



Effetto dell'introduzione di quetiapina durante una recidiva maniacale nei pazienti con disturbo bipolare I

Giulia Zelda De vidovich¹, Michela Sala², Edgardo Caverzasi¹

¹Dipartimento di Scienze Sanitarie Applicate e Psicocomportamentali, Sezione di Psichiatria, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia, e ²Azienda Sanitaria Locale n. 21, Casale Monferrato (AL), Italia

Effetto dell'introduzione di quetiapina durante una recidiva maniacale nei pazienti con disturbo bipolare I

Obiettivo di questo studio è la verifica dell'efficacia del trattamento con quetiapina associata nei primi tre giorni ad aloperidolo nel ridurre i sintomi della fase maniacale acuta in pazienti con diagnosi di disturbo bipolare I. In questo studio in aperto sono stati reclutati sette pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per disturbo bipolare I. La gravità della sintomatologia maniacale è stata misurata attraverso la *Young Mania Rating Scale*, somministrata all'ingresso, dopo una settimana e dopo due settimane dal ricovero e la CGI (*Clinical Global Impressions*), eseguita all'ingresso e dopo due settimane dal ricovero. Il trattamento è consistito nell'impiego di quetiapina fino a un dosaggio di 1000 mg in 5 giorni. Nei primi 3 giorni della titolazione sono state somministrate anche benzodiazepine (lorazepam 6 mg/die) e aloperidolo (5 mg in prima giornata e poi a scalare fino alla sospensione in quarta giornata). L'efficacia del trattamento con quetiapina è stata provata dalla riduzione dei punteggi alla YMRS nelle valutazioni a una e a due settimane dall'inizio del trattamento rispetto ai valori di ingresso ($p=0.004$ ANOVA per misure ripetute) e dal miglioramento dei punteggi alla CGI ($p=0.007$ ANOVA per misure ripetute). I dati raccolti dimostrano che i pazienti con disturbo bipolare I che nonostante trattamento farmacologico standard vanno incontro a recidiva maniacale rispondono in maniera efficace all'introduzione di quetiapina. Si osserva infatti una rapida regressione sintomatologica, considerabile come l'*endpoint* principale.

Quetiapine effects in acute mania in bipolar disorder patients

Quetiapine, an atypical antipsychotic with established efficacy in the treatment of schizophrenia, shows to be effective also in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. Quetiapine, either as monotherapy or in combination with lithium, valproate or haloperidol is generally well tolerated and effective in reducing manic symptoms. It is associated with a low incidence of extrapyramidal symptoms-related adverse events, treatment-emergent depression and weight gain. Sedation is the main side effect. Quetiapine thus represents a useful agent for the treatment of acute bipolar mania. With regard to the prevention of relapses in bipolar disorder quetiapine seems to differ from other atypical antipsychotics in its characteristics as a mood stabiliser. However further larger controlled long term prospective studies are needed to confirm the efficacy of quetiapine for the prevention of relapses.

Introduzione

Il disturbo bipolare I è un disturbo affettivo caratterizzato dalla presenza di uno o più episodi maniacali o misti che non di rado si presentano in alternanza con episodi depressivi. Proprio la natura ricorrente delle variazioni di umore valse a questo tipo di patologia psichiatrica il nome di *folie circulaire* (Falret, 1854). La prevalenza raggiunge l'1.7% (Lepine, 1989) senza significative differenze tra uomini e donne. Più del 90% dei pazienti che presentano un episodio maniacale va incontro in seguito a recidive ed è stato dimostrato che con l'avanzare dell'età ed il progredire del disturbo l'intervallo libero tra gli episodi tende a ridursi, fino a stabilizzarsi tra i sei e i nove mesi. Si configura dunque come una malattia cronica che in assenza di adeguato trattamento è potenzialmente molto invalidante.

Il nucleo sintomatologico dell'episodio maniacale è costituito da umore euforico, espansività, entusiasmo eccessivo ed indiscriminato, tuttavia percepito dal paziente come semplice, fisiologico benessere. L'umore è per altro molto instabile e può facilmente lasciar spazio a sentimenti di frustrazione, irritazione ed aggressività etero ed autodiretta. Si riscontra nel paziente maniacale un caratteristico aumento della disponibilità di energie che si traduce in inarrestabile iperattività, a volte del tutto afinalistica. L'eloquio è accelerato e anche i pensieri si succedono rapidamente fino alla fuga di idee. Anche il contenuto del pensiero e la sfera cognitiva possono essere francamente disturbati.

Un problema di particolare rilievo è che la diminuzione delle capacità di giudizio induce il soggetto ad esporsi alle più svariate situazioni di rischio. Di qui la necessità di considerare l'episodio di mania come un'emergenza medica da affrontare con ricovero in Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura.

L'episodio acuto del disturbo bipolare classicamente viene trattato con litio, uno ione dall'incerto meccanismo d'azione, primo farmaco psicotropo con dimostrato effetto anche nella prevenzione di episodi futuri. Il litio permette il controllo della sintomatologia nel 50-70% dei casi ma l'impiego in monoterapia è limitato dalla latenza dell'effetto terapeutico. Inoltre l'impiego di litio è gravato da innumerevoli effetti collaterali. Attualmente trovano largo impiego come stabilizzatori dell'umore due farmaci anticonvulsivanti: carbamazepina e valproato. L'associazione più utilizzata in pazienti refrattari e a rapida ciclicità è proprio litio e sodio valproato. Di frequente gli stadi iniziali dell'episodio maniacale richiedono l'aggiunta di farmaci con potente effetto sedativo quali clonazepam, lorazepam e aloperidolo, da ridurre non appena la drammatica fase iniziale sia stata superata. In tempi recenti è stata rivolta particolare attenzione agli antipsicotici atipici (risperidone, clozapina, olanzapina, ziprasidone e quetiapina) rispetto a quelli tipici per via della maggiore tollerabilità [1]. Vi sono sempre maggiori evidenze a sostegno dell'efficacia di quetiapina nel trattamento dell'episodio maniacale sia quando utilizzata in monoterapia [2], sia quando somministrata in combinazione con stabilizzanti dell'umore [3-4].

Scopo dello studio

Obiettivo di questo studio è la verifica dell'efficacia del trattamento con quetiapina associata nei primi tre giorni ad aloperidolo nel ridurre i sintomi della fase maniacale acuta in pazienti con già noto disturbo bipolare I. Vi è la fondata preoccupazione che una farmacoterapia inadeguata ed il conseguente aumento del numero degli episodi possano determinare un progressivo aggravamento della malattia e una minore responsività ai farmaci. Pertanto stabilizzare l'umore nelle recrudescenze maniacali è importante non solo per far tornare il paziente alla sensazione di benessere in fase acuta ma anche per prevenire un decorso sfavorevole a lungo termine.

L'indagine si propone di valutare efficacia e tollerabilità di un antipsicotico atipico perché l'uso dei neurolettici tradizionali andrebbe il più possibile circoscritto dal momento che il rischio di effetti extrapiramidali e discinesie tardive è particolarmente elevato nei pazienti affetti da disturbi affettivi. Uno scopo ulteriore potrebbe essere in futuro valutare se l'uso di quetiapina si associ a una riduzione dei gesti suicidari, molto frequenti nelle fasi iniziali della malattia, soprattutto nei soggetti che presentano episodi di tipo misto.

Materiali e metodi

Prima dell'esposizione del protocollo di ricerca è utile una breve digressione sul farmaco oggetto della ricerca. La quetiapina è un derivato dibenzodiazepinico chimicamente correlato a clozapina e olanzapina. L'emivita è di circa 7 ore ma i recettori rimangono occupati per almeno 12 ore e questo spiega perché una doppia somministrazione giornaliera sia ottimale. La metabolizzazione avviene attraverso l'isoenzima CYP450 3A4. Ha attività di antagonismo rivolta sia verso i recettori dopaminergici D2 sia verso i recettori serotoninergici 5HT2A ma con elevato rapporto 5HT2A/D2. Ha inoltre moderata affinità per i recettori serotoninergici 5HT1A, adrenergici $\alpha 1$, istaminici H1, muscarinici e una bassa affinità per 5HT2C, 5HT6, $\alpha 2$ e D1. I più comuni effetti indesiderati sono sonnolenza, ipotensione ortostatica ed aumento ponderale. Per quanto riguarda gli effetti collaterali gravi quetiapina non provoca disturbi extrapiramidali a nessun dosaggio e non modifica i livelli plasmatici di prolattina. Non si associa inoltre alla comparsa di discinesie tardive [5].

In questo studio in aperto sono stati reclutati sette pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per disturbo bipolare I ricoverati presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura del Policlinico di Casale Monferrato per recidiva maniacale. Quetiapina non figurava nell'anamnesi farmacologia dei soggetti reclutati. Tutti i pazienti erano stati precedentemente trattati con antipsicotici tipici o stabilizzatori dell'umore. Al momento del ricovero due soggetti avevano sospeso tutte le terapie, tre erano in trattamento con stabilizzatori dell'umore e due con stabilizzatori in associazione con aloperidolo.

La gravità della sintomatologia maniacale è stata misurata attraverso la *Young Mania Rating Scale* (i cui *item* principali sono Irritabilità, Eloquio, Contenuto e Comportamento aggressivo/distruttivo). Questa scala di valutazione è stata somministrata all'ingresso, dopo una settimana e dopo due settimane dal ricovero. Altro strumento utilizzato per valutare in modo standardizzato la situazione clinica è la CGI (*Clinical Global Impressions*), eseguita all'ingresso e dopo due settimane dal ricovero). Sono inoltre stati registrati gli effetti collaterali riferiti dal paziente dopo due settimane dall'inizio della terapia.

Nello specifico il trattamento (Tabella 1) è consistito nell'impiego di quetiapina fino a un dosaggio di 1000 mg in 5 giorni. Nei primi 3 giorni della titolazione sono state somministrate anche benzodiazepine (lorazepam 6 mg/die) e aloperidolo (5 mg in prima giornata e poi a scalare fino alla sospensione in quarta giornata). Nei cinque pazienti che stavano assumendo lo stabilizzatore dell'umore quest'ultimo è stato mantenuto senza modificarne il dosaggio. Per quanto concerne le associazioni di farmaci un dettaglio che in alcuni casi selezionati è necessario tener presente è che la carbamazepina è un induttore dell'isoenzima CYP450 3A4, responsabile della metabolizzazione della quetiapina. Pertanto qualora la carbamazepina fosse aggiunta al regime terapeutico di un paziente curato con quetiapina potrebbe essere necessario un aumento di dose dell'antipsicotico atipico per compensare l'induzione del citocromo. D'altra parte se la carbamazepina venisse sospesa potrebbe essere consigliabile una riduzione della dose dell'altro farmaco.

Risultati

L'efficacia del trattamento con quetiapina è stata provata dalla riduzione dei punteggi alla YMRS nelle valutazioni a una e a due settimane dall'inizio del trattamento rispetto ai valori di ingresso ($p=0.004$ ANOVA per misure ripetute) e dal miglioramento dei punteggi alla CGI ($p=0.007$ ANOVA per misure ripetute). Dopo due settimane dall'inizio del trattamento quattro pazienti su sette lamentavano sedazione e altrettanti astenia. L'indice medio di efficacia è risultato di 1.84 alla CGI (range 0 - 4).

Discussione

Per quanto basati su un campione ristretto, i dati raccolti dimostrano che i pazienti con disturbo bipolare I che nonostante trattamento farmacologico standard vanno incontro a recidiva maniacale rispondono in maniera efficace all'introduzione di quetiapina. Si osserva infatti una rapida regressione sintomatologica, considerabile come l'*endpoint* fondamentale. Quanto rilevato è in accordo con altri recenti studi che riportano l'efficacia di quetiapina in aggiunta alle terapie standard nel trattamento della mania bipolare acuta grave [3-4]. Inoltre sono riportati in letteratura numerosi studi a sostegno dell'effetto positivo di questo antipsicotico anche nella terapia di mantenimento [6]. Questo ultimo dato, unito profilo di tollerabilità della quetiapina più favorevole rispetto ai neurolettici classici [1, 7-8], ne rende possibile il proseguimento durante la fase di remissione al fine di minimizzare il rischio di ricadute.

L'analisi dei singoli item della YMRS condotta in questo ed in altri studi [9] ha dimostrato che la quetiapina incide su un ampio spettro di sintomi maniacali. Dal momento che il disturbo bipolare I ha un'estrinsecazione molto eterogenea, per migliorare la prognosi dal punto di vista funzionale sono necessari trattamenti affidabili su un ampio spettro di domini clinicamente rilevanti. Particolarmente importanti da controllare, soprattutto in fase di emergenza, sono l'agitazione e l'aggressività che contribuiscono in misura consistente alla morbilità ed alla mortalità. Inoltre gli episodi di mania più gravi possono essere accompagnati da sintomi psicotici, sui quali quetiapina si è dimostrata efficace nel corso di vari studi condotti su pazienti schizofrenici [10-13]. Bisogna infine considerare che effetti collaterali quali sonnolenza e ipotensione posturale sono fastidiosi per il paziente ma complessivamente meglio tollerati di acatisia e sintomi extrapiramidali e pertanto compromettono meno la *compliance*.

Tabelle e figure

Tabella 1. Schema terapeutico.

Giorni	Quetiapina	Lorazepam	Aloperidolo
1°	200 mg	6 mg	5 mg
2°	400 mg	6 mg	3 mg
3°	600 mg	6 mg	1 mg
4°	800 mg	-	-
5°	1000 mg	-	-

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Bipolar Disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159:1-50.
2. Vieta E, Mullen J, Brecher M et al. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder; combined analysis of two international double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin* 2005;6:923-934.
3. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J et al. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:599-606.
4. Sachs G, Chengappa K, Suppes T. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bipolar Disord* 2004;6:212-223.
5. Hardoy MC, Garofalo A, Carpiello B et al. Combination quetiapine therapy in the long term treatment of patients with Bipolar Disorder I. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2005;1:7.
6. Mullen J, Paulsson B. Quetiapine in combination with mood stabilizer for the treatment of acute mania associated with Bipolar Disorder. *Bipolar Disord* 2003;5:70.
7. Goodwin GM. Evidence based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003;17:149-173.
8. Grunze H, Kasper S, Goodwin GM. WFSBP: Guidelines for the biological treatment of bipolar disorders. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:5-13.
9. McIntyre R, Brecher M, Paulsson B et al. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania – a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:573-585.
10. Arvanitis AC, Salvatori D, Madaro D et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of Bipolar Disorder. *J Affect Disord* 2003;76:267-271.
11. Copolov DL, Link CG, Kowakcyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med* 2000;30:95-105.
12. Emsley RA, Rainwalla J, Bailey P et al. A comparison of the effects of quetiapine (seroquel) and haloperidol in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:121-131.
13. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high and low dose double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:549-557.