

Kombinationstherapie und Polypharmazie in der Behandlung der bipolaren Störung

Martin Schäfer, Essen

1 bis 2 % der Bevölkerung leiden an einer bipolaren Störung. Die psychosozialen, finanziellen und gesundheitlichen Folgen sind bei unzureichender Behandlung enorm. Die bipolare Störung wird zunehmend als chronische Erkrankung mit hohem Rezidivrisiko wahrgenommen. Allerdings bestehen noch immer erhebliche diagnostische Schwierigkeiten. Eine phasenspezifische Behandlung wird durch den oft raschen Wechsel von Depression, Manie und Mischzuständen erschwert. Als Folge ist eine Kombinationsbehandlung bis hin zur Polypharmazie bei der bipolaren Störung eher die Regel als die Ausnahme. Drei bis fünf Medikamente werden im Mittel je nach Krankheitsphase (bipolare Depression, akute Manie, Langzeittherapie) gegeben. Die Einführung der atypischen Antipsychotika und ihr Stellenwert bei der Behandlung der Manie und der Depression haben die Anzahl der gleichzeitig verschriebenen Medikamente noch erhöht. Trotz der Häufigkeit der Polypharmazie bei der bipolaren Störung ist der Anteil der Patienten mit Rezidiven und nicht ausreichender Response sehr hoch. Zudem finden sich in aktuellen Leitlinien nur wenige Empfehlungen zu einer spezifischen Kombinationstherapie mit drei, dagegen keine Empfehlung mit fünf Medikamenten gleichzeitig. Die häufigste Kombination im Rahmen einer Polypharmazie besteht aus Lithium oder Valproinsäure, einem atypischen Antipsycho-

tikum und einem Antidepressivum. Weitere häufigere Kombinationsmöglichkeiten sind zusätzliche Gaben von Antikonvulsiva als „Mood-Stabilizer“ und Benzodiazepinen. Aber auch im klinischen Alltag noch nicht so etablierte Substanzen wie Schilddrüsenhormone oder Tamoxifen werden als mögliche „Add-on“-Strategien bei unvollständiger Response von einigen Leitlinien aufgrund der Datenlage empfohlen. Zu beachten sind Verträglichkeit und mögliche Risiken für schwerwiegende Nebenwirkungen und Interaktionen, die mit der Anzahl der Medikamente steigen.

Schlüsselwörter: Bipolare Störung, Manie, bipolare Depression, Langzeittherapie, Polypharmazie, Kombinationstherapien

Psychopharmakotherapie 2014;21:261–8.

Affektive Störungen und darunter insbesondere auch die bipolare Störung zählen zu den häufigen und schweren psychiatrischen Erkrankungen mit den meisten Krankheitstagen und einem erheblichen Verlust an Lebensqualität [22]. Bipolare Störungen führen zu schwerwiegenden psychosozialen Problemen, darunter Verlust des Arbeitsplatzes und sozialer Kontakte, finanzielle Schwierigkeiten und familiäre Probleme. Der Krankheitsverlauf wird zudem kompliziert durch eine hohe Rate an Patienten mit relevanten psychischen oder somatischen Komorbiditäten, ein hohes Suizidrisiko und eine stark erhöhte Gesamtmorbidität und Mortalität. Die 12-Monats-Prävalenz

der bipolaren Störung liegt bei etwa 1% [15]. Die Lebenszeitprävalenz der Bipolar(BP)-I-Störung liegt zwischen 1,3 und 1,8%, die Lebenszeitprävalenz der Bipolar-II-Störung bei etwa 1%. Neben den rund 2% Betroffenen mit einer bipolaren Kernerkrankung (Bipolar-I- und -II-Störung) leiden bis zu 5% an einer Störung aus dem bipolaren Spektrum (z. B. Zykllothymie, Hypomanien, schizoaffektiv bipolarer Subtyp). Die Behandlung der bipolaren Störung ist komplex und schwierig. Etwa 68% der Patienten entwickeln trotz einer Behandlung im Mittel nach 200 Tagen ein Rezidiv [30]. Therapien mit mehreren Medikamenten gleichzeitig erscheinen oft eher durch klinische Alltagsnotwendigkeiten geprägt als durch Evidenz aufgrund von systematischen Studien begründet. Die vorliegende Übersichtsarbeit soll Informationen über die Häufigkeit sowie die Datenlage zu Kombinationstherapien und der Polypharmazie bei Patienten mit einer bipolaren Störung zusammenfassen.

Diagnose der bipolaren Störung als Therapiegrundlage

Zur bestmöglichen Therapie kann es erst kommen, wenn eine richtige Diagnose gestellt wurde. Obwohl sich das Wissen über die bipolare Erkrankung, ihre Symptome und unterschiedlichen Verläufe durch zahlreiche epidemiologische Untersuchungen und internationale Aufklärungskampagnen deutlich

Prof. Dr. med. Martin Schäfer, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Suchtmedizin, Kliniken Essen-Mitte, Henricistraße 92, 45136 Essen, E-Mail: m.schaefer@kliniken-essen-mitte.de

verbessert hat, gibt es weiterhin erhebliche Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung. Die bipolare Störung wird oft erst fünf bis zehn Jahre nach Auftreten erster Krankheitssymptome diagnostiziert. Amerikanische Untersuchungen konnten zeigen, dass im Jahr nach der initialen Krankheitsperiode etwa 70% der Betroffenen ohne richtige Diagnose blieben [26]. Die Bipolar-I-Störung mit vollständig ausgeprägten manischen Episoden ist leichter zu diagnostizieren, aber durch häufig auftretende psychotische Symptome während der manischen Phasen von schizoaffektiven oder paranoiden Psychosen abzugrenzen. Relativ schwer zu diagnostizieren ist die Bipolar-II-Störung mit im Vordergrund stehenden depressiven Episoden und hypomanischen Phasen. Auf spezielle Verläufe mit schnellen Phasenwechseln („rapid cycling“) oder sogar extrem schnellen und häufigen Stimmungsumschwüngen („ultra rapid cycling“) ist zu achten. Weitere diagnostische Probleme liegen in den sehr häufig bestehenden Komorbiditäten wie Angststörungen, Substanzmissbrauch, ADHS und Persönlichkeitsstörungen. Diese können die Symptome der zugrunde liegenden bipolaren Störung verschleiern und den therapeutischen Fokus verschieben. Als diagnostische Hinweise auf das Vorliegen einer bipolaren Störung gelten eine positive Familienanamnese für (bipolar-)affektive und schizoaffektive Störungen, Substanzabusus, Suizidversuch in der Anamnese, ein frühes Erkrankungsalter bei depressiver Erkrankung (vor dem 25. Lebensjahr), eine atypische depressive Symptomatik bzw. mehrere depressive Episoden in der Anamnese und eine auffällig rasche Rückbildung der depressiven Symptome. Daten einer niederländischen Langzeitstudie mit Kindern/Jugendlichen konnten zudem zeigen, dass Kinder mit mindestens einem bipolaren Elternteil ein etwa 75%iges Risiko haben, selbst eine manifeste psychische Störung entwickeln, darunter 54% eine affektive Störung, 13% eine Störung aus dem bipolaren Spektrum und 3% eine Bipolar-I-Störung [20]. Etwa ein Viertel der Perso-

nen mit initial depressiven Episoden entwickelten somit später eine Störung aus dem bipolaren Spektrum. Auffällig war erneut die hohe Rate an psychiatrischen Komorbiditäten (67%).

Allgemeine Aspekte der Therapie der bipolaren Störung

Bei der Akutbehandlung maniformer oder depressiver Episoden ist schon früh bei der Auswahl der Medikation an die Weiterbehandlung in der Postakutphase sowie an eine Langzeitprophylaxe zu denken. In der akuten Manie stehen mit atypischen Neuroleptika, Haloperidol, Lithium, Valproinsäure und Benzodiazepinen ausreichend Möglichkeiten für eine wirkungsvolle Behandlung zur Verfügung. Die Weiterführung der Medikation für die Postakut- und Langzeittherapie ist allerdings an das erfolgreiche Ansprechen einer Akuttherapie mit der Substanz gebunden. Akute Manien gehören in Praxis und Klinik zu den schweren psychiatrischen Notfällen mit erheblichen Problemen, eine Behandlungsbereitschaft beim Betroffenen herzustellen, sodass therapeutische Optionen wünschenswert wären, die auch bei Einmalgabe einen ausreichenden und sicheren Effekt in kurzer Zeit aufweisen. Das ist bisher nur bedingt durch monotherapeutische Optionen erreichbar, sodass bei der Manie als Notfall im klinischen Alltag fast immer eine Kombinationstherapie zu finden ist, auch wenn hier keine wirkliche studienbasierte Evidenz für eine schnellere Wirkung vorliegt. Schwieriger und international durchaus uneinheitlich gehandhabt ist die pharmakologische Behandlung der bipolaren Depression. Gerade der Einsatz von Antidepressiva ist umstritten, aber in den meisten Ländern im klinischen Alltag bei schweren Verläufen häufig eingesetzt.

Morbidität und Mortalität

Die Lebenserwartung bipolarer Patienten ist um durchschnittlich neun Jahre verkürzt. Gegenüber der Allgemeinbevölkerung kommt es im Mittel

zu einem Verlust von 12 gesunden Lebensjahren und von 14 Jahren normaler beruflicher und familiärer Aktivität. Bis zu 50% der Betroffenen weisen im Laufe der Erkrankung einen Suizidversuch auf. Die Suizidrate ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das Zehnfache erhöht [6]. Das allgemeine Mortalitätsrisiko ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung bei bipolaren Patienten um das Dreifache erhöht [16]. Dabei liegt das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Medikation (atypische Antipsychotika, Mood-Stabilizer) unter dem der Patienten ohne Medikation. Bipolare Patienten sind besonders gefährdet für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms, von kardiovaskulären Erkrankungen, Adipositas, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen, die möglicherweise durch eine psychotrope Medikation mitverursacht werden [35, 36]. Das Risiko für eine kardiovaskuläre Mortalität ist zweifach erhöht, ebenso die Darmkrebssterblichkeit und die Sterblichkeit durch Diabetes mellitus und COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Zu beachten in Hinblick auf mögliche Zusatzrisiken einer medikamentösen Behandlung sind weiterhin der oft erhöhte Zigarettenkonsum sowie ein Missbrauch von Alkohol und Drogen. Eine für die medikamentöse Akut- und Langzeitbehandlung bipolarer Patienten sehr wichtige Beobachtung ist, dass eine erhöhte Mortalität mit einer späten Diagnose und unzureichenden Beachtung von kardiovaskulären und anderen somatischen Erkrankungen assoziiert zu sein scheint. Ist bei bipolaren Patienten eine kardiovaskuläre Erkrankung bereits bekannt und behandelt, sterben sie nicht früher als psychisch gesunde Herz-Kreislauf-Patienten. Somit scheinen bisher bei vielen bipolaren Patienten somatische Erkrankungen noch unterdiagnostiziert und unzureichend oder gar nicht behandelt. Diese wichtige Erkenntnis sollte dazu führen, dass man klinisch gerade in der Akut-, aber auch der Langzeitbehandlung von bisher nicht ausreichend bekannten Patienten mit einer bipolaren Störung kardiovaskuläre Risiken wie auch andere

somatische Erkrankungen sorgfältig abklären muss, um Kurzzeit- und Langzeitrisiken durch eine psychiatrische Pharmakotherapie besser beurteilen zu können. In der Praxis sollten Psychiater eng mit den Hausärzten zusammenarbeiten und vor einer umfassenden psychiatrischen Pharmakotherapie auf eine ausreichende Diagnostik und Mitbehandlung der somatischen Erkrankungen achten.

Monotherapie oder Polypharmazie in der klinischen Praxis

Polypharmazie ist bei bipolaren Störungen eher die Regel als die Ausnahme [21]. Die Mehrheit der Patienten, die sich wegen einer bipolaren Störung in Behandlung befinden, erhalten mehrerer Medikamente gleichzeitig [3, 9, 18, 40]. In einer aktuellen Langzeitbeobachtung erhielten lediglich 20% der Patienten eine Monotherapie (meist mit Lithium), 80% dagegen eine Kombinationstherapie mit zwei oder mehr Medikamenten [3]. Eine Kombinationstherapie kann die Therapieeffektivität erhöhen. Im Falle einer geringen therapeutischen Wirksamkeit kann die Kombinationsbehandlung aber auch zu vermehrten Kosten, Nebenwirkungen oder Komplikationen durch Interaktionen führen. Zudem kann die Compliance und Adhärenz durch ein komplexes Therapieregime negativ beeinflusst werden. Quasi die Hälfte der Patienten mit einer bipolaren Störung setzen die Medikamente langfristig oder phasenweise ab, zumeist während depressiver Phasen [2]. Hauptgründe sind eine fehlende Motivation oder eine negative Grundeinstellung zu Medikamenten, eine insgesamt kompliziertere Medikamenteneinnahme und Nebenwirkungen. Schließlich sind auch Einnahmefehler bei zunehmender Anzahl der Medikamente und Probleme durch Zusatzmedikamente aufgrund somatischer Komorbiditäten zu beachten [36]. Prädiktoren für einen Therapieabbruch oder eine Unterbrechung sind zudem psychiatrische Komorbiditäten wie eine Borderline-Störung, Angststörungen und Substanzmissbrauch.

In einer großen naturalistischen Verlaufsstudie wurden Daten von über 2000 Patienten mit einer *bipolaren Depression* über die klinische Praxis der pharmakologischen Therapie zwischen 1994 und 2009 festgehalten [11]. Insgesamt erhielten 81,3% der Patienten Antidepressiva, aber nur 7,8% als Monotherapie. 57,9% erhielten Antipsychotika, 50,1% Antikonvulsiva, 34,6% Lithium und 47,5% Tranquilizer. Über die Jahre blieb der Anteil an Antidepressiva konstant, während Lithium seltener und Antikonvulsiva, Antipsychotika und Tranquilizer (insbesondere Quetiapin, Lamotrigin und Valproinsäure) häufiger gegeben wurden. Der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva nahm zwar ab, blieb aber bei 11,8% bis 2009. Im Schnitt erhielten die Patienten bis 1997 2,1, bis 2001 2,3, bis 2005 2,8 und bis 2009 2,9 Medikamente gleichzeitig. Der gleichzeitige Einsatz mehrerer Medikamente (Polypharmazie) bestand aus der Kombination von Antidepressiva, Antipsychotika, Antikonvulsiva und Lithium. Zwischen 2006 und 2009 erhielten immerhin 37% der Patienten gleichzeitig drei Substanzgruppen und sogar 6,4% vier Substanzgruppen. Von der gleichen Arbeitsgruppe wurden zwischen 1994 und 2004 auch 1291 Patienten mit akuten manischen Episoden oder Mischzuständen analysiert (n=143) [37]. Die Gabe von Lithium in der *euphorischen Manie* sank von 43,3 auf 34,5%. Die Verschreibung von Antikonvulsiva stieg deutlich von 40% auf 60,7% und die Gabe von atypischen Antipsychotika von 18,5% auf 43,9%. Dagegen sank der Einsatz von Antipsychotika der ersten Generation von 56,9% auf 27,8%. Der Einsatz von Antipsychotika blieb insgesamt stabil (79,6% vs. 81,6%) wie auch der von Antidepressiva (14,0% vs. 15,5%). Tranquilizer wurden dagegen zunehmend mehr verabreicht (26,3% vs. 34,3%). Polypharmazie war sehr häufig zu beobachten und nahm mit der Zeit noch zu. Patienten mit euphorischer Manie erhielten im Schnitt 2,9 und Patienten mit gemischten Episoden sogar 3,3 psychotrope Medikamente. Innerhalb der antimanischen Medi-

kation war zudem ein Off-Label-Use häufig. Ebenso wurde häufig von Leitlinienempfehlungen abgewichen. Eine andere Analyse von 70 Behandlungen akutmanischer Patienten Ende der 90er-Jahre erbrachte eine Kombination von vier und mehr Medikamenten bei über 80% der Patienten, wobei bei Entlassung immer noch etwa 70% drei oder mehr Medikamente erhielten. Die häufigsten Kombinationen bestanden aus Stimmungsstabilisierern, Neuroleptika (hoch und niederpotent) plus Benzodiazepinen.

Auch im ambulanten Bereich wurde eine Zunahme der Polypharmazie beschrieben [21]. In einer deutschen Ambulanzstudie mit 80 Patienten mit einer BP-I- oder BP-II-Störung nahmen die Patienten im Schnitt 3,8 Medikamente täglich: 92% Mood-Stabilizer, 59% Antidepressiva, 39% Antipsychotika, 43% Benzodiazepine und 21% andere (z. B. Schilddrüsenhormone) [1]. Innerhalb einer großen amerikanischen Studie (STEP-BD) mit über 4000 Patienten zwischen 1999 und 2005 erhielten weniger als 20% der Patienten vor Studieneinschluss eine Monotherapie, dagegen 40% der Patienten drei oder mehr Medikamente und 18% sogar vier und mehr [9]. Massive Polypharmazie war vor allem assoziiert mit der Einnahme atypischer Antipsychotika, sechs oder mehr bisherigen depressiven Episoden und bekannten Suizidversuchen. Patienten mit Lithium, Valproinsäure oder Carbamazepin hatten seltener, Patienten mit atypischen Antipsychotika und Antidepressiva häufiger eine komplexe Polypharmazie. Keinen Einfluss hatten überraschenderweise eine psychotische Vorgeschichte, das Ersterkrankungsalter, BP-I- vs. BP-II-Subtyp, „rapid cycling“, bisherige stationäre Behandlungen, aktueller Erkrankungsstatus sowie eine Suchtvorgeschichte mit Alkohol oder Drogen. In einer australischen prospektiven naturalistischen Studie über Medikation und Ansprech- bzw. Rückfallraten über 24 Monate bei 239 BP-I-Patienten erhielten diese im Schnitt fünf Medikamente, wobei die Basismedikation zu nahezu 100% aus Mood-Stabilizern und Antipsychotika

bestand. In vereinzelt Fällen wurden sogar bis zu 16 psychotrope Medikamente gleichzeitig verabreicht [17].

Polypharmazie: Klinische Aspekte und Evidenz

Die Praxis der Polypharmazie kann eingeteilt werden in eher evidenzbasierte Kombinationen sowie nicht evidenzbasierte komplexe Behandlungsregime. Evidenzbasierte Regime basieren auf entsprechenden qualitativ ausreichenden klinischen Studien und finden zu meist auch Eingang in entsprechende Leitlinien, vor allem wenn eine Überlegenheit zu einer Monotherapie erwiesen ist. Dies betrifft zum Beispiel die Therapie der akuten Manie mit Kombinationen aus Lithium oder Valproinsäure und Antipsychotika (Übersicht bei [28]). Generell ist aber zu betonen, dass es aufgrund fehlender kontrollierter Studien nicht ausreichend Evidenzen für ein Behandlungsregime mit drei oder mehr Medikamenten gleichzeitig gibt [25]. Zudem wurde bei über 50% der Patienten, die Medikamentenkombinationen erhielten, ein unzureichendes Therapieansprechen beobachtet [24].

Bei der *Behandlung der akuten Manie* ist für eine Kombinationstherapie aus Lithium oder Valproinsäure zusammen mit einem atypischen Antipsychotikum eine bis zu 20% höhere Responderate im Vergleich zur antimanischen Monotherapie gut belegt [18]. Zwei Metaanalysen konnten zudem den Nutzen von einer Kombinationstherapie aus Antipsychotika plus Lithium oder Valproinsäure bestätigen [27, 31]. In einer Metaanalyse mit acht Studien und insgesamt 1124 Patienten wurde für die zusätzliche Gabe von Haloperidol, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin ein höherer Rückgang der Manie-Scores ermittelt als bei der Monotherapie mit Valproinsäure oder Lithium [31]. Auch die Ansprechraten waren signifikant höher in der Kombinations- als in der Monotherapie. Die zweite Metaanalyse umfasste 24 Studien mit 6187 Patienten. Auch hier ergab sich eine Überlegenheit der Kombination atypischer Antipsychotika mit Lithium oder Valproinsäure im

Vergleich zu einer Lithium- oder Valproinsäure-Monotherapie [27]. Die Beobachtung wurde auch für die Kombination Aripiprazol plus Lithium oder Valproinsäure vs. Monotherapie mit Lithium oder Valproinsäure bestätigt [34]. Evidenzen aus systematischen Studien mit fixen Kombinationen von drei und mehr Medikamenten sind aus der Literatur allerdings nicht zu entnehmen.

Bei der *bipolaren Depression* gibt es weniger Daten, aber zusätzliche Besonderheiten aufgrund des möglichen Switch-Risikos in die Manie. In einem aktuellen Review fanden Sachs und Grunze nur drei Plazebo-kontrollierte Studien, die bei der bipolaren Depression eine Kombinationstherapie mit einer Monotherapie verglichen haben [25]. In der STEP-BD-Studie erbrachte eine additive Therapie mit Antidepressiva (Bupropion oder Fluoxetin) vs. Plazebo keine Vorteile [10]. Gezeigt werden konnte ein Vorteil für Olanzapin plus Fluoxetin vs. Fluoxetin als Monotherapie [32]. Außerdem war eine additive Gabe von Lamotrigin einer Therapie mit Lithium und Plazebo überlegen [33]. Monotherapien mit Lithium, Lamotrigin, Carbamazepin oder Quetiapin werden zumindest bei weniger schweren depressiven Symptomen empfohlen. Aufgrund von Evidenzen und rationellen Überlegungen sollte keine Monotherapie der bipolaren Depression mit einem Antidepressivum erfolgen, sondern die Kombination mit einem Mood-Stabilizer oder einem antimanisch wirksamen Antipsychotikum bevorzugt werden, um das Switch-Risiko in die Manie zu verkleinern. Eine aktuelle Metaanalyse ohne Einbezug von Antidepressiva bestätigt die relativ schlechte Datenlage zu Neuroleptika und Mood-Stabilizern in der Behandlung der bipolaren Depression [29]. Die Autoren fanden positive Wirkungen für Olanzapin plus Fluoxetin, Quetiapin, Lurasidon und eingeschränkt für Carbamazepin und Valproinsäure. Die Studienlage zu Lithium war unzureichend. Aber auch unter Einbezug der Antidepressiva werden für bisher unbehandelte Patienten eher Quetiapin, Olanzapin, Lamotrigin oder Carbamazepin empfohlen [4].

Wieder anders stellt sich die Situation für die *Langzeittherapie* bzw. Rückfallprophylaxe dar. Medikamente für die Langzeittherapie der bipolaren Störung unterscheiden sich bezüglich ihrer Wirksamkeit gegen depressive oder manische Symptome. Daher ist in der Rückfallprophylaxe im Falle einer Kombinationstherapie die Hauptfrage, wie sich Medikamente sinnvoll ergänzen können, um ihre Wirksamkeit zu steigern ohne die Verträglichkeit zu reduzieren. Dieses sollte möglichst evidenzbasiert und nicht rein zufällig erfolgen. Zu beachten sind individuelle Risikofaktoren für Nebenwirkungen sowie Informationen über den bisherigen Krankheitsverlauf und Dominanz von maniformen oder depressiven Phasen sowie Besonderheiten wie „rapid oder ultra rapid cycling“, Mischzustände, psychotische Symptome und psychiatrische Komorbiditäten. Aussagekräftige, Plazebo-kontrollierte Studien zur Rückfallprophylaxe mit einer Kombinationstherapie fehlen weitgehend. Aktuelle naturalistische Langzeitdaten bei 300 Patienten mit einer bipolaren Störung ergaben ein generell hohes Rezidiv-Risiko von 68% trotz medikamentöser Rückfallprophylaxe [30]. Dabei fiel auf, dass eine Lithium-Monotherapie mit weniger Rückfällen als Kombinationstherapien eine der effektivsten Therapieoptionen darstellte. Risikofaktoren für Rückfälle waren Wechsel der Medikamente oder Therapieabbrüche. Kombinationen mit weiteren Mood-Stabilizern oder atypischen Neuroleptika brachten keine Zusatzeffekte gegenüber der Gruppe mit einer Lithium-Monotherapie. Die naturalistischen Daten lassen allerdings die Frage offen, ob Patienten mit einer langfristigen Lithium-Monotherapie einen generell besseren Krankheitsverlauf hatten und eine positive Untergruppe darstellen, dagegen Patienten mit Umstellungsversuchen und Kombinationen den schwereren Verlauf und daher Therapieumstellungen aufwiesen. Die besten prospektiven kontrollierten Daten bietet die offene, randomisierte BALANCE-Studie mit einer offenen Behandlung mit Lithium und Valproinsäure [8]. Die

Kombinationstherapie war zumindest einer Monotherapie mit Valproinsäure überlegen, nicht aber einer Monotherapie mit Lithium. Auch diese Daten sollten aber unter anderem aufgrund des hohen Einflusses von Verträglichkeit vs. Wirksamkeit vorsichtig interpretiert werden.

Obwohl Evidenzen für Kombinationstherapien mit drei oder mehr Medikamenten fehlen, weisen zumindest einzelne Fallbeispiele auf eine möglicherweise erhöhte Wirksamkeit, aber auch Nebenwirkungen hin [5, 23]. Diese individuell einzuschätzenden Fälle geben zwar nicht die evidenzbasierten Standardvorgehensweisen wieder, entsprechen aber dem klinischen Alltag, vor allem wenn Leitlinien-gestützte Vorgehensweisen nicht zum Erfolg führen oder sich die individuelle Konstellation besonders komplex und nicht durch Leitlinien ausreichend abgedeckt erscheint. Zu bedenken ist, dass mit der Kombination von vier und mehr Medikamenten trotz nicht ausreichender Besserung das Risiko von Nebenwirkungen, Interaktionen und Komplikationen steigt. Nach Sachs und Grunze wird eine ineffektive komplexe Polypharmazie als eine Kombinationstherapie mit mehr als fünf psychotropen Medikamenten über sechs Monate ohne ausreichende klinische Besserung definiert [25]. Die Komplexität der bipolaren Erkrankung mit den zahlreichen Subformen (BP-I, BP-II, „rapid cycling“, „ultra rapid cycling“, usw.), die unterschiedlichen Symptome (depressiv, manisch, psychotisch, Mischzustand, gereizt, euphorisch, usw.), die hohe Rate an psychiatrischen Komorbiditäten sowie die Schwierigkeit der adäquaten Akut- und Langzeitbehandlung in der Praxis können entscheidende Gründe zur höheren Bereitschaft zu einer Mehrfachmedikation darstellen. Auch die Charakteristik der Medikationen wird als mögliche Ursache für eine erhöhte Rate an Mehrfachmedikationen genannt. So könnte auch die zunehmende Zahl zugelassener moderner Medikamente mit besserer Verträglichkeit, aber möglicherweise geringerer Wirksamkeit, die Bereitschaft zu Kombinati-

onen erhöhen. Allerdings konnte neben Aspekten wie Krankheitsverläufen und Komorbiditäten gezeigt werden, dass selbst Persönlichkeitseigenschaften der Patienten die Zahl der gleichzeitig verschriebenen Medikamente beeinflussen kann [25].

Polypharmazie: was sagen die Leitlinien?

Gut ausgearbeitete und aktuelle Leitlinien sind die kanadischen Leitlinien (CANMAT [39]), die Leitlinien der „World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WSFBP [12]) und die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für bipolare Störungen (DGBS) zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) (www.leitlinie-bipolar.de). In den genannten Leitlinien werden Kombinationstherapien nicht einheitlich und zumeist auch nicht als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Bei den Empfehlungen muss zwischen der Behandlung der akuten Manie, der bipolaren Depression und der Langzeitbehandlung unterschieden werden. Eine gut definierte und evidenzbasierte Aussage zu einer komplexen pharmakologischen Polypharmazie mit drei und mehr Medikamenten gleichzeitig lässt sich in den Leitlinien nicht finden.

Bipolare Depression

Die *WFSBP-Leitlinie* empfiehlt für die Behandlung der *bipolaren Depression* zunächst in Stufe 1 eine Monotherapie kombiniert mit Psychotherapie optimiert durch Blutspiegelmessungen. Ab der

2. Stufe wird eine Kombinationstherapie oder Add-on-Strategie empfohlen [13]. Die beste Evidenz besteht demnach bei den Kombinationstherapien für die gleichzeitige Therapie mit Olanzapin plus Fluoxetin. Antidepressiva sollten mit einer antimanischen Medikation kombiniert und Lamotrigin kann mit Lithium kombiniert werden. Bezüglich der bipolaren Depression empfehlen die *kanadischen Leitlinien* (CANMAT) eine primäre Behandlung mit Lithium, Lamotrigin oder Quetiapin (auch retardiert, z. B. Seroquel prolong[®]) als Monotherapie. Aber auch Kombinationstherapien bestehend aus Lithium plus Valproinsäure, Olanzapin plus SSRI oder auch Lithium bzw. Valproat plus ein SSRI bzw. Bupropion werden als Therapie der ersten Wahl eingestuft [38] (**Tab. 1**). Als Kombinationstherapien der zweiten Wahl werden Quetiapin plus SSRI, Lithium oder Valproinsäure plus Lamotrigin oder Lurasidon genannt. In der 3. Stufe finden sich bei den Kombinationstherapien Lithium plus Carbamazepin, Lithium oder Valproinsäure plus Venlafaxin, Lithium plus MAO-Hemmer, Lithium oder Valproinsäure oder ein atypisches Neuroleptikum plus ein trizyklisches Antidepressivum sowie als weitere Op-

Tab. 1. Therapieoptionen in der kanadischen Leitlinie CANMAT bei bipolarer Depression [38]

	1. Kombinationspartner	2. Kombinationspartner
Monotherapie	Lithium Lamotrigin Quetiapin (ggf. retardiert)	–
Kombinationstherapie 1. Wahl	Lithium Valproinsäure Olanzapin Lithium	SSRI Bupropion SSRI Valproinsäure
Kombinationstherapie 2. Wahl	Lithium Valproinsäure Quetiapin	Lamotrigin Lurasidon SSRI
Kombinationstherapie 3. Wahl	Lithium Valproinsäure Quetiapin Atypisches Neuroleptikum	Carbamazepin Venlafaxin MAO-Hemmer Trizyklisches Antidepressivum Venlafaxin Trizyklisches Antidepressivum Lamotrigin Trizyklisches Antidepressivum

SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

tion Quetiapin plus Lamotrigin. Auf dieser Ebene befindet sich zudem eine Empfehlung für eine Dreierkombination mit Lithium oder Valproinsäure oder Carbamazepin plus ein SSRI (selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor) plus Lamotrigin (**Tab. 1**).

Die *deutsche S3-Leitlinie* empfiehlt zunächst Quetiapin oder alternativ Carbamazepin, Lamotrigin, Olanzapin, ein SSRI oder Bupropion monotherapeutisch, wobei im Falle eines Nichtansprechens neben einem Substanzwechsel auch eine additive Therapie angeraten wird, ohne hier auf mögliche Kombinationen im Detail hinzuweisen.

Akute Manie

Bezüglich der *Manie-Therapie* werden in den *WSFBP-Leitlinien* zunächst Monotherapien mit Lithium, Valproinsäure, Carbamazepin sowie Haloperidol als auch atypischen Antipsychotika wie Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon sowie Asenapin empfohlen. Eine Kombinationsbehandlung wird nicht als erste Therapieoption empfohlen [12].

Die aktuellste *kanadische Leitlinie* sieht als Therapie der ersten Wahl sowohl eine Monotherapie als auch, im Gegensatz zu den *WSFBP-Leitlinien*,

eine Kombinationstherapie vor. Weitere Kombinationsmöglichkeiten werden als Therapie der zweiten und dritten Wahl aufgeführt (**Tab. 2**). Nicht empfohlen für die Manie-Therapie werden aufgrund der aktuellen Datenlage die Kombinationstherapien bestehend aus Risperidon oder Olanzapin mit Carbamazepin.

Die *deutsche S3-Leitlinie* empfiehlt zunächst eine Monotherapie gegebenenfalls plus Benzodiazepine. Bei nicht ausreichendem Ansprechen erreichte die höchste Evidenz für eine Empfehlung die Kombination aus Valproinsäure oder Lithium plus Olanzapin oder Risperidon. Zusätzlich kann auch die Kombination aus Valproinsäure oder Lithium plus Quetiapin oder Aripiprazol eingesetzt werden. Weiterhin wird die Kombination aus Haloperidol oder Lithium plus Allopurinol empfohlen.

Langzeittherapie/Phasenprophylaxe

Die aktuellste Leitlinie zur Erhaltungstherapie der *WSFBP* geht ausführlich auf die monotherapeutische Bedeutung der verschiedenen möglichen Medikamente, gibt aber keine Hinweise oder Empfehlungen bezüglich einer Kombinationstherapie [14]. Allerdings kann bzw. sollte über eine Kombinations-

therapie im Falle einer nicht ausreichenden Response nachgedacht werden. Da die Datenlage zur Langzeitkombinationstherapie extrem schlecht ist, muss die Kombination aus Sicht der Autoren auf der Basis klinischer Informationen (Phasenhäufigkeit, „rapid-cycling“, etc.) individuell festgelegt werden. Die *CANMAT-Leitlinie* empfiehlt neben einer

Monotherapie mit Lithium, Lamotrigin (nur zur Depressionsprophylaxe), Valproinsäure, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Aripiprazol eine Kombinationstherapie bestehend aus Lithium oder Valproinsäure plus Quetiapin, Risperidon, Aripiprazol oder Ziprasidon. Als zweite Wahl wird die Kombination aus Lithium und Valproinsäure, Lithium und Carbamazepin sowie Lithium oder Valproinsäure und Olanzapin oder Risperidon, Lithium plus Lamotrigin, sowie Olanzapin plus Fluoxetin angesehen. In der dritten Stufe wären weitere Hinzugaben (Add-on-Strategie) von Phenytoin, Clozapin, Topiramamat, Omega-3-Fettsäuren, Oxcarbazepin, Gabapentin oder auch Asenapin möglich [38].

Für die Phasenprophylaxe empfiehlt die *deutsche S3-Leitlinie* nach einer nicht ausreichenden Monotherapie eine Kombinationstherapie mit Lithium plus Valproinsäure bzw. Lithium oder Valproinsäure plus Quetiapin oder Ziprasidon oder auch eine additive Behandlung mit Risperidon zu einer bestehenden Therapie (**Tab. 3**).

Maßnahmen zur Erhöhung der Therapiesicherheit

Medikamenteninteraktionen sollten vor und während der Therapie in Hinblick auf psychiatrische und somatische Medikationen geprüft werden. Ein wichtiger Ansatz zur besseren Therapieentscheidung und Therapiekontrolle ist das therapeutische Drug-Monitoring (TDM), bei dem mittels Blutspiegelmessung und deren Interpretation eine bessere Therapiesteuerung erfolgen kann. So ermöglicht das TDM, echte Therapieresistenz von Pseudo-Therapieresistenz (bei der aus verschiedensten Gründen zu wenig Pharmakon im Blut bzw. im Gehirn ankommt) zu unterscheiden. Gut etablierte Referenzbereiche gibt es für Lithium, aber auch für trizyklische Antidepressiva; bei den Antipsychotika sind diese aber weit weniger evidenzbasiert. Auch Nebenwirkungen durch dosisabhängig ungewöhnlich hohe Spiegel lassen sich durch TDM erklären. Gerade auch bei

Tab. 2. Therapieoptionen in der kanadischen Leitlinie CANMAT bei akuter Manie [38]

	1. Kombinationspartner	2. Kombinationspartner
Monotherapie	Lithium Valproinsäure Olanzapin Risperidon Quetiapin (ggf. retardiert) Aripiprazol Ziprasidon Asenapin Paliperidon	–
Kombinationstherapie 1.Wahl	Olanzapin Risperidon Quetiapin Aripiprazol Asenapin	Lithium Valproinsäure
Kombinationstherapie 2.Wahl	Lithium	Valproinsäure
Kombinationstherapie 3.Wahl	Haloperidol (ggf. auch als Monotherapie) Lithium	Lithium Valproinsäure Carbamazepin (ggf. Augmentation mit Tamoxifen)

Tab. 3. Beispiele für in Publikationen oder Leitlinien genannte Medikamentenkombinationen bei der Behandlung der bipolaren Störung

Kombinationsmöglichkeiten	
Manie	<ul style="list-style-type: none"> • Lithium oder Valproinsäure und Antipsychotika [27, 28, 31, 34] • Lithium oder Valproinsäure plus Aripiprazol, Risperidon, Quetiapin, Asenapin oder Olanzapin [28, 38] • Lithium und Valproinsäure [38] • Lithium plus Carbamazepin [38] • Lithium plus Carbamazepin plus Tamoxifen [38] • Haloperidol oder Lithium plus Allopurinol (S3-L)
Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Olanzapin plus Fluoxetin [32] oder SSRI [38] • Lithium oder Valproinsäure plus Lamotrigin [33, 38] • Lithium plus Valproinsäure [38] • Lithium oder Valproinsäure plus SSRI bzw. Bupropion [38] • Quetiapin plus SSRI [38] • Lithium plus Carbamazepin [38] • Lithium oder Valproinsäure plus Venlafaxin [38] • Lithium plus MAO-Hemmer [38] • Lithium oder Valproinsäure oder ein atypisches AP plus ein TZA [38] • Quetiapin plus Lamotrigin [38] • Lithium oder Valproinsäure oder Carbamazepin plus ein SSRI plus Lamotrigin [38]
Langzeit	<ul style="list-style-type: none"> • Lithium und Valproinsäure ([8], S3-L) • Lithium oder Valproinsäure plus Quetiapin, Risperidon, Aripiprazol oder Ziprasidon ([38], S3-L) • Lithium plus Valproinsäure oder Carbamazepin oder Lamotrigin [38] • Lithium oder Valproinsäure plus Olanzapin oder Risperidon [38] • Olanzapin plus Fluoxetin [38] • „add-on“ von Phenytoin, Clozapin, Topiramate, Omega-3-Fettsäuren, Oxcarbazepin, Gabapentin oder Asenapin [38]

Der Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad für die einzelnen Kombinationen ist in der Tabelle nicht aufgeführt (siehe Text).

TZA: trizyklische Antidepressiva, AP: Antipsychotika, SSRI: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, S3-L: deutsche S3-Leitlinie Bipolare Störungen

unklaren Interaktionen stellt das TDM eine sichere Kontrolloption dar, um zu niedrige oder zu hohe Blutspiegel auszuschließen [19].

Fazit

Die Polypharmazie ist trotz eingeschränkter Datenlage eher die Regel als die Ausnahme in der Behandlung von Patienten mit einer bipolaren Störung. Gerade die bipolare Störung mit ihren vielschichtigen Aspekten und klinischen Ausprägungen (Depressionen, Manie, Mischzustände, psychotische Symptome) erfordern ein sehr individuelles breites Vorgehen. Zu beachten ist aber eine möglichst rationelle Vorgehensweisen mit pharmakologisch sich sinnvoll unterstützenden Medikamenten unter sorgfältiger Beachtung der Nutzen-Risiko-Konstellation, möglicher Interaktionen, Blutspiegel und notwendiger Kontrolluntersuchungen (Leberwerte, Nierenwerte, EKG, usw.).

Die Entwicklung bzw. die Ausarbeitung der bestehenden klinischen Leitlinien und Empfehlungen erscheint aufgrund der Häufigkeit und der Bedeutung der komplexen Polypharmazie sinnvoll [7].

Interessenkonflikterklärung

Honorare für Vorträge: Janssen-Cilag, Roche; Beratung/Advisory Board: Servier, Janssen-Cilag, AbbVie

Bipolar disorder: Relevance of combination treatment and polypharmacy

1 to 2% of the German population suffers from bipolar disorders which implicate a high risk for psychosocial and financial complications. Although bipolar disorder is increasingly recognized as a chronic illness that is associated with a frequent recurrence of symptoms, there is still a lack of adequate diagnosis and treatment. Treatment is complicated by the rapid change of different mood-states (acute mania, bipolar depression, mixed state). As a consequence most patients with bipolar disorder currently receive polypharmacy with an average combination of 3–5 drugs. Nevertheless, evidence from clinical trials is low and only a few guidelines include recommendations of combinations with three drugs or more. Frequently used combinations include lithium or

valproate plus atypical antipsychotics plus antidepressants. Further common strategies are a second mood-stabilizer and benzodiazepines. Nevertheless, some evidence exists for less known add-on treatments such as thyroid hormones or tamoxifen for patients with partial or non-response. However, in case of polypharmacy safety aspects with an increasing risk for side effects and possible drug-drug interactions have to be taken into account.

Key words: Bipolar disorder, mania, bipolar depression, long term treatment, polypharmacy, combination treatment

Literatur

1. Adli M, Whybrow PC, Grof P, Rasgon N, et al. Use of polypharmacy and self-reported mood in outpatients with bipolar disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2005;9:251–6.
2. Arvilommi P, Suominen K, Mantere O, Leppamäki S, et al. Predictors of adherence to psychopharmacological and psychosocial treatment in bipolar I or II disorders – an 18-month prospective study. *J Affect Disord* 2014;155:110–7.
3. Baldessarini R, Henk H, Sklar A, Chang J, et al. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatr Serv* 2008;59:1175–83.
4. Bauer M, Ritter P, Grunze H, Pfennig A. Treatment options for acute depression in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012;14(Suppl 2):37–50.
5. Conforti D, Borgherini G, Fiorellini Bernardis LA, Magni G. Extrapyramidal symptoms associated with the adjunct of nortriptyline to a venlafaxine-valproic acid combination. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:197–8.
6. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:931–9.
7. Fountoulakis KN. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: where do we stand? *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:19–24.
8. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;375:385–95.
9. Goldberg JF, Brooks JO, III, Kurita K, Hobblyn JC, et al. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *J Clin Psychiatry* 2009;70:155–62.
10. Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, et al. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2007;164:1348–55.
11. Greil W, Haberle A, Haueis P, Grohmann R, et al. Pharmacotherapeutic trends in 2,231 psychiatric inpatients with bipolar depression from the International AMSP Project between 1994 and 2009. *J Affect Disord* 2012;136:534–42.

12. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:85–116.
13. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:81–109.
14. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:154–219.
15. Jacobi F, Hofler M, Strehle J, Mack S, et al. [Mental disorders in the general population: Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Nervenarzt* 2014;85:77–87.
16. Khan A, Faucett J, Morrison S, Brown WA. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1091–9.
17. Kulkarni J, Filia S, Berk L, Filia K, et al. Treatment and outcomes of an Australian cohort of outpatients with bipolar I or schizoaffective disorder over twenty-four months: implications for clinical practice. *BMC Psychiatry* 2012;12:228.
18. Lin D, Mok H, Yatham LN. Polytherapy in bipolar disorder. *CNS Drugs* 2006;20:29–42.
19. Malhi GS, Bargh DM, McIntyre R, Gitlin M, et al. Balanced efficacy, safety, and tolerability recommendations for the clinical management of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012;14(Suppl 2):1–21.
20. Mesman E, Nolen WA, Reichart CG, Wals M, et al. The Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2013;170:542–9.
21. Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:26–36.
22. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197–223.
23. Post DE. Quetiapine in the successful combination treatment of an assaultive patient with treatment-resistant schizoaffective disorder. *Behav Med* 2007;33:11–4.
24. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, et al. Complexity of pharmacologic treatment required for sustained improvement in outpatients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1176–86.
25. Sachs GS, Peters AT, Sylvia L, Grunze H. Polypharmacy and bipolar disorder: what's personality got to do with it? *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1053–61.
26. Sachs GS. Unmet clinical needs in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(Suppl 1):S2–S8.
27. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:442–55.
28. Schäfer M. Kombinationstherapie der Manie bei der Bipolar-I-Störung mit Mood-Stabilizern und atypischen Antipsychotika. *Psychopharmakotherapie* 2011;5:203–11.
29. Selle V, Schalkwijk S, Vazquez GH, Baldesarini RJ. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2014;47:43–52.
30. Simhandl C, König B, Amann BL. A prospective 4-year naturalistic follow-up of treatment and outcome of 300 bipolar I and II patients. *J Clin Psychiatry* 2014;75:254–62.
31. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, et al. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2007;9:551–60.
32. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079–88.
33. van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70:223–31.
34. Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, Carson WH Jr., et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008;165:1316–25.
35. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2011;23:40–7.
36. Weinstock LM, Gaudiano BA, Epstein-Lubow G, Tezanos K, et al. Medication burden in bipolar disorder: a chart review of patients at psychiatric hospital admission. *Psychiatry Res* 2014;216:24–30.
37. Wolfspenger M, Greil W, Rossler W, Grohmann R. Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *J Affect Disord* 2007;99:9–17.
38. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, et al. 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 2013. *Bipolar Disord* 2013;15:1–44.
39. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, et al. 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. *Bipolar Disord* 2009;11:225–55.
40. Zarate CA Jr., Quiroz JA. Combination treatment in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord* 2003;5:217–25.

Ihre Meinung ist gefragt!

Leserbriefe sind uns, den Herausgebern und der Redaktion der „Psychopharmakotherapie“, sehr willkommen und werden – gegebenenfalls gekürzt – gedruckt. Schreiben Sie uns!

Redaktion Psychopharmakotherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de