

# Kombinationstherapie der Manie bei der Bipolar-I-Störung mit Mood-Stabilizern und atypischen Antipsychotika

Martin Schäfer, Essen/Berlin

**Grundlage:** Patienten mit einer Bipolar-I-Störung erhalten in der Regel zum Zeitpunkt eines Therapieansprechens drei Medikamente gleichzeitig, obwohl in den Leitlinien meist eine primäre Monotherapie der akuten Manie empfohlen wird. Am häufigsten werden neben Lithium und Valproinsäure atypische Neuroleptika eingesetzt. Die vorliegende Arbeit versucht, einen aktuellen Überblick über die Evidenz der Kombinationstherapie mit atypischen Neuroleptika und Mood-Stabilizern bei der akuten Manie und in der Rückfallprophylaxe zu geben.

**Methode:** Literatursuche mittels PubMed zu Kombinationsstudien zur Behandlung der akuten Manie und zur Rückfallprophylaxe, in denen Valproinsäure oder Lithium mit einem atypischen Neuroleptikum kombiniert wurden und die ein prospektives, randomisiertes und kontrolliertes Design aufwiesen.

**Ergebnisse:** Bis März 2011 waren je eine Studie mit Aripiprazol bzw. Paliperidon sowie je zwei Studien mit Olanzapin, Risperidon oder Quetiapin zur Kombinationstherapie der akuten Manie mit Lithium und Valproinsäure publiziert. Zur Rückfallprophylaxe wurden je eine Studie mit einer Kombination aus Aripiprazol und Ziprasidon jeweils mit Lithium oder Valproinsäure sowie zwei Studien mit Quetiapin gefunden. In der Akuttherapie waren Kombinationen von Aripiprazol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin mit

Lithium oder Valproinsäure einer Monotherapie mit Lithium oder Valproinsäure bezüglich des Therapieansprechens und der Remissionsraten überlegen. Allerdings wurden nur jene Patienten eingeschlossen, die zuvor unzureichend auf eine Monotherapie mit Lithium oder Valproinsäure angesprochen hatten. Eine Kombinationsbehandlung mit Paliperidon zeigte keine zusätzlichen Effekte. In der Langzeittherapie war die Kombination aus Aripiprazol, Ziprasidon oder Quetiapin jeweils mit Lithium oder Valproinsäure der Monotherapie bezüglich der Rezidivhäufigkeit und der Zeit bis zu einer erneuten manischen Episode überlegen. Die Überlegenheit ist nur belegt für Patienten, die in der Akut- und Stabilisierungsphase auf eine adjunktive Therapie mit Aripiprazol, Ziprasidon oder Quetiapin angesprochen haben. Als unerwünschte Wirkung traten bei Risperidon gegenüber einer Monotherapie mit Lithium oder Valproinsäure gehäuft extrapyramidale Nebenwirkungen, bei Aripiprazol Akathisien, bei Olanzapin Gewichtszunahme und bei Quetiapin Müdigkeit und Gewichtszunahme auf. Einer eventuell höheren Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen standen bessere Haltequoten aufgrund der höheren Wirksamkeit gegenüber.

**Schlussfolgerung:** Eine Überlegenheit der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit einem Atypikum zur Behandlung akuter Manien ist bei

vorher unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie mit Lithium oder Valproinsäure belegt. Somit sollte bei unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie eine Kombinationsbehandlung erwogen werden. Die Langzeittherapie zur Manieprophylaxe ist dann in Form einer Kombinationsbehandlung mit Aripiprazol, Quetiapin oder Ziprasidon zu empfehlen, wenn sich die Patienten in der akuten Behandlung im Rahmen einer Kombinationstherapie mit diesen Substanzen stabilisiert haben.

**Schlüsselwörter:** Bipolare Störung, Manie, Therapie, atypische Neuroleptika, Valproinsäure, Lithium

*Psychopharmakotherapie* 2011;18:203–11.

## Einleitung

Bipolar-I-Störungen treten mit einer Prävalenz von circa 1 % auf [14]. Obwohl Bipolar-I-Patienten häufiger Depressionen als Manien haben, befinden sie sich über etwa 12 % ihrer Zeit in maniformen Zuständen [12]. Unbehandelt ist mit einer mittleren Episodendauer der Manie von 10 Wochen zu rechnen. Je früher die Bipolar-I-Störung auftritt, je häufiger es zu Phasenwechseln

Prof. Dr. med. Martin Schäfer, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Suchtmedizin, Kliniken Essen-Mitte, Henricistr. 92, 45136 Essen; Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Berlin; E-Mail: m.schaefer@kliniken-essen-mitte.de oder martin.schaefer@charite.de

kommt und je länger die Krankheit unbehandelt bleibt, desto schlechter ist die Prognose [11, 18]. Maniforme Restsymptome gelten als negative Prädiktoren für den Verlauf und sind mit signifikant schnelleren Rückfällen verbunden [15]. Trotz einer kürzeren Episodenlänge und eines geringeren Anteils bezogen auf die gesamte Zeit mit Krankheitssymptomen im Vergleich zur bipolaren Depression stellt die Manie in der klinisch-psychiatrischen Praxis einen der wichtigsten und aufwendigsten Behandlungsnotfälle dar. Seit einigen Jahren haben sich die atypischen Neuroleptika neben den klassischen Neuroleptika und stimmungsstabilisierenden Medikamenten („Mood-Stabilizer“, z. B. Lithium, Valproinsäure) in der Therapie der akuten Manie etabliert. Nicht zuletzt aufgrund der besseren Verträglichkeit und vor allem des signifikant niedrigeren Risikos für akute extrapyramidale Syndrome und Spätdyskinesien haben sie die klassischen Antipsychotika in der Akut- und Langzeittherapie bipolarer Störungen teilweise verdrängt [9, 11, 21, 28, 33]. Zugelassen für die Therapie der akuten Manie sind Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Aripiprazol und neuerdings auch Asenapin bei mäßigen bis schweren manischen Episoden und Ziprasidon zur Behandlung ma-

nischer Episoden bis zu einem mäßigen Schweregrad (Tab. 1).

Auch wenn Monotherapien in der Erstbehandlung angestrebt werden, erhalten Patienten mit einer Bipolar-I-Störung zum Zeitpunkt einer Besserung im Schnitt drei Medikamente gleichzeitig, wobei die Basisbehandlung zu meist aus Lithium oder Valproinsäure besteht [17, 31]. Eine umfangreiche Auswertung einer Arzneimittelsicherheitsdatenbank (AMSP) mit Daten aus 63 Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz verglich die Behandlung akuter euphorischer Manien und Mischzuständen in den Jahren 1994 bis 1999 mit dem Zeitraum zwischen 2000 und 2004 [31]. Bei Patienten mit euphorischen Manien sank der Anteil der mit Lithium behandelten Patienten in dieser Zeit deutlich, während die Behandlung mit Antikonvulsiva zunahm. Die Gabe von atypischen Neuroleptika stieg sehr stark und im gleichen Umfang nahm die Gabe klassischer Neuroleptika ab. Antipsychotika wurden in über 75 % der Fälle zur akuten Maniebehandlung eingesetzt. Eine Polymedikation war eher die Regel als die Ausnahme: weniger als 10% erhielten eine Monotherapie. Patienten mit euphorischen Manien erhielten im Durchschnitt 2,9 und Patienten mit gemischten Manien 3,3 ver-

schiedene psychotrope Medikamente. Daten aus den USA belegen ebenfalls, dass die Polymedikation bei schweren affektiven und bipolar affektiven Patienten eher die Regel als die Ausnahme ist. Unter 4 035 Patienten hatten 40 % drei oder mehr Medikamente [6]. Selbst mit Medikamentenkombinationen muss allerdings bei über 50 % der Patienten mit einem unzureichenden Therapieansprechen gerechnet werden [17]. Die Effektivität von Kombinationstherapien bezogen auf bestimmte Patientengruppen stellt daher eine wichtige Frage dar. Die vorliegende Arbeit versucht, einen aktuellen Überblick über die Evidenz der Kombinationstherapie mit atypischen Neuroleptika und Mood-Stabilizern bei der akuten Manie und in der Rückfallprophylaxe zu geben.

## Methode

Mittels PubMed wurden Veröffentlichungen über Kombinationsstudien zur Behandlung der Manie gesucht, die bis zum März 2011 erschienen waren. Es wurden nur jene Studien berücksichtigt, in denen Valproinsäure oder Lithium mit einem atypischen Neuroleptikum kombiniert wurde und die ein prospektives, randomisiertes und kontrolliertes Design aufwiesen (RCT). Als Suchworte wurden „olanzapine“, „risperidone“, „paliperidone“, „quetiapine“, „ziprasidone“, „aripiprazole“ und „asenapine“ jeweils mit dem Begriff „lithium“ oder „valproate“ sowie „mania“ und „treatment“ kombiniert. Studien, die bisher nur als Abstract zur Verfügung stehen, wurden nicht berücksichtigt. Zusätzlich wurden prospektive, kontrollierte und randomisierte Langzeitstudien mit einer Kombination aus atypischen Neuroleptika mit Lithium oder Valproinsäure zur Rezidivprophylaxe erfasst.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden gemäß der Einschlusskriterien für die *Akutbehandlung* eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie für Aripiprazol, zwei Studien für Olanzapin, zwei Studien für Risperidon und ebenfalls

Tab. 1. Zulassungsstatus atypischer Antipsychotika zur Behandlung der bipolaren Manie

Wirkstoff (Handelsname)	Manische Episode	Phasenprophylaxe
Olanzapin (Zyprexa®)	Zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden	Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe zugelassen
Risperidon (z. B. Risperdal®)	Zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden	Bisher keine Zulassung
Quetiapin (Seroquel®)	Zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden	Quetiapin ist nicht indiziert zur Prävention von Rückfällen in manische oder depressive Phasen
Aripiprazol (Abilify®)	Zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung	Zur Prävention einer neuen manischen Episode bei Patienten, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprachen
Ziprasidon (Zeldox®)	Zur Behandlung manischer Episoden bis zu einem mäßigen Schweregrad	Die Prävention von Episoden bipolarer Störung wurde nicht nachgewiesen
Asenapin (Sycrest®)	Zur Behandlung von mittelstark bis stark ausgeprägten manischen Episoden im Zusammenhang mit einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen	Bisher keine Zulassung

Tab. 2. Übersicht über Kombinationstherapiestudien (Akuttherapie) mit atypischen Antipsychotika und Mood-Stabilizern versus Mood-Stabilizer-Monotherapie

Antipsychotikum, Studienpublikation	Mood-Stabilizer	Adjunktive oder Kombinationstherapie	Studiendauer und primärer Endpunkt	Ergebnis: Kombination vs. Monotherapie
Aripiprazol [30]	Lithium oder Valproinsäure	Adjunktiv	6 Wochen	Kombination signifikant besser beim primären Endpunkt
Olanzapin [25]	Lithium oder Valproinsäure	Adjunktiv	6 Wochen	Kombination signifikant besser beim primären Endpunkt
Olanzapin [10]	Valproinsäure	Adjunktiv	6 Wochen	Kombination signifikant besser beim primären Endpunkt
Risperidon [32]	Lithium, Valproinsäure oder Carbamazepin	Adjunktiv/Kombination	3 Wochen	Kombination <b>nur ohne Carbamazepin-Patienten</b> signifikant besser beim primären Endpunkt
Risperidon (oder Haloperidol) [20]	Lithium, Valproinsäure	Adjunktiv	3 Wochen	Kombination signifikant besser beim primären Endpunkt
Quetiapin [35]	Lithium oder Valproinsäure	Adjunktiv/Kombination	6 Wochen (primärer Endpunkt nach 3 Wochen)	Keine signifikanten Unterschiede bezüglich des primären Endpunkts
Quetiapin [19]	Lithium oder Valproinsäure	Adjunktiv/Kombination	3 Wochen	Kombination signifikant besser beim primären Endpunkt

Adjunktive Gabe: Atypikum wird einer vorbestehenden Monotherapie mit einem Mood-Stabilizer hinzugefügt; Kombinationstherapie: Therapie erfolgt primär gleichzeitig mit einem Mood-Stabilizer und einem Atypikum

zwei Studien für Quetiapin erfasst. Für Asenapin und Ziprasidon konnten keine publizierten Kombinationsstudien in der akuten Maniebehandlung gefunden werden (Tab. 2).

Prospektiv-kontrollierte, randomisierte Kombinationsstudien mit Lithium oder Valproinsäure zur *Langzeittherapie* (Rezidivprophylaxe) wurden gefunden für Aripiprazol (1 Studie), Quetiapin (2 Studien) und Ziprasidon (1 Studie). Die wichtigsten Daten zu Studiendesign, Ergebnissen (Intention-to-treat-Auswertung) und Verträglichkeit werden im Folgenden dargestellt.

### Aripiprazol

In einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten und Plazebo-kontrollierten Studie wurde eine adjunktive Gabe von Aripiprazol zu einer Vorbehandlung mit Lithium oder Valproinsäure bei Bipolar-I-Patienten zur Behandlung einer akuten manischen Phase (mit oder ohne psychotische Symptome) untersucht [30]. Eingeschlossen wurden Patienten über 18 Jahre, die in einer 2-wöchigen Vorbehandlungsphase nicht oder nur unzureichend auf eine Monotherapie mit Lithium oder Valproinsäure repondiert hatten (YMRS  $\geq 16$  und weniger als 25% Reduktion gegenüber dem Anfangswert). Der YMRS-Ausgangswert lag im Mittel bei 23 Punkten. Insgesamt 384 Patienten (157 mit Lithium,

227 mit Valproinsäure) wurden dann im Verhältnis 2 : 1 entweder einer adjunktiven Therapie mit Aripiprazol (15 oder 30 mg/Tag) oder der Plazebo-Gruppe (Lithium oder Valproinsäure jeweils mit Plazebo) zugewiesen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des YMRS-Werts nach 6 Wochen gegenüber dem Ausgangswert bei Randomisierung.

In der Plazebo-Gruppe erreichten 85% der Patienten diesen Zeitpunkt, in der Aripiprazol-Gruppe waren es 79% der Patienten. 9% in der Aripiprazol-Gruppe versus 5% in der Plazebo-Gruppe beendeten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig. Keine Unterschiede fanden sich bei den vorzeitigen Abbruchraten aufgrund von fehlender Wirksamkeit oder anderen Gründen. Die durchschnittliche Dosierung in Woche 6 lag für Aripiprazol bei 19 mg/Tag. Die mittlere Tagesdosis für Lithium und Valproinsäure sowie die therapeutischen Spiegel unterschieden sich nicht zwischen Verum- und Plazebo-Gruppe. Zu Woche 6 hatten die Patienten in der Aripiprazol-Gruppe eine signifikant höhere mittlere Reduktion des YMRS-Werts gegenüber dem Ausgangswert: sie betrug in der Verum-Gruppe 13,3 Punkte und in der Plazebo-Gruppe 10,7 Punkte ( $p < 0,01$ ). Die Symptomreduktion war ab Tag 7 in der Aripiprazol-Gruppe signifikant größer

als in der Plazebo-Gruppe. Bezogen auf die Subgruppen zeigte die Kombination Valproinsäure mit Aripiprazol eine höhere Reduktion des YMRS als die Kombination Lithium plus Aripiprazol (14 vs. 12,4 Punkte). 62,8% der Patienten in der Aripiprazol-Gruppe zeigten gegenüber 48,5% in der Plazebo-Gruppe ein Therapieansprechen in Woche 6 ( $p < 0,01$ ). Eine Remission (YMRS = 12) bis Woche 6 erreichten ebenfalls signifikant mehr Patienten in der Aripiprazol- als in der Plazebo-Gruppe (66% vs. 55,8%,  $p < 0,01$ ). Bezüglich der einzelnen Items in der YMRS zeigte sich die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber Plazebo vor allem in einer besseren Krankheitseinsicht, einer stärkeren Reduktion von gereiztem bis aggressivem Verhalten, Sprachbeschleunigung, gehobener Stimmung sowie sexuell distanzlosem Verhalten. In der Aripiprazol-Gruppe entwickelten signifikant mehr Patienten eine Akathisie als in der Plazebo-Gruppe (18,6% vs. 5,4%,  $p < 0,001$ ), während sich bezüglich Tremor, Übelkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen oder Diarrhö keine signifikanten Unterschiede fanden. Depressionen traten während der Therapie mit Aripiprazol sogar signifikant seltener auf als in der Plazebo-Gruppe (7,7% vs. 16,9%,  $p < 0,01$ ). Kein signifikanter Einfluss einer adjunktiven Aripiprazol-Therapie konnte

auf das Gewicht, den Glucose- oder Lipidstoffwechsel gesehen werden.

**Langzeitdaten.** In einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten und Plazebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit einer adjunktiven Langzeitgabe von Aripiprazol als Erhaltungstherapie zu Lithium oder Valproinsäure nach einer Akut- und Stabilisierungsphase bei Bipolar-I-Patienten untersucht [13]. Patienten ab 18 Jahren mit einer akuten Manie oder einem Mischzustand wurden unabhängig vom Vorhandensein eines Rapid Cyclings – sofern <7 Episoden innerhalb der letzten 12 Monate – oder psychotischer Symptome eingeschlossen. In der ersten Studienphase (2–8 Wochen) erfolgte nach einer Auswaschphase eine offene monotherapeutische Einstellung auf Lithium oder Valproinsäure (Serumspiegel Lithium: 0,6–1,0 mmol/l bzw. Valproinsäure 50–125 µg/ml). Bei unzureichendem Ansprechen nach 2 Wochen Monotherapie (definiert als YMRS-Score  $\geq 16$  und Reduktion gegenüber dem YMRS-Ausgangswert um  $\leq 35\%$  nach 2 Wochen) konnten die Patienten in die zweite Phase der Studie übernommen werden (13–26 Wochen). Sie erhielten eine einfachblinde, adjunktive Therapie mit Aripiprazol (10–30 mg/Tag). Die Patienten, die sich hierunter über 12 Wochen stabilisierten (YMRS- und MADRS-Gesamtscore  $\leq 12$ ), konnten in die dritte Studienphase übernommen werden, wobei Patienten mit einer Unverträglichkeit für die geringste erlaubte Dosis von Aripiprazol/Plazebo (10 mg) oder des Mood-Stabilizers ausgeschlossen wurden. In der dritten Phase (bis 52 Wochen) wurden die Patienten nun doppelblind-randomisiert einer adjunktiven Langzeittherapie mit Aripiprazol (10, 15 oder 30 mg/Tag) oder Plazebo plus jeweils Lithium oder Valproinsäure zugeteilt. Das primäre Zielkriterium war die Zeit bis zu einem Rezidiv in jedwede Stimmungsepisode über 52 Wochen Erhaltungstherapie.

Von ursprünglich 1 270 Patienten (Phase 1) erreichten 337 Patienten (26,5%) die Phase 3 (169 Plazebo-, 168 Aripiprazol-Gruppe). Von diesen erreichten 61,3% in der Aripiprazol-

Gruppe versus 52,7% in der Plazebo-Gruppe das Studienende nach 52 Wochen. Während in der Verum-Gruppe über alle Studienphasen hinweg der häufigste Abbruchgrund das Auftreten von Nebenwirkungen war (11,3%), brachen die meisten mit Plazebo behandelten Patienten die Therapie wegen Unwirksamkeit ab (18,3%). Die größte Gruppe der Patienten erhielt langfristig 15 mg Aripiprazol/Tag.

Die Aripiprazol-Gruppe zeigte in der Phase 3 eine signifikante Verlängerung der Zeitdauer bis zu einem Rückfall in jedwede Stimmungsepisode und eine signifikant geringere Rückfallrate nach 52 Wochen (17% Aripiprazol vs. 29% Plazebo,  $p=0,014$ ). Während die Aripiprazol-Gruppe signifikant weniger Manien entwickelte als die Plazebo-Gruppe (5% vs. 15%,  $p=0,0013$ ), ergaben sich für das Auftreten depressiver Phasen keine signifikanten Unterschiede (10% vs. 13%,  $p=0,38$ ). Bezüglich der Veränderung der Krankheitsschwere und manischer Symptome über die Zeit war die Aripiprazol-Gruppe der Plazebo-Gruppe ebenfalls überlegen, während sich für Depressionssymptome keine Unterschiede fanden. Die langfristige Rate an Nebenwirkungen war relativ gering, was teilweise auch durch die Patientenselektion in Phase 2 zu erklären ist.

#### Olanzapin

In einer prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studie wurde eine adjunktive Therapie von Olanzapin zu einer Therapie mit Lithium oder Valproinsäure untersucht [25]. Die Patienten wurden in die Olanzapin-Gruppe oder in den Plazebo-Arm randomisiert, wenn nach einer 2-wöchigen Vorbehandlung mit Lithium oder Valproinsäure als Monotherapie kein ausreichendes Ansprechen erreicht werden konnte (YMRS-Score  $\geq 16$ ). Insgesamt erreichten 344 Patienten die Randomisierungsphase, in der sie im Verhältnis 2:1 Olanzapin (5–20 mg/Tag) oder Plazebo erhielten. Die YMRS-Ausgangswerte lagen im Mittel bei 22,5 Punkten. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der YMRS nach 6 Wochen gegen-

über dem Ausgangswert bei Randomisierung.

In der Plazebo-Gruppe erreichten 71,3% diesen Zeitpunkt gegenüber 69,9% in der Olanzapin-Gruppe. 11% in der Olanzapin-Gruppe versus 2% in der Plazebo-Gruppe beendeten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig, während nur 2% in der Olanzapin- versus 12% in der Plazebo-Gruppe die Therapie vorzeitig wegen fehlender Wirksamkeit abbrachen. Die durchschnittliche Dosierung in Woche 6 lag für Olanzapin bei 10,4 mg/Tag. Die Plasmaspiegel für Lithium und Valproinsäure lagen jeweils im Normbereich.

Zu Woche 6 hatten die Patienten in der Olanzapin-Gruppe eine signifikant höhere Reduktion des YMRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert als die Patienten in der Plazebo-Gruppe (13,1 vs. 9,1 Punkte,  $p=0,003$ ). Die Reduktion des YMRS-Scores war bei Patienten mit der Kombination Valproinsäure plus Olanzapin etwas besser als bei den Patienten, die mit Lithium und Olanzapin behandelt wurden. 68% der Patienten in der Olanzapin-Gruppe zeigten gegenüber 45% in der Plazebo-Gruppe ein Therapieansprechen ( $\geq 50\%$  Reduktion der YMRS;  $p<0,001$ ). Eine Remission in Woche 6 (YMRS-Score  $< 12$ ) erreichten 79% in der Olanzapin- gegenüber 66% in der Plazebo-Gruppe ( $p=0,01$ ). In der Olanzapin-Gruppe traten Somnolenz, trockener Mund, Gewichtszunahme, Appetitsteigerung und Tremor als Nebenwirkungen häufiger auf als in der Plazebo-Gruppe.

In einer weiteren prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie über 6 Wochen wurde die Wirkung einer Kombination von Olanzapin und Valproinsäure gegenüber einer Valproinsäure-Monotherapie bei Patienten mit Bipolar-I-Störungen und einem Mischzustand geprüft [10]. Insgesamt wurden 202 Patienten zwischen 18 und 65 Jahren in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten eine mindestens 14-tägige Vorbehandlung mit Valproinsäure als Monotherapie bei Serumspiegeln zwischen 75 und 125 µg/ml, auf die sie nur unzureichend ansprachen

(YMRS-Score  $\geq 16$ ). Die Patienten erhielten dann adjunktiv entweder Plazebo oder Olanzapin (5–20 mg/Tag). Der mittlere Wert für die YMRS lag bei rund 22 Punkten.

Die Patienten in der Olanzapin-Gruppe zeigten nach 6 Wochen eine signifikant höhere Reduktion der Manieskalenwerte als die Plazebo-Gruppe (–10,15 vs. –7,68,  $p < 0,01$ ). Die Zeit bis zum Therapieansprechen bezüglich der manischen Symptome (definiert als  $\geq 50\%$ ige Reduktion der YMRS) war in der Olanzapin-Gruppe signifikant kürzer als im Plazebo-Arm (25 vs. 49 Tage). Der Nüchternblutzucker, der Body-Mass-Index (BMI) und das Gewicht waren in der Olanzapin-Gruppe signifikant höher als im Plazebo-Arm. 22% der mit Olanzapin augmentierten Patienten gegenüber 3% der mit Plazebo behandelten Patienten zeigten eine Gewichtssteigerung von mindestens 7% zum Studienende.

### Risperidon

Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit einer Bipolar-I-Störung und einem aktuellen YMRS-Wert  $\geq 20$  wurden mit Lithium, Valproinsäure oder Carbamazepin vorbehandelt und bei unzureichendem Ansprechen im Verhältnis 1 : 1 entweder einer adjunktiven Risperidon-Behandlung oder der Plazebo-Gruppe zugeordnet [32]. Bei dieser Studie hatten allerdings nur 43% der Patienten mindestens eine monotherapeutische Vorbehandlungszeit von 2 Wochen mit einem Stimmungsstabilisierer. Die Behandlung mit Risperidon add-on erfolgte über 3 Wochen in einer Dosierung zwischen 1 und 6 mg/Tag. Insgesamt wurden 150 Patienten ausgewertet (Lithium: 86, Valproinsäure: 38, Carbamazepin: 26). Der mittlere YMRS-Wert bei Einschluss lag bei 29 Punkten. 48% der Patienten in der Plazebo-Gruppe versus 64% in der Verum-Gruppe erreichten den primären Endpunkt nach 3 Wochen. Die mittlere Risperidon-Dosierung lag bei 4 mg/Tag.

Patienten in der Risperidon-Gruppe hatten eine durchschnittliche Reduktion der YMRS-Werte von 14,5 Punkten im Vergleich zu 10,3 Punkten in

der Plazebo-Gruppe. Die Werte wurden aber nur signifikant, wenn die Carbamazepin-Gruppe herausgerechnet wurde (15,2 Punkte in der Verum- vs. 9,8 Punkte in der Plazebo-Gruppe,  $p = 0,047$ ). Als Grund hierfür wurde diskutiert, dass die Risperidon-Spiegel aufgrund pharmakologischer Interaktionen bei einer Carbamazepin-Komedikation im Schnitt 40% niedriger waren. 59% der Patienten in der Risperidon-Gruppe zeigten eine Response (definiert als  $\geq 50\%$  Reduktion der YMRS-Werte) gegenüber 41% der Patienten in der Plazebo-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Extrapyramidale Symptome traten signifikant häufiger im Risperidon- als im Plazebo-Arm auf.

In einer anderen Studie zu akuten Manie wurde die adjunktive Behandlung von Risperidon, Haloperidol oder Plazebo zu einer Basistherapie mit Lithium oder Valproinsäure über drei Wochen untersucht [20]. Risperidon wurde bis maximal 6 mg/Tag und Haloperidol bis 12 mg/Tag dosiert. Die mittleren Dosierungen lagen bei rund 4 mg für Risperidon und 6 mg/Tag für Haloperidol. Lithium und Valproinsäure wurden nach Serumspiegeln dosiert. Insgesamt wurden 158 Patienten behandelt – verteilt auf die drei Gruppen. Die Gabe von Risperidon und Haloperidol war jeweils mit signifikant höheren Reduktionen des YMRS-Werts verbunden. Relativ viele Patienten brachen die Therapie vorzeitig ab (49% in der Plazebo, 53% in der Haloperidol und 35% in der Risperidon-Gruppe). Extrapyramidale Nebenwirkungen mussten signifikant häufiger bei der Haloperidol-Gruppe (38%) und bei der Risperidon-Gruppe (17%) als bei der Plazebo-Gruppe (8%) behandelt werden.

### Quetiapin

In einer ersten prospektiven, doppelblinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie wurden Patienten ab 18 Jahren mit einer Bipolar-I-Störung aufgenommen, die aufgrund einer manischen Phase stationär behandelt werden mussten und die innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme über mindestens 7 Tage mit Lithium oder Valproin-

säure vorbehandelt waren [19]. Einschlusskriterium war ein YMRS-Wert von  $\geq 20$ . Insgesamt wurden 191 Patienten randomisiert und erhielten entweder Quetiapin bis 800 mg/Tag ( $n = 104$ ) oder Plazebo ( $n = 96$ ). Der Lithium-Serumspiegel wurde zwischen 0,7 und 1 mmol/l, die Valproinsäure-Konzentration zwischen 50 und 100  $\mu\text{g/ml}$  eingestellt. Der primäre Endpunkt lag am Ende von Woche 3. Der mittlere YMRS-Wert bei Einschluss lag bei 31,3 Punkten. 49% der Patienten in der Plazebo- und 62% in der Quetiapin-Gruppe erreichten das Studienende. Als Abbruchgründe wurden in der Plazebo-Gruppe häufiger eine Krankheitsprogression oder eine fehlende Wirksamkeit angegeben. Die mittlere Tagesdosis von Quetiapin lag bei 504 mg.

Die Reduktion des mittleren YMRS-Werts nach 3 Wochen war signifikant höher im Quetiapin- als im Plazebo-Arm (13,7 Punkte Quetiapin vs. 9,9 Punkte Plazebo,  $p = 0,021$ ). 54,3% der Patienten der Quetiapin-Gruppe erreichten eine Response ( $\geq 50\%$ ige Reduktion der YMRS) gegenüber 32,6% der Patienten in der Plazebo-Gruppe ( $p = 0,005$ ). Eine Remission (YMRS-Score  $\leq 12$ ) nach 3 Wochen hatten 45,7% der Patienten in der Quetiapin-Gruppe versus 25,8% im Plazebo-Arm ( $p = 0,007$ ). In der Quetiapin-Gruppe wurden innerhalb der dreiwöchigen Behandlungszeit häufiger Müdigkeit, trockener Mund, Kopfschmerzen, hypotone Blutdruckwerte und Schwindel berichtet.

Auch in die zweite prospektive, doppelblinde, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie wurden Patienten ab 18 Jahren mit einer Bipolar-I-Störung aufgenommen, die aufgrund einer manischen Phase stationär behandelt werden mussten und innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme über mindestens 7 Tage mit Lithium oder Valproinsäure vorbehandelt worden waren [35]. Einschlusskriterium war ebenfalls ein YMRS-Wert von  $\geq 20$ . 200 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Quetiapin bis 800 mg/Tag ( $n = 104$ ) oder Plazebo ( $n = 96$ ). Die Lithium-Dosierung wurde auf einen Serumspiegel zwischen 0,7 und 1 mmol/l

und Valproinsäure auf eine Konzentration zwischen 50 und 100 µg/ml eingestellt. Der primäre Endpunkt war erneut die Veränderung des YMRS-Werts am Ende von Woche 3, das Studienende mit Erhebung der Daten für das Therapieansprechen und eine Remission aber bei Woche 6. Bei Einschluss lag der mittlere YMRS-Wert bei 32,4 Punkten. 60% in der Placebo- und 67% in der Quetiapin-Gruppe erreichten das Studienende. Die Abbruchgründe unterschieden sich nicht wesentlich zwischen Placebo- und Verum-Arm. Die mittlere Tagesdosis von Quetiapin lag bei 455 mg.

Die Reduktion des mittleren YMRS-Werts nach 3 bzw. 6 Wochen war zwar im Quetiapin-Arm höher als im Placebo-Arm (Woche 3: -15,3 Quetiapin vs. -13,2 Placebo, Woche 6: -17,1 Quetiapin vs. -14,3 Placebo), die Unterschiede waren aber nicht signifikant. Während nach drei Wochen noch keine Unterschiede zu sehen waren, zeigten nach sechs Wochen 72,1% der Quetiapin-Gruppe eine Response ( $\geq 50\%$  Verbesserung gegenüber den Einschlusswerten) versus 57,3% der Patienten in der Placebo-Gruppe ( $p=0,03$ ). Die Remissionsraten (YMRS  $\leq 12$ ) nach 6 Wochen waren in der Quetiapin-Gruppe zwar ebenfalls höher als in der Placebo-Gruppe, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (Quetiapin: 68,3%; Placebo: 57,3%,  $p=0,11$ ). In Bezug auf die klinische Verbesserung (Clinical global impression [CGI-I]) war die Quetiapin-Gruppe allerdings dem Placebo-Arm nach 3 ( $p=0,04$ ) und 6 Wochen ( $p=0,01$ ) signifikant überlegen. Als Nebenwirkungen traten unter Quetiapin vor allem gehäuft Müdigkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung und Gewichtszunahme auf.

In zwei Langzeitstudien wurde prospektiv, doppelblind und randomisiert die rückfallprophylaktische Wirkung einer Kombination von Quetiapin mit Lithium oder Valproinsäure bei Bipolar-I-Patienten im Vergleich zu Placebo plus Lithium oder Valproinsäure untersucht [23, 29]. Eingeschlossen wurden jeweils Patienten mit manischen, gemischten oder auch depressiven Phasen, die sich in einer bis zu 36 Wochen dauernden

Vorbehandlungsphase mit Quetiapin (400–800 mg/Tag) und Lithium oder Valproinsäure in therapeutischen Serumspiegeln über mindestens 12 Wochen stabilisiert hatten (YMRS  $\leq 12$  und MADRS  $\leq 12$ ). 706 bzw. 628 Patienten erreichten die Randomisierungsphase in den Studien und wurden jeweils doppelblind im Verhältnis 1:1 entweder einer adjunktiven Behandlung mit Quetiapin oder Placebo jeweils mit Lithium oder Valproinsäure über 104 Wochen zugeteilt. Die Behandlung erfolgte in beiden Studien mit 400 bis 800 mg/Tag Quetiapin. In beiden Studien erreichten mehr Patienten aus der Verum-Gruppe das Studienende als von den mit Placebo behandelten Patienten (63 vs. 36% und 35% vs. 21%). Sowohl die Zeit bis zu einem Rückfall als auch die Rezidivrate insgesamt war in beiden Studien signifikant besser bei den mit Quetiapin behandelten Patienten als in den Placebo-Gruppen ( $p < 0,001$ ). Das Rückfallrisiko konnte sowohl für manische als auch depressive Phasen signifikant gesenkt werden. Manien traten bei 19 bis 23% der Patienten in den Quetiapin-Armen auf, während in den Placebo-Gruppen 52 bis 56% der Patienten manische Phasen entwickelten. Bei den mit Quetiapin behandelten Patienten traten vor allem Müdigkeit, Gewichtszunahme und metabolische Veränderungen gegenüber Placebo gehäuft auf.

### Ziprasidon

Zu Ziprasidon wurde keine publizierte Studie zur akuten Manie zusammen mit einem Stimmungsstabilisierer gefunden. Aktuell wurde aber eine Langzeitstudie bei Bipolar-I-Patienten in Kombination mit Lithium oder Valproinsäure publiziert [3]. Eingeschlossen wurden Patienten, die zuvor Lithium oder Valproinsäure in adäquater Dosis und mit ausreichendem Blutspiegel über mehr als 2 Wochen erhalten hatten. Bei unzureichendem Therapieansprechen konnten diese Patienten mit Ziprasidon offen mit 80 bis 160 mg/Tag über insgesamt 16 Wochen behandelt werden. Nur Patienten, deren Zustand sich unter der Kombination für mindestens 8 Wochen stabilisiert hatte (CGI  $\leq 3$ ), wurden ran-

domisiert und doppelblind im Verhältnis 1:1 entweder auf den Ziprasidon- oder Placebo-Arm verteilt. Der primäre Endpunkt war das Auftreten jeglicher neuer Krankheitsepisoden innerhalb von 6 Monaten.

Die Zeit bis zu irgendeiner Krankheits-episode war in der Ziprasidon-Gruppe signifikant länger als in der Placebo-Gruppe ( $p=0,0104$ ). Während in der Ziprasidon-Gruppe etwa 19% eine therapeutische Intervention benötigten, waren es in der Placebo-Gruppe 32%. Der präventive Effekt von Ziprasidon war hinsichtlich der Verhinderung von Manien etwas stärker ausgeprägt als bei Depressionen. Bezüglich der Verträglichkeit trat vor allem Tremor unter Ziprasidon signifikant häufiger auf als im Placebo-Arm auf. QT-Zeit-Verlängerungen waren relativ selten und meist geringfügig.

### Paliperidon

In einer aktuell publizierten prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studie wurde eine adjunktive Gabe von Paliperidon (3–12 mg/Tag) zu einer vorherigen Monotherapie mit Lithium oder Valproinsäure zur Behandlung der akuten Manie untersucht [2]. 300 Patienten mit einem YMRS-Gesamtscore  $\geq 20$  wurden nach einem Nichtansprechen auf eine Monotherapie für weitere 6 Wochen 1:1 entweder einer Placebo-Gruppe oder einer Paliperidon-Therapie jeweils in Kombination mit Valproinsäure (62%) oder Lithium (38%) zugeteilt. Für die als primären Endpunkt bestimmte Veränderung des YMRS-Scores ergaben sich keine Vorteile aus der Kombination mit Paliperidon im Vergleich zu Placebo. Zusätzlich lag die Rate an behandlungsassoziierten Nebenwirkungen in der Paliperidon-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (70% vs. 54%). Am häufigsten (11%) traten dabei Schlafstörungen auf.

### Diskussion

Bezüglich der monotherapeutischen Wirksamkeit gibt es für Lithium, Valproinsäure und auch Carbamazepin ausreichend prospektive Studien und Wirk-

samkeitsbelege zur Behandlung akuter maniformer Zustände [1]. Die prospektiven, doppelblinden Studien bezogen sich meist auf stationäre Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 3 bis 6 Wochen. Die einzelnen Substanzen waren einer Placebo-Behandlung signifikant überlegen. Sie unterschieden sich in der Wirksamkeit untereinander nicht wesentlich und waren vergleichbar mit der Wirksamkeit von Haloperidol [36]. Auch die Überlegenheit von atypischen Neuroleptika in der Monotherapie der Manie gegenüber Placebo wurde für Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol und auch für Asenapin durch prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien belegt [16, 21, 22]. Zumindest Olanzapin und Risperidon zeigen bezüglich der symptomatischen Verbesserung Vorteile gegenüber Stimmungsstabilisierern. Je nach Substanz war der Effekt aber leicht geringer als bei einer Haloperidol-Monotherapie [21]. Haloperidol wirkt zudem schneller als atypische Antipsychotika oder Lithium, wobei allerdings ein gesteigertes Risiko akuter extrapyramidaler Nebenwirkungen und Spätdyskinesien sowie höhere Abbruchraten zu beachten sind [9, 22, 26]. Auch wenn Monotherapien in der Erstbehandlung angestrebt werden, sind Kombinationsbehandlungen in der klinischen Praxis der Akutbehandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden häufig zu finden [28, 31]. An eine Kombinationstherapie der Manie sollte vor allem dann gedacht werden, wenn

1. die Monotherapie die Kernsymptome nur partiell verbessert hat,
2. die Monotherapie nur einige Symptome verbessern konnte, während für andere Symptome eine weitere Behandlung notwendig bleibt, oder
3. die Kombination eine bessere Verträglichkeit gegenüber einer höheren Dosierung in der Monotherapie verspricht [9].

Als weitere Gründe für eine Kombinationstherapie gelten eine erhöhte Krankheitsschwere, Rapid Cycling, Mischzustände sowie bereits bestehende Vorbehandlungen mit einem Stimmungsstabilisierer [28]. Zudem kann

die zusätzliche Gabe eines atypischen Antipsychotikums das Risiko eines Wechsels von der akuten Manie in die Depression reduzieren [27]. Gegenüber den monotherapeutischen Ansätzen weisen die in dieser systematischen Übersicht analysierten Studien auf eine Überlegenheit der Kombinationstherapie von Valproinsäure oder Lithium plus atypischem Antipsychotikum gegenüber einer Monotherapie mit Valproinsäure oder Lithium hin. Positive Daten ergaben sich insbesondere für die Kombination Aripiprazol, Olanzapin oder Risperidon plus Lithium oder Valproinsäure. Quetiapin plus Lithium oder Valproinsäure war in einer Studie der Monotherapie überlegen [19], in einer weiteren Studie aber ohne wesentliche Vorteile zur Monotherapie [34]. Die gepoolten Daten weisen insgesamt allerdings ebenfalls auf eine Überlegenheit der Kombinationstherapie hin [24]. Für Paliperidon ergab sich kein zusätzlicher Effekt für die Kombinationstherapie der Manie im Vergleich zur Monotherapie mit Valproinsäure oder Lithium [2]. Belastbare Schlussfolgerungen können aufgrund der aufgeführten Studien nur für Patienten gezogen werden, die auf eine Vorbehandlung mit einem Stimmungsstabilisierer (Lithium oder Valproinsäure) gar nicht oder nur unzureichend angesprochen haben. Die vorliegenden Daten liefern nur wenige Informationen darüber, ob eine primäre Kombinationstherapie mit Lithium oder Valproinsäure und einem Atypikum einer Monotherapie mit einer dieser Substanzen überlegen ist. Eine Metaanalyse zeigte eine Überlegenheit der Atypika Olanzapin und Risperidon gegenüber Stimmungsstabilisierern bei der Monotherapie der akuten Manie [21]. Zudem wurde beschrieben, dass für die Behandlung der akuten Manie die Kombination aus einem Atypikum und einem Mood-Stabilizer die effektivste Therapie darstellt [16, 22]. Während man bei einer Monotherapie der akuten Manie mit Lithium, Valproinsäure, Typika oder Atypika von einer durchschnittlichen Responserate von 50% ausgeht, kann diese durch eine Kombinationstherapie mit einem Atypikum und Valproinsäu-

re oder Lithium um weitere 20% gesteigert werden und stellt daher eine wichtige Option für therapieresistente Patienten dar [4].

Bisher fehlen allerdings für den Praxisalltag zuverlässige Prädiktoren, die dem Kliniker sicher vorhersagen könnten, welcher Patient auch von einer Monotherapie ausreichend profitieren kann und wann welche Kombinationstherapie eingesetzt werden sollte. Tatsächlich zeigen einzelne Substanzen deutliche Unterschiede bezüglich ihrer Wirksamkeit bei Subgruppen, zum Beispiel mit Mischzuständen oder psychotischen Symptomen [8]. Bei Mischzuständen konnte für die Kombination aus Olanzapin und Valproinsäure eine Überlegenheit gegenüber Valproinsäure als Monotherapie gezeigt werden [10]. Bei ausreichender Studiengröße ergaben sich zudem Hinweise für Unterschiede in der Wirksamkeit bestimmter Kombinationen. Eine höhere Effektivität bei der akuten Maniebehandlung wurde für die Kombination von Aripiprazol oder Olanzapin mit Valproinsäure im Vergleich zu Lithium gezeigt [25, 30]. Spezifisch geplante Studien oder extrem hohe Fallzahlen wären allerdings notwendig, um möglichst viele solcher Subgruppen identifizieren zu können. Methodisch müssen auch die teilweise deutlich voneinander abweichenden YMRS-Werte bei Einschluss als Hinweis für die unterschiedliche Krankheitsschwere, die verschiedenen Angaben für ein Therapieansprechen und der quantitativ sehr unterschiedliche Rückgang der YMRS-Werte kritisch diskutiert werden [36]. Einige Studien rekrutierten stationär, während die meisten Maniestudien auch ambulante Patienten einschlossen. Somit ist zumindest ein Vergleich der Substanzen untereinander bezüglich der Effektstärke einer Kombinationstherapie aus den aktuell verfügbaren Studien nicht möglich [8, 36]. Die randomisierten, doppelblinden Langzeitstudien zu Aripiprazol, Quetiapin und Ziprasidon jeweils zusammen mit Lithium oder Valproinsäure zeigten in allen Fällen eine Überlegenheit der Kombination in der Verhinderung eines Manierezidivs bei Bipolar-I-Pa-

tienten [3, 13, 23, 29]. Die Beobachtungszeiträume waren in den Studien mit Quetiapin und Aripiprazol erheblich länger als in der Ziprasidon-Studie. Nur Quetiapin zeigte auch bezüglich depressiver Rezidive eine rückfallprophylaktische Wirksamkeit. Zusammenfassend kann den Daten aufgrund der sehr intensiven Vorbehandlungsphasen nur entnommen werden, dass Patienten, deren Zustand sich akut nicht auf eine Lithium- oder Valproinsäure-Monotherapie, aber auf eine Kombinationstherapie mit Aripiprazol, Quetiapin oder Ziprasidon – jeweils plus Valproinsäure oder Lithium – stabilisiert hatte, auch in der Rückfallprophylaxe eine Kombinationstherapie zur Manieprophylaxe erhalten sollten. Unklar ist auch der Stellenwert einer Atypika-Augmentation gegenüber einer Kombinationstherapie von Lithium und Valproinsäure, die ebenfalls einer Valproinsäure-Monotherapie überlegen ist [7].

Für die Verträglichkeit spielen bei der Akutbehandlung der Manie vor allem starke Medikamenteninteraktionen und mögliche schwerwiegende unerwünschte Wirkungen eine Rolle. Carbamazepin erscheint für die Kombinationstherapie weniger geeignet, da mit erheblichen pharmakologischen Interaktionen und niedrigeren Blutspiegeln der Atypika gerechnet werden muss. Bezüglich der Verträglichkeit der neueren Atypika dominierten bei Risperidon extrapyramidale Nebenwirkungen, bei Aripiprazol die Akathisie, bei Olanzapin die Gewichtszunahme und bei Quetiapin Müdigkeit und Gewichtszunahme gegenüber der Behandlung mit Placebo. Einer eventuell höheren Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen standen teilweise bessere Haltequoten aufgrund der höheren Wirksamkeit gegenüber. Mögliche Langzeitnebenwirkungen müssen insbesondere bei einer geplanten Fortsetzung der Kombinationstherapie zur Rückfallprophylaxe beachtet werden. Vor allem metabolische Nebenwirkungen, die innerhalb einer 3- bis 6-wöchigen Akutbehandlung erst in einem geringeren Umfang auftreten, können in der Langzeittherapie erhebliche Probleme bedeuten, während sich

extrapyramidale Nebenwirkungen sowie die Akathisie eher schon früher in den ersten 4 bis 6 Wochen entwickeln [8, 26]. Bei den aufgezeigten Langzeitstudien war eine Quetiapin-Gabe mit mehr metabolischen Nebenwirkungen und einer Gewichtszunahme verbunden. Allerdings waren bei der Langzeitkombinationsstudie mit Aripiprazol die Patienten, die in der Stabilisierungsphase deutliche extrapyramidale Nebenwirkungen entwickelt hatten, aufgrund des Studiendesigns zu einem gewissen Anteil herausselektiert worden.

#### Empfehlungen aktueller Leitlinien

Gut ausgearbeitete und aktuelle Leitlinien sind die Updates der kanadischen Leitlinien (CANMAT [33]) sowie die Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WSFBP [8]). Die WSFBP-Leitlinien haben bezüglich der Wirksamkeit den Evidenzgrad A für folgende Monotherapien mit atypischen Antipsychotika beschrieben: Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon sowie Asenapin [8]. Als weitere Monotherapien, für die eine gute Wirksamkeit belegt ist, wurden Lithium, Valproinsäure, Carbamazepin sowie Haloperidol aufgeführt. Bezüglich des Sicherheitsgrads erreichten Aripiprazol und Risperidon die höchste Stufe, gefolgt von Ziprasidon. Bezüglich Olanzapin und Quetiapin wurden mögliche metabolische Nebenwirkungen vor allem für die langfristige Anwendung kritisch angemerkt. Den höchsten Empfehlungsgrad zur Monotherapie der Manie erreichten letztendlich Aripiprazol, Risperidon, Ziprasidon und Valproinsäure. Wegen der schon aufgeführten methodischen Einschränkungen der bisher erhältlichen Studien wurde eine Kombinationsbehandlung zumindest nicht als erste Therapieoption empfohlen.

In den kanadischen Leitlinien wird als Therapie der ersten Wahl der akuten Manie eine Monotherapie mit Lithium, Valproinsäure, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Aripiprazol oder Ziprasidon empfohlen [33]. Folgende Kombinationen werden im Gegensatz zu den WSFBP-Leitlinien ebenfalls als

erste Wahl aufgeführt: Aripiprazol, Risperidon, Quetiapin oder Olanzapin jeweils plus Lithium oder Valproinsäure. Die pharmakologische Kombination von Lithium und Valproinsäure wird als Therapie der zweiten Wahl empfohlen. Haloperidol als Monotherapie oder zusammen mit Lithium oder Valproinsäure, Lithium in Kombination mit Carbamazepin sowie eine Clozapin-Monotherapie gelten als Therapien der dritten Wahl. Aufgrund der aktuellen Datenlage werden die Kombinationen aus Risperidon oder Olanzapin mit Carbamazepin für die Manietherapie nicht empfohlen.

**Zusammenfassung.** Aufgrund der derzeit verfügbaren Studien scheinen Kombinationstherapien auf der Basis von Aripiprazol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin mit Lithium oder Valproinsäure zwar den Monotherapien bezüglich Therapieansprechen und Remissionsraten überlegen zu sein – allerdings nur bei vorher unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie mit Lithium oder Valproinsäure (bei ausreichenden Serumspiegeln). Somit sollte eine Monotherapie begonnen und bei unzureichendem Ansprechen eine Kombinationsbehandlung erwogen werden. Die Langzeittherapie sollte zumindest bei den Patienten, die sich akut nur unter einer Kombinationsbehandlung stabilisiert haben, mit einer Kombinationsbehandlung erfolgen, wobei belastbare Daten nur für Aripiprazol, Quetiapin und Ziprasidon vorliegen.

#### Interessenkonflikterklärung

Der Autor erhielt in den letzten 3 Jahren Vortragshonorare von Astra Zeneca, BMS, Janssen, Roche, Shire, UCB, Essex-Pharma (MSD) sowie Beraterhonorare von Janssen, Shire, Roche und BMS. Die Entstehung dieser Publikation wurde von BMS unterstützt.

#### Combination therapy of mania in bipolar I disorder with mood stabilizers and atypical antipsychotics

Polypharmacy is frequently observed in patients with bipolar-I-disorder although monotherapy of mania is recommended in guidelines. Beside lithium or valproate atypical antipsychotics are frequently used in acute mania. This systematic review summarizes current available prospective randomized controlled trials (RCT) combining mood stabilizers and atypical antipsychotics for acute treatment of mania and for relapse prevention. Until March 2011 one RCT for aripiprazole

or paliperidone and two RCTs for olanzapine, risperidone or quetiapine in combination with lithium or valproate were found. For relapse prevention one RCT with aripiprazole and ziprasidone and two RCTs with quetiapine combined with lithium or valproate were available. Overall, therapeutic response and remission was superior for aripiprazole, risperidone, olanzapine or quetiapine with lithium or valproate in patients who did not respond to a monotherapy with lithium or valproate. Combination treatment with aripiprazole, quetiapine and ziprasidone and lithium or valproate was more effective in the relapse prevention and time to a new manic episode if compared to monotherapy with lithium or valproate in patients who responded in acute mania to the atypical antipsychotic and mood stabilizer. Thus combination treatment of acute manic episodes or relapse prevention with atypical antipsychotics and mood stabilizers can be recommended for patients with none- or partial response to monotherapy with lithium or valproate.

**Key words:** Bipolar disorder, mania, treatment, atypical antipsychotics, mood-stabilizer

#### Literatur

- Bauer MS, Mitchner L. What is a mood stabilizer? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004;161:3–18.
- Berwaerts J, Lane R, Nuamah IF, Lim P, et al. Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania: a randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2011;129:252–60.
- Bowden CL, Vieta E, Ice KS, Schwartz JH, et al. Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71:130–7.
- Gajwani P. Treatment-refractory bipolar disorder: classification to aid in clinical management. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1907–15.
- 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.
- Goldberg JF, Brooks JO, III, Kurita K, Hoblyn 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.
- Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:520–32.
- 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.
- Hassan M, Madhavan SS, Kalsekar ID, Makela EH, et al. Comparing adherence to and persistence with antipsychotic therapy among patients with bipolar disorder. *Ann Pharmacother* 2007;41:1812–8.
- Houston JP, Tohen M, Degenhardt EK, Jamal HH, et al. Olanzapine-divalproex combination versus divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1540–7.
- Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994–9. *Br J Psychiatry* 2004;185:372–7.
- Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:531–5.
- Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord* 2011;13:133–44.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543–52.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder [STEP-BD]. *Am J Psychiatry* 2006;163:217–24.
- Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2006;67:509–16.
- 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.
- Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Keck PE, et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry* 2010;71:864–72.
- Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004;6:213–23.
- Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, et al. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002;159:1146–54.
- 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.
- 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.
- Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, et al. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex [trial 127]. *Am J Psychiatry* 2009;166:476–88.
- Sussman N, Mullen J, Paulsson B, Vagero M. Rates of remission/euthymia with quetiapine in combination with lithium/divalproex for the treatment of acute mania. *J Affect Disord* 2007;100(Suppl 1):S55–S63.
- Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:62–9.
- Tohen M, Vieta E. Antipsychotic agents in the treatment of bipolar mania. *Bipolar Disord* 2009;11(Suppl 2):45–54.
- Vieta E, Angst J, Reed C, Bertsch J, et al. Predictors of switching from mania to depression in a large observational study across Europe [EMBLEM]. *J Affect Disord* 2009;118:118–23.
- Vieta E, Sanchez-Moreno J. Acute and long-term treatment of mania. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:165–79.
- Vieta E, Suppes T, Eggers I, Persson I, et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder [international trial 126]. *J Affect Disord* 2008;109:251–63.
- 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.
- 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.
- Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, et al. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:141–7.
- 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.
- Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagero AM. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:599–606.
- Yatham LN, Vieta E, Young AH, Moller HJ, et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:212–20.
- Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:375–89.