

Bipoláris betegek lamotrigin kezelése – Relapszus ráta és szuicid magatartás 6 hónapos követés során

RIHMER ZOLTÁN¹, GONDA XÉNIA¹ ÉS KÁLMÁN JÁNOS²

¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

² Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Pszichiátriai Klinika, Szeged

Jelen közlemény egy 969 bipoláris beteg bevonásával végzett prospektív, obszervációs, beavatkozással nem járó, 6 hónapig tartó, multicentrikus, ambuláns vizsgálatáról számol be, melynek keretében adatokat gyűjtöttünk a betegek lamotrigin kezelés mellett bekövetkező állapotváltozásáról különös tekintettel a relapszus rátára, az esetleges szuicidális magatartás alakulására, és a nemkívánatos eseményekre. A vizsgálatba 969 beteg lépett be és 961-en (99%) be is fejezték azt. A betegek a lamotrigint az esetek döntő többségében kiegészítő, a már fennálló antidepresszív és/vagy antipszichotikus gyógyszerelés kiegészítéseként kapták. A hat hónapig tartó vizsgálat végére a betegek 38%-a került teljes remisszióba, és a 3. hónap után bekövetkező relapszus ráta 24% volt. Nemkívánatos események igen ritkán (1%-ban) jelentkeztek, és a terápia megszakítását egyetlen esetben sem indokolták. A vizsgálat kezdetén a betegek 17%-ánál állott fenn klinikailag jelentős szuicid rizikó, és ez a kezelés hat hónapja alatt fokozatosan 2,1%-ra csökkent. Szuicid kísérlet vagy befejezett öngyilkosság a vizsgálat során nem fordult elő. Az eredmények szerint a lamotrigin hatékony és jól tolerálható készítmény bipoláris betegek akut és hosszabb távú kezelésében.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2015; 17(1): 007–013*)

Kulcsszavak: bipoláris betegség, lamotrigin terápia, remisszió, relapszus, szuicid rizikó

A bipoláris affektív (mániás-depressziós) betegség az unipoláris depresszió, a szorongásos betegségek és a kóros szerhasználat után a pszichiátriában a negyedik leggyakoribb kórkép. Kiemelt népegészségügyi jelentőségét aláhúzza az a WHO adat is, miszerint 1990-ben a világon a leggyakrabban keresőképtelenséget okozó első tíz betegség között tartották nyilván. Költséghatékonysági vizsgálatok szerint a nem kezelt bipoláris betegségekre visszavezethető, anyagilag is megfogalmazható társadalmi kár (öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, tartós betegápolomány, korai rokkantosság, stb.) sokal nagyobb, mint a betegséggel kapcsolatos kezelési költségek (Murray és Lopez, 1996; Kleinman és mtsai, 2005; Schoeyen és mtsai, 2011). Nemzetközileg elfogadott diagnosztikai kritériumok alapján történt felmérés szerint a bipoláris betegségek előfordulása Magyarország felnőtt lakosságában a világon a legmagasabbak közé tartozik: a bipoláris I és II betegség együttes élettartam, 1 éves és 1 hónapos prevalenciái 5,0%, 2,7% és 1,4% (Szádóczky és mtsai, 2000; American Psychiatric Association, 2002; Grunze és mtsai, 2002; Rihmer és Angst, 2005, 2009).

A bipoláris betegség, (mind az I, mind a II típust illetően) kezelés nélkül az esetek közel 90%-ában visszatérően zajló, élethossziglan tartó betegség. Az aktuális epizódok gyakorisága nagy egyedi különbségeket mutat, az esetek kb. 10-15%-ában rapid ciklusú lefolyás alakul ki (évente négy vagy több affektív epizód), ez gyakrabban észlelhető nőbetegeknél, szubklinikus vagy manifeszt hipothireózis mellett és sokszor a hangulatstabilizáló nélkül adott antidepresszívum precipitáló szerepe is igazolható. Az életkor előrehaladtával a mániás epizódok gyakorisága és intenzitása csökken, a depressziósaké fokozódik. A nem kezelt bipoláris betegeknél a leggyakrabban észlelhető komplikációk a tartós munkaképtelenség, korai rokkantosság, másodlagos alkohol-, illetve drogbetegség, családok széthullása, fokozott szomatikus (főleg kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris) morbiditás és mortalitás, valamint a szuicidium. A bipoláris I és II betegek a populációs kontrollhoz képest szignifikánsan (kb. kétszer) gyakrabban kerülnek rokkantosságra, és bár az összlakosságban jóval gyakoribb a korai rokkantosság az alacsonyabb iskolai végzettségűeknél, bipoláris betegeknél ilyen kapcsolat

nincsen. A nem kezelt bipoláris betegség legsúlyosabb szövődménye az öngyilkossági kísérlet és a befejezett öngyilkosság. A bipoláris betegek kb. felének volt már legalább egy szuicid kísérlete és a bipoláris betegek aránya a befejezett öngyilkosságot elkövetők között többszörösen haladja meg a populációban észlelhető prevalenciát. Az összes pszichiátriai kórkép közül a bipoláris betegség, és különösen a bipoláris II típus esetén a legmagasabb a befejezett öngyilkosság rizikója, és sajnálatos módon a bipoláris zavaroknak ez a formája a leginkább aluldiagnosztizált és legkevésbé megfelelően kezelt (Ghaemi és mtsai, 2002; Rihmer és Kiss, 2002; Rihmer és Angst, 2005, 2009; Goodwin és Jamison, 2007; Schoeyen és mtsai, 2011). Ugyanakkor meggyőző adatok vannak arra vonatkozólag, hogy a profilaktikus kezelésben részesülő bipoláris betegek szuicid halálózása szignifikánsan csökken (Ahrens és Müller-Oerlinghausen, 2001; Rihmer és Kiss, 2002; Baldessarini és mtsai, 2006; Goodwin és Jamison, 2007; Sondergard és mtsai, 2008; Rihmer és Gonda, 2013).

A lítium mellett a valproátról és a lamotriginről és a karbamazepinről bizonyított, hogy mind a mániás, mind a depressziós mind a kevert affektív epizódokra vonatkozóan profilaktikus hatékonyságuk szignifikánsan meghaladja a placebóét, és legalábbis statisztikai értelemben egyenértékű a lítiuméval. A lítium hatékonyabb a mániás epizódok profilaxisában, a lamotrigin viszont a depressziós epizódok kivédését illetően, amely depressziós epizódok a hosszútávú lefolyás során körülbelül tízszer gyakoribbak a mániás/hipomániás epizódoknál (Judd és mtsai, 2002; 2003; Goodwin, 2003; Goodwin és mtsai, 2004; Goodwin és Jamison, 2007; Yatham és mtsai, 2009). A valproát egyformán hatékony mindkét epizód megelőzésében, és különösen azoknál, akik anamnézisében pszichotikus vagy diszfóriás mánia, kevert affektív epizód vagy rapid ciklusú lefolyás szerepel. A lamotriginnek akut antidepresszív hatása is van, és a profilaktikus értelemben vett lamotrigin-responderekre jellemző a családi és egyéni anamnézisben szereplő komorbid szorongásos, illetve alkohol-/drogbetegség, bipoláris II diagnózis, atípusos depressziós tünetek, fluktuáló, gyakran rapid ciklusú lefolyás és a megelőzően lítiumra mutatott kedvezőtlen klinikai válasz. Karbamazepinre elsősorban a bipoláris II diagnózisú, gyakran pszichotikus tünetekkel és komorbid pszichiátriai betegségekkel jellemzett páciensek egy része reagál jól. (American Psychiatric Association, 2002; Calabrese és mtsai, 2003; Goodwin, 2003; Goodwin és mtsai, 2004; Grof, 2003; Keck és McElroy, 2003; Gruenze és mtsai, 2004; Goodwin és Jamison, 2007;

Geddes és mtsai, 2009; Yatham és mtsai, 2009). Mivel bipoláris betegségben az öngyilkos magatartás leggyakrabban major depressziós epizód során (ritkábban kevert állapotokban) fordul elő (Goodwin és Jamison, 2007; Rihmer, 2007), joggal tételezhető fel, hogy a lítiumon kívül egyéb hatékony hangulatstabilizáló gyógyszerek is rendelkeznek a fázisprofilaktikus effektuson túl szuicidprevenciós hatással.

MÓDSZER

Vizsgálati terv, beteganyag és módszerek

A jelen prospektív, obszervációs, beavatkozással nem járó, 6 hónapig tartó, multicentrikus, ambuláns vizsgálat keretében adatokat gyűjtöttünk a vizsgálatban résztvevő bipoláris betegek lamotrigin (Lamolep, Richter Gedeon Nyrt.) kezelés mellett bekövetkező állapotváltozásáról különös tekintettel a relapsusrátára, az esetleges szuicidális magatartás alakulására, a nemkívánatos eseményekre valamint a betegek munkaképességének és életminőségének alakulására és a kezeléssel való elégedettségére. A bevételi kritériumok: olyan ambulánsan észlelt BNO-10 szerint kórismézett bipoláris beteg (bipoláris I, bipoláris II és szkizoaffektív betegség mániás, depressziós vagy kevert típusa), aki a pszichiáter szakorvosa szerint lamotrigin kezelésre (is) szorul és megelőzőleg még nem kapott lamotrigint, 18 év feletti életkor, fogamzóképes korban lévő nők esetében biztonságos fogamzásgátlás, részletes (szóbeli és írásbeli) felvilágosítás után adott önkéntes írásbeli beleegyezés. Az első vizitet (szűrés, betegbevétel) követően a betegek kontrollja a vizsgálat 6 hónapja során összesen még négy alkalommal történt (Vizit-2: 1 hónap vége, Vizit-3 második hónap vége, Vizit-4 harmadik hónap vége és Vizit-5 a hatodik hónap vége, záró vizit). Természetesen állapotromlás vagy egyéb okból kifolyólag a betegek bármikor rendkívüli viziten is részt vehettek. A betegek állapotának, illetve az állapot változásának dokumentálására a Clinical Global Impression-Severity (CGI-S, Guy, 1997), és a Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) skálák, (Guy, 1997) a szuicid rizikó megítélésére a Risk Assessment Suicidality Scale (RASS) (Fountoulakis és mtsai, 2012), a munkaképesség felmérésére a Social Adjustment Scale (SAS, Weismann és Bothwell, 1976) míg az életminőség és elégedettség detektálására a Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q) (Endicott és mtsai, 1993) skálákat használtuk. A Richter Gedeon Nyrt. által szponzorált, az egész országra kiterjedő vizsgálatban

226 centrum és 132 pszichiáter szakorvos vett részt, egy szakorvos több centrumhoz/rendeléshez is tartozhatott. A vizsgálatot az illetékes Etikai Bizottság a benyújtott dokumentáció áttekintése után engedélyezte.

A statisztikai értékelés az SAS 9.3 programcsomaggal történt. Jelen közleményünkben a betegeknek a lamotrigin terápia hatására bekövetkező állapotváltozásáról, a relapszus rátáról, a nemkívánatos eseményekről és a szuicid magatartásról számolunk be.

EREDMÉNYEK

Összesen 1179 bipoláris beteg került szűrésre és a beválasztási kritériumoknak 969 beteg, 662 nő (68,3%) és 307 férfi (31,7%) felelt meg. Ennyien léptek be a vizsgálatba és 961-en (99%) fejezték be azt, drop-outra 8 esetben került sor. A betegek diagnózisa, illetve aktuális állapota a vizsgálatba való belépéskor:

- bipoláris betegség, hipománia, n=28;
- bipoláris betegség, mánia, nem pszichotikus, n=25;
- bipoláris betegség, mánia, pszichotikus, n=11;
- bipoláris depresszió, enyhe vagy közép súlyos, n=180;
- bipoláris depresszió, súlyos, nem pszichotikus, n=122;
- bipoláris depresszió, súlyos, pszichotikus, n=21;
- bipoláris betegség, kevert tünettan, n=508;
- bipoláris betegség, remisszióban, n=6;
- bipoláris betegség, egyéb vagy nem meghatározott, n=50;
- szkizoaffektív betegség, mániás típus, n=2;
- szkizoaffektív betegség, depressziós típus, n=2;
- szkizoaffektív betegség, kevert típus, n=4.

A vizsgálat kezdetekor 139 beteg (14,3%) kapott lamotrigin monoterápiát, és 830 egyéb pszichotróp szert is; a kombinációkat illetően 41,2% kapott egy másikat, 79,1% kettőt másikat, 92,7% három másikat pszichotróp szert is, a többiek 4-8 egyéb gyógyszert kaptak. A kombinációs terápia megoszlása: antidepresszívum is 548 beteg (66,0%), antipszichotikum is: 311 beteg (37,5%), axiolitikum is: 149 beteg (18,0%), altató is 2 beteg (5,1%). A lamotrigin kezdő dózisa 25 mg/nap volt, a legmagasabb dózis 600 mg/nap, az átlagos dózis a vizsgálat tartama alatt napi 146,1 mg volt.

Klinikai válasz: remisszió és relapszus ráta

A vizsgálat kezdetén egyetlen beteg sem kapott 0, 1 vagy 2 pontot a CGI-S skálán (nem eldönthető, nem

beteg, határeset), 855-en (88,5%) tartoztak az enyhe-középsúlyos (CGI-S pontszám 3, 4, vagy 5) és 110-en (11,3%) a súlyos, illetve a legsúlyosabb (CGI-S pontszám 6 vagy 7) csoportba. A vizsgálat előrehaladtával a CGI-S 0,1, vagy 2 pontot mutató betegek (tünetmentes vagy határeset) aránya fokozatosan nőtt; a 2. viziten (1. hónap vége) 38 (3,9%), a 3. viziten (2. hónap vége) 126 (13,0%), a 4. vizitnél (3. hónap vége) 239 (24,7%) míg a vizsgálat végén (5. vizit, 6. hónap vége) 364 (37,7%) volt. A vizsgálat végére tehát a betegek közel 40%-a teljes remisszióba került. A súlyos vagy a legsúlyosabb kategóriába (CGI-S: 6 vagy 7 pont) eső betegek száma a kezdeti 110-ről (11,5%) csökkenve a 2. vizit során 44 (4,5%), a 3. vizitnél 18 (1,8%), a 4. viziten 17 (1,7%) és a vizsgálat végén (5. vizit) 13 (1,3%) volt. Ugyanez a javulás tükröződik a betegség súlyosságát jelző CGI-S értékek folyamatos mérséklődésében is, amely a kezdeti 4,6-ről a vizsgálat végére folyamatosan 2,9-re csökkent (Friedman teszt: $p < 0,001$, 1. és 2. táblázat). Azon 239 beteg közül, akik a 4. vizit során (3. hónap vége) remisszióba kerültek (CGI-S pontszám 0, 1 vagy 2) 57 betegnél (23,8%) következett be relapszus a vizsgálat végére. Miután a vizsgálat végére (5. vizit, 6. hónap vége) remisszióba került betegek esetében a vizsgálat befejezése miatt az esetlegesen később bekövetkező relapszus nem ismert tehát a 6. hónap utáni relapszus ráta nem számítható, a záró vizitkor észlelt visszaesések arányát (23,8%) az utolsó előtti viziten (4. vizit, 3. hónap vége) remisszióba került 239 betegből lehetett számolni csupán. Ugyanakkor mivel a 4. és 5. vizit között eltelt 3 hónap alatt további 125 beteg került remisszióba, és közülük is valószínű, hogy többen visszaestek és az ő relapszusuk végül is a záró vizit során detektálásra került, nagyon valószínű, hogy a 4. vizit során remisszióba került betegek relapszus rátája a 23,8%-nál alacsonyabb. A visszaeső betegek-nél a relapszusig eltelt idő átlagosan 87,4 nap volt (legrövidebb 14 nap, leghosszabb 218 nap). Nem volt összefüggés a betegek állapotának kiindulási súlyossága (CGI-S) és a relapszusok ténye között.

Nemkívánatos események

A vizsgálat során a vizsgálók 9 betegnél (0,76%) összesen 12 nemkívánatos eseményt jelentettek (6 betegnél 1, 3 betegnél 2 esemény). A nemkívánatos események közül 7 enyhe, 4 mérsékelt és 1 súlyos intenzitású volt (állapotrosszabbodás miatti kórházi felvétel és kezelés). A többi nemkívánatos esemény: bőrkiütések (2 eset, tüneti terápiára gyógyultak és nem kellett emiatt a terápiát megszakítani), hányinger (2 eset), álmodás,

szedáltság (1 eset), jelentős (10 kg) testsúlygyarapodás (1 eset), hiperszaliváció (2 eset), hōhullámok (1 eset) ataxia (1 eset) és enyhe hipománia (1 eset) voltak. Befejezett öngyilkosság vagy öngyilkossági kísérlet a vizsgálat során nem történt. Nemkívánatos esemény miatti rendkívüli vizitre a vizsgálat során nem került sor. A vizsgálat során 8 kiesett betegnél a drop-out okai: mellékhatás (mérsékelt), 2 beteg, hatástalanság, compliance hiánya, külföldre távozás, állapotroszszabodás miatti kórházi felvétel, tünetmentesség miatt nem vállalta a további terápiát, nem jött vissza kontrollra 1-1 beteg.

Szucid magatartás

A vizsgálat kezdetén 233 beteg (24,1%) számolt be arról, hogy életében legalább egy alkalommal öngyilkossági kísérletet követett el és 83 beteg (8,6%) egynél több kísérletről számolt be. Mint ahogyan ez várható is volt, az első vizit során elért CGI-S skála (súlyosság) és a RASS skála (szucid rizikó) átlagértékei párhuzamosan haladtak, vagyis gyenge, de szignifikáns pozitív korreláció volt közöttük; minél súlyosabb volt az aktuális állapot (CGI-S 3-tól 7-ig) annál magasabb volt a szucid rizikót jelző RASS pontszám ($r=0,25$, ld. 3. táblázat). A vizsgálat során sem szucid kísérlet sem szucid intenció miatti kórházi felvétel nem történt. A RASS skála alapján az első vizitnél 805 betegnél (83%) elhanyagolható volt a szucid rizikó és csak 4 betegnél (0,4%) állott fenn kifejezett öngyilkossági veszély, de a további vizitek során kifejezett szucid rizikó már egy esetben sem állott fenn. Közepes szucid rizikó az első vizit során 160 betegnél (16,5%) volt jelen, és a további vizitek során ez az arány fokozatosan csökkent (2. vizit, 59 beteg, 6,1%, 3. vizit 22 beteg, 2,3%, 4. vizit 21 beteg, 2,2%, 5. vizit 20 beteg, 2,1%, 2. táblázat). A RASS skála átlagértékei a vizsgálat végére remisszióba került betegeknek (5. vizit, CGI-S 0,1 vagy 2 pont) numerikusan ugyan valamivel alacsonyabbak voltak (4,548) mint akik az 5. vizit során nem kerültek remisszióba (tehát a CGI-S alapján 3, 4, 5, 6 vagy 7 pontot kaptak, 4,654), de a különbség matematikailag nem szignifikáns, $p = 0,3$).

MEGBESZÉLÉS

A jelen, nyílt, obszervációs, beavatkozással nem járó, multicentrikus, ambuláns, prospektív vizsgálat során bipoláris betegeknek a már megelőzőleg alkalmazott pszichotróp gyógyszerek mellett bevezetett, vagy monoterápiában alkalmazott lamotrigin terápia az irodalmi adatoknak megfelelően hatékonyan

bizonyult a betegek állapotának javulását illetően (Calabrese és mtsai, 2003; Goodwin és mtsai, 2004; Geddes és mtsai, 2009): a betegek közel 40%-a került teljes remisszióba a 6 hónapos vizsgálat végére, és a 3. hónap végén remisszióba került betegek 24%-ánál volt relapszus a vizsgálat második három hónapja alatt. Mivel a betegek többsége (85,7%) a lamotrigin terápiát a már folyamatban lévő farmakoterápiához kiegészítő (add-on) gyógyszerként kapta, az eredményeket a fentebb idézett, randomizált, placebo kontrollált lamotrigin monoterápiás vizsgálatok eredményeinek pontosan megfeleltetni nem lehet, de kétségtelen, hogy a jelen vizsgálatban észlelt javulás/remisszió nagyságrendje és a relapszus ráta a hivatkozott vizsgálatok eredményeivel egy nagyságrendben van. A betegek az esetek döntő többségében (831 beteg, 86%) a lamotrigint major depressziós vagy kevert állapot miatt kapták, ezért a jelentős javulás minden bizonnyal elsősorban a lamotrigin antidepresszív (Geddes és mtsai, 2009), illetve hangulatstabilizáló (Calabrese és mtsai, 2003; Goodwin és mtsai, 2004; Grunze és mtsai, 2004; Yatham és mtsai, 2009) hatásának köszönhető. Vizsgálatunkban a lamotrigin terápiával összefüggésbe hozható nemkívánatos események aránya és intenzitása szerencsére igen alacsony volt. Ennek egyik oka az lehet, hogy a már megelőzőleg folyamatosan adagolt pszichotróp gyógyszerek mellé bevezetett új gyógyszer esetén feltehetőleg ritkábban detektálhatók új mellékhatások, mint ha az adott szert monoterápia formájában, addig gyógyszeres kezelésben még nem részesült betegnél vezetjük be.

Az irodalmi adatoknak megfelelően (Rihmer és Kiss, 2002; Goodwin és Jamison, 2007) a vizsgálatban résztvevő bipoláris betegek 24%-ának már volt legalább egy szucid kísérlete, és klinikailag jelentős szucid rizikó a vizsgálat kezdetén a betegek 17%-ánál fordult elő. Ez a veszély vizsgálat végére folyamatosan 2,1%-ra csökkent, és a csökkenés mértéke szignifikánsan nagyobb volt a remisszióba került, mint a remisszióba nem került betegeknek. Ezen, a klinikai állapot javulásával párhuzamosan bekövetkező szucid rizikó csökkenés jól megfelel azon irodalmi adatoknak, miszerint affektív betegeknek (és elsősorban major depresszióban) az öngyilkossági veszély állapot- és súlyosság-függő, és a javulás/gyógyulás bekövetkeztével az öngyilkossági veszély nagyságrenddel csökken, illetve elmúlik (Ahrens és Müller-Oerlinghausen, 2001; Baldessarini és mtsai, 2006; Goodwin és Jamison, 2007; Sondergard és mtsai, 2008; Rihmer és Gonda, 2013). Összességében tehát elmondható, hogy a lamotrigin a jelen vizsgálatban (is) hatékony, biztonságos terápiának bizonyul a bipo-

1. táblázat A betegek CGI-S értékeinek megoszlása a 6 hónapos vizsgálat során

CGI-S pontszám	1. vizit		2. vizit		3. vizit		4. vizit		5. vizit	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0-1	0	0	38	3.9	126	13.0	239	24.7	363	37.7
3-5	859	88.5	886	91.2	824	85.1	709	73.5	585	60.1
6-7	110	11.5	44	4.5	18	1.8	17	1.7	13	1.3
	969		968		968		965		961	

2. táblázat A CGI-S pontszámok és az öngyilkossági rizikó alakulása a 6 hónapos vizsgálat során

Vizit	CGI-S		Szuicid rizikó *	
	átlag	SD	N	%
1. Kezdő vizit	4.6	0.82	161	16.9
2. 1. hónap vége	4.2	0.89	59	6.1
3. 2. hónap vége	3.6	1.00	22	2.3
4. 3. hónap vége	3.2	1.08	21	2.2
5. 6. hónap vége	2.9	1.14	20	2.1

* A RASS skála alapján klinikailag jelentős szuicid rizikót mutató betegek

3. táblázat A betegség kezdeti súlyossága (CGI-S) és a RASS (szuicid rizikó) közötti összefüggés a vizsgálat kezdetén

CGI-S pontszám az 1. vizitnél	N	RASS pontszám az 1. vizitnél	
		Átlag	SD
3 Enyhén beteg	69	5.5	3.47
4 Mérsékelten beteg	381	5.8	3.55
5 Kifejezetten beteg	407	7.1	3.89
6 Súlyos beteg	99	9.3	4.43
7 Legsúlyosabb beteg	11	7.6	4.46

$r=0.25$, $p<0.05$

lárís betegek akut és hosszabb távú kezelésében, ami a globális klinikai javuláson kívül megmutatkozik a bipoláris betegséggel nagyon gyakran együtt járó szuicid rizikó csökkenésében is.

Köszönetnyilvánítás. A szerzők köszönetüket fejezik ki a vizsgálat lebonyolításában résztvevő pszichiáter kollégáknak és kollégáknak.

Nyilatkozat. A vizsgálat kivitelezése és a közlemény megírása a Richter Gedeon Nyrt. támogatásával készült.

Levezető szerző: Rihmer Zoltán, 1125 Budapest, Kútvolgyi út 4. E-mail: rihmer.zoltan@med.semmelweis-uiv.hu

IRODALOM

- Ahrens B. és Müller-Oerlinghausen B. (2001): Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry*, 34, 132-136.
- American Psychiatric Association. (2002): Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 159, (Suppl. 1) 1-50.
- Baldessarini, RJ, Tondo L, Davis P. és mtsai. (2006): Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: A meta-analytic review. *Bipol Disord*, 8: 625-639.
- Calabrese JR, Vieta E. és Shelton MD. (2003): Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13, 57-66.
- Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. (1993): Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: A New Measure. *Psychopharmacol Bull*, 29(2):321-326.
- Fountoulakis KN, Pantoula E, Siamouli M. és mtsai. (2012): Development of the Risk Assessment Suicidality Scale (RASS): A population-based study. *J Affect Disord*, May; 138(3): 449-57.
- Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. (2009): Lamotrigine for treatment of bipolar depression: Independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*, 194: 4-9.
- Ghaemi SN., Ko JK., Goodwin FK. (2002): „Cade's Disease” and beyond: Misdiagnosis, antidepressant use, and proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry*, 47, 125-134.
- Goodwin GM. For the Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. (2003): Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations for the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 17, 149-173.
- Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR. és mtsai (2004): A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 65, 432-441.
- Goodwin FK, Jamison KR. (2007): Manic-Depressive Illness. *Bipolar disorders and recurrent depression*. Oxford University Press, New York.
- Grof P, Duffy A, Cavazzoni P. és mtsai. (2003): Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry*, 63, 942-947.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G. és mtsai. (2002): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of bipolar disorders, Part I: Treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*, 3, 115-124.
- Guy W, ed. *Clinical Global Impression (CGI)*. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare; 1976.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ. és mtsai. (2002): The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 530-537.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ. és mtsai. (2003): A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 261-269.
- Kleinman NL, Brook RA, Rajagopalan K. és mtsai (2005): Lost time, absence costs, and reduced productivity output for employers with bipolar disorder. *J Occup Environ Med*, 47: 1117-1124.
- Keck, PE, Jr. és McElroy S. (2003): Redefining mood stabilization. *J Affect Disord*, 73, 163-169.
- Murray CJ. és Lopez AD. (1996): *The Global Burden of Disease*, World Health Organization, Geneva.
- Rihmer Z. és Kiss K. (2002): Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipol Disord*, 4, (Suppl. 1), 21-25.
- Rihmer Z. és Angst J. (2005): Epidemiology of bipolar disorder. In: *Handbook of Bipolar Disorder* (Eds.: Kasper S. és Hirschfeld RMA.), Marcel Dekker, New York. pp. 21-35.
- Rihmer Z. (2007): Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 20: 17-22.
- Rihmer Z, Angst J. (2009): Mood disorders - Epidemiology. In: *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th edition, (Eds. Sadock BJ., Sadock VA., Ruiz P.) Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2009, pp. 1645-1653.
- Rihmer Z, Gonda X. (2013): Pharmacological prevention of suicide in patients with major mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 37: 2398-2403.
- Schoeyen HK, Birkenaes AB, Vaaler AE. és mtsai. (2011): Bipolar disorder patients have similar levels of education but lower socio-economic status than the general population. *J Affect Disord*, 129: 68-74.
- Sondergard L, Lopez AG, Andersen PK. és mtsai (2008): Mood stabilizing pharmacological treatment in bipolar disorders and risk of suicide. *Bipol Disord*, 10: 87-94.
- Szádóczky E, Papp Z, Vitrai J. és mtsai. (2000): A hangulat- és szorongásos zavarok előfordulása a felnőtt magyar lakosság körében. *Orv. Hetil*, 141, 17-22.
- Weissman MM, Bothwell S. (1976): Assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatry*. 33(9):1111-5.
- Yatham LM, Kennedy SH, Schaffer A, és mtsai. (2009): Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2009. *Bipol Disord*, 11: 225-255.

Treatment of bipolar depression with lamotrigine – rate of relapse and suicidal behaviour during 6 month follow-up treatment

The present paper describes a 8-month prospective, observational, non-intervention multi-centric study in 969 bipolar patients, where data were obtained on changes during lamotrigine treatment with special focus rates of relapse, suicidal behaviour and adverse events. 969 patients entered the study and 961 patients (99%) completed the study. Patients received lamotrigine mostly as an add-on treatment in addition to ongoing antidepressant and/or antipsychotic medication. By the end of the six-month treatment period 38% of patients achieved remission and rate of relapse after three months was 24%. Rate of adverse events was very low (1%) and they in no case led o termination of therapy. At baseline 17% of patients had clinically significant suicide risk which gradually decreased to 2.1% during the 6-month study period. No suicide attempt or completed suicide ook place during the study period. Results indicate that lamotrigine is an effective and well-tolerated treatment for the acute and long-term treatment of bipolar patients.

Keywords: bipolar disorder, lamotrigine, remission, relapse, suicide risk