une stabilité de l'emploi du temps nettement améliorée et d'intervalles plus prolongés jusqu'à la récurrence de la symptomatologie, que les patients du groupe traités par une «gestion clinique active» (traitement psychopharmacologique + entretiens consultatifs). Une étude de Miklowitz et coll. (2003) fait état d'un avantage de la combinaison entre STRIS et TFF par rapport à une brève gestion psychoéducative sous forme d'une prolongation de l'intervalle précédant une récurrence.

La thérapie comportementale cognitive (TCC) comprend non seulement le traitement des cognitions dysfonctionnelles (en rapport avec des épisodes dépressifs et/ou maniques), mais également des éléments psychoéducatifs et l'aptitude à mieux identifier les premiers symptômes et à élaborer des plans d'actions. Une étude de Lam et coll. (2003, 2005) présente un avantage de TCC vis-à-vis du traitement habituel, bien qu'il ne se soit pas avéré probant après le douzième mois de l'examen de poursuite. Par contre, certains autres avantages liés au nombre de jours de maladie des patients traités par une TCC ont également été constatés.

Une grande étude de Scott et coll. (2001) a permis de montrer que la forme légèrement modifiée de la TCC, appliquée dans ce cas, était particulièrement efficace chez des patients souffrant d'un stade précoce de la maladie ou d'épisodes d'une faible fréquence, tandis que l'avantage était pratiquement nul par rapport au traitement habituel pour les patients avec des antécédents aux nombreuses épisodes.

La psychoéducation est possible dans des séances individuelles ou en groupes. Une étude de Perry et coll. (1999), de même qu'une étude de Simon et coll. (2005) ont fait état d'avantages par rapport à la pharmacothérapie habituelle lors de la combinaison de la pharmacothérapie et de la psychoéducation individuelle (Perry et coll.) ou d'une combinaison de pharmacothérapie, de psychoéducation en groupes et d'autres mesures psychosociales (Simon et coll.). Ces avantages concernent principalement la symptomatologie manique. Les patients examinés dans le cadre d'une étude de Colom et coll. (2003), qui avaient participé à une psychoéducation en groupes en complément

d'une pharmacothérapie, étaient moins sujets à des récédives que les participants à un traitement également intensif, mais non structuré, d'une association d'entraide.

Conclusions des auteurs: Les interventions psychosociales peuvent aider les patients et leurs proches à mieux comprendre la maladie bipolaire, à prévenir ou à retarder les récédives et à améliorer la prise des médicaments. Les interventions psychosociales complémentaires devraient servir de composante clé lors du traitement ambulatoire de la plupart des patients souffrant de troubles bipolaires.

Commentaire: Les interventions psychosociales occupent un rang de plus en plus important en complément de la pharmacothérapie dans le cadre du traitement des troubles bipolaires et essentiellement du traitement prophylactique des récédives. Les bons résultats obtenus dans des études randomisées encadrent cette tendance. Tandis que les interventions psychothérapeutiques se concentraient principalement sur le traitement des épisodes dépressifs dans le cadre des troubles bipolaires il y a encore quelques années, les nouvelles thérapies tentent de plus en plus fréquemment d'influer sur les épisodes maniques par des interventions psychothérapeutiques, en complément de la pharmacothérapie. ■

Association of Brain-Specific Tryptophan Hydroxylase, TPH₂, With Unipolar and Bipolar Disorder in a Northern Swedish, Isolated Population

Van den Bogaert A, et al.: Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 1103-1110

Fragestellung: Ist das gehirnspezifische TPH₂-Gen bei unipolar und bipolar affektiver Erkrankung relevant?

Hintergrund: Die Tryptophanhydroxylase ist das limitierende Enzym für die Biosynthese von Serotonin und damit für die Serotonin-Verfügbarkeit im ZNS. Da das TPH₂-Gen selektiv im Gehirn exprimiert wird, besteht die Annahme, dass es sich um ein wichtiges Dispositionsgen für psychiatrische Erkrankungen handelt.

Patienten und Methodik: Es handelt sich um eine genetische Assoziationsstudie in einer isolierten schwedischen Fallkontroll-Stichprobe an 135 Patienten mit unipolarer Erkrankung und 182 Patienten mit bipolarer Erkrankung sowie 364 gesunden Kontrollen.

Ergebnisse: Es fand sich eine signifikante Assoziation für Polymorphismen sowohl in der Patientenstichprobe mit unipolarer wie auch mit bipolarer Erkrankung.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die haplotypenbasierte Analyse der TPH₂ bei Patienten mit unipolarer und bipolarer affektiver Störung und bei gesunden Kontrollen in einer isolierten schwedischen Stichprobe unterstützt die Hypothese einer Assoziation von TPH₂ mit unipolarer und bipolarer Erkrankung und damit auch die Annahme einer zentralen Rolle von TPH₂ in der Pathogenese der affektiven Störungen.

Kommentar: Das TPH₂-Gen ist auf dem Chromosom 12q21 lokalisiert, welches als Kandidatenregion für die unipolare und bipolare Erkrankung gilt. Seit der Entdeckung im Jahre 2003 wurden viele genetische Studien zum TPH₂-Gen und affektiver Erkrankung durchgeführt. Die meisten Untersuchungen erfolgten an Patienten mit unipolarer Depression.

Die vorliegenden Befunde bei Patienten mit unipolarer und bipolarer Erkrankung bestätigen und unterstreichen die Ergebnisse von drei anderen unabhängigen Studien an diesem Kollektiv und erhöhen die Evidenz für die pathogenetische

Rolle von TPH₂ bei affektiver Erkrankung und eine gemeinsame Ätiologie für unipolare und bipolare Störungen. Diese preliminären Befunde werden allerdings durch weitere unabhängige genetische Studien bestätigt werden müssen.

Question: Le gène de la TPH₂ cérébrale, joue-t-il un rôle significatif dans les troubles unipolaires et bipolaires?

Historique: Le tryptophane hydrolase est l'enzyme limitante de la biosynthèse de la sérotonine, et par conséquent de la disponibilité de la sérotonine dans le système nerveux central (SNC). Dans la mesure où le gène de la TPH₂ est exprimé de manière sélective dans le cerveau, il est possible de supposer qu'il s'agit d'un gène de prédisposition important pour les maladies psychiatriques.

Patients et méthodologie: Il s'agit d'une étude d'association génétique dans un échantillon aléatoire de cas témoins, provenant d'une population suédoise isolée, composé de 135 patients atteints de troubles unipolaires et de 182 patients atteints de troubles bipolaires, ainsi que de 364 contrôles sains.

Résultats: Il a été observé une association significative pour les polymorphismes aussi bien dans l'échantillon de patients atteints de troubles unipolaires que chez les patients atteints de troubles bipolaires.

Conclusions des auteurs: L'analyse haplotypique de la TPH₂ chez les patients atteints de troubles unipolaires et bipolaires, et chez les contrôles sains dans un échantillon aléatoire d'une population suédoise isolée confirme l'hypothèse d'une association entre la TPH₂ et les troubles unipolaires et bipolaires, ainsi que la supposition selon laquelle la TPH₂ jouerait un rôle central dans la pathogenèse des troubles de l'humeur.

Commentaire: Le gène de la TPH₂ est situé sur le chromosome 12q21, qui est considéré comme une région candidate pour les

troubles unipolaires et bipolaires. Depuis sa découverte en 2003, un grand nombre d'études génétiques sur le gène de la TPH₂ et les troubles de l'humeur ont été effectuées. La plupart des études a porté sur des patients atteints de dépression unipolaire.

Les résultats de la présente étude chez des patients atteints de troubles unipolaires et bipolaires confirment et soulignent les

résultats de trois autres études indépendantes sur ce type de population, et renforcent les preuves d'un rôle pathogénétique de la TPH₂ dans les troubles de l'humeur et d'une étiologie commune des troubles unipolaires et bipolaires. Ces résultats préliminaires devront être confirmés par ailleurs par d'autres études génétiques indépendantes. ■

Antidepressants and Suicidal Behavior in Bipolar Disorder

McElroy SL, Kotwal R, Kaneria R, Keck PE Jr: Bipolar Disorders 2006; 8: 596–617

Fragestellung: Können Antidepressiva Suizidalität durch die Induktion von manisch-depressiven Mischzuständen auslösen, insbesondere in der Monotherapie? Können Antidepressiva suizidales Verhalten durch die Behandlung depressiver Symptomatik vermindern, insbesondere in Kombination mit Stimmungsstabilisierern?

Hintergrund: In den letzten Jahren wurde in der Fachpresse wiederholt die Vermutung geäußert, dass Antidepressiva, insbesondere Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), in Einzelfällen suizidale Impulse und Handlungen auslösen können. Diese Diskussion hat zu einer erheblichen Verunsicherung von Patienten, Angehörigen und behandelnden Ärzten geführt.

Die durchschnittliche jährliche Suizidrate bei Patienten mit bipolaren Störungen liegt mehr als 20-fach höher als jene in der allgemeinen Bevölkerung. Darüber hinaus scheint eine Monotherapie mit Antidepressiva das Risiko für die Entwicklung von manisch-depressiven Mischzuständen bei Patienten mit einer entsprechenden Krankheitsdisposition zu erhöhen. Prospektive Studien zur Klärung dieser Problematik sind rar. Zusammengefasst liegen diesbezüglich folgende Daten vor: Bipolare Störungen treten häufiger auf als ursprünglich angenommen wurde, vielfach werden sie nicht erkannt bzw. als unipolare Depressionen oder z.B. als Angststörungen fehlinterpretiert; Mischzustände sind ebenfalls relativ häufig zu beobachten; letztere sind mit einem besonders hohen Risiko für suizidales Verhalten verbunden. Die wissenschaftliche Datenlage zur Risikoeinschätzung von durch Antidepressiva ausgelösten manischen Syndromen (Switch-Phänomene) und suizidalem Verhalten ist kontrovers. Unbestritten ist dagegen die Auffassung, dass eine Behandlung depressiver Episoden im Rahmen einer bipolaren Erkrankung mit Antidepressiva in Kombination mit einer stimmungsstabilisierenden Substanz klinisch vorteilhaft ist.

Patienten und Methodik: Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit Antidepressiva und der Entwicklung von Suizidimpulsen bzw. suizidalen Handlungen führten die Autoren eine Medline-Recherche der englischsprachigen Literatur aus den Jahren 1966–2005 durch. Analog wurde auch die FDA-Antidepressiva-Datenbank gescreent. Randomisierte prospektive Studien, grosse epidemiologische Untersuchungen und Reviews wurden speziell ausgewertet. Ergänzend wurden retrospektive Analysen von Krankengeschichten durchgeführt.

Ergebnisse: Können Antidepressiva Suizidalität bei Patienten mit bipolaren Störungen auslösen? In fünf von acht naturalistischen und damit methodisch eingeschränkten Studien wurde eine positive Beziehung zwischen einer Antidepressivatherapie und erhöhter Suizidalität bei Patienten mit sicherer oder wahrscheinlicher bipolarer Störung gefunden. Dieses Risiko tritt nicht auf, wenn Antidepressiva zusammen mit stimmungsstabilisierenden Substanzen verordnet werden. Mit Blick auf die methodischen Besonderheiten der vorliegenden Studien wird ein weiterer Forschungsbedarf angemahnt.

Können Antidepressiva über die Induktion von Switch-Phänomenen Suizidalität auslösen? Dazu liegen nach Ansicht der Autoren keine randomisierten kontrollierten Studien vor. Eine Monotherapie mit Antidepressiva kann in Einzelfällen zu hypomanen, zu manischen oder zu Mischzuständen führen. Derartige Befunde liegen für alle Antidepressiva vor. Die Switch-Rate lag einer neuen Metaanalyse zufolge jedoch bei trizyklischen Antidepressiva höher als bei anderen antidepressiven Substanzen.

Unklar ist die Grösse der Subgruppe von Patienten, die derartige Switch-Phänomene unter antidepressiver Medikation entwickeln. Die Frage, wie häufig eine Antidepressiva-induzierte manische Symptomatik mit vermehrter Suizidalität oder anderer depressiver Symptomatik verbunden ist, konnte nicht definitiv beantwortet werden.

Die Beziehung zwischen Suizidalität, dem Auftreten von psychomotorischer Unruhe bzw. Erregung und feindseligem Verhalten konnte mangels ausreichender Datenlage nicht schlüssig beurteilt werden.

Die Beziehung zwischen Akathisie und dem Auftreten von Suizidalität wird in der Literatur ebenfalls kontrovers diskutiert. Systematische und gut kontrollierte Studien liegen dazu nicht vor. Die Autoren dieses Reviews fanden keine Berichte einer Antidepressiva-induzierten Akathisie in Verbindung mit suizidalem Verhalten bei Patienten mit bipolaren Störungen.

Reduzieren Antidepressiva Suizidalität bei Patienten mit bipolaren Störungen? Dazu liegen keine prospektiven kontrollierten klinischen Studien vor. Damit ist derzeit keine evidenzbasierte Aussage dazu möglich, ob Antidepressiva Suizidideen oder suizidales Verhalten in der Akut- oder in der Langzeittherapie bei Patienten mit bipolaren Störungen vermindern oder erhöhen.

In vielen Fallberichten wurde ein Zusammenhang zwischen einer antidepressiven Monotherapie und der Verschlechterung der klinischen Symptomatik bei depressiven Mischzuständen

(Major depression mit hypomanen oder manischen Symptomen) gefunden; diese besserten sich allerdings unter einer kombinierten Behandlung mit stimmungsstabilisierenden Substanzen, Antipsychotika oder einer Elektrokrampftherapie.

Schlussfolgerungen der Autoren: Antidepressiva können Suizidalität in einer Subgruppe von Patienten mit depressiver Symptomatik auslösen. Deshalb wird die Behandlung depressiver Syndrome im Rahmen bipolarer Störungen nur in Kombination mit einer stimmungsstabilisierenden Substanz empfohlen.

Darüber hinaus schlussfolgern die Autoren, dass die dichotome Sichtweise von Leonhard und dem DSM-IV, nämlich dass bipolare Störungen und eine Major depressive Disorder unterschiedliche Erkrankungen sind, zugunsten des von Krapelin vorgelegten dimensional Konzeptes aufgegeben werden sollte. Letzteres besagt, dass zwischen Manie und Depression eine enge Beziehung vorliegt. Jeder Patient mit einer depressiven Symptomatik soll sorgfältig im Hinblick auf frühere und aktuelle manische und hypomane Symptome evaluiert werden.

Kommentar: Die Autoren greifen eine sehr aktuelle Thematik auf. Der Einfluss von Antidepressiva auf die klinische Phänomenologie bei Patienten mit depressiven Syndromen im Rahmen bipolarer Störungen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Allgemein wird heute empfohlen, bei dieser Patientengruppe eine Behandlung mit Antidepressiva nur in Kombination mit stimmungsstabilisierenden Substanzen durchzuführen. Diese Therapiestrategie reduziert offensichtlich das Risiko für die Entwicklung von Suizidalität bzw. hypomaner oder manischer Symptome deutlich.

Die Autoren haben die international verfügbare englischsprachige Literatur sorgfältig analysiert und vorschnelle Schlussfolgerungen vermieden. Erstaunlich ist die sehr geringe Anzahl kontrollierter prospektiver Studien, die zu dieser Thematik vorliegt.

Die Autoren empfehlen einen Paradigmenwechsel, weg von der modernen nosologischen Konzeption des DSM-IV-Manuals, das bipolare Störungen und die Major depressive Disorder als getrennte Krankheitskategorien vorsieht, hin zu einer dimensional Betrachtungsweise depressiver und manischer Syndrome im Rahmen eines bipolaren Spektrum-Modells. Zu letzterem zählen die Bipolar-I- und Bipolar-II-Störungen, die Zykllothymie sowie die besonderen Formen des Rapid Cycling und der gemischt-bipolaren Störungen.

Bei Kindern und Jugendlichen haben Reanalysen Placebo-kontrollierter Studien Hinweise auf ein erhöhtes Risiko suizidaler Gedanken sowie suizidaler und feindseliger Handlungen nach Behandlung mit SSRIs oder anderen neueren Antidepressiva ergeben (Hegerl U: Nervenarzt 2007; 78: 7–14). Auch wenn kein Suizid in diesen Studien aufgetreten war, sind diese Befunde von hoher Bedeutung. Hegerl schlussfolgert zu Recht in seiner Analyse, dass es keinen Grund gäbe, an der suizidpräventiven Wirkung der Antidepressiva zu zweifeln. Ein ausgeprägter suizidinduzierender Effekt der SSRIs oder anderer neuerer Antidepressiva könne weitgehend ausgeschlossen werden.

Der vorliegende Review zeigt, dass die wissenschaftliche Datenlage, soweit dies kontrollierte prospektive Studien mit grösseren Stichprobenzahlen betrifft, unzureichend ist. Besonders wichtig erscheint die ausführliche Darstellung der inneren

Zusammenhänge zwischen depressiven und manischen Syndromen, insofern ist eine dimensionale Sichtweise durchaus gerechtfertigt.

Question: *Les antidépresseurs sont-ils capables de déclencher un risque suicidaire par l'induction d'accès mixtes manico-dépressifs, notamment en monothérapie? Les antidépresseurs sont-ils capables de diminuer un comportement suicidaire par le traitement de la symptomatologie dépressive, notamment en combinaison avec des stabilisateurs de l'humeur?*

Historique: *Durant ces dernières années, la presse professionnelle a fréquemment exprimé qu'il se pourrait que les antidépresseurs, notamment les antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (SSRI), déclenchent, dans certains cas, des impulsions et des actes suicidaires. Cette discussion a provoqué une incertitude considérable auprès des patients, les proches et les médecins traitants.*

La moyenne annuelle des suicides de patients souffrant de troubles bipolaires est de plus de 20 fois plus élevée que celle de la population dans l'ensemble. Il semblerait par ailleurs que la monothérapie basée sur des antidépresseurs accroisse le risque de développer des troubles mixtes manico-dépressifs chez des patients souffrant d'une prédisposition de ce type. Les études prospectives d'élucidation de cette problématique sont rares. Nous pouvons résumer les données existantes comme suit: les troubles bipolaires sont plus fréquents qu'initialement estimés. Dans la plupart des cas, ils ne sont pas diagnostiqués avec évidence ou considérés comme une dépression unipolaire ou une phobie. De même, les troubles mixtes ont été observés assez fréquemment, en sachant qu'ils sont liés à un risque particulièrement élevé d'un comportement suicidaire. Les données scientifiques disponibles pour l'évaluation des risques de syndromes maniaques (phénomènes de virage maniaque) et de comportements suicidaires provoqués par des antidépresseurs sont controversées. Les avantages cliniques d'un traitement des épisodes dépressifs d'une affection bipolaire par des antidépresseurs, combinés à une substance stabilisatrice de l'humeur présente, demeurent cependant incontestés.

Patients et méthodologie: *Les auteurs ont procédé à une recherche MEDLINE basée sur la littérature anglaise des années 1966–2005, en vue de vérifier la relation entre le traitement aux antidépresseurs et le développement d'impulsions et/ou d'actes suicidaires. De même, la banque de données des antidépresseurs de la FDA a été vérifiée. Les études prospectives randomisées, les enquêtes épidémiologiques de grande envergure et les comptes-rendus spécifiques ont été interprétés. Complémentairement, certaines analyses rétrospectives de l'anamnèse ont été mises en œuvre.*

Résultats: *Les antidépresseurs sont-ils capables de déclencher la suicidalité de patients souffrant de troubles bipolaires? Cinq des huit études naturalistiques, et méthodiquement limitées de ce fait, ont trouvé une relation positive entre un traitement aux antidépresseurs et une suicidalité accrue de patients souffrant de troubles bipolaires évidents ou probables. Ce risque ne se présente pas si les antidépresseurs sont prescrits ensemble avec des substances stabilisatrices de l'humeur. Il est important d'exiger une poursui-*

te de la recherche dans ce domaine, notamment en considération des particularités méthodiques de l'étude existante.

Les antidépresseurs peuvent-ils déclencher une suicidalité induite par des phénomènes de virage? Les auteurs estiment que les études randomisées et vérifiées font encore défaut. Une monothérapie aux antidépresseurs peut provoquer des troubles hypomaniaques, maniaques ou mixtes dans certains cas particuliers. Les constatations de ce type existent pour tous les antidépresseurs. Il découle cependant d'une méta analyse récente que le taux de virage est plus élevé pour les antidépresseurs tricycliques que pour d'autres substances antidépressives. L'importance du sous-groupe des patients ayant développé de tels phénomènes de virage sous l'effet de médicaments antidépresseurs est ambiguë. La question liée à la fréquence d'une symptomatique maniaque à tendance suicidaire accrue, induite par des antidépresseurs, ou d'une autre symptomatique dépressive n'a pas été élucidée définitivement.

Une interprétation définitive de la relation entre la suicidalité, la survenance d'états d'agitation et/ou d'excitation psychomoteurs et d'un comportement hostile était impossible à défaut de données suffisantes.

La relation entre l'acathésie et les tendances au suicide fait également l'objet d'une discussion controversée dans la littérature. Les études systématiques et bien vérifiées manquent encore dans ce contexte. Les auteurs de ce compte-rendu n'ont trouvé aucun rapport d'une acathésie induite par des antidépresseurs liée à un comportement suicidaire chez des patients souffrant de troubles bipolaires.

Les antidépresseurs sont-ils capables de réduire la suicidalité de patients souffrant de troubles bipolaires? A cet effet, nous ne disposons d'aucune étude clinique prospective et contrôlée. Nous sommes donc dans l'incapacité d'exprimer avec certitude si les antidépresseurs réduisent ou accroissent les pensées suicidaires ou le comportement suicidaire de patients souffrant de troubles bipolaires et traités par de tels médicaments en phase aiguë ou à longue durée. De nombreux cas ont constaté une relation entre une monothérapie antidépressive et la dégradation de la symptomatique clinique d'états troubles dépressifs (dépression majeure avec symptômes hypomaniaques ou maniaques); cette symptomatique présentait cependant une amélioration sous l'effet d'un traitement combiné de substances stabilisatrices de l'humeur, d'antipsychotiques ou d'une électroconvulsivothérapie.

Conclusions des auteurs: Les antidépresseurs peuvent déclencher la suicidalité d'un sous-groupe de patients souffrant d'une symptomatique dépressive. A cet effet, le traitement des syndromes dépressifs de patients bipolaires est uniquement recommandé en combinaison avec une substance stabilisatrice de l'humeur. Les auteurs concluent par ailleurs qu'il serait judicieux de renoncer aux considérations dichotomes de Leonhard et du DSM-IV, qui estiment notamment que les troubles bipolaires et les désordres dépressifs majeurs sont des maladies différentes,

au profit du concept dimensionnel présenté par Kraepelin. Ce concept exprime qu'il y a une relation étroite entre la manie et la dépression. Toujours est-il que tout patient souffrant d'une symptomatique dépressive doit être évalué avec un maximum d'attention en considération de symptômes maniaques antérieurs et actuels.

Commentaire: Les auteurs parlent d'une thématique d'une actualité de pointe. L'influence des antidépresseurs sur la phénoménologie clinique de patients avec des syndromes dépressifs dans le cadre de troubles bipolaires est sujette à une discussion controversée dans la littérature. De nos jours, chez les patients de ce groupe, il est habituellement recommandé de procéder à un traitement aux antidépresseurs uniquement en combinaison avec des substances stabilisatrices de l'humeur. Cette stratégie thérapeutique réduit apparemment le risque existant chez ces patients de développer une suicidalité et/ou des symptômes hypomaniaques ou maniaques.

Les auteurs ont soumis la littérature disponible en langue anglaise à l'échelon international à une analyse approfondie et se sont retenus d'exprimer des conclusions hâtives. Le nombre très faible d'études prospectives vérifiées en rapport avec cette thématique est surprenant. Les auteurs recommandent de changer de paradigmes, de s'éloigner du concept nosologique moderne du manuel DSM-IV, qui considère que les troubles bipolaires et le désordre dépressif majeur sont des affections entrant dans différentes catégories, et de s'approcher d'une considération dimensionnelle des syndromes maniaco-dépressifs dans le cadre d'un spectre bipolaire. Ce spectre comprend notamment les troubles bipolaires de type I et II, la cyclothymie ainsi que les formes particulières du «rapid cycling» et les troubles bipolaires mixtes.

Des études contrôlées au placebo nouvellement analysées et effectuées chez des enfants et adolescents prêtent à croire qu'il y a effectivement un risque plus élevé de pensées suicidaires et d'actes suicidaires et hostiles lors d'un traitement aux SSRI ou d'autres antidépresseurs récents (Hegerl U: *Nervenarzt* 2007; 78: 7-14). Ces résultats possèdent une importance élevée, même s'il n'y a pas eu de suicide durant la mise en œuvre des études. Dans son analyse, Hegerl conclut, à juste titre, qu'il n'y a aucune raison de douter de l'action préventive des suicides propres aux antidépresseurs. Un effet suicidaire évident induit par des SSRI ou d'autres antidépresseurs pourrait pratiquement être exclu.

Le compte-rendu présenté montre que les données scientifiques existantes sont insuffisantes, et que nous ne pouvons notamment pas faire appel à des études prospectives contrôlées portant sur des échantillonnages de plus grande envergure. La représentation détaillée des relations intrinsèques entre les syndromes dépressifs et maniaques semble particulièrement importante et peut parfaitement justifier une considération dimensionnelle. ■

Salivary Cortisol Secretion in Remitted Bipolar Patients and Offspring of Bipolar Parents

Deshauer D, et al.: Bipolar Disorders 2006; 8: 345–349

Fragestellung: Welche Rolle spielt die abnorme Stressachsen-Regulation bei remittierten bipolaren Patienten und bei Nachkommen bipolar Erkrankter?

Hintergrund: Stressachsen-Regulationen (hypothalamisch-hypophysäre Nebennierenrinden-Achse, HPA-Achse) werden bei schwer depressiven Patienten in den meisten Fällen beschrieben. Dies äussert sich einerseits durch eine Erhöhung des basalen Kortisolsekretionsmusters über 24 Stunden, andererseits in der Veränderung von neuroendokrinen Funktionstests. In mehreren Studien wurde eine Assoziation zwischen therapeutischem Ansprechen und der Normalisierung der Stressachsen-Regulation gefunden. Zudem scheint eine persistierende Stressachsen-Regulation prospektiv für einen ungünstigen Langzeitverlauf zu sein. Die Normalisierung dieses neuroendokrinen Systems hingegen soll eine vollständige Remission zeigen.

Bisherige vorläufige Resultate deuteten jedoch darauf hin, dass bei klinisch remittierten bipolaren Patienten sowie bei Nachkommen von Eltern mit bipolarer Erkrankung eine erhöhte Sekretion von Kortisol vorhanden ist. Ziel der vorliegenden Studie war, diese vorläufigen Resultate zu replizieren und für sämtliche Faktoren, die das Resultat konfundieren könnten, streng zu kontrollieren.

Patienten und Methodik: 15 bipolare Patienten (mit mindestens zweijähriger voller Remission unter Lithium) und 28 mit diesen Patienten nichtverwandte Nachkommen von bipolaren Eltern wurden in die Studie eingeschlossen. Zudem wurden 33 alters- und geschlechtsparallelisierte Kontrollpersonen untersucht. Die 28 Nachkommen hatten eine Anamnese für unipolare Depressionen.

Es wurden nur Patienten in kompletter klinischer Remission untersucht, kontrolliert wurde für Alter, Geschlecht und Bildungsstand. Zusätzlich wurden Stimmungs- und Schlaf-Fragebögen an jedem Tag der Kortisolentnahme eingesetzt. Während drei Wochenenden in Folge wurden sechs Speichelkortisol-Sammlungen pro Tag durchgeführt (4 Proben Aufwachkortisol am Morgen sowie je ein Sample um 15.00 Uhr und 22.00 Uhr).

Ergebnisse: Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kortisol-Sekretion zwischen remittierten bipolaren Patienten, remittierten Nachkommen von bipolaren Eltern mit anamnestischer Depression und normalen Kontrollen gefunden werden. Auch die Kortisolantwort nach dem Erwachen unterschied sich nicht zwischen Patienten und Kontrollen. Die kontrollierten Co-Variablen inkl. Geschlecht, Alter, Beck-Depressions-Score und Schlafzeit waren nicht statistisch signifikant assoziiert.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die Befunde bestätigen die Hypothese, dass eine komplette klinische Remission mit einer normalisierten Kortisol-Sekretion verbunden ist. Eine persönliche oder familiäre Anamnese einer bipolaren Erkrankung

per se scheint kein zusätzliches Risiko für eine erhöhte Speichelkortisol-Sekretion während anhaltender klinischer Remission zu sein.

Kommentar: Präklinische und klinische Daten unterstützen die Hypothese, dass bei affektiven Störungen eine gestörte Stressachsen-Regulation in der Pathogenese eine entscheidende Rolle spielt. So zeigten z.B. Hochrisikoprobanden (Nachkommen von erstgradig Verwandten von Patienten mit Depressionen, jedoch ohne eigene Krankheitsanamnese) eine erhöhte HPA-Achsenaktivität. Im Langzeitverlauf war eine persistierende erhöhte HPA-Achsenregulation prädiktiv für das Auftreten eines depressiven Rückfalls bzw. eines Rezidivs.

Diese Untersuchung ist ein weiterer Hinweis für die Wichtigkeit einer vollständigen Normalisierung auch neurobiologischer Parameter im Hinblick auf eine anhaltende Remission.

Question: *Quel est le rôle de la régulation anormale de l'axe du stress chez les patients atteints de troubles bipolaires rémittents et chez la descendance de parents bipolaires?*

Historique: *Des troubles de la régulation de l'axe du stress (axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien [HPA] ou axe corticotrope) ont été décrits dans la plupart des cas chez des patients atteints de dépression sévère. Cela se manifeste d'une part par une augmentation de la sécrétion basale du cortisol sur 24 heures, mais également par une modification des tests de la fonction neuroendocrinienne. Plusieurs études ont montré une association entre la réponse thérapeutique et la normalisation de la régulation de l'axe du stress. En outre, des troubles persistants de la régulation de l'axe du stress semblent être corrélés avec une évolution défavorable à long terme. En revanche, la normalisation de ce système neuroendocrinien devrait témoigner d'une rémission complète. Des résultats provisoires obtenus jusqu'à maintenant semblent pourtant montrer qu'une augmentation de la sécrétion de cortisol est observée chez les patients présentant des troubles bipolaires cliniques rémittents ainsi que chez la descendance de parents atteints de troubles bipolaires. L'objectif de la présente étude était de reproduire ces résultats provisoires et de contrôler ces résultats par rapport aux facteurs de confusion éventuels.*

Patienten et méthodologie: *15 patients atteints de troubles bipolaires (ayant présenté une rémission complète d'au moins deux ans sous lithium) et 28 descendants (non apparentés à ces patients) de parents atteints de troubles bipolaires ont été inclus dans l'étude. En outre, 33 contrôles appariés selon l'âge et le sexe ont fait l'objet d'investigations. Les 28 descendants présentaient des antécédents de dépression unipolaire. Seuls les patients présentant une rémission clinique complète ont été étudiés, et contrôlés pour l'âge, le sexe et le niveau d'études. En outre, des questionnaires sur l'humeur et le sommeil ont été effectués les jours de prélèvements d'échantillons pour la mesure du cortisol.*

Pendant trois fins de semaine de suite, six prélèvements pour la mesure du cortisol salivaire ont été effectués par jour (4 échantillons au réveil, puis un échantillon à 15 h et un à 22 h).

Résultats: Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence pour la sécrétion de cortisol entre les patients atteints de troubles bipolaires rémittents, les descendants de parents bipolaires atteints de troubles bipolaires rémittents et présentant des antécédents de dépression, et des contrôles normaux. De même, le dosage de cortisol au réveil n'a pas montré de différence entre les patients et les contrôles. Les covariables contrôlées, notamment le sexe, l'âge, le score de dépression de Beck et le temps de sommeil, n'ont pas été associés de manière statistiquement significative.

Conclusions des auteurs: Les résultats confirment l'hypothèse selon laquelle une rémission clinique complète est liée à une sécrétion de cortisol normalisée. Des antécédents personnels ou

familiaux de troubles bipolaires ne semblent pas entraîner par eux-mêmes un risque supplémentaire d'augmentation de la sécrétion salivaire de cortisol pendant une rémission clinique persistante.

Commentaire: Les données précliniques et cliniques confirment l'hypothèse selon laquelle un trouble de la régulation de l'axe du stress joue un rôle essentiel dans la pathogenèse des troubles de l'humeur. Ainsi, des sujets à haut risque (descendants de parents du premier rang de patients atteints de dépression, mais sans antécédents pathologiques propres) présentent une augmentation de l'activité de l'axe HPA. A long terme, une augmentation persistante de la régulation de l'axe HPA est un facteur prédictif de la survenue d'une rechute de dépression et/ou d'une récurrence.

Cette étude est un élément supplémentaire soulignant l'importance d'une normalisation complète des paramètres neurobiologiques pour une rémission durable. ■

Increased Neuroactive Steroid Concentrations in Women With Bipolar Disorder or Major Depressive Disorder

Hardoy MC, et al.: Journal of Clinical Psychopharmacology 2006; 26(4): 379–384

Fragestellung: Welche Rolle spielen neuroaktive Steroide bei bipolaren Störungen?

Hintergrund: Veränderungen der Plasmakonzentration von neuroaktiven Steroiden wurden mit verschiedenen neuropsychiatrischen Störungen in Verbindung gebracht. Insbesondere Depressionen sind mit Veränderungen im neuroaktiven Steroidplasmaspiegel assoziiert. Diese normalisieren sich durch eine erfolgreiche antidepressive Therapie, zudem haben neuroaktive Steroide antikonvulsive Eigenschaften. Die Behandlung von bipolaren Störungen mit Antikonvulsiva (Valproat, Lamotrigin und Carbamazepin) erhöht sowohl im Gehirn als auch im Plasma die Spiegel von neuroaktiven Steroiden. Es wird postuliert, dass endogene Neurosteroiden mit antikonvulsiver Aktivität auch in der Pathogenese und im Verlauf von bipolaren affektiven Störungen involviert sind.

Patienten und Methodik: Es wurde eine Case-Kontrollstudie bei 17 ambulanten Patientinnen mit bipolarer Störung I bzw. II, bei 14 Patientinnen mit unipolarer Depression und bei 16 gesunden weiblichen Kontrollpersonen durchgeführt, wobei neuroaktive Steroide in der prämenstruellen Phase des Menstruationszyklus gemessen wurden. Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine vollständige Remission der affektiven Störung seit mindestens drei Monaten. Nur acht Patientinnen waren medikamentenfrei. Komorbiditäten mit Panikstörung (9 bipolare, 7 unipolare), Zwangsstörung (6 bipolare, 4 unipolare) und Essstörungen (5 bipolare, 5 unipolare) waren vorhanden. Es wurden jeweils die Morgenwerte (zwischen 09.00 und 09.30 Uhr) abgenommen. Bei der Mehrheit der untersuchten Personen war ein prämenstruelles Syndrom vorhanden (knapp 60%). Dieses war erwartungsgemäss bei den affektiv erkrankten Patientinnen höher als bei den normalen Kontroll-Probandinnen.

Ergebnisse: Alle Patientinnen waren voll remittiert. Frauen mit bipolaren und unipolaren Störungen hatten höhere Spiegel von neuroaktiven Steroiden in der prämenstruellen Phase des Menstruationszyklus im Vergleich zu Kontroll-Probandinnen, wobei die Spiegel bei bipolaren Patientinnen höher lagen als bei unipolaren. Die Komorbiditäten hatten keinen Einfluss auf die Assoziation zwischen Plasmakonzentrationen und affektiven Störungen.

Schlussfolgerungen der Autoren: Faktoren, die mit einer Verbesserung der depressiven Symptome einhergehen, führen ebenfalls zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von neuroaktiven Steroiden. Komorbiditäten mit Panikstörung, Zwangsstörung oder Essstörung tragen nicht zu der beobachteten Assoziation bei. Auch ein alleiniger Medikamenteneffekt kann ausgeschlossen werden. Unklar bleibt, ob diese Unterschiede bei den neuroaktiven Steroidspiegeln bei bipolaren Patientinnen zu der Zyklizität des bipolaren Spektrums in Bezug stehen.

Kommentar: Bisherige Untersuchungen zeigten, dass neuroaktive Steroide in der Schlafregulation eine Rolle spielen, ebenso haben sie antikonvulsive Eigenschaften. Bei psychiatrischen Erkrankungen wurden Veränderungen in der Neurosteroidregulation vor allem bei affektiven Erkrankungen gefunden. Die vorliegende Studie erweitert diese Erkenntnisse nun auf Frauen mit bipolaren Störungen, wobei die rigorose Kontrolle des Menstruationszyklus eine Stärke dieser Studie darstellt.

Einschränkend muss gesagt werden, dass aus dieser Querschnittsuntersuchung bei remittierten Patientinnen keine Rückschlüsse auf die prospektive Bedeutung dieser Befunde gezogen werden können. Hierzu sind kontrollierte prospektive

Studien notwendig, um die Frage zu klären, ob Neurosteroide möglicherweise in der Pathogenese der bipolaren Erkrankungen eine Rolle spielen.

Question: *Quel est le rôle joué par les stéroïdes neuroactifs dans les troubles bipolaires?*

Historique: *Une corrélation a été établie entre les modifications des concentrations plasmatiques de stéroïdes neuroactifs et différents troubles neuropsychiatriques. En particulier, les troubles dépressifs ont été associés à des modifications des concentrations plasmatiques des stéroïdes neuroactifs, celles-ci se normalisant avec un traitement antidépresseur efficace. Par ailleurs, les stéroïdes neuroactifs présentent des propriétés anticonvulsivantes. Le traitement des troubles bipolaires par des anticonvulsivants (valproate, lamotrigine et carbamazépine) augmente les concentrations des stéroïdes neuroactifs aussi bien dans le cerveau que dans le plasma. Il a été postulé que les neurostéroïdes endogènes présentant une activité anticonvulsivante étaient également impliqués dans la pathogenèse et dans l'évolution des troubles bipolaires.*

Patients et méthodologie: *Une étude cas témoins a été effectuée chez 17 patientes ambulatoires atteintes de troubles bipolaires I ou II, 14 patientes atteintes de dépression unipolaire et 16 patientes de contrôle saines, au cours de laquelle les stéroïdes neuroactifs ont été mesurés dans la phase prémenstruelle du cycle menstruel. Une condition préalable pour la participation à l'étude était une rémission complète du trouble de l'humeur depuis au moins trois mois. Seulement huit patientes n'étaient pas sous traitement. Les patientes présentaient des comorbidités: trouble panique (9 patientes bipolaires, 7 patientes unipolaires), trouble obsessionnel compulsif (6 patientes bipolaires, 4 patientes unipolaires) et troubles des conduites alimentaires (5 patientes bipolaires, 5 patientes unipolaires). Dans tous les cas, les valeurs matinales (entre 9h et 9h30) ont été mesurées. Un syndrome menstruel a été observé chez une majorité des patientes (près de*

60%). Comme prévu, celui-ci était plus fréquent chez les patientes présentant des troubles de l'humeur que chez les patientes de contrôle normales.

Résultats: *Toutes les patientes étaient en rémission complète. Les femmes atteintes de troubles bipolaires et unipolaires présentaient des concentrations de stéroïdes neuroactifs supérieures dans la phase prémenstruelle du cycle menstruel par rapport aux patientes de contrôle, les concentrations des patientes bipolaires étant supérieures à celles des patientes unipolaires. Les comorbidités n'ont pas exercé d'influence sur l'association entre les concentrations plasmatiques et les troubles de l'humeur.*

Conclusions des auteurs: *Les facteurs, qui s'accompagnent d'une amélioration des symptômes dépressifs, entraînent également une augmentation des concentrations plasmatiques des stéroïdes neuroactifs. La présence de comorbidités (trouble panique, trouble obsessionnel compulsif ou trouble des conduites alimentaires) n'interfère pas avec l'association observée. De même, une action unique du traitement médicamenteux peut être exclue. Il n'a pas été déterminé si ces différences des concentrations des stéroïdes neuroactifs des patientes bipolaires montraient un rapport avec la cyclicité des troubles bipolaires.*

Commentaire: *Les études effectuées jusqu'à présent ont montré que les stéroïdes neuroactifs jouaient un rôle dans la régulation du sommeil, et présentaient également des propriétés anticonvulsivantes. Dans les maladies psychiatriques, des modifications de la régulation des neurostéroïdes ont été observées principalement dans les troubles de l'humeur. La présente étude élargit ces données aux femmes atteintes de troubles bipolaires, le contrôle rigoureux du cycle menstruel constituant l'un des points forts de cette étude.*

Toutefois, il doit être souligné qu'une des limites de cette étude transversale effectuée chez des patientes en rémission est qu'elle ne permet pas de tirer des conclusions sur la signification prospective de ces résultats. A cet égard, des études prospectives contrôlées sont nécessaires pour établir si les neurostéroïdes jouent éventuellement un rôle dans la pathogenèse des troubles bipolaires. ■

Risk of Diabetes Mellitus Associated With Atypical Antipsychotic Use Among Patients With Bipolar Disorder: A Retrospective, Population-Based, Case-Control Study

Guo JJ, et al.: J Clin Psychiatry 2006; 67: 1055–1061

Fragestellung: Wie gross ist das Risiko einer Diabetes-mellitus-Erkrankung bei Patienten mit Mischpsychose, denen atypische Psychopharmaka für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten oder für eine Phase von mindestens drei Rezeptvergaben gegen die auftretenden Mischzustände oder begleitenden Erkrankungen verabreicht wurden?

Patienten und Methodik: Es handelte sich um eine retrospektive Analyse von 920 begleitend auftretenden Fällen von Diabetes mellitus (Diagnose erfolgte mittels ICD-9-Schlüsselung

oder diabetischer Medikation) bei in Behandlung befindlichen Populationen. Sie wurden entsprechend Alter, Geschlecht und bipolaren Indexmonaten und -jahren mit 5258 Kontrollfällen in Übereinstimmung gebracht. Als Kontrollpersonen wurden Patienten ausgewählt, bei denen zwar eine Mischpsychose diagnostiziert wurde, die aber nie unter Diabetes mellitus litten oder deswegen behandelt wurden. Zur quantitativen Ermittlung des mit der Verwendung von Psychopharmaka in Verbindung gebrachten Risikos wurde das Cox-Proportional-Hazard-Regression-Modell angewandt.

Ergebnisse: In der diabetischen Versuchsgruppe (n=920) wurden 41% der Patienten mit atypischen Psychopharmaka behandelt (Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon, Clozapin) sowie 34% der Patienten mit konventionellen Psychopharmaka (Phenothiazin, Butyrophenon, andere). Die Ergebnisse wiesen aus, dass unter Einnahme von Clozapin das höchste Risiko der Auslösung einer Diabetes-Erkrankung bestand, während Quetiapin mit dem geringsten Risiko für das Hervorrufen einer Diabetes-Erkrankung in Verbindung zu bringen ist. Diese Rangfolge änderte sich auch nicht im Vergleich mit konventionellen Psychopharmaka oder nach Anpassung der vermischten Variablen. Das Gefahrenpotenzial der einzelnen Medikamente im Verhältnis ist in **Tabelle 1** abgebildet.

Die Risikoanalyse unter Anwendung der begleitenden Erkrankungsrate als kritischer Variablen weist aus, dass ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Diabetes, Adipositas, Bluthochdruck und Dyslipämie besteht. Das Risiko einer Diabeteserkrankung ist bei Vorliegen solcher begleitenden Erkrankungshäufigkeiten höher. So blieb zum Beispiel der RR ohne begleitende Erkrankungserscheinungen bei Anwendung von Ziprasidon gering (1,7) und daher statistisch unbedeutend. Lagen allerdings begleitende Krankheitsfaktoren vor, belief sich der RR bei Ziprasidon auf einen beinahe dreimal höheren Wert.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die Urheber dieser Studie schliessen, dass die Anwendung atypischer Psychopharmaka, wie beispielsweise Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon, bei Patienten mit Schizophrenie ebenso wie bei Vorliegen einer Schizophrenie mit einem massgeblichen Risiko einer Erkrankung an Diabetes in Verbindung zu bringen ist. Dies gilt besonders, wenn begleitende Krankheitsumstände eintreten, wie dies z.B. bei Adipositas, Bluthochdruck und Dyslipidämie der Fall ist.

Kommentar: Die Studie unterliegt aufgrund ihrer retrospektiven Natur und der Tatsache, dass die Datensammlung aus unterschiedlichen Quellen und Institutionen erfolgte, einigen methodisch begründeten Begrenzungen. Dies könnte dazu geführt haben, dass das Vorherrschen des Diabeteskrankheitszustands in den untersuchten Fällen teilweise unterbewertet wurde.

Dennoch stehen die Ergebnisse komplett in Übereinstimmung mit dem berichteten Vorherrschen von Diabetes melli-

tus und der Risikorang-Einordnung der bei Schizophrenie angewendeten atypischen Psychopharmaka. Daher ist diese veröffentlichte Information als massgeblich anzusehen. Sie rät zu mehr Sorgfalt bei der Auswahl der geeigneten Psychopharmaka, besonders auch für unter einer Mischpsychose leidende Patienten.

Question: *Quel est le risque de survenue d'un diabète sucré chez des patients atteints de troubles bipolaires exposés à des antipsychotiques atypiques pendant une période minimale de trois mois ou au moins à trois prescriptions pour leurs épisodes bipolaires ou à des comorbidités?*

Patients et méthodologie: *Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 920 cas de diabète sucré (diagnostiqué par les codes CIM-9 ou l'administration d'antidiabétiques) dans la population traitée. Ils ont été appariés à 5258 contrôles en fonction de l'âge, du sexe et la date en mois et années du diagnostic des troubles bipolaires. Les contrôles ont été sélectionnés parmi des patients chez lesquels un trouble bipolaire a été diagnostiqué, mais n'ayant jamais eu ni diagnostic ni traitement de diabète. La quantification du risque associé à l'utilisation des antipsychotiques a été effectuée avec un modèle aléatoire proportionnel de Cox.*

Résultats: *Dans l'échantillon des patients diabétiques (n=920), 41% ont été traités par des antipsychotiques atypiques (olanzapine, rispéridone, quétiapine, ziprasidone, clozapine) et 34% des patients ont reçu des neuroleptiques conventionnels (phénothiazine, butyrophénone, autres). Les résultats ont montré que la clozapine était associée au risque maximum et la quétiapine au risque minimum d'induire un diabète. Cet ordre n'a pas été modifié en comparaison avec les neuroleptiques conventionnels ou après ajustement pour les variables de confusion. Les risques relatifs des médicaments sont illustrés dans le **tableau 1**.*

L'analyse du risque utilisant une comorbidité comme variable critique a montré qu'il existait une association significative entre le diabète, l'obésité, l'hypertension et la dyslipidémie. Le risque de diabète est plus élevé en présence de ces comorbidités. Par exemple, dans le cas de la ziprasidone, le RR sans comorbidité est réduit (1,7) et statistiquement non significatif. Par contre, en présence de facteurs de comorbidité, le RR de la ziprasidone a été au moins trois fois plus élevé.

Tab. 1 Entwicklung einer Diabetes-Erkrankung		
Risikoverhältnisse (RR) sowie ein Konfidenzintervall (KI) von 95% für die Entwicklung einer Diabetes-Erkrankung bei Patienten mit Mischpsychose unter Behandlung mit Psychopharmaka		
Psychopharmaka (PP)	RR angepasst* (95-KI)	P-Wert**
Atypische PP		
Olanzapin	4,0 (3,3–4,8)	<0,001
Quetiapin	2,3 (1,7–2,9)	<0,001
Risperidon	3,4 (2,8–4,2)	<0,001
Ziprasidon	4,6 (2,3–9,04)	<0,001
Clozapin	6,8 (1,7–27,7)	<0,001
Konventionelle PP	1,4 (1,2–1,7)	<0,001
*angepasst nach Alter, Geschlecht, bipolarer Nachverfolgung und begleitender Medikation ** im Vergleich zu den Kontrollwerten		

Tab. 1 Développement d'un diabète		
Risque relatif (RR) et intervalle de confiance (IC) à 95% de développement d'un diabète chez des patients bipolaires traités par des antipsychotiques		
Antipsychotiques (AP)	RR ajusté* (IC à 95%)	Valeur de p**
AP atypiques		
Olanzapine	4,0 (3,3–4,8)	<0,001
Quétiapine	2,3 (1,7–2,9)	<0,001
Rispéridone	3,4 (2,8–4,2)	<0,001
Ziprasidone	4,6 (2,3–9,04)	<0,001
Clozapine	6,8 (1,7–27,7)	<0,001
AP conventionnels	1,4 (1,2–1,7)	<0,001
* Ajusté pour l'âge, le sexe, le suivi des troubles bipolaires et les traitements concomitants ** En comparaison avec les contrôles		

Conclusion des auteurs: Les auteurs de l'étude concluent que, comme dans la schizophrénie, l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, comme la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone, chez des patients atteints de troubles bipolaires est associée à un risque significatif de diabète, en particulier en présence de comorbidités (obésité, hypertension, dyslipidémie).

Commentaire: Cette étude présente certaines limitations méthodologiques à cause de sa nature rétrospective et parce que les

données ont été collectées à partir de différentes sources et institutions. Cela pourrait avoir conduit à sous-estimer la prévalence du diabète dans l'échantillon analysé. Néanmoins, les résultats concordent parfaitement avec les taux de prévalence de diabète rapportés et à l'ordre de risque des antipsychotiques atypiques dans la schizophrénie. Par conséquent, ces informations publiées sont pertinentes, et invitent à prendre certaines précautions dans le choix de l'antipsychotique approprié, surtout chez des patients atteints de troubles bipolaires. ■

Emerging Therapies for Bipolar Depression

Marangell LB, et al.: J Clin Psychiatry 2006; 67(7): 1140–1151

Fragestellung: Der in Form eines «academic highlight» vorgestellte Artikel möchte durch die Diskussion der pharmakologischen Therapie-Ansätze vor allem eine Bilanz aller gegenwärtigen Therapien der bipolaren Depression ziehen.

Hintergrund: Die bipolare Störung wird häufig unrichtig als einpolige depressive Störung, Angststörung oder Schizophrenie diagnostiziert. Ein Drittel der Patienten, die falsch diagnostiziert wurden, wiesen mindestens zehn Jahre vor der genauen Bestimmung der bipolaren Störung symptomatische Beschwerden auf.

Depressive Phasen halten länger an als manische Phasen und können bei ca. 20% der Patienten chronisch werden. Ausserdem haben ca. 80% der bipolaren Patienten in der depressiven Phase Selbstmordgedanken, und etwa die Hälfte der an der bipolaren Störung erkrankten Personen begeht im Verlauf ihres Lebens mindestens einen Selbstmordversuch. Schliesslich sind Morbidität und Mortalität der bipolaren Störung auch mit zahlreichen psychiatrischen (Angststörungen, Missbrauch von Substanzen etc.) und somatischen Begleitmorbiditäten (kardiovaskuläre Erkrankung, Atemwegserkrankung etc.) verbunden.

Kommentar: Rapid Cycling (≥ 4 manische oder depressive Episoden von jeweils mindestens 2 Wochen Dauer pro Jahr) sind beim weiblichen Geschlecht häufiger anzutreffen und können durch eine Antidepressivabehandlung, den Missbrauch von Substanzen begünstigt werden oder Sekundärfolge neurologischer oder endokriner Faktoren sein. Hinsichtlich der Behandlung wurden bei rasch aufeinander folgenden Zyklen einer bipolaren Störung des Typs II mit Lamotrigin ermutigende Resultate publiziert. Bei dieser Indikation scheint Valproat im Vergleich zu Lithium nicht überlegen zu sein, da das therapeutische Ansprechen auf diese zwei Stabilisatoren während schneller Zyklen begrenzt ist.

Hinsichtlich der Behandlung der bipolaren Depression wird die Behandlung, die in der akuten Phase (0–8 Wochen) der Depression wirksam war, in der Weiterbehandlungsphase (1–12 Monate) und der Erhaltungsphase (Langzeitbehandlung) wahrscheinlich wirksam sein. Die Ziele der Weiterbehandlungsphase umfassen die Prävention eines depressiven Rückfalls, die Stabilisierung der Stimmung und die funktionelle Rekonvaleszenz. Die Ziele der Erhaltungsphase sind auf die Prävention von Rezidiven und die Stärkung der sozioprofessionellen Rekonvaleszenz ausgerichtet.

Die Integration der pharmakologischen und psychosozialen Vorgehensweise sowie die Prävention des Selbstmords stellen die gegenwärtigen Herausforderungen bei der Behandlung der bipolaren Depression dar.

Da es sich im Zusammenhang mit einer bipolaren Störung um eine resistente Depression handelt, könnte letztlich Quetiapin eine interessante Option darstellen; aber für diese Indikation gibt es noch keine Studien. Häufig werden Behandlungskombinationen eingesetzt; aber auch hier fehlen noch Evidenzbasierte Daten. Die Rolle der Antidepressiva bleibt kontrovers. Die Vibrations-therapie bleibt ein wirksamer Ansatz für die akute Phase der resistenten Depression. Die Stimulation des Vagusnervs bleibt eine längerfristige Option für Patienten, die auf andere Behandlungen nicht angesprochen haben.

Question: L'article, présenté sous forme d'«academic highlight», fait le point sur les thérapies actuelles de la dépression bipolaire, en discutant les résultats d'approches pharmacologiques.

Historique: Le trouble bipolaire est souvent diagnostiqué à tort comme un trouble dépressif unipolaire, un trouble anxieux ou une schizophrénie. Un tiers des patients qui ont été mal diagnostiqués ont été symptomatiques pour au moins dix ans avant que le trouble bipolaire soit identifié correctement.

Les phases dépressives sont plus longues que les phases maniaques et peuvent devenir chroniques chez environ 20% des patients. De plus, environ 80% des patients bipolaires en phase dépressive ont des idées suicidaires et environ la moitié des personnes bipolaires font au moins une tentative de suicide au cours de leur vie. Finalement, la morbidité et mortalité des troubles bipolaires sont aussi liées aux nombreuses comorbidités psychiatriques (troubles anxieux, abus de substance, etc.) et somatiques (maladie cardiovasculaires, respiratoires, etc.).

Commentaire: Les cycles rapides (4 épisodes thymiques ou plus par an, chacun d'une durée d'au moins 2 semaines) sont plus fréquents chez le sexe féminin et peuvent être favorisés par un traitement antidépresseur, l'abus de substances ou être secondaires à des facteurs neurologiques ou endocriniens. Pour le traitement, des résultats encourageants ont été publiés avec la lamotrigine pour les cycles rapides lors de trouble bipolaire de type II. Le valproate ne semble pas être supérieur au lithium dans cette indication, la réponse thérapeutique à ces deux sta-

bilisateurs étant limitée lors de cycles rapides. Concernant le traitement de la dépression bipolaire, le traitement qui a été efficace pour la phase aiguë (0–8 semaines) de la dépression, sera probablement efficace pour la phase de continuation (1–12 mois) et la phase de maintien (long terme). Les buts de la phase de continuation comprennent la prévention d'une rechute dépressive, la stabilisation de l'humeur et la récupération fonctionnelle. Ceux de la phase de maintien concernent la prévention des récurrences et le renforcement de la récupération socio-professionnelle. L'intégration des approches pharmacologiques et psychosociales ainsi que la prévention du suicide représentent les défis actuels du traitement de la dépression bipolaire.

Enfin, lorsqu'il est question de dépression résistante, dans le contexte d'un trouble bipolaire, la quétiapine pourrait représenter une option intéressante, mais les études manquent encore pour cette indication. Des combinaisons de traitement sont fréquemment utilisées, mais, là aussi, les données «evidence based» manquent encore.

Le rôle des antidépresseurs reste controversé. La sismothérapie continue à être une approche efficace pour la phase aiguë de la dépression résistante. La stimulation du nerf vague reste une option à plus long terme pour les patients qui n'auraient pas répondu aux autres traitements. ■

A 7-Week, Randomized, Double-Blind Trial of Olanzapine/Fluoxetine Combination Versus Lamotrigine in the Treatment of Bipolar I Depression

Brown EB, et al.: J Clin Psychiatry 2006; 67: 1025–1033

Fragestellung: Wie wirksam ist eine Olanzapin-Fluoxetin-Kombination bei Patienten mit bipolarer Depression des Typs I, auch im Vergleich zu Lamotrigin? Inwieweit bietet eine kombinierte Therapie gegenüber der Monotherapie mit Lamotrigin in Bezug auf den Behandlungserfolg und das Auftreten eventueller unerwünschter Nebenwirkungen Vorteile?

Patienten und Methodik: Bei der Studie handelte es sich um eine prospektive Parallelgruppenstudie im Doppelblindverfahren mit zufälliger Zuordnung der Patienten zu einer Behandlung mit entweder der Olanzapin-Fluoxetin-Kombination (OFL) oder Lamotrigin (LAM). Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten den DSM-I-Kriterien für eine bipolare Depression des Typs I genügen. Es waren Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren beiderlei Geschlechts mit einzubeziehen. Des Weiteren mussten die Patienten einen MADRS-Grundwert von ≥ 20 sowie einen CGI-Wert von 4 (mässig erkrankt) aufweisen.

Die Behandlung erstreckte sich über sieben Wochen. Die Ursprungsdosierung für Lamotrigin lag bei 25 mg/Tag mit einer Steigerung über fünf Wochen hin zu 200 mg/Tag. Den Patienten der OFL-Versuchsgruppe wurden in der ersten Woche 6 mg Olanzapin und 25 mg Fluoxetin (6/25) verabreicht. Diese Dosierungen wurden in der folgenden Woche auf 12/25 gesteigert. Nach einem weiteren Tag erfolgte eine Anpassung auf eine der folgenden vier Dosierungen: 6/25, 12/25, 6/50 und 12/50 (flexibler Dosierungsplan). Die gesamtzeitliche Verbesserung des Zustands (CGI) sowie der Rückgang des MADRS-Werts wurden als übergeordnete Wirksamkeitskriterien angesetzt. Als sekundäre Ergebniskriterien wurden verschiedene andere Bewertungen und Messungen verwendet. Eventuelle unerwünschte Auswirkungen und die Ergebnisse der Laboranalysen wurden wie gewohnt bei jedem Besuch aufgezeichnet. Die Studie war darauf ausgelegt, den Unterschied beim CGI-Wert in Höhe von 0,29 bei 90-prozentiger Kraft aufzudecken. Die statistischen Analysen bauten auf dem Zweck-zu-Behandlung-Prinzip auf.

Ergebnisse: Die zur Analyse herangezogene Versuchsgruppe bestand aus 205 mit OFL behandelten und 205 mit LAM behandelten Patienten. In Bezug auf das Durchschnittsalter sowie den Anteil an Männern und Frauen sowie alle anderen Variablen unterschieden sich die Gruppen nicht. Der durchschnittliche CGI-Grundwert lag bei 4,6 und der Durchschnittswert für MADRS belief sich auf 30,9 bzw. 31,4. Auch in Bezug auf das Ausmass an Behandlungsaussetzungen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen (UN) waren hauptsächlich durch Sedierung (OFL 2%, Lamotrigin 0%) sowie Hitzewallungen (OFL 1,5%, Lamotrigin 2,5%) begründet. Gesamt betrachtet, wiesen beide Gruppen ähnliche Nebenwirkungen auf, allerdings traten massgebliche Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einiger Nebenwirkungen auf.

Die durchschnittliche Normaldosierung für OFL lag bei 10,7/38,3 mg/Tag. Für Lamotrigin belief sie sich auf 106,4 mg/Tag. Die optimale Lamotrigin-Dosis konnte von 73,3% der Patienten realisiert werden.

In Bezug auf die Wirksamkeit gab es bei den Erstmessungen einen entscheidenden Unterschied zwischen der Behandlung mit OFL und LAM zugunsten des OFL (für CGI und MADRS). Auch bei einigen weiteren Messungen (YMRS) wurden Unterschiede zugunsten der Kombinationstherapie aufgedeckt. **Tabelle 1** zeigt die Veränderungen in den Wertverteilungen beider Gruppen.

Dem gegenüber gab es keine grossen Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Reaktionsrate ($\geq 50\%$ Verringerung des MADRS-Werts) oder der Remissionsanteile (MADRS ≤ 12 oder ≤ 7). Der einzige bedeutsame Unterschied zwischen OFL und LAM lag in der Reaktionszeit (MADRS) zugunsten einer kürzeren Zeitspanne bis zum Eintreten einer Besserung bei mit OFL behandelten Patienten.

Die nachfolgenden Nebenwirkungen waren in der OFL-Gruppe wesentlich mehr vertreten als in der LAM-Gruppe: Somnolenz (18,5%), Sedierung (13,7%), gesteigerter Appetit (17,6%), trockener Mund (15,6%), Gewichtszunahme (14,1%),

Benommenheitsgefühl (13,7%) sowie Zittern (10,7%). Hierbei muss angeführt werden, dass alle innerhalb der unerwünschten Nebenwirkungen mit aufgenommenen Suizidneigungen und Selbstverletzungsversuche häufiger bei Behandlung mit LAM (3,4%, $p < 0,05$) auftraten als in der OFL-Gruppe (0,5%).

Kommentar: Die vorliegende Studie zielte darauf ab, eine Behandlung unter Zuhilfenahme einer Kombination eines gegen Psychose wirkenden Medikaments (Olanzapin) mit einem Antidepressivum (Fluoxetin) auf deren eventuelle Vorteile gegenüber einer Monotherapie mit Lamotrigin bei depressiven Patienten des Bipolar-I-Typs zu testen. Die Begründung für die Anwendung einer Kombinationstherapie ist in den synergetischen Effekten der beiden Medikamente auf die Monoamine des Gehirns zu finden, die sowohl bei Depressionen als auch bei manischen Zuständen eine Rolle spielen, was schliesslich zu einer verbesserten Wirksamkeit der Therapie führen kann. Und tatsächlich lassen die Ergebnisse den Schluss auf eine Vorteilhaftigkeit der Kombinationstherapie in Bezug auf die Gesamtwirksamkeit zu, obwohl sich diese eher geringfügig ausnimmt (Tab. 1). Ein positiver Effekt der Kombinationsbehandlung sollte herausgestellt werden: im Vergleich zur Behandlung mit Lamotrigin gingen die begleitenden Suizidneigungen und Selbstverletzungsversuche wesentlich zurück. Es sollte allerdings festgehalten werden, dass die allgemein beobachtete verbesserte therapeutische Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung auf Kosten der Erträglichkeit ging. In dieser Hinsicht schnitt die Lamotrigin-Behandlung mit einem insgesamt geringeren Auftreten an unerwünschten Nebenwirkungen besser ab.

Schliesslich lag eine der massgeblichen Schwierigkeiten dieser Studie in der grossen Streuung der Dosierungen in den verwendeten Kombinationsalternativen sowie der relativ langen Titrierungszeit (Dosierungsanpassungen) für die Studie bei einer Gesamtbehandlungsdauer von nur sieben Wochen. Daher bleibt die Frage offen, welche Dosierungsvorgabe in der Kombinationstherapie dem Patienten hinsichtlich des Verhältnisses von Wirksamkeit und Erträglichkeit die meisten Vorteile bietet.

Question: *Quelle est l'efficacité de l'association olanzapine/fluoxétine chez des patients présentant un trouble bipolaire I avec dépression, aussi en comparaison à celle de la lamotrigrine? Quant aux résultats thérapeutiques et l'incidence des événements*

indésirables, le traitement d'association offre-t-il un avantage par rapport à une monothérapie par la lamotrigrine?

Patients et méthodologie: *L'étude a suivi un schéma prospectif, en double aveugle, en groupes parallèles avec randomisation des patients pour recevoir un traitement soit par l'association olanzapine/fluoxétine (OFL) soit par la lamotrigrine (LAM). Les critères d'inclusion ont été les suivants: les patients d'un des deux sexes devaient répondre aux critères diagnostiques du DSM-IV pour le trouble bipolaire I avec dépression et être âgés de 18 à 60 ans avec un score initial sur l'échelle MADRS ≥ 20 et un score CGI de 4 (modérément malade).*

La durée du traitement a été de sept semaines, et la posologie utilisée pour la lamotrigrine a été initialement de 25 mg/jour, puis a été suivie d'une augmentation posologique progressive jusqu'à 200 mg/jour sur une période de cinq semaines. Les patients du groupe OFL ont reçu 6 mg d'olanzapine et 25 mg de fluoxétine (6/25) au cours de la première semaine. Les posologies ont été augmentées jusqu'à 12/25 la semaine suivante, puis, un jour plus tard, ajustées à l'une des quatre posologies suivantes: 6/25, 12/25, 6/50 et 12/50 (schéma posologique flexible). Les critères primaires d'efficacité ont été l'amélioration globale (CGI) et la réduction du score MADRS. Différentes autres échelles et mesures ont été utilisées comme critères d'évaluation secondaires. Les effets indésirables et les analyses biologiques ont été enregistrés comme à l'accoutumée à chaque visite. L'étude a été conçue pour détecter une différence de 0,29 du score CGI avec une puissance de 90%, et l'analyse statistique a été basée sur le principe d'intention de traiter.

Résultats: *L'échantillon analysé a été composé de 205 patients dans le groupe OFL et 205 patients dans le groupe LAM. Les groupes n'ont pas présenté de différence en ce qui concerne l'âge moyen ou la proportion d'hommes et de femmes, ou pour tout autre paramètre. Le score CGI initial moyen a été de 4,6, et le score MADRS total moyen respectivement de 30,9 et 31,4. Il n'a pas non plus été observé de différence entre les groupes quant au taux d'interruption des traitements. Les événements indésirables (EI) ayant entraîné une interruption du traitement ont été principalement la sédation (OFL 2%, lamotrigrine 0%) et les éruptions cutanées (OFL 1,5%, lamotrigrine 2,5%). L'incidence globale des événements indésirables dans les deux groupes a été par ailleurs similaire, mais des différences significatives ont été observées entre les deux traitements en ce qui concerne la fréquence de certaines réactions indésirables.*

Tab. 1 Wertverteilungen/Changements des scores

Ergebnismessung	OFC Durchschnittliche Wertminderung für den Grundwert	LAM Durchschnittliche Wertminderung für den Grundwert	P-Wert	Auswirkungsausmass
<i>Critère d'évaluation</i>	<i>OFL Réduction du score moyen par rapport à l'inclusion</i>	<i>LAM Réduction du score moyen par rapport à l'inclusion</i>	<i>Valeur de p</i>	<i>Taille d'effet</i>
CGI	1,85	1,62	0,042	0,21
MADRS	18,5	16,4	0,026	0,23
YMRS*	1,84	1,26	0,013	0,26

*Young Mania Rating Scale – Werteskala bei noch nicht voll ausgebildeter Manie (*échelle d'évaluation de la manie de Young*)

La dose modale moyenne d'OFL a été de 10,7/38,3 mg/jour et celle de la lamotrigine de 106,4 mg/jour. La dose optimale de lamotrigine a été atteinte par 73,3% des patients.

En ce qui concerne l'efficacité, une différence significative a été observée entre le traitement par l'OFL et la LAM en faveur de l'OFL pour les mesures primaires (CGI et MADRS). Des différences en faveur du traitement d'association ont été observées également pour certaines autres mesures (YMRS). Le tableau 1 illustre les changements des scores dans les deux groupes.

En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes quant aux taux de réponse (réduction $\geq 50\%$ du score MADRS) ou les taux de rémission (MADRS ≤ 12 ou ≤ 7). La seule différence significative ayant été observée a concerné le temps de réponse (MADRS) entre l'OFL et la LAM, montrant un temps d'amélioration plus court chez les patients traités par l'OFL.

Les événements indésirables suivants ont été significativement plus fréquents dans le groupe OFL que dans le groupe LAM: somnolence (18,5%), sédation (13,7%), augmentation de l'appétit (17,6%), sécheresse buccale (15,6%), augmentation du poids (14,1%), sensations vertigineuses (13,7%) et tremblements (10,7%).

Il est important de noter que tous les événements suicidaires et automutilants notifiés comme événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe LAM (3,4%; $p < 0,05$) que dans le groupe OFL (0,5%).

Commentaire: Cette étude était destinée à évaluer si, en comparaison avec une monothérapie (lamotrigine), le traitement par l'association d'un antipsychotique (olanzapine) et d'un antidépresseur (fluoxétine) présentait un avantage chez des patients atteints de trouble bipolaire I avec dépression. La justification d'un traitement d'association reposait sur le fait que ces deux médicaments exercent des effets synergiques sur les monoamines cérébrales participant à la dépression et à la manie, et que cette association pouvait entraîner une augmentation de l'efficacité du traitement. Les résultats suggèrent en effet un avantage pour l'association en ce qui concerne l'efficacité globale, bien qu'elle soit assez faible (tab. 1). L'effet positif de l'association qui doit être souligné a été un nombre nettement inférieur de réactions indésirables suicidaires et automutilantes survenues sous traitement par rapport à la lamotrigine. Néanmoins, il doit également être noté ici que l'efficacité thérapeutique généralement quelque peu supérieure de l'association a été obtenue aux dépens de la tolérance, qui a été meilleure avec la lamotrigine (incidence généralement plus faible des effets indésirables).

Enfin, l'un des problèmes majeurs de cette étude a été la variété des posologies utilisées pour l'association, et les périodes d'augmentation posologique assez longues (ajustement posologique) pour une étude de sept semaines de traitement seulement. Par conséquent, la question reste ouverte de savoir quel schéma posologique de l'association pourrait apporter les bénéfices maximaux aux patients quant au rapport efficacité/tolérance. ■

What Really Matters to Bipolar Patients' Caregivers: Sources of Family Burden

Reinares M, et al.: Journal of Affective Disorders 2006; 94: 157–163

Fragestellung: Wie hoch ist das Ausmass an subjektiver Belastung bei Angehörigen euthymer bipolarer Patienten? Welche Faktoren sind für die Angehörigen am stärksten belastend? Welche Variablen (soziodemografisch und krankheitsbezogen) beeinflussen die subjektiv empfundene Belastung bei den Angehörigen?

Hintergrund: Bipolare Störungen verlaufen häufig chronisch und sind mit grossem Leiden für die Betroffenen und ihre Angehörigen verbunden. Bei vielen Patienten tritt keine vollständige Remission der Krankheitssymptome auf. Die Fähigkeit, die mit der Krankheit verbundenen Probleme adäquat zu bewältigen, kann den Verlauf der Erkrankung erheblich beeinflussen. Die wissenschaftliche Datenlage zum Ausmass der Belastungen betreuender Angehöriger ist unzureichend. Diesbezügliche Daten sind aber dringend erforderlich, um bessere Bewältigungsstrategien der durch die Krankheit verursachten psychischen und physischen Belastungen entwickeln zu können.

Patienten und Methodik: Insgesamt wurden die Caregivers von 86 euthymer bipolaren Patienten (seit mindestens drei Monaten euthym) in die Studie aufgenommen. Alle Patienten wurden entsprechend den Leitlinien des «Barcelona Bipolar Disorders»-Programms medikamentös behandelt. Einschlusskriterien für die Betreuer waren: herausragende Position in

der Betreuung aus Sicht des Patienten, Zusammenleben mit dem Patienten über mindestens ein Jahr vor Studienbeginn, täglicher Kontakt mit dem Patienten, Einbezug in die Therapie. Die betreuenden Personen wurden mittels des «Social Behavior Assessment Schedule» (SBAS, Platt et al. 1980; Otero et al. 1990) befragt. Darüber hinaus wurden der Zeitaufwand des täglichen Kontakts zu den Patienten und die Rolle der Betreuer bei der Durchführung der medikamentösen Therapie überprüft.

Ergebnisse: Die subjektive Belastung wurde durch die Angehörigen als mässiggradig ausgeprägt beschrieben. Am stärksten belastend wurden Verhaltensauffälligkeiten empfunden, insbesondere Hyperaktivität, Reizbarkeit, Traurigkeit und sozialer Rückzug. Verminderte soziale Kompetenz und berufliche Leistungsfähigkeit, eine Krankheitsepisode innerhalb der letzten zwei Jahre, ein Rapid-Cycling-Verlauf und die Verantwortung für die korrekte Einnahme der Medikamente erklärten ca. 25% der Varianz der von den Angehörigen empfundenen subjektiven Belastung.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die Belastung der Betreuer ist auch bei euthymer Patienten beträchtlich. Aus Sicht der Autoren sollten deshalb im Rahmen psychosozialer Interventionen bei bipolaren Patienten folgende Ziele verfolgt werden:

Vermeiden von Krankheitsrezidiven oder zumindest Verlängerung des Zeitintervalls bis zur neuen Krankheitsepisode, Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus zwischen den Krankheitsmanifestationen, Förderung der Patientenautonomie und Reduktion der Verantwortlichkeit der Betreuer für die korrekte Einnahme von Psychopharmaka.

Kommentar: Die hohe emotionale Belastung der Betreuer bipolarer Patienten mit zum Teil beträchtlichen Einbußen in der Lebensqualität ist eine alt bekannte Tatsache. Umso mehr verwundert die vergleichsweise relativ geringe wissenschaftliche Datenlage zur Einschätzung des Ausmaßes der Belastungen und zur Analyse spezifischer Belastungsfaktoren. Ohne deren Kenntnis ist die Entwicklung neuer wirksamerer Coping-Strategien im Umgang mit bipolaren Patienten kaum möglich. Die Autoren nennen konkrete Ansatzpunkte für derartige Interventionsprogramme. Insofern leistet diese Studie einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der emotionalen Belastungen betreuender Angehöriger.

Die Stärken und Schwächen der Studie wurden sorgfältig diskutiert, zu letzteren zählt z.B. der fehlende Einschluss einer Kontrollgruppe von Betreuern nicht bipolarer Patienten. Es ist anzunehmen, dass die subjektive Belastung der Betreuenden von vielen Faktoren, die z.T. miteinander interagieren, abhängt. Dazu zählen der Schweregrad der Symptomausprägung in der akuten Krankheitsphase, der Remissionsgrad, das Auftreten komorbider Störungen wie Alkohol- oder anderer Substanzmissbrauch, Verlaufcharakteristika wie Rapid Cycling sowie die individuellen Coping-Strategien und die Qualität der emotionalen Beziehung zwischen Betreuer und Patient.

Question: *Quelle est l'ampleur du fardeau pesant subjectivement sur les proches de patients bipolaires euthymiques? Quels sont les facteurs ayant la majeure emprise sur les proches? Quelles sont les variables (sociodémographiques et pathologiques) agissant sur le fardeau subjectivement supporté par les proches?*

Historique: *Les troubles bipolaires possèdent fréquemment une manifestation chronique et font souffrir les sujets atteints et leurs proches. Une rémission totale des symptômes de la maladie ne se produit jamais pour de nombreux patients. L'aptitude à maîtriser les difficultés liées à la maladie d'une façon adéquate peut avoir d'importants effets sur l'évolution de la maladie. Les données scientifiques relatives à l'ampleur du fardeau à supporter par les proches se souciant du malade sont insuffisantes. Toujours est-il qu'il est impératif de disposer de données de ce type, afin de pouvoir développer de meilleures stratégies pour maîtriser les charges psychiques et physiques causées par cette pathologie.*

Patients et méthodologie: *Les personnes prenant soins d'un total de 86 patients bipolaires euthymiques (notamment euthymiques depuis au moins trois mois) ont participé à l'étude. Tous les patients ont subi des traitements médicamenteux d'après les directives du programme «Barcelona Bipolar Disorders». Critères applicables aux proches participants à l'étude: personne assumant la prise en charge d'une manière prépondérante*

pour le patient, cohabitation avec le patient durant au moins un an avant le début de l'étude, contact quotidien avec le patient, intégration dans l'objectif thérapeutique. Les personnes soignantes ont été interrogées au moyen de la nomenclature d'évaluation du comportement social («Social Behavior Assessment Schedule» ou SBAS, Platt et coll. 1980; Otero et coll. 1990). La durée du contact quotidien avec le patient et le rôle assumé par le proche soignant dans la mise en œuvre du traitement médicamenteux étaient des facteurs également soumis aux contrôles.

Résultats: *Les proches ont exprimé qu'ils assumaient une charge subjective d'une intensité moyenne. Les anomalies comportementales, notamment l'hyperactivité, l'irritabilité, la tristesse et la phobie sociale, les accablent le plus. La diminution des compétences et performances socioprofessionnelles, un épisode de crise durant les derniers deux ans, une évolution rapide des cycles et la responsabilité liée à la prise correcte des médicaments peuvent servir d'explication à 25% des variations de la charge subjective ressenties par les proches.*

Conclusions des auteurs: *Le fardeau pesant sur les responsables est considérable, même s'il s'agit de patients euthymiques. Les auteurs estiment qu'il serait judicieux de poursuivre les objectifs suivants dans le cadre des interventions psychosociales chez des patients bipolaires: prévention des récurrences ou, du moins, tentative de prolonger les intervalles de temps jusqu'au déclenchement d'une récurrence, amélioration de la fonctionnalité psychosociale entre les manifestations pathologiques, encouragement de l'autonomie du patient et réduction des responsabilités du soignant pour la prise correcte des médicaments psychotropes.*

Commentaire: *Le fardeau émotionnel élevé des soignants de patients bipolaires, partiellement lié à des désavantages considérables pour la qualité de vie, est un fait connu depuis longtemps. Il est donc d'autant plus surprenant que nous ne disposons que de données scientifiques relativement pauvres pour évaluer l'ampleur des charges et analyser les facteurs spécifiques à ces charges. Le développement de nouvelles stratégies associées et efficaces pour les rapports avec des patients bipolaires est pratiquement impossible sans ces connaissances. Les auteurs mentionnent des hypothèses concrètes pour de tels programmes d'intervention. Ainsi, cette étude fournit un apport important pour mieux comprendre les responsabilités émotionnelles assumées par les proches soignants.*

Les points forts et faibles de l'étude ont été confrontés à une discussion approfondie en sachant qu'une des faiblesses réside p. ex. dans l'inclusion manquante d'un échantillonnage de contrôle de personnes soignant des patients non bipolaires. Il faut partir du principe que le fardeau pesant subjectivement sur les soignants dépend de nombreux facteurs, partiellement interactifs.

Il s'agit du degré d'intensité caractérisant les symptômes d'une crise aiguë de la maladie, le degré de rémission, la survenance de troubles comorbides (abus d'alcool et d'autres substances), les caractéristiques liées à l'évolution («rapid cycling»), ainsi que les stratégies associées individuelles et la qualité des relations émotionnelles entre le soignant et le patient. ■

Factors Associated With Temporal Priority in Comorbid Bipolar I Disorder and Alcohol Use Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions

Goldstein BI, Levitt AJ.: Journal of Clinical Psychiatry 2006; 67(4): 643–649

Fragestellung: Gibt es Unterschiede in Bezug auf Klinik, Verlauf und Familienanamnese zwischen komorbiden Patienten mit Alkohol- und Bipolar-I-Störungen in Abhängigkeit von der Sequenz des Auftretens der beiden Erkrankungen? Mit anderen Worten, unterscheiden sich Patienten, bei denen die Alkoholerkrankung vor der bipolaren Störung auftritt, von jenen, bei denen sich die bipolare Störung vor der Alkoholerkrankung manifestiert und jenen mit einem gleichzeitigen Auftreten beider Störungen?

Hintergrund: Die Daten von drei unabhängigen Erhebungen in der Allgemeinbevölkerung zeigten, dass Alkoholstörungen (Missbrauch oder Abhängigkeit) die am häufigsten auftretenden Suchtstörungen bei bipolaren Patienten sind. Umgekehrt waren Alkoholstörungen stärker mit der bipolaren Störung assoziiert als mit allen anderen Affekt- oder Angststörungen. Der ungünstige Einfluss einer komorbiden Alkoholstörung auf Verlauf, Behandlung und Ausgang einer bipolaren Störung wurde mehrmals aufgezeigt. Weniger klar hingegen ist die klinische Auswirkung der Sequenz des Auftretens der beiden Störungen.

Patienten und Methodik: Der 2001–2002 durchgeführte «National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions» (NESARC) ist eine der grössten auf einer Interview-Untersuchung beruhenden Populationsstudien, die weltweit in der Psychiatrie je durchgeführt wurden. Die für die amerikanische Bevölkerung repräsentative Stichprobe umfasste nicht weniger als 43 093 Teilnehmer. Die Partizipationsrate war mit 81% höher als bei den meisten ähnlichen Befragungen. Die Untersuchung beruhte auf einem strukturierten diagnostischen Interview, das – wie bei diesen grossen Studien üblich – von Laieninterviewern durchgeführt wurde. 1800 Interviewer wurden während zehn Tagen trainiert, damit eine genügend grosse diagnostische Reliabilität erreicht werden konnte. Das Interview ermöglichte es, die Diagnosen von Alkohol- und Drogen, Affekt und Angststörungen zu stellen, falls von diesen während der letzten zwölf Monate Symptome vorhanden waren. Bei Leuten, die unter einer bipolaren Störung litten, gaben zusätzliche Fragebögen Auskunft über deren Beginn, Verlauf und Behandlung.

Ergebnisse: Innerhalb der Stichprobe wiesen 657 Personen sowohl eine Bipolar-I-, wie auch eine Alkoholstörung auf. Bei 311 Personen begann die Alkoholstörung vor der bipolaren, bei 233 begann die bipolare vor der Alkoholstörung und bei 113 traten beide Störungen im selben Jahr auf. Tatsächlich zeigten sich gewisse klinisch relevante Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Personen, bei denen die bipolare Störung zuerst begann, litten häufiger unter protrahierten manischen Episoden. Patienten, bei denen sich die bipolare und die Al-

koholstörung gleichzeitig manifestierten, suchten häufiger eine Behandlung auf, und das Intervall zwischen der Ersterkrankung und dem Beginn der Behandlung sowohl der bipolaren wie auch der Alkoholerkrankung war kürzer. Personen dieser Gruppe zeigten auch die niedrigste Rate an Angststörungen. Ihre Familienmitglieder wiesen ebenfalls eine Häufung von komorbiden bipolaren und Alkoholstörungen auf. Die drei Gruppen gemäss Sequenz des Erkrankungsbeginns unterschieden sich indessen nicht in Bezug auf das psychosoziale Funktionieren.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die Sequenz des Auftretens der Störungen bei Leuten, die sowohl unter bipolaren als auch unter Alkoholstörungen leiden, hat Auswirkungen in Bezug auf den klinischen Schweregrad der bipolaren und der Alkoholstörung, der Behandlungswahrscheinlichkeit und der Familienanamnese. Das gleichzeitige Auftreten der beiden Störungen könnte ein Marker eines spezifischen Subtyps der Komorbidität zwischen der Bipolar-I- und den Alkoholstörungen sein. In Anbetracht dieses klinisch besonders schwierigen Subtyps ist das Erfassen einer möglichen Alkoholstörung bei diagnostizierten Bipolaren und vice versa besonders wichtig.

Kommentar: Populationsstudien wie das NESARC-Projekt haben den Vorteil, auch Daten von Leuten zu erfassen, die nicht in Behandlung sind. Solche Untersuchungen können daher den typischen Bias von behandelten Stichproben umgehen, der dadurch resultiert, dass behandelte Erkrankte in der Regel nicht für die Gesamtheit der Personen mit dieser Erkrankung repräsentativ sind. So weisen behandelte Patienten u.a. viel höhere Komorbiditätsraten auf als unbehandelte Personen mit derselben Erkrankung.

Nachteile dieser enorm grossen Bevölkerungsstichproben bestehen darin, dass die Datenerhebung allein auf strukturierten Interviews beruht, die nicht von Klinikern, sondern von Laieninterviewern durchgeführt werden.

Die Befunde des vorliegenden Artikels unterstreichen einmal mehr den besonders grossen klinische Schweregrad der komorbiden Personen. Dies ist umso bemerkenswerter als ja diese Daten aus der Allgemeinbevölkerung stammen und somit bestens die mit möglichem Bias behafteten klinischen Beobachtungen bestätigen können. Dieser komorbiden Gruppe gebührt eine besondere Aufmerksamkeit, wobei sowohl die Affekt- als auch die Suchterkrankung adäquat untersucht und behandelt werden müssen.

Question: *Y a-t-il des différences en matière de comportement clinique, de relief et d'anamnèse familiale entre des patients comorbides souffrant de troubles liés à l'alcool et bipolaires de*

type I en dépendance de la survenance dans le temps des deux états pathologiques? Ou en d'autres mots: y a-t-il une différence entre les patients, chez lesquels le trouble lié à l'alcool s'est manifesté avant le trouble bipolaire, et ceux chez lesquels le trouble bipolaire s'est manifesté avant le trouble lié à l'alcool et encore ceux souffrant d'une survenance simultanée des deux troubles?

Historique: Les données de trois enquêtes indépendantes englobant la population dans l'ensemble ont montré que les troubles liés à l'alcool (abus ou dépendance) sont les troubles de dépendance se présentant le plus fréquemment chez des patients bipolaires. Les troubles liés à l'alcool sont, par contre, plus fortement associés au trouble bipolaire que tous les autres troubles thymiques et anxieux. L'influence défavorable de syndromes comorbides liés à l'alcool sur le relief, le traitement et le résultat d'un trouble bipolaire a été démontrée plusieurs fois. L'action clinique de la survenance dans le temps des deux troubles est cependant moins évidente.

Patients et méthodologie: L'étude NESARC («National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions») menée en 2001 et 2002 est une des plus vastes études par interviews de sujets de la population générale jamais mise en œuvre en psychiatrie à l'échelon mondial. L'échantillonnage représentatif de la population américaine portait sur un nombre impressionnant de 43 093 personnes interviewées. Le taux de participation de 81% était nettement plus élevé que pour la plupart des autres enquêtes similaires jamais mises en œuvre. L'étude était basée sur une interview structurée de diagnostic effectuée par des intervieweurs non professionnels, comme ceci est habituellement le cas de grandes enquêtes de ce type. 1800 intervieweurs ont été formés durant dix jours afin d'obtenir une fiabilité du diagnostic d'une importance suffisante. L'interview a permis de diagnostiquer des troubles liés à l'alcool et aux stupéfiants de même que des troubles thymiques et anxieux, pour autant que des symptômes de ces troubles soient survenus au cours des douze mois qui ont précédé l'enquête. Chez les sujets souffrant d'un trouble bipolaire, des questionnaires supplémentaires ont donné des renseignements relatifs au commencement, au déroulement et au traitement du trouble.

Résultats: 657 personnes de l'échantillonnage montraient un trouble bipolaire I de même qu'un trouble lié à l'alcool en évidence. Chez 311 sujets, le trouble lié à l'alcool avait commencé avant le trouble bipolaire, tandis que le trouble bipolaire avait débuté avant le trouble lié à l'alcool chez 233 sujets et que 113 sujets avaient soufferts des deux troubles la même année. Toujours est-il que certaines différences cliniques importantes ont été mises en évidence entre les trois groupes. Les sujets, chez

lesquels le trouble bipolaire s'est manifesté en premier lieu, souffraient plus fréquemment de phases maniaques prolongées. Les sujets, chez lesquels le trouble bipolaire et celui lié à l'alcool se sont manifestés simultanément, ont plus fréquemment fait appel à un traitement et l'intervalle entre la première manifestation de l'affection et le début du traitement était plus court, autant pour le trouble bipolaire que pour celui lié à l'alcool. Les personnes de ce groupe se distinguaient aussi par le taux le plus bas de troubles anxieux. Les membres de leur famille présentaient également une fréquence de troubles comorbides bipolaires et liés à l'alcool. Cependant, les trois groupes en termes de survenance dans le temps du début de l'affection ne se différenciaient pas au niveau de leur comportement psychosocial.

Conclusions des auteurs: La survenance dans le temps des troubles chez des sujets souffrant de troubles bipolaires et liés à l'alcool a des effets sur le degré d'intensité clinique des troubles bipolaires et liés à l'alcool, sur la probabilité d'un traitement et l'anamnèse familiale. La survenance simultanée des deux troubles pourrait être un marqueur d'un sous-type de comorbidité spécifique entre les troubles bipolaires de type I et les troubles liés à l'alcool. Il est donc important, en vue de ce sous-type clinique particulièrement compliqué, de déceler un trouble éventuellement lié à l'alcool chez des sujets à diagnostic bipolaire, comme de déceler un trouble supposé bipolaire chez des patients souffrant d'une alcoolopathie.

Commentaire: Les études d'une grande population, notamment celles du projet de la NESARC, présentent l'avantage d'intégrer les données de personnes non traitées. Ce type d'enquête permet donc de contourner le parti pris typique des échantillons de la population traités, qui trouve son origine dans le fait qu'un malade traité n'est généralement pas un sujet représentatif pour la totalité des personnes souffrant de cette affection. Ainsi, les patients traités manifestent des taux de morbidité nettement plus élevés que les personnes non traitées, mais souffrant de la même affection.

Les inconvénients d'un échantillonnage si énorme de la population résident dans le fait que les données sont exclusivement basées sur des interviews structurés non mises en œuvre par des cliniciens, mais par des intervieweurs non professionnels.

Les résultats de cet article soulignent, une fois de plus, le degré d'intensité clinique particulièrement important des sujets comorbides. Ceci est d'autant plus remarquable en sachant que ces données sont issues de la population générale et qu'elles sont donc parfaitement en mesure de confirmer les observations cliniques entachées d'opinions préconçues. Le groupe des sujets comorbides doit bénéficier d'une attention particulière en veillant à examiner les aspects thymiques et de dépendance de l'affection de façon adéquate et à les traiter en conséquence. ■

Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder

Sachs G, et al.: Bipolar Disord 2006; 8(2): 175–181

Fragestellung: In diesem kurzen Artikel werden Daten einer retrospektiven Analyse präsentiert, die nur Gewichtseffekte von Lamotrigin und Lithium im Vergleich zu Placebo in der prophylaktischen Therapie von Bipolar-I-Störungen beleuchtet.

Ergebnisse: Aussagen über Wirksamkeit werden nicht gemacht. Lamotrigin zeigt sich erwartungsgemäss überlegen; tendenziell findet sich sogar gegenüber Placebo im 52-Wochen-Verlauf eine leichte Gewichtsabnahme.

Schlussfolgerungen der Autoren: Bemerkenswert ist, dass die unter Lithium-Gabe gefundene Gewichtszunahme im Gegensatz zu anderen Studien geringer ausfällt, im Durchschnitt «nur» 4,2 kg nach 52 Wochen.

Kommentar: Lamotrigin wird besonders in der Behandlung Depressions-dominanter bipolarer Störungen eingesetzt. Die phasenprophylaktische Wirksamkeit ist jedoch nicht so sicher belegt wie bei Lithium, teilweise sogar umstritten (New Scientist Magazine 2006; 2547: 38).

Dies sollte uns bewegen, Wirksamkeit und Nebenwirkungen gut abzuwägen und zu bedenken, ob eine (zwar relevante) Gewichtszunahme bei sicherer Wirksamkeit einer Substanz in Kauf genommen werden kann.

Question: Cet article concis présente les données d'une analyse rétrospective qui examine les effets de la lamotrigine et du lithium vs. placebo sur le poids, administrées en prévention des troubles bipolaires de type I.

Résultats: Aucune indication relative à l'efficacité n'est actuellement disponible. La lamotrigine se montre comme prévu supérieure; une légère perte de poids a même été observée sur une période de 52 semaines.

Conclusion des auteurs: Chose surprenante la prise pondérale associée au lithium rapportée dans cette étude est inférieure à celle observée dans d'autres études, et s'élève «seulement» à 4,2 kg en moyenne après 52 semaines.

Commentaire: La lamotrigine est particulièrement indiquée dans le traitement des phases dépressives des troubles bipolaires. L'efficacité de la lamotrigine en phase prophylactique n'a toutefois pas été établie avec autant de certitudes que celle du lithium, et est parfois même contestée (New Scientist Magazine 2006; 2547: 38). Cette situation devrait nous inciter à peser les avantages de la substance en termes d'efficacité et les effets indésirables qu'elle induit, et à nous demander si une prise pondérale, certes gênante, n'est pas compensée par l'efficacité sûre d'une substance. ■

Cognitive-behavioural Therapy for Severe and Recurrent Bipolar Disorders. Randomised Controlled Trial

Scott J, et al.: British Journal of Psychiatry 2006; 188: 313–320

Fragestellung: Ist die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) zusätzlich zur unspezifischen psychotherapeutischen Behandlung (TAU – «treatment as usual») wirkungsvoller für die Reduzierung wiederkehrender bipolarer Episoden als auch des wöchentlichen Symptomniveaus als TAU alleine?

Hintergrund: Das Ergänzen der medikamentösen Behandlung durch psychologische Therapien ist sehr empfehlenswert, um ein erneutes Auftreten der Krankheit einzuschränken. Die meisten randomisierten kontrollierten Studien zu psychologischen Therapien für bipolare Störungen haben im Vergleich zu den Bedingungen der Kontrollbehandlung zumindest einige Wirkung für die Reduzierung der Rezidivrate gezeigt.

Patienten und Methodik: In dieser multizentrischen Studie wurden 253 Patienten im Alter von 18 Jahren oder mehr in KVT + TAU (127) oder TAU (126) einbezogen und randomisiert. Die Mehrheit der Patienten litt an einer Bipolar-I-Störung. Ausschlusskriterien beinhalteten einen schnellen Pha-

senwechsel, schwere Borderline-Persönlichkeitsstörung mit Suizidideation oder ein aktuell bestehendes Kriterium für eine manische Episode.

Wöchentlich wurden von qualifizierten Therapeuten 20 KVT-Sitzungen bis Woche 15 abgehalten, mit allmählicher Reduktion der Häufigkeit bis Woche 26. In Woche 32 und 38 wurden zwei Nachfolgesitzungen vorgeschlagen.

Ergebnisse: Es gab keine Unterschiede zwischen Gruppen mit Rezidivraten von etwa 30% mit sechs Monaten und 60% mit 18 Monaten. Eine Post-hoc-Analyse zeigte, dass KVT + TAU für Patienten mit weniger als zwölf vorausgehenden Episoden bedeutend wirkungsvoller als TAU allein war, jedoch weniger wirkungsvoll für jene mit mehr Episoden.

Schlussfolgerungen der Autoren: Psychologische Therapien wie KVT können besonders heilsam für bipolare Patienten sein, die sich in einem frühen Stadium ihrer Krankheit befinden und/oder keine komplexe Stimmungserkrankung aufweisen.

Kommentar: Ein interessanter Befund dieser Studie ist, dass KVT im Vergleich zu TAU Patienten mit schwerer und hochrekurrenter bipolarer Störung nicht positiv beeinflusste. Da jedoch weniger als ein Drittel der beteiligten Patienten zur Kategorie der leichteren bipolaren Störungen und solcher im Frühstadium gehörte, können die Schlussfolgerungen nicht auf bipolare Patienten ausgeweitet werden, die nicht im Kontakt mit Einrichtungen für geistige Gesundheit sind und oft eine mildere Form von bipolarer Störung aufweisen oder in einem frühen Stadium ihrer Krankheit sind. Diese Ergebnisse unterstreichen den Bedarf, so früh wie möglich nach dem Einsetzen einer bipolaren Störung eine angemessene Behandlung (pharmakologisch und psychosozial) durchzuführen.

Question: *Les séances de thérapies cognitivo-comportementales (TCC) en association avec un traitement habituel (TAU) sont-elles plus efficaces que le traitement habituel seul pour réduire la récurrence des épisodes bipolaires et diminuer la symptomatologie hebdomadaire?*

Historique: *L'utilisation des psychothérapies conjointement à la pharmacothérapie est fortement recommandée pour réduire la récurrence des épisodes bipolaires. La majorité des études contrôlées randomisées portant sur les psychothérapies et sur la gestion des troubles bipolaires ont révélé au moins quelques effets sur la réduction des taux de récurrences, comparativement aux traitements de contrôle.*

Patients et méthodologie: *Dans cette étude multicentrique, 253 patients âgés de 18 ans ou plus étaient inclus et randomisés soit dans le groupe TCC + TAU (127), soit dans le groupe TAU (126). La plupart des patients présentaient des troubles bipolaires*

de type I. Les critères d'exclusion comprenaient l'apparition de «rapid cycling», des troubles sévères de personnalité limite (borderline) avec idéation suicidaire ou les critères courants d'un épisode maniaque. 20 séances hebdomadaires de TCC étaient organisées par des thérapeutes qualifiés jusqu'à la semaine 15; la fréquence de ces séances a ensuite été progressivement réduite jusqu'à la semaine 26. Aux semaines 32 et 38, deux séances de rappel ont été proposées.

Résultats: *Aucune différence n'a été rapportée entre les groupes concernant les taux de récurrences (environ 30% à 6 mois et 60% à 18 mois). Une analyse post hoc a montré que la combinaison TCC + TAU était significativement plus efficace que le TAU chez les patients ayant présenté moins de douze épisodes antérieurs, mais moins efficace chez ceux présentant un nombre d'épisodes supérieur.*

Conclusions des auteurs: *Les psychothérapies telles que la TCC peuvent s'avérer particulièrement bénéfiques pour les patients bipolaires qui sont au stade précoce de leur maladie, et/ou qui ne présentent pas de troubles complexes de l'humeur.*

Commentaire: *Dans cette étude, il est intéressant de constater que les patients présentant un trouble bipolaire sévère et à forte récurrence n'ont pas bénéficié de la TCC comparée au TAU. Cependant, étant donné que moins d'un tiers des patients inclus dans l'étude présentaient des troubles bipolaires modérés et à début précoce, les conclusions ne peuvent pas être extrapolées aux patients bipolaires qui ne sont pas en contact avec les services de santé mentale, présentent souvent une forme légère de troubles bipolaires ou qui sont à un stade précoce de la maladie.*

Ces résultats viennent corroborer la nécessité d'instaurer un traitement approprié (pharmacologique et psychosocial) de manière précoce, dès l'apparition du trouble bipolaire. ■

Atypical Antipsychotics in the Treatment of Mania: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials

Perlis RH, et al.: J Clin Psychiatry 2006; 67(4): 509–516

Fragestellung: Wie wirksam sind fünf verschiedene atypische Antipsychotika in der Behandlung manischer Episoden?

Patienten und Methodik: Es wurden insgesamt zwölf placebokontrollierte Studien mit Monotherapie sowie sechs placebokontrollierte Studien eingeschlossen, in welchen Atypika als Zusatztherapie zu Mood-Stabilizern eingesetzt wurden. Die Studiendauer betrug zwischen drei und sechs Wochen.

In der Gesamtanalyse fanden sich 4304 Personen, davon 1750 mit Placebobehandlung. Als erfolgreiches Ansprechen wurden ein 50-prozentiger Rückgang der Symptomatik in der YMRS («Young Mania Rating Scale») angesehen. In einer Studie mit Ziprasidon wurde eine vergleichbare Skala («Mania Rating Scale», MRS) eingesetzt.

Ergebnisse: In der gepoolten Analyse der Einzelbehandlungen fand sich in Bezug auf die Wirksamkeit zwischen Aripiprazol,

Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon kein signifikanter Wirksamkeitsunterschied. Sieht man die Effekte in Bezug auf Placebo detaillierter an, so findet sich ein Trend, der Risperidon favorisiert und vergleichbare Wirksamkeit gegenüber Placebo wie Lithium und Haloperidol nachweist. Untersucht man aber die Wahrscheinlichkeit der 50-prozentigen Verbesserung, so findet sich kein Vorteil einer der fünf atypischen Substanzen.

In der Anwendung als Zusatztherapie finden sich Vorteile für Olanzapin, Risperidon und Quetiapin, die eine vergleichbare Wirkung wie Haloperidol aufweisen. Ziprasidon ist im Trend schlechter. Über Aripiprazol liegen keine Daten vor.

Insgesamt war die Wirkstärke unabhängig davon, ob die Atypika als Mono- oder Zusatztherapie eingesetzt wurden. Angaben über Sicherheitsprofile oder Nebenwirkungsspektren wurden nicht gemacht, auch fehlen Angaben zur Dosierung.

Kommentar: Gemäss der Metaanalyse sind die genannten atypischen Antipsychotika in der Behandlung manischer Episoden wirksam – egal, ob in Mono- oder als Zusatztherapie – und in Bezug auf die Wirksamkeit mit Haloperidol und Lithium vergleichbar. Die genannten Trends sind nicht signifikant und erlauben nicht den Rückschluss, einzelne Präparate zu bevorzugen. Leider werden keine Aussagen zu Dosierung und zum Nebenwirkungsspektrum gemacht, was für den klinischen Alltag sehr wichtig ist, gerade, da dies die Auswahl der Medikamente sehr beeinflussen kann. Letzteres schränkt die Wertigkeit dieser Metaanalyse doch erheblich ein.

Question: *Quelle est l'efficacité de cinq médicaments antipsychotiques atypiques différents dans le traitement des épisodes maniaques?*

Patients et méthodologie: *On a inclus au total douze études avec placebo contrôlé avec monothérapie ainsi que six études avec placebo contrôlé qui utilisaient des médicaments atypiques comme thérapie additionnelle au stabilisant de l'humeur. Les études ont duré de trois à cinq semaines.*

L'analyse finale comprenait 4304 personnes dont 1750 avec traitement sous placebo. Un recul de 50% de la symptomatologie dans l'échelle YMRS («Young Mania Rating Scale») est à considérer comme une excellente réaction. Une échelle comparable («Mania Rating Scale», MRS) a été utilisée dans une étude avec la ziprasidone.

Résultats: *Une analyse commune des différents traitements n'a révélé aucune différence significative de l'efficacité entre*

l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone. Dans une analyse plus détaillée, les effets de ces médicaments antipsychotiques atypiques par comparaison au placebo montrent une tendance en faveur de la rispéridone présentant une efficacité similaire au lithium et à l'halopéridole. Cependant, si on examine la probabilité de l'amélioration de 50%, on ne remarque aucun avantage pour l'une des substances atypiques.

Dans l'utilisation comme thérapie additionnelle, on décèle des avantages en faveur de l'olanzapine, de la rispéridone et de la quétiapine qui présentent un effet comparable à l'halopéridole. La ziprasidone est moins bonne au niveau tendance. Il n'y a pas de données sur l'aripiprazole.

Au total, le degré d'efficacité était indépendant de l'utilisation des médicaments atypiques comme monothérapie ou comme thérapie additionnelle. Aucune indication n'a été faite sur les profils de sécurité ou sur le spectre des effets secondaires; les données sur le dosage manquent.

Commentaire: *Selon la méta-analyse, les dits médicaments antipsychotiques atypiques dans le traitement des épisodes maniaques reviennent au même, qu'ils soient efficaces en monothérapie ou comme thérapie additionnelle; et ils sont comparables à l'efficacité de l'halopéridole et du lithium. Les tendances mentionnées ne sont pas significatives et ne permettent pas de conclure à une préférence pour un produit ou un autre. Malheureusement, aucune indication n'est faite quant au dosage et aux effets secondaires. Néanmoins, cette information est importante pour le quotidien clinique, précisément parce que cela peut influencer énormément le choix des médicaments. Ce dernier point restreint néanmoins considérablement la valeur significative de cette méta-analyse. ■*

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 26-Week Trial of Aripiprazole in Recently Manic Patients With Bipolar I Disorder

Keck PE, et al.: J Clin Psychiatry 2006; 67(4): 626–637

Fragestellung: Wie sind Wirksamkeit und Sicherheit von Aripiprazol in der Rückfallprävention erneuter affektiver Episoden nach manischer Episode bei Bipolar-I-Störung?

Patienten und Methodik: Nach der eigentlichen Behandlungsphase, über welche keine genauen Angaben gemacht werden, erhielten die 567 Patienten in den Wochen 1–6 (Stabilisationsphase) zwischen 15 und 30 mg Aripiprazol täglich (Durchschnitt 25,2 mg). Anschliessend wurden von den 206 verbliebenen Patienten 161 in eine doppelblinde Dauertherapiephase von 26 Wochen eingeschlossen. Sie erhielten entweder Placebo oder Aripiprazol in der vorher genannten Dosis.

Ergebnisse: Die Abbruchrate unter Placebo war signifikant schlechter als in der Verumgruppe (65 vs. 50%). Die Zeit bis zu einem manischen Rückfall war unter Verum signifikant verlän-

gert ($p=0,02$), auch waren die Rückfälle in eine manische Episode signifikant seltener (25% weniger; $p=0,013$). Jedoch gab es keinen Unterschied zwischen Placebo und Verum in Bezug auf die Auftretenswahrscheinlichkeit erneuter depressiver Episoden. In der Verumgruppe fanden sich signifikant vermehrt Akathisie, Extremitätenschmerzen, Tremor und Vaginitiden.

Kommentar: Die Studie erlaubt die Aussage, dass Aripiprazol in der Prophylaxe erneuter manischer Episoden nach abgelauener manischer Episode sicher und im Vergleich zu Placebo wirksam ist. Dagegen scheint Aripiprazol in der Prophylaxe depressiver Episoden unwirksam zu sein.

Aus meiner Sicht ist das grosse Manko der Studie, dass keine Aussagen über die Behandlung in der eigentlichen Indexepisode gemacht werden. Auch die recht grossen Abbruchraten schränken die Aussagekraft ein. Schliesslich fehlt der

Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen, so dass die referierte Studie nur wenig Aussagekraft für den klinischen Gebrauch besitzt.

Question: *Quelle est l'efficacité et la sécurité d'aripiprazole dans la prévention des récurrences de nouveaux épisodes affectifs après un épisode maniaque en cas de trouble bipolaire de type I?*

Patients et méthodologie: *Après la phase de traitement proprement dite au sujet de laquelle aucune déclaration précise n'a été faite, les 567 patients ont reçu entre 15 et 30 mg d'aripiprazole par jour (en moyenne 25,2 mg) dans les semaines 1–6 (phase de stabilisation). Par la suite, 161 des 206 patients restants ont été inclus dans une phase de thérapie continue en double aveugle de 26 semaines. Ils ont reçu soit un placebo soit de l'aripiprazole dans la dose susmentionnée.*

Résultats: *Le taux d'abandon dans le groupe placebo était significativement inférieur à celui du groupe verum (65 vs. 50%).*

La durée jusqu'à une récurrence maniaque était significativement plus longue dans le groupe verum ($p=0,02$), les récurrences dans un épisode maniaque étant également significativement plus rares (25% de moins; $p=0,013$). Toutefois, il n'y avait pas de différence entre le groupe placebo et le groupe verum au niveau de la probabilité d'apparition de nouveaux épisodes dépressifs. Dans le groupe verum, il y avait significativement plus d'acathésies, de douleurs des extrémités, de tremblements et de vaginites.

Commentaire: *L'étude permet de déclarer que l'aripiprazole est fiable dans la prophylaxie pour prévenir de nouveaux épisodes maniaques après un épisode maniaque et qu'il est efficace en comparaison au placebo. Par contre, l'aripiprazole semble être inefficace dans la prophylaxie contre les épisodes dépressifs.*

A mon avis, le gros déficit de l'étude, c'est qu'aucune déclaration n'a été faite sur le traitement dans l'épisode indice proprement dit. De même, les taux d'abandon assez élevés restreignent la valeur significative. Et finalement, il manque la comparaison avec d'autres options de traitement si bien que l'étude en question n'a qu'une valeur significative minime pour l'utilisation clinique. ■

The Effects of Long-Term Clozapine Add-On Therapy on the Rehospitalization Rate and the Mood Polarity Patterns in Bipolar Disorders

Chang J, et al.: J Clin Psychiatry 2006; 67: 461–467

Fragestellung: Wie gross ist der Einfluss einer Add-on-Therapie mit Clozapin auf die stationäre Wiederaufnahmerate und die affektive Symptomatik bei Patienten mit bipolaren Störungen?

Hintergrund: Für die Behandlung von Patienten mit bipolaren Störungen steht heute eine Reihe von medikamentösen und psychotherapeutischen Verfahren zur Verfügung. Mindestens 20–30% der Patienten sprechen nicht zufriedenstellend auf eine Behandlung an. Clozapin, ein atypisches Antipsychotikum, hat sich speziell bei der Behandlung von Patienten mit chronisch verlaufenden Schizophrenien bewährt, insbesondere bei Vorliegen einer Therapieresistenz, ausgeprägt suizidalem Verhalten oder nicht akzeptablen extrapyramidal-motorischen Störungen nach Gabe traditioneller Antipsychotika. In einer Vielzahl von Studien wurde unabhängig von dieser klassischen Indikation nachgewiesen, dass Clozapin auch bei affektiven Störungen, insbesondere bei chronischen Verläufen wirksam sein kann. Dies gilt insbesondere für chronische Manien und Patienten mit chronifizierten wahnhaften Depressionen.

Patienten und Methodik: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Krankengeschichten. Insgesamt wurde der Behandlungsverlauf von 51 Patienten mit bipolaren Störungen (DSM-IV) analysiert, die zusätzlich mit Clozapin über mehr als sechs Monate in der «Refractory Bipolar Disorders Clinic» der Universität Seoul behandelt worden waren. Die Rehospitalisierungsraten wurden vor und nach Gabe von

Clozapin verglichen. Zusätzlich wurde die Stabilität des Behandlungserfolgs bei bipolaren Patienten untersucht, die mehr als drei Jahre mit Clozapin add-on behandelt worden waren.

Ergebnisse: Bei 90,2% der Patienten verringerte sich die Zahl der stationären Behandlungstage pro Jahr nach zusätzlicher Gabe von Clozapin. Signifikant vermindert war sowohl die Gesamtzahl als auch die Dauer der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit manisch-depressiven und hypomanischen Episoden. Die positive Wirkung einer Add-on-Therapie mit Clozapin war auch nach mehreren Behandlungsjahren nachweisbar. Die mittlere Dosis für Clozapin lag bei 201,6 mg/d. Alle Patienten wurden zusätzlich mit einem bis drei stimmungsstabilisierenden Substanzen behandelt (Lithium, Carbamazepin und Valproinsäure).

Schlussfolgerungen der Autoren: Eine Add-on-Therapie mit Clozapin erwies sich als wirksam bei Patienten mit bipolaren Störungen, die unter traditionellen Behandlungsverfahren keine zufriedenstellende Wirkung zeigten.

Kommentar: Diese Studie bestätigt einmal mehr die herausragende Wirksamkeit von Clozapin bei unterschiedlichen psychischen Erkrankungen. Auch wenn es sich bei der vorliegenden Studie um eine Post-hoc-Analyse handelt, ist ihre Aussagekraft bei dieser hoch negativ selektierten Patientengruppe (Non-responder auf gängige Therapieverfahren) beträchtlich.

Diese Befunde bestätigen sowohl den klinischen Eindruck als auch die Befunde mehr oder weniger kontrollierter Studien. Clozapin scheint sowohl bei manischen als auch bei einer Subgruppe depressiver Patienten wirksam zu sein. Dies gilt sowohl für die Akutbehandlung als auch für die Rezidivprophylaxe. Die Verordnung von Clozapin ist bei Patienten mit therapieresistenten Manien bzw. Depressionen im Rahmen bipolarer Störungen gerechtfertigt. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse sollten durch prospektive Studien überprüft werden.

Question: *Quel est l'impact d'un traitement adjuvant par la clozapine sur le taux d'hospitalisations en stationnaire et sur les symptômes affectifs des patients présentant des troubles bipolaires?*

Historique: *Il existe aujourd'hui un large panel de médicaments et de psychothérapies pour traiter les patients présentant des troubles bipolaires. Au moins 20 à 30% des patients ne répondent pas de manière satisfaisante aux médicaments. La clozapine, un antipsychotique atypique, s'est montrée particulièrement efficace dans la prise en charge des patients présentant une schizophrénie d'évolution chronique, notamment en cas de résistance aux traitements, un comportement suicidaire ou des troubles moteurs extrapyramidaux non acceptables et consécutifs à la prise d'antipsychotiques conventionnels. Au cours de nombreuses études, indépendamment de cette indication classique, il a été démontré que la clozapine était aussi efficace en cas de troubles affectifs, notamment dans le cadre d'une évolution chronique. Ceci s'applique essentiellement aux manies chroniques et aux patients souffrant de dépressions délirantes chroniques.*

Patients et méthodologie: *L'étude consistait en une analyse rétrospective d'histoires cliniques de la maladie. L'analyse a porté sur le cours du traitement de 51 patients présentant des troubles bipolaires (DSM-IV), traités par la clozapine pendant*

plus de six mois dans la «Refractory Bipolar Disorders Clinic» de l'Université de Séoul. Les taux d'hospitalisations relevés avant et après l'administration de la clozapine ont été comparés. En outre, l'analyse visait à évaluer la stabilité des résultats positifs obtenus chez les patients bipolaires traités pendant plus de trois ans par la clozapine en traitement adjuvant.

Résultats: *Pour 90,2% des patients, une diminution des jours de traitement (par an) en stationnaire a été observée après un traitement adjuvant par la clozapine. Une réduction significative du nombre total d'hospitalisations, ainsi que de leur durée en rapport avec des épisodes maniaco-dépressifs et hypomaniaques, a été enregistrée. Le bénéfice de la clozapine en tant que traitement adjuvant a en outre été démontré après plusieurs années de traitement. La dose moyenne de clozapine était de 201,6 mg/j. Tous les patients ont également reçu un à trois stabilisateurs de l'humeur (lithium, carbamazépine et acide valproïque).*

Conclusion des auteurs: *La clozapine administrée en tant que traitement adjuvant s'est révélée efficace chez les patients atteints de troubles bipolaires, réfractaires aux autres schémas thérapeutiques conventionnels.*

Commentaire: *Cette étude confirme une fois de plus l'efficacité de la clozapine dans le traitement de différentes maladies psychiques. Bien que cette étude soit une analyse post hoc, on ne peut remettre en cause sa pertinence chez cette population de patients hautement négative (non répondants aux traitements conventionnels).*

Ces résultats illustrent aussi bien l'impression clinique que les résultats des études plus ou moins contrôlées. La clozapine semble montrer son efficacité chez les patients maniaques, de même que chez un sous-groupe de patients dépressifs, aussi bien dans la phase aiguë du traitement que dans la prophylaxie des récives. La prescription de clozapine est justifiée chez les patients souffrant de manies résistant aux traitements ou de dépressions associées aux troubles bipolaires. Des études prospectives sont nécessaires pour corroborer les résultats de cette analyse rétrospective. ■

The Effect of Dermatologic Precautions on the Incidence of Rash With Addition of Lamotrigine in the Treatment of Bipolar I Disorder: A Randomized Trial

Ketter T, et al.: J Clin Psychiatry 2006; 67(3): 400–406

Fragestellung: Wie wirken spezifische Empfehlungen beim Versuch, die Risiken von Hautallergien ab der Initiierung und der ersten Monate der Lamotriginbehandlung zu senken?

Hintergrund: Lamotrigin ist ein Antiepileptikum, das auch als «Mood Stabilizer» im Einsatz ist und von Swissmedic die Indikation für die Vorbeugung von Rückfällen bei bipolaren Störungen erhalten hat. Lamotrigin wird bei etwa 9% der behandelten Patienten von Hautallergien begleitet, vor allem während der ersten acht Wochen der Behandlung. Mit einer Inzidenz von 0,3% wurde auch von schweren Allergien berichtet, die in ein Stevens-Johnson-Syndrom münden.

Patienten und Methodik: Es handelt sich um eine multizentrische Studie mit Patienten über 13 Jahren, bei denen eine Bipolar-I-Störung diagnostiziert wurde. Sie erhielten randomisiert Lamotrigin, entweder unter Berücksichtigung der üblichen Empfehlungen oder mit dermatologischen Zusatzbestimmungen, wie etwa Vermeiden längerer Sonnenbäder oder Umstellung auf eine andere Ernährung während der gesamten Dauer der Studie. Bei allen Patienten wurde Lamotrigin zwölf Wochen lang der laufenden Behandlung beigelegt, um nach und nach die Dosis von 200 mg/Tag in sechs Wochen (Abweichung zwischen 100 und 400 mg/Tag während der Studie) zu erreichen. Beurteilt wurde sowohl das Auftreten

einer Hautallergie als auch die klinische Antwort auf Lamotrigin.

Ergebnisse: 1175 Patienten haben Lamotrigin erhalten, davon haben 867 die Studie beendet. Während der Dauer der Studie kam es zu keiner schweren Hautallergie, und 5,3% der Patienten (62) mussten die Behandlung infolge einer allergischen Reaktion abbrechen. Die Häufigkeit einer Hautallergie war in der Gruppe der Patienten mit üblichen Empfehlungen (8,8%) ähnlich wie bei derjenigen mit zusätzlichen Vorsichtsmassnahmen (8,6%). Nach fünf und zwölf Wochen Behandlung hatte Lamotrigin sich auf 57 bzw. 58% der Patienten therapeutisch günstig ausgewirkt.

Schlussfolgerungen der Autoren: Sowohl die üblichen Empfehlungen als auch die zusätzlichen Vorsichtsmassnahmen waren von schwachem Auftreten von Hautallergie, ohne schwere Allergie, begleitet. Ausserdem wies etwa die Hälfte der Patienten eine klinisch günstige Entwicklung auf.

Kommentar: Diese Ergebnisse bestätigen, dass das aus den ersten Studien über Lamotrigin hervorgehende Auftreten von Hautallergien bei Epilepsiepatienten und mit schnellerer Titration der Dosierungen zu hoch war. Wenn die üblichen Vorsichtsmassnahmen wie die progressive Titration respektiert werden, liegt das Auftreten von Hautallergien unter 10%, was unserer klinischen Erfahrung entspricht. Erklärt man den Patienten das Risiko dieser potenziellen Nebenwirkung und das zu beachtende Verhalten im Falle eines Hautausschlags, kann Lamotrigin mit einem guten Sicherheitsprofil verschrieben werden.

Question: *Quel est l'impact de recommandations spécifiques pour essayer de diminuer le risque d'allergie cutanée lors de l'initiation et les premiers mois d'un traitement avec la lamotrigine?*

Historique: *La lamotrigine est un antiépileptique également utilisé comme stabilisateur de l'humeur, ayant reçu l'indication officielle de Swissmedic pour la prévention des rechutes lors de trouble bipolaire. La lamotrigine s'accompagne d'une allergie cutanée chez environ 9% des patients traités, surtout lors des*

huit premières semaines de traitement. Des allergies sévères aboutissant à un syndrome de Stevens-Johnson ont également été rapportées, avec une incidence d'environ 0,3%.

Patients et méthodologie: *Il s'agit d'une étude multicentrique incluant des patients âgés de plus de 13 ans, avec un diagnostic de trouble bipolaire type I, randomisé pour recevoir la lamotrigine en tenant compte des recommandations habituelles, ou des recommandations «dermatologiques» supplémentaires tels que éviter l'exposition prolongée au soleil ou changer de régime alimentaire pendant la durée de l'étude. Pour tous les patients, la lamotrigine était ajoutée pendant douze semaines au traitement en cours, pour atteindre progressivement la posologie de 200 mg/j en six semaines (variation entre 100 et 400 mg/j dans l'étude). La survenue d'une allergie cutanée, mais aussi la réponse clinique à la lamotrigine ont été évalué.*

Résultats: *1175 patients ont reçu la lamotrigine dont 867 ont terminé l'étude. Il n'y a pas eu d'allergie cutanée sévère pendant la durée de l'étude et 5,3% des patients (62) ont dû arrêter le traitement suite à une réaction allergique. L'incidence d'allergie cutanée était similaire pour le groupe de patients avec recommandations usuelles (8,8%) et pour celui avec les précautions supplémentaires (8,6%).*

Après cinq et douze semaines de traitement, 57 et respectivement 58% des patients ont rapporté un bénéfice thérapeutique de la lamotrigine.

Conclusions des auteurs: *Les recommandations habituelles aussi bien que les précautions supplémentaires ont été accompagnées d'une faible incidence d'allergie cutanée, sans allergie sévère. De plus, environ la moitié des patients a rapporté une évolution favorable au plan clinique.*

Commentaire: *Ces résultats confirment la notion que l'incidence d'allergie cutanée rapportée avec les premières études sur la lamotrigine chez des patients souffrant d'épilepsie et avec une titration plus rapide des doses était trop élevée. Lorsque les précautions usuelles tel que la titration progressive sont respectées, l'incidence d'allergie cutanée est inférieure à 10%, ce qui correspond à notre expérience clinique. En expliquant aux patients le risque de cet effet secondaire potentiel et l'attitude à observer en cas de rash cutané, la lamotrigine peut être prescrite avec une bonne sécurité d'emploi.* ■

Impairment of Endothelial Function in Unipolar and Bipolar Depression

Rybakowski JK, et al.: Biol Psychiatry 2006; 60: 889–891

Fragestellung: Ist eine abnormale Endothelfunktion ein Marker für unipolare oder bipolare depressive Störungen?

Hintergrund: Frühere Studien aus der kardiologischen Literatur haben bereits auf einen Zusammenhang zwischen abnormaler Endothelfunktion und Depression hingewiesen. Prospektive und kontrollierte Studien, die dieser Fragestellung

nachgehen, fehlen jedoch in der psychiatrischen Literatur. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals prospektiv geprüft, ob eine Veränderung der Endothelfunktion bei Patienten mit unipolaren oder bipolaren depressiven Störungen vorliegt und inwiefern die eingeleitete Medikation mit Antidepressiva diese beeinflussen kann.

Patienten und Methodik: 31 Patienten mit unipolarer depressiver Störung (11 Patienten: 5 Ersterkrankte, 6 Rezidive) oder einer Depression im Rahmen einer bipolaren Störung (20 Patienten) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Kontrollgruppe bestand aus 18 gesunden alters- und geschlechtsparallelierten Kontrollpersonen. In beiden Gruppen wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren (koronare Herzkrankheit, Diabetes und Bluthochdruck) ausgeschlossen. In der akuten Krankheitsphase (HDRS 26±6; BDI 36±11) waren die Patienten zum ersten Untersuchungszeitpunkt für mindestens sieben Tage ohne antidepressive Medikation. Der zweite Untersuchungszeitpunkt erfolgte nach erfolgreicher Therapie (HDRS 4±2, BDI 11±8) mit unterschiedlichen Antidepressiva. Als hämodynamische Parameter wurden der periphere sowie arterielle systolische und diastolische Blutdruck und die Endothelfunktion erfasst. Die Messung der arteriellen Steifigkeit erfolgte mittels Pulswellenanalyse an der Arteria radialis. Dabei wurden die Augmentation, d.h. die Druckdifferenz zwischen dem ersten und zweiten systolischen Gipfel, sowie der Augmentationsindex (AIx: Augmentation/Pulsdruck) bestimmt. Neben dem Basalwert wurde die Pulswellenform nach 5, 10 und 15 min nach Albuterolinhalation ermittelt (Albuterol-induzierte Veränderung des AIx). Die Einnahme von Alkohol und Coffein sowie Rauchen war 24 h lang vor dem Untersuchungstermin verboten.

Ergebnisse: Nach der Verabreichung von Albuterol (Salbutamol, β_2 -Sympathomimetikum) sank der AIx in allen Gruppen. Die Reaktion war jedoch in der Gruppe der depressiven Patienten signifikant abgeschwächt im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Auch in der Remission nach erfolgreicher Antidepressivatherapie blieb die Antwort unverändert. Es wurden keine Korrelationen zwischen Endothelfunktion und Schweregrad der Depression bzw. Erkrankungsdauer oder Ersterkrankungsalter gefunden.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen eine eingeschränkte Endothelfunktion bei depressiven Patienten – interessanterweise sowohl bei Patienten mit einer depressiven Störung als auch bei Patienten mit einer depressiven Episode im Rahmen von bipolaren Störungen. Dieser Befund deckt sich mit epidemiologischen Studiendaten. Die Persistenz der endothelialen Dysfunktion während der Remission deutet auf eine unabhängige Markerfunktion hin.

Kommentar: Aufgrund der relativ niedrigen Patientenzahl ist die vorliegende Studie als Pilotstudie anzusehen. Sie beschäftigt sich mit der äusserst spannenden Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen abnormaler Endothelfunktion und Depression gibt. Die Arbeit liefert auch einen ersten Hinweis, dass eine Verschlechterung der Endothelfunktion sowohl vor als auch nach Behandlung mit Antidepressiva in depressiven Patienten detektiert werden kann.

Die Arbeit weist jedoch auch deutliche Schwächen auf, so dass die Ergebnisse letztendlich sehr vorsichtig interpretiert werden sollten. Eine sorgfältige Betrachtung der Subgruppenanalyse zeigt, dass der Vergleich der Endothelfunktion zwischen Kontrollpersonen und Patienten mit einer unipolaren depressiven Störung einen signifikanten Unterschied aufweist – die Signifikanz jedoch im Vergleich zwischen Kontrollpersonen und Patienten mit einer bipolaren Depression knapp

verfehlt wird ($p=0,086$). Weiterhin existiert ein grosser Überlappungsbereich in der gemessenen Endothelfunktion zwischen Kontrollen und Patienten, was auf eine eher geringe Spezifität des postulierten Markers hindeutet. Da in der Abbildung kein Scatter plot verwendet wurde, lässt sich nicht beurteilen, wie viele der Patienten tatsächlich über dem Cut-off-Wert von -1 liegen. Die Autoren geben auch keine Auskunft darüber, inwiefern die intraindividuellen AIx-Werte zu den beiden Untersuchungspunkten voneinander abweichen. Zur abschliessenden Beurteilung der Eignung der Endothelfunktion als Marker depressiver Störungen müssen die Befunde an einem grösseren Patientenkollektiv verifiziert werden.

Question: *Une fonction endothéliale anormale est-elle un signe de troubles dépressifs unipolaires ou bipolaires?*

Historique: *De précédentes études mentionnées dans la littérature cardiologique ont déjà signalé une relation entre une fonction endothéliale anormale et la dépression. Des études prospectives et contrôlées consacrées à cette question font toutefois défaut dans la littérature psychiatrique. Dans l'ouvrage présent, il a été contrôlé pour la première fois de manière prospective s'il existe une modification de la fonction endothéliale chez les patients atteints de troubles dépressifs unipolaires ou bipolaires et dans quelle mesure la médication initiée avec des antidépresseurs peut les influencer.*

Patients et méthodologie: *31 patients atteints de troubles dépressifs unipolaires (11 patients: 5 malades pour la première fois, 6 récidives) ou de dépression dans le cadre d'un trouble bipolaire (20 patients) ont été inclus dans l'étude. Le groupe de contrôle était composé de 18 personnes saines et de même âge et sexe. Des facteurs de risque cardiovasculaires (maladie coronaires, diabète et hypertension) ont été exclus dans les deux groupes. Au cours de la phase de maladie aiguë (HDRS 26±6; BDI 36±11), au premier examen, les patients étaient sans médication antidépressive pendant au moins sept jours. Le deuxième examen a eu lieu à la fin de la thérapie (HDRS 4±2, BDI 11±8) avec différents antidépresseurs. La pression périphérique et artérielle systolique et diastolique ainsi que la fonction endothéliale ont été saisies comme paramètres hémodynamiques. La mesure de la raideur artérielle a été effectuée à l'aide d'une analyse de l'onde pulsative sur l'artère radiale. L'augmentation, c'est-à-dire la différence de pression entre le premier et le deuxième souffles systoliques de pointe, ainsi que l'indice d'augmentation (AIx: augmentation/tension différentielle) ont été déterminés. Hormis la valeur basale, la forme des ondes pulsatives a également été déterminée 5, 10 et 15 min après l'inhalation d'Albuterol (modification de l'AIx induite par l'Albuterol). La consommation d'alcool et de caféine ainsi que le tabac étaient interdits pendant 24 h avant l'examen.*

Résultats: *Après l'administration d'Albuterol (Salbutamol, β_2 -sympathomimétique), l'AIx a baissé dans tous les groupes. La réaction fut cependant nettement affaiblie dans le groupe des patients dépressifs par comparaison aux personnes de contrôle. La réponse est restée inchangée également en période de rémission après la thérapie antidépressive menée avec succès. Aucune corrélation entre la fonction endothéliale et le degré de gravité*

de la dépression ou la durée de la maladie ou encore l'âge lors de la première maladie n'a été trouvée.

Conclusions des auteurs: Les résultats des examens révèlent une fonction endothéliale restreinte chez les patients dépressifs – curieusement tant chez les patients atteints d'un trouble dépressif que chez les patients à épisode dépressif dans le cadre de troubles bipolaires. Ce résultat correspond aux données d'études épidémiologiques. La persistance du dysfonctionnement endothélial pendant la rémission signale une fonction de signe indépendante.

Commentaire: Compte tenu du nombre relativement faible de patients, cette étude peut être considérée comme une étude pilote. Elle traite la question extrêmement intéressante de savoir s'il existe une relation entre la fonction endothéliale anormale et la dépression. Le travail fournit aussi une première approche comme quoi une aggravation de la fonction endothéliale peut être décelée chez les patients dépressifs tant avant qu'après un traitement aux antidépresseurs.

L'ouvrage présente toutefois aussi de nets points faibles, si bien que, en définitive, les résultats doivent être interprétés avec prudence. Un contrôle scrupuleux de l'analyse du sous-groupe révèle que la comparaison de la fonction endothéliale présente une nette différence entre les personnes de contrôle et les patients atteints de troubles dépressifs unipolaires – cette nette différence n'étant pas réellement prouvée en comparaison entre les personnes de contrôle et les patients atteints d'une dépression bipolaire ($p=0,086$). Il existe d'autre part une large plage de recouvrement au niveau de la fonction endothéliale mesurée entre les personnes de contrôle et les patients, ce qui signale une spécificité plutôt faible du signe. Etant donné qu'un Scatter plot n'a pas été utilisé dans l'illustration, il n'est pas possible de déterminer le nombre de patients qui sont effectivement au dessus de la valeur Cut-off -1 . Les auteurs ne révèlent également pas dans quelle mesure les valeurs Alx intra-individuelles divergent des deux autres points d'analyse. Les résultats doivent être vérifiés sur un plus grand groupe de patients pour apprécier l'aptitude de la fonction endothéliale comme signe de troubles dépressifs. ■

Randomized, Placebo-Controlled Trial of Olanzapine as Maintenance Therapy in Patients With Bipolar I Disorder Responding to Acute Treatment With Olanzapine

Tohen M, et al.: Am J Psychiatry 2006; 163: 247–256

Fragestellung: Wie effizient und sicher ist die Monotherapie mit Olanzapin in der Rückfallprävention bei unter manischen oder gemischten Episoden von Bipolar-I-Störung leidenden Patienten?

Patienten und Methodik: Es handelt sich um eine Zwei-Phasen-Studie. Die erste Phase war eine sechs bis zwölf Wochen dauernde Open-Label-Akutbehandlung mit 5–20 mg Olanzapin/Tag bei unter manischen oder gemischten Episoden von Bipolar-I-Störung leidenden Patienten. Patienten, die eine Besserung erzielten, z.B. eine Gesamtzahl von ≤ 12 auf der Young Mania Rating-Skala (YMR) und eine Gesamtzahl von ≤ 8 auf der Hamilton-Skala (HAMD, 21-Items) nach der Anfangsbehandlungszeit aufwiesen, wurden beliebig in eine weitere Behandlungsphase aufgenommen. Diese war als zweiteilige, doppelblind und placebokontrollierte Erhaltungsstudie von 48 Wochen Dauer geplant. Während dieser Periode wurde Olanzapin als Monotherapie in flexiblen Dosen von 5–20 mg/Tag verabreicht. Die einzige genehmigte Begleitmedikation während der Erhaltungsperiode waren Anticholinergika und gelegentlich Benzodiazepine.

Die wichtigste Effizienzmessung in der Studie war die Zeit bis zum symptomatischen Rückfall irgendeiner Stimmungsepisode. Das Kriterium für den Rückfall war das Ansteigen der YMR- und HAMD-Scores auf ≥ 15 oder die Spitäleinweisung des Patienten gemäss der klinischen Symptomatik und der Beurteilung der Untersuchenden. Die zweite Effizienzmessung war die Rückfallquote. Unabhängig von den Effizienzmessungen wurden unerwünschte Nebenwirkungen und extrapy-

ramidale Symptome bei jeder Visite aufgezeichnet. Die Labortests wurden in monatlichen Abständen durchgeführt.

Die vorher definierten Testparameter waren alle bilateral ($\alpha=0,05$ zur statistischen Sicherung). Für die Analyse der Zeit bis zum Rückfall wurde die Technik der Kaplan-Meier-Survival-Analyse angewandt. Die wichtigsten Analysen wurden auf der Intent-to-Treat-Basis durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt 731 Patienten wurden in der ersten Phase der Open-Label-Akutbehandlung mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 11,8 mg Olanzapin behandelt. Ungefähr die Hälfte (49,4%) erreichte während dieser Behandlungsphase eine Heilung und wurde in die zweite, doppelblinde Erhaltungsphase aufgenommen (N Olanzapin=225, N Placebo=136, Tab. 1). Von diesen 361 Patienten blieben 21,3% (48) der Olanzapin- und 6,6% (9) der Placebopatienten in Remission und vollendeten 48 Behandlungswochen.

Die aus unterschiedlichen Gründen resultierende Abbruchrate betrug in der Olanzapin-Gruppe 32% und in der Placebo-Gruppe 13,2%. Der Unterschied zwischen den Gruppen erklärt sich dadurch, dass ein bedeutend höherer Anteil an Olanzapin- als an Placebo-Patienten (0%) die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrach (10%, $p<0,001$).

Betrachtet man die Rückfallquoten, so war die durchschnittliche geschätzte Time-to-Relapse jeder Stimmungsepisode beträchtlich und bedeutend länger (174 Tage, $p<0,001$) in der Olanzapin- als in der Placebo-Gruppe (22 Tage), und diese Ergebnisse wurden bei einer zweiten, post-hoc-stratifizierten Cox-Regressionsanalyse bestätigt. Ferner betrug die für Pati-

enten berechnete Wahrscheinlichkeit, bei Olanzapin-Einnahme mindestens ein Jahr lang frei von manischen Episoden zu bleiben, 83% ($p < 0,001$).

Für einen Depressionsrückfall betrug das geschätzte 25. Perzentil-Time to Relapse 49 Tage für die Olanzapin- und 18 Tage für die Placebo-Gruppe ($p < 0,001$), mit 93-prozentiger Wahrscheinlichkeit, unter Olanzapin ein Jahr rückfallfrei zu bleiben, und 80-prozentiger Wahrscheinlichkeit unter Placebo ($p < 0,007$). Schliesslich war der Rückfallratenunterschied in den beiden Gruppen bedeutend. Einen symptomatischen Rückfall jeglicher Stimmungsepisode erlebten in der Olanzapin-Gruppe weniger als die Hälfte (46,7%) und in der Placebo-Gruppe 80% der Patienten. Die berechnete Chancenrate beträgt 4,6 (95% Konfidenzintervall: 2,81–7,58), d.h., dass die Behandlung von drei Patienten mit Olanzapin einen Rückfall, der unter Placebo aufgetreten wäre, verhindern würde.

Die durchschnittliche Tagesdosis von Olanzapin während der Erhaltungsphase war ein wenig, aber nicht bedeutend höher (12,5 mg) als in der ersten Akutbehandlungsphase (11,8 mg). Ferner wurde einem Drittel der Olanzapin-Patienten und zu etwa 10% mehr (36%) Placebo-Patienten während der Erhaltungsphase Benzodiazepine verabreicht. Anticholinergika wurden 4,4% der Patienten in jeder Gruppe verschrieben.

Bezüglich unerwünschter Ereignisse in der Olanzapin-Gruppe waren die am häufigsten berichteten und ernstesten Gewichtszunahme, Prolaktinspiegel-Abweichungen, Erhöhung des Nüchtern-glucose- und Cholesterolspiegels. Gewichtserhöhung trat bei 29% der Olanzapin-Patienten (durchschnittliche Gewichtszunahme 3 kg) in der Akutbehandlungsphase auf. In der doppelblinden Erhaltungsphase nahmen Olanzapin-Patienten zusätzlich 1 kg zu, wogegen Placebo-Patienten im Durchschnitt 2 kg abnahmen. Annähernd 18% der Olanzapin-Patienten erlebten ab der Randomisierung eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$.

Ein erhöhter Prolaktinspiegel ($\geq 1,05$ nmol/l bei Frauen, 0,81 nmol/l bei Männern) wurde in der akuten Phase bei 25% der Olanzapin-Patienten festgestellt. Ein erhöhter Nüchtern-glucose- und Cholesterolspiegel wurde bei 1,6 und 4,9% der Patienten festgestellt. Die EPS-Inzidenz war niedrig (4,6%). ECG-Abnormalitäten in Bazett-korrigierten QT-Intervallen wurden bei 4,5% der Olanzapin- und bei 0,9% der Placebo-Patienten identifiziert.

Kommentar: Dies ist die erste veröffentlichte Studie, die die Wirkung der Olanzapin-Monotherapie zur Rückfallprävention bei Patienten mit Bipolar-I-Störung testet und die allererste Studie, die Rückfallschätzungen innerhalb eines Jahres (20%) bei Patienten mit gemischten Stimmungsepisoden liefert. Die Resultate beweisen beträchtliche (fast achtfache) und statistisch hoch bedeutsame Unterschiede zwischen der Olanzapin- und der Placebo-Behandlung sowohl bezüglich der Time-to-Relapse als auch der Rückfallquote von symptomatischen Stimmungsepisoden bei diesen Patienten. Basierend auf den Unterschieden bei den Hazard Ratios deuten die Ergebnisse jedoch auf eine um einiges bessere Effizienz von Olanzapin bei der Vorbeugung von manischen und gemischten als bei depressiven Episoden hin.

Aus methodologischer Sicht erfüllt die Studie das Kriterium einer wissenschaftlich aussagekräftigen Untersuchung: a) Beliebige Zuteilung der Patienten in die Behandlungsgruppe, b) Doppelblindheit, c) Parallelgruppengestaltung, d) Placebo-Kontrolle f) von vornherein definierte Effizienzkriterien und

Statistiken. In dieser Hinsicht können die Resultate der Studie als «bestätigend» angesehen werden. Trotzdem müssen einige Begrenzungen der Studie in Betracht gezogen werden: Zunächst waren die zur doppelblinden Erhaltungsphase eingeteilten Patienten diejenigen, die gut auf die akute Olanzapintherapie angesprochen hatten, also eine «bereicherte» und homogene Population. Dies schränkt die Generalisierung der Ergebnisse gegenüber anderen Populationen von Bipolar-I-Patienten ein. Die zweite Begrenzung bezieht sich auf die Tatsache, dass in dieser Studie die Behandlung mit Olanzapin kontinuierlich war – es gab keine Ausschleichphase, so dass mögliche frühe Rückfälle nicht hätten identifiziert werden können. Schliesslich hat nur ein geringer Prozentsatz der Patienten die gesamte doppelblinde Studie zu Ende geführt (meist wegen der Nebenwirkungen), obwohl die Zeit, während der sie in der Studie verblieben, bedeutend länger war als unter Placebo.

Abschliessend deuten die Ergebnisse dieser Studie auf eine langfristige heilsame Wirkung hin, wobei die Erhaltungstherapie mit Olanzapin bei Patienten mit Bipolar-I-Störung auf die Akutbehandlung mit Olanzapin reagiert. Es sind weitere Studien erforderlich, um zu sehen, ob nicht auf Olanzapin reagierende Patienten auch von der Erhaltungstherapie mit diesem Medikament profitieren können. Die Risiken der Gewichtszunahme und der Prolaktinerhöhung, von denen immerhin etwa 20–25% der Patienten betroffen sind und welche am meisten stören, sollte jedoch nicht vernachlässigt werden, wenn eine solche Erhaltungsbehandlung in Betracht gezogen wird.

Question: *Quelle est l'efficacité et la sécurité de l'olanzapine administrée en monothérapie dans la prévention des récurrences chez les patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes associés à un trouble bipolaire de type I?*

Patients et méthodologie: *L'étude comportait deux phases. La première phase consistait en un traitement aigu ouvert par l'olanzapine à raison de 5–20 mg/jour, administré pendant six à douze semaines, chez les patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires I. Les patients ayant atteint une rémission (p. ex. avec un score total ≤ 12 sur l'échelle YMRS [échelle d'évaluation de la manie de Young] et un score total de ≤ 8 sur l'échelle HAMD-21 items après un traitement initial) étaient inclus par randomisation dans une deuxième phase du traitement. Cette phase était en fait une étude de maintien en double aveugle, contrôlée vs. placebo, avec deux bras, menée sur 48 semaines. Pendant cette période, l'olanzapine était administrée en monothérapie à des doses oscillant entre 5 et 20 mg/jour. La seule co-médication autorisée pendant la phase de maintien du traitement comportait des anticholinergiques et, occasionnellement, des benzodiazépines.*

Le critère principal d'efficacité était le délai de survenue d'une récurrence symptomatique de tout épisode thymique. Le critère d'évaluation de la récurrence était l'augmentation des scores YMRS et HAMD ≥ 15 ou une hospitalisation du patient en fonction de la symptomatologie clinique et de l'avis des investigateurs. Le critère d'efficacité secondaire était le taux de récurrences.

Indépendamment des mesures d'efficacité, les effets indésirables et les symptômes extrapyramidaux étaient également

enregistrés lors de chaque visite. Des tests de laboratoire étaient effectués à intervalles mensuels.

Les tests statistiques définis a priori étaient tous bilatéraux ($\alpha=0,05$ pour une valeur statistique). Pour évaluer le délai de survenue d'une récurrence, la méthode d'analyse de survie selon Kaplan-Meier était appliquée. Les principales analyses étaient réalisées en intention de traiter (intent-to-treat).

Résultats: Au total, 731 patients étaient traités par l'olanzapine au cours d'une première phase aiguë, ouverte, et recevaient une dose moyenne journalière de 11,8 mg. Près de la moitié de ces patients (49,4%) a atteint une rémission au cours de cette phase de traitement et a été incluse dans la seconde phase du traitement, laquelle consistait en une phase de maintien en double aveugle (N olanzapine =225, N placebo =136, **tab. 1**). Parmi les 361 patients, 21,3% (soit 48) des patients sous olanzapine et 6,6% (9) des patients sous placebo se sont maintenus en rémission et ont suivi 48 semaines de traitement. Le taux d'abandons (toutes causes confondues) dans le groupe olanzapine s'élevait à 32% vs. 13,2% dans le groupe placebo. La différence entre les groupes s'explique principalement par le fait que le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement à cause des effets indésirables (10%, $p<0,001$) était significativement plus important dans le groupe olanzapine que dans le groupe placebo (0%). Concernant le taux de récurrences, le délai moyen de survenue d'une récurrence d'un épisode thymique était considérablement et significativement plus long dans le groupe olanzapine (174 jours, $p<0,001$) comparativement au groupe placebo (22 jours); ces résultats ont été confirmés par une analyse de régression de Cox stratifiée post hoc. En outre, la probabilité de ne pas présenter d'épisode maniaque pendant au moins un an après un traitement par l'olanzapine était de 83% ($p<0,001$).

Concernant le taux de récurrences de dépressions, le délai de survenue d'une récurrence au 25e percentile était de 49 jours dans

le groupe olanzapine vs. 18 jours dans le groupe placebo ($p<0,001$), avec une probabilité de 93% de rester sans récurrence pendant un an chez les patients traités par l'olanzapine vs. 80% chez les patients ayant reçu un placebo ($p<0,007$). Enfin, une différence significative entre les deux groupes a été rapportée concernant les taux de récurrences. Dans le groupe olanzapine, moins de la moitié des patients (46,7%) ont présenté une récurrence symptomatique d'un épisode thymique vs. 80% des patients dans le groupe placebo. L'OR était de 4,6 (intervalles de confiance à 95%: 2,81–7,58), suggérant que le traitement de trois patients par l'olanzapine préviendrait une récurrence probable sous placebo.

La dose moyenne journalière d'olanzapine pendant la phase de maintien était légèrement (mais pas significativement) plus élevée (12,5 mg) que dans la première phase de traitement aiguë (11,8 mg). En outre, pendant la phase de maintien, des benzodiazépines étaient administrées à environ un tiers des patients sous olanzapine (26,7%) et à environ 10% de plus (36%) des patients sous placebo. Des anticholinergiques étaient prescrits à 4,4% des patients de chaque groupe.

Dans le groupe olanzapine, parmi les effets indésirables fréquemment rapportés, on notait une prise de poids, des écarts de concentrations de prolactine, une augmentation de la glycémie à jeun et des taux de cholestérol. Une prise de poids a été signalée chez 29% des patients sous olanzapine (prise de poids moyenne: 3 kg) pendant la phase aiguë du traitement. Pendant la phase de maintien en double aveugle, les patients sous olanzapine ont pris 1 kg supplémentaire, tandis que les patients sous placebo ont en moyenne perdu 2 kg. Une prise de poids $\geq 7\%$ a été observée chez 18% des patients sous olanzapine par rapport à la randomisation.

Des concentrations de prolactine élevées ($\geq 1,5$ nmol/l chez les femmes, 0,81 nmol/l chez les hommes) ont été observées chez 25% des patients sous olanzapine pendant la phase aiguë du traitement. Des taux de glucose à jeun et de cholestérol élevés

Tab. 1 Demografische Charakteristika der Studienpopulation / Caractéristiques de la population			
Charakteristika	Akutbehandlungsphase Olanzapin (n=731)	Doppelblinde Behandlungsphase Olanzapin (n=225)	Doppelblinde Behandlungsphase Placebo (n=136)
Caractéristiques	Olanzapine en phase de traitement aiguë (n=731)	Olanzapine en phase de traitement en double aveugle (n=225)	Placebo en phase de traitement en double aveugle
Alter, Jahre durchschnittlich \pm SD Age, en années (moyenne \pm écart-type)	39,2 \pm 11,9	41,1 \pm 12,1	39,8 \pm 11,5
Geschlecht: Frauen (%) Genre: Femmes (%)	57,7	61,3	61,0
Diagnose (%) / Diagnostic (%)			
Gemischte Indexepisode Episodes mixtes (MIE)	41,6	33,8	33,1
Psychotische Merkmale (MIE) Symptômes psychotiques (MIE)	21,5	16,9	20,6
Rapid-Cycling-Verlauf Évolution à cycles rapides	51,7	52,9	44,1
YMR-Score (Ausgangssymptom) Durchschnittlich \pm SD Score YMRS (à la ligne de base) Moyenne \pm écart-type	25,1 \pm 6,1	4,3 \pm 3,5	4,0 \pm 3,8
HAMD-Score Durchschnittlich \pm SD Score HAMD cart-type	14,2 \pm 8,9	3,6 \pm 2,6	3,8 \pm 2,8

ont été rapportés chez 1,6 et 4,9% des patients respectivement. L'incidence des symptômes extrapyramidaux était peu élevée (4,6%).

Les anomalies des intervalles QT sur l'électrocardiogramme (ECG), corrigées à l'aide de la formule de Bazett, ont été identifiées chez 4,5% des patients traités par olanzapine et 0,9% des patients traités par placebo.

Commentaire: Il s'agit de la première étude publiée ayant pour but d'évaluer l'efficacité de l'olanzapine en monothérapie, dans la prévention des récurrences chez les patients souffrant de troubles bipolaires I. Il s'agit également de la première étude indiquant des prévisions de récurrences sur une année (20%) chez des patients ayant des épisodes de troubles de l'humeur mixtes. Les résultats montrent des différences considérables (résultats presque multipliés par huit) et hautement significatives sur le plan statistique entre le traitement par olanzapine et celui par placebo, non seulement en termes de délai de survenue d'une récurrence, mais aussi en termes de taux de récurrences d'épisodes de troubles de l'humeur symptomatiques. En termes de rapport de risques, ces résultats semblent toutefois suggérer que l'olanzapine serait plus efficace pour prévenir les épisodes maniaques et mixtes que pour prévenir les épisodes dépressifs.

D'un point de vue méthodologique, l'étude satisfait les critères d'une étude scientifique solide: a) randomisation des patients dans des groupes de traitement, b) double aveugle, c) méthodologie en groupes parallèles, d) contrôle par placebo et f) critères

d'efficacité et statistiques définis a priori. A ce titre, les résultats de l'étude peuvent être envisagés comme une «confirmation». Malgré ce, certaines limitations de l'étude sont à prendre en considération. En effet, les patients répartis dans la phase de maintien en double aveugle répondaient bien au traitement aigu par olanzapine, d'où une population «enrichie» et très homogène. Ceci limite l'extrapolation des résultats à d'autres populations de patients bipolaires I. La seconde limitation repose, quant à elle, sur le fait que dans cette étude, le traitement par olanzapine était continu (il n'y a eu aucune période de posologie dégressive), et il est possible que certaines récurrences précoces n'aient pas été identifiées. Enfin, seul un faible pourcentage de patients est resté inclus tout au long de la période d'étude en double aveugle (sorties d'études principalement liées à la survenue d'effets indésirables), même si les patients sous olanzapine sont restés inclus dans l'étude pendant une période significativement plus longue que les patients sous placebo.

En conclusion, les résultats de cette étude suggèrent un effet bénéfique de l'olanzapine dans le traitement de maintien à long terme des patients bipolaires I, ayant déjà répondu au traitement aigu par l'olanzapine. Des études complémentaires seront nécessaires pour voir si d'autres patients répondant à l'olanzapine peuvent également bénéficier de ce traitement de maintien. Les risques de prise de poids et d'élévation de la prolactinémie affectant environ 20–25% des patients sont les plus gênants et ne doivent pas être négligés dans le cadre d'un tel traitement de maintien. ■

Risk of Switch in Mood Polarity to Hypomania or Mania in Patients With Bipolar Depression During Acute and Continuation Trials of Venlafaxine, Sertraline, and Bupropion as Adjuncts to Mood Stabilizers

Leverich G, et al.: Am J Psychiatry 2006; 163: 232–239

Fragestellung: Ist die Switch-Rate in eine Hypomanie oder Manie bei Patienten mit einer bipolaren Depression erhöht, die zusätzlich zu einer stimmungsstabilisierenden Substanz akut und längerfristig mit Venlafaxin, Sertralin und Bupropion behandelt werden?

Hintergrund: Die Behandlung depressiver Syndrome mit Antidepressiva im Rahmen bipolarer affektiver Störungen ist grundsätzlich mit dem Risiko verbunden, ein hypomanes bzw. manisches Syndrom auszulösen. Um dieses Risiko einzudämmen, wird generell empfohlen, sowohl in der Akut- als auch in der Langzeitbehandlung Antidepressiva bei dieser Indikation lediglich in Kombination mit einer stimmungsstabilisierenden Substanz einzusetzen. Die wissenschaftliche Datenlage hinsichtlich des tatsächlichen Risikos, Stimmungsumschwünge auszulösen, ist heterogen. Vieles spricht dafür, dass dieses Risiko bei Kombinationsbehandlungen (Antidepressivum + Moodstabilizer) überschätzt wird. Eine schwere depressive Symptomatik im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung erfordert in aller Regel eine Behandlung mit Antidepressiva.

Patienten und Methodik: 159 Patienten mit einer Bipolar-I- oder Bipolar-II-Störung wurden zunächst in einer Akutphase über zehn Wochen behandelt. Die Patienten wurden randomisiert Bupropion, Sertralin oder Venlafaxin zusätzlich zu einer Therapie mit einem Moodstabilizer zugeordnet. 87 Patienten wurden bis zu einem Jahr weiter behandelt (24 mit Bupropion, 32 mit Sertralin und 31 mit Venlafaxin). Die durchschnittliche Maximaldosis lag in der Akutphase bei 286 mg für Bupropion, 192 mg für Sertralin und 195 mg für Venlafaxin. Diese Dosierungsgrößen wurden in der Erhaltungstherapie weitgehend beibehalten.

Ergebnisse: Der Umschlag in eine Hypomanie (länger als 7 Tage) bzw. in eine Manie entwickelte sich bei 11,4% bzw. 7,9% der Patienten während der akuten Behandlungsphase sowie bei 21,8% bzw. 14,9% der Patienten während der Erhaltungstherapie. Die Umschlagrate in eine Manie lag bei Patienten mit einer Bipolar-I-Störung (30,8%) höher als bei Patienten mit einer Bipolar-II-Störung (18,6%). Die antidepressive Wirksamkeit und die Switch-Raten unterschieden sich zwischen den

drei Antidepressiva weder in der Akut- noch in der Erhaltungstherapie signifikant.

Das Risiko für einen Stimmungsumschlag war bei Venlafaxin erhöht, wenn man das Verhältnis von «threshold switches to subthreshold hypomanias» berücksichtigte («subthreshold hypomania»: Dauer mindestens 1 Tag, aber weniger als 7 Tage; «threshold switches»: Dauer mindestens 7 Tage).

Schlussfolgerungen der Autoren: Eine zusätzliche Behandlung mit Antidepressiva bei Patienten mit bipolarer Depression war mit einem erhöhten Switch-Risiko in eine Hypomanie bzw. Manie sowohl in der akuten als auch in der Langzeitbehandlung verbunden. Venlafaxin zeigte dabei das höchste relative Risiko für den Stimmungsumschlag, Bupropion das geringste Risiko.

Kommentar: Die Autoren beschrieben ein Kontinuum von hypomanischen bzw. manischen Symptomen. Berücksichtigt man lediglich die Umschlagraten in eine Manie, dann lag diese bei 7,9% in der Akutphase der Therapie und bei 14,9% in der Erhaltungstherapie. Diese Größenordnung wurde auch in anderen Studien gefunden. Das Rückfallrisiko lag unter Behandlung mit Venlafaxin höher. Dies dürfte vermutlich auf die zusätzliche noradrenerge Wirkkomponente dieser Substanz zurückzuführen sein. Auch wenn die Befundlage in dieser Studie relativ eindeutig ist, sollte dies nicht zu voreiligen Schlüssen verleiten. Depressive Episoden sind für Patienten in der Regel wesentlich belastender als hypomane Zustände, letztere werden von den meisten Patienten eher als angenehm erlebt.

In der vorliegenden Studie erhielten die Patienten im Durchschnitt 1,96 stimmungsstabilisierende Substanzen, dazu zählten neben Lithium Antikonvulsiva, Antipsychotika, Benzodiazepine und Schilddrüsenhormone. Bei ca. 25% der Studienteilnehmer lag in der Vergangenheit ein Rapid-Cycling-Phänomen vor. Diese Patienten haben naturgemäß ein sehr hohes Switch-Risiko. Die Studie war nicht placebokontrolliert, damit ist keine Aussage über den natürlichen Krankheitsverlauf bei dieser speziellen Studienpopulation möglich.

Zusammengefasst gilt nach wie vor die Regel, Patienten mit einer klinisch relevanten bipolaren Depression mit Antidepressiva in Kombination mit einer stimmungsstabilisierenden Substanz zu behandeln. Der Verzicht auf eine Antidepressivagabe mit Blick auf das potenzielle Switch-Risiko erscheint mir nicht gerechtfertigt, da Depressionen als besonders quälend und leidvoll erlebt werden. Zusätzlich liegt in den meisten Fällen ein deutliches Suizidrisiko vor. Allerdings sollten Patienten unter dieser Behandlung besonders gut im Hinblick auf ein potenzielles Switch-Risiko beobachtet und ggf. Dosisanpassungen vorgenommen werden.

Question: *Les patients souffrant d'une dépression bipolaire, recevant un stabilisateur de l'humeur combiné à un traitement aigu ou de longue durée par la venlafaxine, la sertraline et le bupropion ont-ils un risque plus élevé de présenter un «switch», une bascule de l'humeur de la dépression à l'hypomanie ou à la manie?*

Historique: *Les antidépresseurs utilisés en tant que traitement des syndromes dépressifs liés aux troubles bipolaires affectifs sont souvent associés à un risque de syndrome hypomaniaque*

ou maniaque. Pour pallier ce risque, il est généralement conseillé d'associer un antidépresseur de cette indication à un stabilisateur de l'humeur, non seulement au cours de la phase aiguë du traitement, mais aussi au cours du traitement de longue durée. Les données scientifiques concernant le risque effectif de virage de l'humeur sont hétérogènes. Tout laisse à penser que ce risque est surestimé en cas de traitements combinatoires (antidépresseur + stabilisateur de l'humeur). En cas de symptomatologie dépressive sévère liée à un trouble bipolaire affectif, il est recommandé d'utiliser un traitement à base d'antidépresseurs.

Patients et méthodologie: *159 patients présentant un trouble bipolaire de type I ou II ont été initialement traités au cours d'une phase aiguë de dix semaines. Ces patients ont ensuite été randomisés et ont reçu soit du bupropion, soit de la sertraline, soit de la venlafaxine, en combinaison avec un stabilisateur de l'humeur. 87 patients ont participé à une phase d'extension d'une année (dont 24 patients pour le bupropion, 32 pour la sertraline et 31 pour la venlafaxine). En phase aiguë, la dose moyenne maximale s'élevait à 286 mg pour le bupropion, 192 mg pour la sertraline et 195 mg pour la venlafaxine. Ces posologies ont en grande partie été conservées pendant la phase de maintien.*

Résultats: *Un virage hypomane (supérieur à 7 jours) ou maniaque est survenu chez 11,4% et 7,9% des patients en phase aiguë, et chez 21,8% et 14,9% des patients pendant la phase de maintien, respectivement. Le taux de virages maniaques était plus élevé chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire de type I (30,8%) que chez les patients présentant un trouble bipolaire de type II (18,6%). Aucune différence significative n'a été observée concernant l'action antidépressive et les taux de virages entre les trois agents antidépresseurs, ni en phase de traitement aiguë, ni en phase de maintien.*

Le risque de virages de l'humeur était plus élevé avec la venlafaxine, comme le témoigne le ratio «virages syndromiques/hypomanies subsyndromiques» (hypomanies subsyndromiques: durée minimum d'un jour et de maximum 7 jours; virages syndromiques: durée minimum 7 jours).

Conclusions des auteurs: *L'utilisation additionnelle d'un antidépresseur chez les patients présentant une dépression bipolaire était associée à un risque plus élevé de virages hypomaniaques ou maniaques, aussi bien en phase aiguë, qu'en phase de traitement de longue durée. La venlafaxine a montré le risque relatif de virages de l'humeur le plus élevé, contrairement au bupropion, qui, lui, a présenté le risque le plus faible.*

Commentaire: *Les auteurs ont décrit un éventail de symptômes hypomaniaques ou maniaques. Si l'on considère uniquement les taux de virages maniaques, les données révèlent un taux de 7,9% en phase aiguë et de 14,9% pendant la phase de maintien. D'autres études ont également confirmé ces résultats. Le taux de récurrences était plus élevé sous venlafaxine. Cela peut s'expliquer par l'hyperactivité noradrénergique de cette substance. Même si les résultats de cette étude sont sans équivoque, il convient de ne pas tirer de conclusions trop hâtives. Les épisodes dépressifs sont généralement considérablement plus invalidants que les états hypomanes, ces derniers étant mieux vécus par la plupart des patients.*

Dans cette étude, les patients ont reçu en moyenne 1,96 stabilisateurs de l'humeur, parmi lesquels on distingue en associa-

tion avec le lithium des anticonvulsivants, des antipsychotiques, des benzodiazépines et des thyroxines. Env. 25% des sujets volontaires ont présenté antérieurement des cycles rapides. Ces patients présentent naturellement un risque de virages de l'humeur très élevé. L'absence d'un groupe placebo interdit de pronostiquer l'évolution naturelle de la maladie chez cette population de patients.

En résumé, il est toujours d'actualité de traiter les patients souffrant d'une dépression bipolaire cliniquement prouvée par

des antidépresseurs, en combinaison avec un stabilisateur de l'humeur. Interrompre un traitement par antidépresseur à cause du risque de virage de l'humeur qu'il peut induire ne me semble pas justifié étant donné le caractère obsédant et douloureux des dépressions. En outre, il existe dans la majorité des cas un risque significatif de suicide. Les patients recevant ce traitement devront faire l'objet d'une étroite surveillance par rapport au risque de virage de l'humeur qu'ils présentent et leur posologie devra être ajustée. ■

Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)

Perlis RH, et al.: Am J Psychiatry 2006; 163: 217–224

Fragestellung: Welches sind die Risikofaktoren für ein Rezidiv bei bipolaren Patienten, die gemäss den derzeit gültigen Guidelines behandelt werden können?

Hintergrund: Mehr als 90% der Patienten mit bipolaren Störungen haben Rückfälle. Zwar haben mehrere randomisierte Doppelblindstudien Anhaltspunkte geliefert, dass durch Pharmakotherapie das Rückfallrisiko verkleinert werden kann, doch können die Ergebnisse solcher Studien nur beschränkt generalisiert werden. Randomisierte Studien beschränken in der Regel ihre Stichproben auf Bipolar-I-Störungen ohne somatische oder psychiatrische Komorbidität und unter Monotherapiebehandlung, was nicht der typischen Behandlungssituation von ambulant behandelten bipolaren Patienten entspricht.

Patienten und Methodik: Das «Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder» (STEP-BD) ist eine grosse multizentrische Studie, die in den USA an ambulant behandelten Patienten durchgeführt wird, um den Verlauf von bipolaren Störungen unter naturalistischen Bedingungen zu untersuchen. Die bisher in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden nach den derzeit gültigen Guidelines mit Psychopharmaka und durch psychosoziale Interventionen behandelt. Nach der auf einem diagnostischen Interview beruhenden Erstuntersuchung, welche der gesicherten Diagnosestellung und dem Erfassen des früheren Krankheitsverlaufs diente, wurden in den durchschnittlich einmal pro Monat stattfindenden Untersuchungen manische und depressive Symptome während einer Dauer von bis zu zwei Jahren regelmässig evaluiert und dokumentiert. Bei den 2000 symptomatischen Patienten, die in die Studie eingeschlossen worden waren, dann aber im Verlauf der Behandlung eine Remission erzielten, wurde zunächst die Zeit zwischen dem Beginn der Remission und dem Beginn von manischen und depressiven Rückfällen bestimmt und danach ihre Assoziation mit früheren VerlaufsvARIABLEN ermittelt.

Ergebnisse: Von den bei Studienbeginn symptomatischen Patienten remittierten 58,4% während der zweijährigen Beobachtungsperiode. Unter diesen remittierten Patienten erlitten wiederum 48,5% Rückfälle, wobei depressive Episoden doppelt

so häufig auftraten wie manische, hypomanische oder gemischt manisch-depressive Episoden. Depressive oder manische Residualsymptome nach Remission der Initialerpisode erwiesen sich als die wichtigsten Risikofaktoren für Rückfälle, wobei die Anzahl depressiver Residualsymptome nur mit dem Intervall (verkürzt) für depressive Rückfälle, die Anzahl manischer Residualsymptome aber mit jenen für depressive und manische Rückfällen verbunden war.

Schlussfolgerungen der Autoren: Rückfälle bei bipolaren Störungen sind häufig und ihr Auftreten ist assoziiert mit Residualsymptomen nach vorgängigen Episoden. Im Rahmen der Langzeitbehandlung der bipolaren Erkrankung sollte den Residualsymptomen eine besondere Beachtung geschenkt werden, da durch die gezielte Behandlung dieser Symptome das Risiko von Rückfällen vermindert werden könnte.

Kommentar: Naturalistische Studien wie das STEP-BD-Projekt haben den Vorteil, Verlaufsdaten von Patienten zu erfassen, die jenen in einer Poliklinik oder der Praxis eines niedergelassenen Psychiaters ähnlicher sind als die Daten von freiwilligen Probanden in Doppelblindstudien. Auch wenn tendenziell eher Patienten mit weniger schweren Verläufen von bipolaren Störungen und mit relativ guter Compliance in die STEP-BD-Studie eingeschlossen wurden, werden wichtige Erkenntnisse von vorhergegangenen, methodisch weniger starken Studien bestätigt, nämlich insbesondere, dass die Komplettremission von Episoden ein wichtiger prognostischer Faktor ist. Der Empfehlung der Autoren, dass auf die adäquate Behandlung von Residualsymptomen besonderer Wert gelegt werden sollte, kann man nur zustimmen.

Question: Quels sont les facteurs de risque de rechute chez les patients souffrant de troubles bipolaires qui peuvent être traités suivant les lignes directrices actuellement en vigueur?

Historique: Plus de 90% des patients souffrant de troubles bipolaires ont présenté une rechute. Même si plusieurs études rando-

misées, en double aveugle, ont suggéré que le risque de récurrence pouvait être réduit par la pharmacothérapie, il faut être conscient du fait que les résultats de telles études doivent être généralisés avec prudence; en effet, les études randomisées limitent en principe leurs échantillons aux troubles bipolaires de type I sans comorbidité somatique ou psychiatrique et sous monothérapie, ce qui de fait, reflète bien peu la stratégie thérapeutique standard des patients bipolaires traités en ambulatoire.

Patients et méthodologie: Le «Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder» (STEP-BD) est une étude multicentrique de grande envergure, menée aux États-Unis auprès de patients traités en ambulatoire, visant à analyser l'évolution des troubles bipolaires dans des conditions naturalistes. Les patients inclus jusqu'ici dans l'étude ont été traités par psychotropes et par des interventions psychosociales, conformément aux lignes directrices actuellement en vigueur. Au terme du premier examen fondé sur un entretien ayant pour finalité d'établir un diagnostic sûr et de définir de manière précoce le profil évolutif de la maladie, les symptômes de la manie et de la dépression ont été ponctuellement identifiés et documentés sur une période maximale de deux ans, dans le cadre d'examen effectués en moyenne une fois par mois. Chez les 2000 patients symptomatiques inclus dans l'étude, ayant ensuite connu une rémission, on a dans un premier temps cherché à évaluer le délai entre le début de la rémission et l'apparition des récurrences maniaques et dépressives, puis à établir le lien avec les signes précurseurs d'évolution de la maladie.

Résultats: Parmi les patients symptomatiques recrutés dans l'étude, 58,4% des patients ont connu une rémission pendant la période de suivi de deux ans; 48,5% des patients en rémission ont présenté une rechute, avec deux fois plus d'épisodes de

dépression que d'épisodes maniaques, hypomaniaques ou maniaque-dépressifs mixtes. Les symptômes résiduels de la dépression ou de la manie après rémission d'un premier épisode constituent les principaux facteurs de risque d'une récurrence; les résultats de cette étude montrent que le nombre de symptômes résiduels de la dépression était uniquement lié au délai (écourté) entre le début de la phase de rémission et l'apparition d'une rechute de la dépression, tandis que le nombre de symptômes résiduels d'une manie était, quant à lui, corrélé au nombre de rechutes de dépressions et de manies.

Conclusions des auteurs: Les rechutes en cas de troubles bipolaires sont fréquentes et leur survenue est associée aux symptômes résiduels après des épisodes antérieurs. Dans le traitement au long cours de la maladie bipolaire, les symptômes résiduels devraient susciter un intérêt majeur, un traitement ciblé de ces symptômes pouvant en effet réduire le risque de rechutes.

Commentaire: Les études naturalistes, telles que le projet STEP-BD, présentent l'avantage de regrouper des données pertinentes sur les patients, lesquelles se rapprochent plus des données d'une polyclinique ou issues de la pratique d'un psychiatre en libéral, que de celles recueillies auprès de sujets volontaires inclus dans des études en double aveugle. Même si les patients recrutés dans l'étude STEP-BD sont en majeure partie des patients présentant une évolution peu sévère des troubles bipolaires et montrant une observance thérapeutique relativement satisfaisante, d'importants résultats d'études antérieures, moins méthodiques, ont été confirmés, comme le fait que la rémission complète des épisodes constitue un facteur pronostic déterminant. On ne peut qu'approuver les auteurs, arguant qu'il est à présent essentiel de s'intéresser de près à la mise en place d'un traitement adéquat des symptômes résiduels. ■

Laboratory-Observed Behavioral Disinhibition in the Young Offspring of Parents with Bipolar Disorder: A High-Risk Pilot Study

Hirshfeld-Becker DR, et al.: Am J Psychiatry 2006; 163: 265–271

Fragestellung: Bipolare Störung: Hochrisikokonstellation bei den Nachkommen – schon im frühen Kindesalter erkennbar?

Hintergrund: Die Temperamentsvariante «Enthemmung» (Suche nach neuen Reizen, ungewöhnlichen Stimuli und Enthemmung von Sprechen und Handeln im nicht-familiären Umfeld) kann bereits in der frühen Kindheit beobachtet werden. Prospektiv durchgeführte Studien beschrieben Assoziationen zwischen diesen Verhaltensmustern im Vorschulalter und späterem Auftreten von z.B. antisozialem Verhalten und Delinquenz. Die vorliegende Studie untersuchte, ob frühkindliche Temperamentsauffälligkeiten bei Kindern von Eltern mit bipolaren Störungen gehäuft auftreten.

Patienten und Methodik: Eine bereits existierende klinische Stichprobe von Eltern mit Panikstörung mit oder ohne De-

pression wurde in einer Reanalyse in eine Gruppe mit bzw. in eine ohne bipolare Störungen aufgeteilt. Ihre Kinder im Alter von zwei bis sechs Jahren wurden mittels einer ausgedehnten Verhaltenstestbatterie inklusive Selbst- und Fremd-Ratings untersucht. Die Untersucher der Kinder waren blind bezüglich der diagnostischen Informationen der Eltern.

Resulate: 34 Kinder in Familien mit bipolaren Störungen wurden identifiziert und mit 244 Kindern aus Familien ohne bipolare Störungen verglichen. Die Verhaltensenthemmung war bei zwei- bis sechsjährigen Nachkommen von Eltern mit bipolarer Störung gegenüber solchen von Eltern ohne bipolare Störung signifikant höher (53% vs. 34%). Bei Kindern mit Eltern, die an einer Bipolar-I-Störung litten, war dieser Zusammenhang besonders stark ausgeprägt (67% vs. 35%). Als Kofaktoren, welche insgesamt 10% der Varianz erklärten, wurden folgende

Faktoren identifiziert: Familienanamnese mit antisozialer Persönlichkeitsstörung, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom oder Missbrauch von psychotropen Substanzen.

Schlussfolgerungen der Autoren: Enthemmungsphänomene sind bei Nachkommen von Eltern mit bipolarer Störung im Vergleich zu Kindern von Eltern ohne bipolare Störung signifikant erhöht. Diese Dysregulation stellt möglicherweise eine Hochrisikokonstellation für die Entwicklung psychischer Störungen dar.

Kommentar: Diese Studie, welche eine Querschnittserhebung bei Kindern im Alter von zwei bis sechs Jahren darstellt, identifiziert Verhaltensenthemmung als möglichen Risikofaktor für die Entstehung von psychiatrischen, insbesondere affektiven, Störungen. Als Stärke muss die Verblindung des Untersuchers der Kinder und der Einsatz eines standardisierten Fremd-Rating-Protokolls gewertet werden. Als die Aussagekraft einschränkende Punkte muss erwähnt werden, dass erstens die Kinder aus einer Stichprobe von Eltern, welche an Panikstörungen und/oder Depressionen litten, rekrutiert wurden, womit die Resultate nicht generalisiert werden können. Zukünftige Studien sollten deshalb einem Case-Control-Design folgen. Zweitens ist die geringe Anzahl der Kinder von bipolar-aktiv erkrankten Eltern zu nennen, und drittens wurde lediglich eine Querschnittsuntersuchung durchgeführt. Daher ist die Aussage über die Stabilität der Verhaltensauffälligkeit nicht möglich und kann nur in einem prospektiven Längsschnittdesign untersucht werden. Auch die postulierte prädiktive Bedeutung für das Auftreten psychiatrischer Störungen kann erst mit einer Nachuntersuchung im Längsschnitt untermauert werden. Kinder mit einem solchem Risikoverhalten sollten aber jedenfalls prospektiv im Hinblick auf die Entwicklung psychiatrischer – insbesondere affektiver – Störungen kontrolliert werden.

Question: Trouble bipolaire: une constellation de risques élevé chez les descendants perceptible dès l'enfance?

Historique: La variation de tempéraments «désinhibition» (recherche de nouvelles stimulations, de stimuli inhabituels et désinhibition au niveau de la parole et de l'action dans des situations non familières) peut être observée dès la petite enfance. Des études prospectives ont décrit les associations entre ce modèle comportemental à l'âge préscolaire et l'apparition ultérieure d'un comportement antisocial et de la délinquance par exemple. La présente étude avait pour but de contrôler si les particularités des tempéraments qui apparaissent chez l'enfant en bas âge ont une forte prévalence chez les enfants des parents bipolaires.

Patients et méthodologie: Un échantillon clinique déjà existant de parents souffrant d'un trouble panique avec ou sans dépression a été inclus dans une réanalyse et réparti dans un groupe avec ou sans trouble bipolaire. Leurs enfants, âgés de deux à six ans, ont été évalués à l'aide d'une large batterie de tests comportementaux, incluant une échelle d'auto-évaluation et une échelle d'évaluation objective. Les investigateurs des enfants ne connaissaient pas les informations diagnostiques des parents.

Résultats: 34 enfants issus de parents ayant des troubles bipolaires ont été identifiés puis comparés avec 244 enfants issus de parents sans troubles bipolaires. La désinhibition comportementale était significativement supérieure dans le groupe des descendants de deux à six ans des parents bipolaires à celle des parents sans trouble bipolaire (53% vs. 34%). Ce lien était particulièrement marqué chez les enfants dont les parents souffraient de troubles bipolaires de type I (67% vs. 35%). Parmi les cofacteurs pouvant justifier 10% de la variation des tempéraments, on note l'anamnèse familiale avec troubles de la personnalité antisociale, une baisse des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (THADA) ou l'abus de substances psychotropes.

Conclusions des auteurs: Les phénomènes de désinhibition sont significativement plus élevés chez les descendants de parents bipolaires que chez les enfants des parents sans troubles bipolaires. Il est possible que cette mauvaise régulation soit prédictive du développement de troubles psychiques.

Commentaire: Cette étude, qui était une enquête transversale réalisée sur des enfants âgés de deux à six ans, suggère que la désinhibition comportementale est un facteur de risque potentiel pour la naissance de troubles psychiatriques, notamment de troubles affectifs. L'investigateur des enfants «aveugle» et l'utilisation d'un protocole d'évaluation objective standardisé sont les points forts de cette étude.

Les principales limites sont les suivantes: premièrement, les enfants ont été recrutés à partir d'un échantillon de parents souffrant de troubles panique et/ou de dépressions, ce qui implique que les résultats ne peuvent pas être généralisés. Les prochaines études devront donc suivre une méthodologie de type cas-témoins. Deuxièmement, il convient de souligner le faible taux d'enfants inclus dans l'étude, dont les parents souffraient de troubles bipolaires affectifs. Troisièmement, seule une enquête transversale a été réalisée; par conséquent, les données relatives à la stabilité des particularités du comportement ne sont pas recevables et devront faire l'objet d'une étude prospective longitudinale. De même, la valeur prédictive postulée de l'apparition des troubles psychiatriques ne peut être étayée que par une étude de suivi longitudinale. Les enfants présentant un tel comportement à risques devront quoi qu'il en soit être contrôlés prospectivement en tenant compte du développement des troubles psychiatriques (en particulier des troubles affectifs). ■

Prevalence and Impact of Comorbid Anxiety and Bipolar Disorder

Keller MB: J Clin Psychiatry 2006; 67(suppl. 1): 5–7

Fragestellung: Wie wirken sich komorbide Angsterkrankungen auf bipolare Störungen aus?

Patienten und Methodik: Es handelt sich um einen Übersichtsartikel, welcher die Ergebnisse von grösseren epidemiologischen Studien gewichtet zusammenfasst. Die Arbeit ist jedoch kein systematischer Review oder Metaanalyse.

Ergebnisse: Gemäss einer grossen amerikanischen epidemiologischen Studie («National Comorbidity Survey»), leiden über 95% der Patienten mit bipolar-I-Erkrankung mindestens an einer der drei folgenden zusätzlichen psychiatrischen Störungen: Angststörungen, Substanzmissbrauch oder Störungen des Sozialverhaltens. Ähnliche Prävalenzzahlen wurden in einer anderen epidemiologischen Studie, durchgeführt vom «The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network», erhoben, wobei die Angststörungen am häufigsten vorkommen. Gemäss dem «National Institute of Mental Health» liegen die Lebenszeitprävalenzraten für Angststörungen bei Patienten mit bipolar-I-Erkrankung bei über 50%. Bei der bipolar-II-Erkrankung ist die Wahrscheinlichkeit, an einer komorbiden Angststörung zu leiden, gering. Von den Angsterkrankungen ist die Panikstörung die häufigste Form.

Interessanterweise treten Panikattacken bei bipolar Erkrankten häufiger im Zusammenhang mit manischen oder gemischten Episoden auf und weniger während der depressiven Episoden. Es bestehen zudem Hinweise, dass eine genetische Kreuzprädisposition zwischen bipolaren und Angststörungen vorliegt.

Weiter werden relevante Arbeiten wiedergegeben, welche belegen, dass die komorbide Angststörung den Verlauf bipolarer Erkrankungen nachhaltig negativ beeinflusst. So wird das Auftretensalter erniedrigt, das Therapieansprechen verschlechtert und die Wahrscheinlichkeit für Substanzmissbrauch und Suizidalität vergrössert. Dies wirkt sich nachweisbar auf die Lebensqualität bei der bipolaren Erkrankung aus.

Schlussfolgerungen der Autoren: Obwohl epidemiologische Daten eindeutig eine beträchtliche Komorbidität von Angst- und bipolaren Störungen belegen und die klinisch deletären Auswirkungen dieser Kombination hinlänglich bekannt sind, liegen wenige verlässliche klinische Studien zu Management und Behandlung vor. Die zur Verfügung stehenden Behandlungsstudien mit atypischen Neuroleptika, Lithium, Antikonvulsiva, Antidepressiva sowie Anxiolytika ergaben kein konsistentes Bild. Aufgrund der Schwere und Häufigkeit dieser Störungskombination und der mangelnden Datenlage bezüglich der Therapie stellt der Autor fest, dass in diesem Bereich mehr Forschung, insbesondere klinische Therapiestudien notwendig sind.

Kommentar: Dieser Artikel legt eindrücklich dar, dass Angst- und bipolare Störungen häufige komorbide Krankheitsbilder sind und wie sie sich gegenseitig negativ beeinflussen. Da die Angstsymptome besonders häufig während der manischen oder

gemischten Episoden auftreten, können sie im klinischen Alltag übersehen werden. Die Therapie dieser komorbiden Zustände ist nicht gut verstanden und macht klinische Forschung in diesem Bereich dringend notwendig.

Question: *Quels sont les répercussions des troubles de l'anxiété comorbides sur les troubles bipolaires?*

Patients et méthodologie: *Il s'agit d'un article général résumant les résultats des principales études épidémiologiques. Ce travail n'est ni un compte-rendu systématique, ni une méta-analyse.*

Résultats: *Selon une vaste étude épidémiologique américaine («National Comorbidity Survey»), plus de 95% des patients atteints de troubles bipolaires I présentent conjointement au moins l'un des trois troubles psychiatriques suivants: troubles de l'anxiété, abus de substances ou troubles du comportement social. Des taux de prévalence comparables ont été relevés dans une autre étude épidémiologique réalisée par la «Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network», les troubles de l'anxiété affichant la prévalence la plus forte. Selon le «National Institute of Mental Health», les taux de prévalence à vie pour les troubles de l'anxiété chez les patients ayant des troubles bipolaires de type I s'élèvent à plus de 50%. En cas de troubles bipolaires II, la probabilité de souffrir d'un trouble de l'anxiété comorbide est faible. Parmi les troubles de l'anxiété, le trouble panique est celui qui se manifeste le plus souvent.*

Curieusement, les attaques de panique chez les patients bipolaires surviennent plus fréquemment en rapport avec des épisodes maniaques ou mixtes et moins fréquemment au cours des épisodes dépressifs. En outre, certains éléments suggèrent qu'il existe une prédisposition génétique croisée entre les troubles bipolaires et les troubles de l'anxiété.

De plus, d'intéressants travaux ont été présentés, prouvant que le trouble de l'anxiété comorbide influence négativement le cours des maladies bipolaires sur le long terme. Ainsi, les troubles apparaissent à un âge plus précoce, le taux de réponses au traitement est moins bon et la probabilité d'abus de substances et de suicides est majorée. Comme on peut le démontrer, cela entraîne des répercussions sur la qualité de vie des patients souffrant de troubles bipolaires.

Conclusions des auteurs: *Bien que les données épidémiologiques reflètent clairement une comorbidité non négligeable des troubles de l'anxiété et bipolaires et que les effets cliniques délétères de cette combinaison soient relativement connus, rares sont les études cliniques fiables portant sur la gestion et le traitement de ces troubles. Les études actuellement disponibles sur les traitements (neuroleptiques atypiques, lithium, anticonvulsivants, antidépresseurs et anxiolytiques) n'ont révélé aucun tableau consistant. Au vu de la sévérité et de la fréquence de cette combinaison de troubles et étant donné la paucité des données disponibles sur le traitement, l'auteur met en avant la*

nécessité de poursuivre activement la recherche dans ce domaine et de mettre l'accent sur les études cliniques sur le traitement.

Commentaire: Cet article illustre le fait que les troubles de l'anxiété et les troubles bipolaires sont souvent des tableaux cliniques comorbides et montre l'influence négative exercée par

cette combinaison. Les symptômes de l'anxiété surviennent plus souvent pendant les épisodes maniaques ou mixtes, ce qui explique qu'ils peuvent passer inaperçus dans la pratique clinique au quotidien. Le traitement de ces états comorbides n'est pas bien compris, c'est pourquoi il devient urgent que la recherche clinique se consacre à ce domaine. ■

Genetic Variation of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Bipolar Disorder

Green EK, et al.: Br J Psychiatry 2006; 188: 21–25

Fragestellung: Ist die funktionelle Variante Val66Met (Valine) des BDNF-Gens verknüpft mit der Disposition für eine bipolare affektive Erkrankung?

Hintergrund: Neurotrophe Faktoren wie z.B. BDNF sind für das Überleben, die Funktionstüchtigkeit und die Plastizität bestimmter Neuronen unerlässlich. Neuere Hypothesen zur Ätiopathogenese der Depression besagen, dass eine Atrophie hippocampaler Neuronen und eine Abnahme der das Überleben fördernden neurotrophen Faktoren ursächlich an der Depression beteiligt sind: Drei Assoziationsuntersuchungen mit Stichproben von Kernfamilien (erkrankter Indexfall und seine beiden Eltern) berichteten eine Assoziation zwischen bipolarer Störung und der funktionellen Variante Val66Met des BDNF-Gens. Zur Überprüfung der Validität dieses postulierten Befundes wurde eine Assoziationsuntersuchung basierend auf einer Fall-Kontroll-Stichprobe durchgeführt.

Patienten und Methodik: Genotypisierung des Val66Met-Polymorphismus in einer grossen (n=3062) englischen Fall-Kontroll-Stichprobe.

Ergebnisse: Es fand sich keine Assoziation zwischen der funktionellen Variante des BDNF-Gens und der bipolaren Störung in der Gesamtstichprobe. Dahingegen zeigte sich eine Assoziation in der Teilstichprobe von 131 Patienten mit einem Rapid-Cycling-Verlauf ($p=0,004$). Die Reanalyse der Daten in der von dieser Arbeitsgruppe früher untersuchten Familienstichprobe bestätigte diesen Befund ($p<0,03$).

Schlussfolgerungen der Autoren: In der bis heute weltweit grössten Fall-Kontroll-Studie konnte die aufgrund von Familienassoziationsstudien vermutete Assoziation zwischen bipolarer Störung und der funktionellen Val66Met-Variante des BDNF-Gens nicht bestätigt werden. Die Befunde postulieren jedoch eine Verknüpfung mit der Disposition für den Subtyp der bipolaren Störung mit Rapid-Cycling-Verlauf.

Kommentar: Die Gen-Ort-Suche hat vor allem bei bipolaren Erkrankungen jüngst beachtliche Fortschritte verzeichnet. Dispositionsgene mit starkem Effekt auf die Krankheitsentstehung fanden sich jedoch bisher nicht.

Die Heterogenität der DSM-IV-Diagnose «Bipolare Störung» bezüglich Schweregrad, klinischer Symptomatik und Verlauf blieb in diesen Studien unberücksichtigt. Die Aussa-

gekräft molekulargenetischer Untersuchungen ist aber in hohem Masse von der exakten Charakterisierung des klinischen Krankheitsbildes abhängig.

Der hier mittels Fall-Kontroll-Stichprobe gefundene Zusammenhang für den Subtyp Rapid Cycling konnte durch Reanalyse in der Familienstichprobe erfolgreich repliziert werden. Dies ist ein wichtiger Befund, denn es unterstreicht die Notwendigkeit der sorgfältigen Charakterisierung und Spezifizierung des Phenotyps auf der Suche nach dem Genotyp.

Question: La variante fonctionnelle Val66Met (Valine) du gène BDNF est-elle associée à une prédisposition à la maladie affective bipolaire?

Historique: Des facteurs neurotrophiques spécifiques tels que le facteur BDNF sont d'une importance capitale pour la survie, le fonctionnement et la plasticité de certains neurones. Des nouvelles hypothèses concernant l'étiopathogenèse de la dépression suggèrent que l'atrophie des neurones de l'hippocampe et la baisse de ces facteurs neurotrophiques vitaux pourraient jouer un rôle dans la dépression: trois études associées réalisées auprès d'échantillons de familles nucléaires (cas index malade et ses deux parents) ont rapporté une association entre le trouble bipolaire et la variante fonctionnelle Val66Met du gène BDNF. Pour vérifier la validité de ce résultat postulé, une étude associée a été menée sur la base d'un échantillon cas-témoins.

Patients et méthodologie: Génotypisation du polymorphisme de la variante fonctionnelle Val66Met dans un vaste (n=3062) échantillon cas-témoins anglais.

Résultats: Il n'a été constaté aucune association entre la variante fonctionnelle du gène BDNF et le trouble bipolaire dans l'échantillon total. En revanche, une association a été mise en évidence dans l'échantillon partiel constitué de 131 patients souffrant d'un trouble bipolaire à cycles rapides ($p=0,004$). La réanalyse des informations recueillies dans l'échantillon de familles analysé antérieurement par ce groupe de travail a confirmé ce résultat ($p<0,03$).

Conclusions des auteurs: Dans la plus importante étude cas-témoins mondiale existant à ce jour, l'association entre le trouble bipolaire et la variante fonctionnelle Val66Met du gène BDNF

suggérée par les études associées réalisées à partir d'échantillons de familles, n'a pas pu être confirmée. Les résultats postulent toutefois un lien de corrélation avec la prédisposition au sous-type du trouble bipolaire à cycles rapides.

Commentaire: Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années en matière de recherche de locus, notamment dans le domaine des maladies bipolaires. Malgré tout, à l'heure actuelle, les gènes de prédisposition ayant un fort retentissement sur l'apparition de la maladie n'ont toujours pas été identifiés. Dans ces études, l'hétérogénéité du diagnostic de «trouble bipo-

laire» selon le DSM IV concernant la gravité, la symptomatique clinique et l'évolution de la maladie n'a pas été prise en considération. Mais la valeur significative des études de génétique moléculaire dépend dans une large mesure de la caractérisation précise du tableau clinique.

Le lien avec le sous-type du trouble bipolaire à cycles rapides mis en évidence dans l'échantillon cas-témoins, a pu être répliqué avec succès au cours d'une réanalyse dans l'échantillon de familles. Ce résultat est particulièrement important car il souligne la nécessité d'une parfaite caractérisation et spécification du phénotype dans le cadre de la recherche du génotype. ■

Are Antidepressants Associated With New-Onset Suicidality in Bipolar Disorder? A Prospective Study of Participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)

Bauer MS, et al., for the STEP-BD investigators: J Clin Psychiatry 2006; 67(1): 48–55

Fragestellung: Ist eine Therapie mit Antidepressiva bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung mit einem erhöhten Risiko von neu auftretender Suizidalität verbunden?

Hintergrund: Depressive Episoden treten im Rahmen einer bipolaren Störung häufig auf, und das Suizidrisiko ist erhöht. Ein möglicher Zusammenhang zwischen antidepressiver Therapie und Suizidalität bei Angst- und depressiven Störungen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Für Patienten mit bipolarer Störung liegen für einen solchen Zusammenhang bislang keine aussagekräftigen Daten vor.

Patienten und Methodik: In dieser Arbeit wurden Daten einer prospektiven, naturalistischen Multizenterstudie zum Therapieverlauf bei bipolar affektiver Störung ausgewertet («Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder», STEP-BD).

Bei 425 der ersten 2000 Patienten mit bipolarer Störung, die über 18 Monate an der Studie teilgenommen hatten, trat neu eine depressive Episode ohne bestehende Suizidalität zu Beginn der Episode auf. Diese 425 Patienten wurden in dieser Arbeit prospektiv untersucht.

Zu Beginn der depressiven Index-Episode wurden die Patienten mit standardisierten klinischen Skalen bezüglich affektiver Symptomatik, sozialem Funktionsniveau, Neurotizismus und Medikationsstatus erfasst. In ca. dreiwöchigen Abständen erfolgten Verlaufsuntersuchungen bezüglich Suizidalität, depressiver und manischer Symptomatik sowie antidepressiver Medikation.

Ergebnisse: Von den 425 untersuchten Patienten entwickelten im Zeitraum der Untersuchung 24 (5,6%) eine neu aufgetretene Suizidalität, wobei zwei Patienten (0,5%) einen Suizidversuch unternahmen. Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Suizidalität und antidepressiver Medikation, weder für Therapiebeginn noch für Dosissteigerung oder Höhe der Dosierung.

Eine bivariate Korrelationsanalyse zeigte hingegen signifikante Zusammenhänge zwischen Suizidalität und klinischen Parametern. So war das Neuaufreten von Suizidalität assoziiert mit einem erhöhtem NEO-FFI-Neurotizismus-Score (OR 1,12, $p=0,004$), der Schwere der depressiven (OR 1,62, $p=0,002$) sowie der manischen Symptome (OR 1,62, $p=0,002$) der Index-Episode und mit dem Vorhandensein von Suizidversuchen in der Vorgeschichte (OR 3,42, $p=0,009$). Zudem zeigte sich ein Trend, dass die Patienten mit neu aufgetretener Suizidalität schlechtere Werte im LIFE-RIFT-Interview aufwiesen, einem halbstrukturierten Interview zu Arbeit, Freizeit, zwischenmenschlichen Beziehungen und allgemeiner Lebenszufriedenheit (OR 1,11, $p=0,085$).

Schlussfolgerungen der Autoren: In dieser Studie ergaben sich keine Hinweise für ein erhöhtes Suizidrisiko unter antidepressiver Therapie der bipolar affektiven Störung. Wenngleich bei allen Patienten mit Antidepressiva-Behandlungen stets sorgfältig auf Suizidalität geachtet werden muss, deuten diese Ergebnisse nicht auf eine erhöhte Gefahr bei dieser Hochrisiko-Gruppe hin.

Kommentar: Die vorliegende Studie unterscheidet nicht zwischen verschiedenen Antidepressiva. Zudem liefert sie keine Aussage zur Wirksamkeit einer Begleitmedikation mit Lithium oder Antikonvulsiva.

Insgesamt entkräften die Resultate der Studie aber übertriebene Sorgen vor durch Antidepressiva provozierten Suizidalität; sie unterstreichen damit die Gültigkeit der Behandlungsleitlinien für bipolare Depression der «World Federation of Societies of Biological Psychiatry». Diese empfehlen als Therapie der ersten Wahl eine Kombination aus Antidepressivum und einem Stimmungsstabilisator, gegebenenfalls ergänzt durch ein atypisches Neuroleptikum oder vorübergehend ein Benzodiazepin. Dabei sind SSRIs Antidepressiva der ersten Wahl. Als Stimmungsstabilisatoren der ersten Wahl werden

Lithium, das zudem eine zusätzliche antisuizidale Wirkung aufweist, oder Lamotrigin empfohlen.

Eine sorgfältige Beobachtung im Hinblick auf Suizidalität sowie auf einen «Switch» in die Manie ist in der Hoch-Risiko-Gruppe der Patienten mit bipolarer Störung grundsätzlich angezeigt. Da die depressiven Episoden per se mit hoher Suizidalität belastet sind und die schwere psychosoziale Beeinträchtigung dieser Patientengruppe massgeblich mitbestimmen, hat eine gute antidepressive Therapie auch in Verbindung mit geeigneter Psychotherapie und Psychoedukation grosse Bedeutung.

Question: *Un traitement par antidépresseurs est-il corrélé à une augmentation du risque de récurrence suicidaire chez les patients atteints de troubles affectifs bipolaires?*

Historique: *Dans le cadre d'un trouble bipolaire, les épisodes dépressifs sont fréquents et le risque suicidaire est augmenté. L'éventuelle corrélation entre le traitement antidépresseur et la suicidalité chez les sujets souffrant de troubles anxieux et dépressifs fait l'objet de controverses dans la littérature. A l'heure actuelle, il n'existe pas de donnée ayant mis en évidence une telle corrélation chez les patients atteints d'un trouble bipolaire.*

Patients et méthodologie: *Dans cet article, les données d'une étude prospective, naturaliste et multicentrique portant sur l'évolution du traitement administré dans le cadre de la maladie affective bipolaire («Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder», STEP-BD) ont été traitées.*

Sur les 2000 premiers patients atteints d'un trouble bipolaire, ayant participé à l'étude pendant 18 mois, 425 ont eu un nouvel épisode dépressif sans suicidalité au début de l'épisode et ont été analysés de façon prospective.

Au début de l'épisode dépressif index, les patients ont été classifiés selon différentes échelles cliniques standardisées et répartis selon leur symptomatologie affective, leur niveau social, leur neuroticisme et leur statut thérapeutique. A environ trois semaines d'intervalle, des études de suivi portant sur la suicidalité, les symptômes dépressifs et maniaques et les antidépresseurs ont été menées.

Résultats: *Sur les 425 patients, 24 patients (soit 5,6%) ont développé un nouvel épisode de suicidalité pendant l'étude, tandis que deux patients (0,5%) ont fait une tentative de suicide. Aucun lien entre suicidalité et antidépresseur n'a été mis en évidence, ni pour le début du traitement, ni pour l'augmentation ou le taux de la posologie.*

En revanche, une analyse de corrélation à deux variables a suggéré des liens significatifs avec les paramètres cliniques. Ainsi, l'apparition d'un nouvel épisode de suicidalité a été associée à une augmentation du score de neuroticisme NEO-FFI (OR 1,12, p=0,004), à la sévérité des symptômes dépressifs (OR 1,62, p=0,002) et des symptômes maniaques (OR 1,62, p=0,002) de l'épisode index et à des antécédents de tentatives de suicides (OR 3,42, p=0,009). En outre, il apparaît que les patients ayant un nouvel épisode de suicidalité ont présenté de moins bonnes valeurs dans l'interview LIFE-RIFT, une entrevue semi-structurée portant sur le travail, les loisirs, les rapports humains et la satisfaction générale de la vie (OR 1,11, p=0,085).

Conclusions des auteurs: *Dans cette étude, aucune preuve suggérant une augmentation du risque suicidaire en cas de traitement par antidépresseurs des troubles affectifs bipolaires n'a été rapportée. Même si la prudence est toujours de mise avec les patients recevant des antidépresseurs, ces résultats ne sauraient traduire un risque de suicidalité plus élevé chez ce groupe à haut risque.*

Commentaire: *Cette étude ne fait pas de distinction entre les différents antidépresseurs. En outre, elle ne livre aucune information sur l'efficacité d'une médication à base de lithium ou d'anticonvulsifs, administrée en concomitance.*

Dans l'ensemble, les résultats de cette étude ébranlent certaines inquiétudes exagérées concernant le lien de causalité entre suicidalité et antidépresseurs; en outre, ces résultats confirment la validité des lignes directrices de la «World Federation of Societies of Biological Psychiatry» sur le traitement de la dépression bipolaire.

Celles-ci préconisent l'administration d'antidépresseurs en combinaison avec un stabilisateur de l'humeur en traitement de première intention, le cas échéant complétée par un neuroleptique atypique ou provisoirement par une benzodiazépine. Les ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) constituent des antidépresseurs de premier choix. En tant que stabilisateur de l'humeur de premier choix, il est recommandé d'utiliser le lithium, lequel présente un effet antisuicidaire complémentaire, ou la lamotrigrine.

Une analyse plus poussée s'avère nécessaire concernant la suicidalité et un «Switch» dans la manie dans le groupe à haut risque des patients souffrant d'un trouble bipolaire. Sachant que les épisodes dépressifs sont associés à un risque de suicidalité élevé et qu'ils peuvent avoir un fort retentissement psychosocial sur ce groupe de patients, la prescription d'un traitement efficace par antidépresseurs, associée à une psychothérapie adaptée, s'avère non négligeable. ■

Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder

Vasudev K, et al.: The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD003384

Patientinnen und Patienten, für welche Gewichtszunahmen nur wenig akzeptabel sind, fragen wiederholt nach Topiramate, da dieser Wirkstoff gewichtsneutral oder gar gewichtsreduzierend sei. Leider spricht die Metaanalyse des Cochrane-Konsortiums eine klare Sprache. Bis anhin gibt es keinerlei gesicherte Evidenz für Topiramate im Bereich der Behandlung bipolarer Störungen. Aus meiner Sicht würden wir unseren Patientinnen und Patienten einen Bärendienst erweisen, diese Substanz als erste Wahl in der Behandlung bipolarer Störungen einzusetzen. Gewichtszunahmen stellen sicher relevante Nebenwirkungen dar, jedoch müssen mit den Patientinnen und Patienten diese besprochen und alternative Strategien einschliesslich diätetischer Massnahmen bei der Einnahme von Atypika, Lithium und Stimmungsstabilisatoren wie Valproat besprochen werden – Substanzen, deren Wirksamkeit in der Behandlung bipolarer Störungen weitestgehend gesichert ist.

Les patients pour lesquels la prise pondérale constitue un inconvénient majeur se montrent souvent particulièrement intéressés par le topiramate, une molécule qui présente la caractéristique de ne pas induire de prise pondérale, voire même d'entraîner une perte de poids. La méta-analyse du consortium Cochrane est parfaitement claire à ce sujet: il n'existe aucune donnée sûre concernant l'utilisation du topiramate dans le traitement des troubles bipolaires (TB). Pour moi, prescrire cette substance à nos patients en tant que traitement de premier choix des TB serait une erreur. Si la prise de poids constitue un effet indésirable gênant, il est toutefois conseillé d'en discuter avec les patients; cet effet indésirable lié à la prise de neuroleptiques atypiques, de lithium ou de stabilisateurs de l'humeur comme le valproate (substances dont l'efficacité est avérée), peut en effet être contrôlé en adoptant des stratégies alternatives incluant des mesures diététiques. ■

Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder

Macritchie K, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2003(1):CD004052

Cave: Die Metaanalyse stellt den Stand von 2003 dar. Eine aktualisierte Version ist zwar für Mai 2006 angekündigt, aber gemäss meiner Recherchen nicht vorhanden.

Die Autoren konnten insgesamt zehn relevante Studien extrahieren, die Valproat gegen andere medikamentöse Strategien wie Lithium, Olanzapin, Haloperidol und Carbamazepin verglichen. Valproat ist in der Behandlung akuter manischer Zustandsbilder auch in der Kombination mit atypischen Antipsychotika in vielen Kliniken der Schweiz Standard. So erscheint es mir wichtig, dass Valproat gegenüber Lithium, Haloperidol und Carbamazepin in der Wirksamkeit nicht nachsteht und im Nebenwirkungsprofil gerade gegenüber den beiden Erstgenannten vorteilhaft erscheint. Dagegen bietet Olanzapin wohl gewisse Vorteile in der Wirksamkeit; es bleiben dahingehend noch weitere Studien auch mit anderen atypischen Antipsychotika abzuwarten. Einschränkend muss gesagt werden, dass Studien mit schweren, auch psychotischen Manien in diesem Artikel keine Berücksichtigung fanden, da die Datenlage dazu noch dünn erschien.

Zusammenfassend stellt Valproat bei manischen und hypomanen Zustandsbildern gerade in der Kombination mit Atypika eine gute Wahl dar. Nebenwirkungsprofil und eine allfällige spätere Phasenprophylaxe sind aus meiner Sicht noch weitere wichtige Auswahlkriterien.

Cave: Cette méta-analyse date de 2003. Une version mise à jour a été annoncée pour mai 2006, mais demeure à ce jour introuvable, malgré mes recherches.

Au total, les auteurs ont extrait dix études comparant le valproate vs. d'autres stratégies thérapeutiques telles que le lithium, l'olanzapine, l'halopéridol et la carbamazépine. Le valproate est préconisé dans de nombreuses cliniques suisses en tant que traitement de référence des épisodes de manie aiguë, en association avec des antipsychotiques atypiques. Il me semble important de souligner que le valproate offre une efficacité comparable à celle du lithium, de l'halopéridol et de la carbamazépine. En outre, il présente un profil de tolérance plus avantageux que les deux premières substances précédemment citées. A l'inverse, l'olanzapine offre certains avantages en termes d'efficacité; toutefois, les résultats de plusieurs études portant sur d'autres antipsychotiques atypiques sont attendus. Précisons que les études portant sur les manies graves avec symptômes psychotiques ne sont pas prises en compte dans cet article, les données disponibles dans ce domaine étant encore limitées.

Le valproate a fait ses preuves dans l'arsenal thérapeutique des épisodes de manies et d'hypomanies, en particulier lorsqu'il est associé à des neuroleptiques atypiques. Le profil d'effets indésirables et une prophylaxie éventuelle sont d'autres critères de sélection majeurs à prendre en considération. ■