

# Valproinsäure

## Ergebnisse bei der Behandlung bipolarer affektiver Störungen

Heinz Grunze, München

Mit Valproinsäure, meist eingesetzt als Natriumsalz oder/und eine 1:1 Kombination mit diesem (Seminatriumvalproat, Divalproex), steht seit langem ein Stimmungsstabilisierer mit einem breiten Wirkungsspektrum für die Behandlung bipolarer Störungen zur Verfügung. In einer Vielzahl kontrollierter Studien wurde für Valproinsäure eine Lithiumsalzen vergleichbare Wirkung bei manischen Syndromen nachgewiesen. Insbesondere bei Mischzuständen, psychotischen Manien und beim Rapid Cycling scheint Valproinsäure Lithiumsalzen überlegen zu sein. Auch als Phasenprophylaktikum zur Verhinderung von manischen oder depressiven Phasen werden gute Erfolge erzielt. Überwiegend offene Studien legen eine vergleichbar gute Wirksamkeit auch bei Kindern und Jugendlichen nahe. Der schnelle Wirkungseintritt von Valproinsäure und die einfache Kombinierbarkeit mit anderen Stimmungsstabilisierern, Neuroleptika oder Antidepressiva zeichnen den Wirkstoff besonders aus. Auch für die häufig mit bipolaren Störungen einhergehenden Komorbiditäten wie Angst- oder Abhängigkeitserkrankungen ist Valproinsäure die bevorzugte Wahl. Anlässlich der Zulassungserweiterung von Retard-Valproinsäure für die Behandlung bipolarer Störungen in Deutschland im letzten Jahr wird der Stellenwert der Substanz in der Mono- und Kombinationstherapie bei akuten Manien und zur Phasen-

prophylaxe in einer Literaturübersicht diskutiert.

**Schlüsselwörter:** Valproinsäure, bipolare Erkrankungen, Stimmungsstabilisierer, Wirksamkeit

**Psychopharmakotherapie**  
2007;14:47–64.

Die bipolaren affektiven Störungen sind rezidivierende Störungen mit sowohl depressiven als auch manischen Phasen. Es handelt sich um ein komplexes Krankheitsbild mit einer breiten Varianz an psychischen Symptomen und Verlaufsformen. Die bipolaren Störungen sind gekennzeichnet durch einen hohen Anteil an psychiatrischer Komorbidität wie Suchterkrankungen oder Panikstörungen, einem hohen Suizidrisiko und einer Vielzahl von psychologischen und sozialen Folgeerscheinungen. Durch langfristige Verlaufsbeobachtungen und genauere psychopathologische Beschreibung werden bipolare Störungen zunehmend differenzierter betrachtet, was zu einer deutlichen Ausdehnung der Klassifikationskriterien (DSM-IV, ICD-10) geführt hat; auch auf Symptomebene zeigt sich eine deutliche Öffnung der diagnostischen Kriterien. Diese erweiterte Klassifizierung hat auch unmittelbare Auswirkungen auf die Pharmakotherapie. Nachdem lange Zeit *Lithiumsalze* als einziges Arzneimittel zur Behandlung bipolarer Störungen zur Verfügung standen, kamen in den 80er Jahren zunächst *Carbamazepin* und später *Valproinsäure* als Alternativen dazu. In den letzten Jahren hat die Forschung zahlreiche weitere pharmakologische Möglichkeiten mit Stimmungsstabilisierern (mood stabilizer), Antidepressiva und Neuroleptika aufgezeigt.

Schwerpunkte der ärztlichen Behandlung sind die Therapie der akuten Episoden (manische und depressive Episoden), die Erhaltungs- sowie die Rezidivprophylaxe. Im klinischen Alltag gehen diese Therapieschritte fließend ineinander über. Schon vor Behandlungsbeginn sollte daher die weitere Behandlungsstrategie geplant werden, um unnötige Medikamentenwechsel zu vermeiden.

Die WHO hat in ihren Richtlinien „Essential Drugs and Medicines Policy“ das Antikonvulsivum Valproinsäure als „essential drug used in bipolar disorder“ eingestuft [123]. In den Leitlinien der WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) wird Valproinsäure gleichrangig mit Lithiumsalzen als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der akuten Manie genannt [41]. In den USA ist Valproinsäure inzwischen das am häufigsten verordnete Präparat bei bipolaren Störungen. Diese Arbeit gibt eine aktuelle Literaturübersicht über Valproinsäure bei der Behandlung von bipolaren Störungen und beleuchtet den Stellenwert von Valproinsäure bei typischen sowie atypischen Varianten bipolarer Störungen wie etwa affektiven Mischzuständen, psychotischer Manie, bei Rapid Cycling und psychiatrischer Komorbidität.

Valproinsäure ist aufgrund ihres langjährigen Einsatzes als Antiepileptikum in ihrer Handhabung und in ihrem Nebenwirkungsspektrum dem Arzt gut vertraut. Heute wird der Therapie mit *retardierter Valproinsäure* aufgrund der

Dr. med. Heinz Grunze, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität, Nussbaumstr. 7, 80336 München, E-Mail: Heinz.Grunze@med.uni-muenchen.de

ausgeglichene Serumspiegel bei Ein- bis Zweimalgabe pro Tag und guter Verträglichkeit im Allgemeinen der Vorzug gegeben. Antimanische Effekte von Valproinsäure wurden bereits 1966 von Lambert beschrieben [63]. Eine Vielzahl von offenen und kleinen Plazebo-kontrollierten Cross-over-Studien schloss sich in den folgenden Jahrzehnten an. Diese zeigten positive Ergebnisse, in der Regel mit hohen Responderraten bei Manien und niedrigeren bei depressiven Episoden. In denjenigen Studien, in denen quantitative Ergebnisse mitgeteilt wurden, wurde bei etwa 67% der akut manischen Patienten ein signifikantes Ansprechen beschrieben [87]. Einige Studien lassen auch eine prophylaktische Wirkung wahrscheinlich erscheinen [13, 112]; aufgrund methodischer Mängel ließ sich dies jedoch nicht in der größten Plazebo-kontrollierten Prophylaxe-Studie eindeutig beweisen [11].

### Wirksamkeit bei akuten manischen Episoden

Die ersten kontrollierten Studien mit Valproinsäure zur Behandlung der akuten Manie wurden von den Arbeitsgruppen um Emrich und um Brennan an kleinen Patientenkollektiven im Cross-over-Design durchgeführt [17, 33]. Sie zeigten ein Ansprechen auf die Behandlung von Valproinsäure bei mindestens 75% der Patienten (**Tab. 1**).

Basierend auf zwei Plazebo-kontrollierten doppelblinden Studien über drei Wochen wurde Valproinsäure erstmalig in den USA für die Behandlung der Manie zugelassen [15, 82]. Während in der ersten Studie nur Patienten aufgenommen wurden, die auf Lithiumsalze nicht ansprachen oder diese nicht tolerierten, wurde diese Einschränkung in der zweiten Studie nicht gemacht. In beiden Studien wurden jedoch Patienten mit Manie und gleichzeitigem Substanzmissbrauch oder anderen Begleiterkrankungen ausgeschlossen. In den ersten zehn Tagen waren Lorazepam oder Chloralhydrat als Bedarfsmedikation in mäßigen Dosen erlaubt. Eine therapeutische Wirkung von Valproinsäure stellte sich bereits innerhalb der ersten Woche ein. Die

Abnahme des MRS-Scores (Mania rating scale) im Verlauf der dreiwöchigen Behandlung wurde als primäres Zielkriterium ausgewertet. In beiden Studien waren die Responderraten (definiert als Abnahme des MRS-Scores um mindestens 50%) unter der Behandlung mit Valproinsäure oder Lithiumsalz signifikant höher als unter Plazebo.

Auch in weiteren Studien erwies sich Valproinsäure als ebenso wirksam wie Lithiumsalze, die als Goldstandard bei Behandlungsstudien bipolarer Erkrankungen gelten (**Tab. 1**). Vergleiche mit Carbamazepin (z. B. Tegretal®) oder Haloperidol (z. B. Haldol®) zeigten für Valproinsäure eine ähnliche Wirksamkeit. Diese Studien wurden allerdings an kleinen Patientenkollektiven durchgeführt und waren nicht angelegt, einen statistisch signifikanten Unterschied nachzuweisen. Dagegen zeigen zwei von drei neueren Studien mit adäquaten Patientenzahlen, in denen Valproinsäure mit dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin (Zyprexa®) verglichen wurde, eine vergleichbare Wirksamkeit für beide Medikamente [50, 114, 132].

Nach der klinischen Symptomatik kann die akute Manie weiter differenziert werden, um eine optimale Behandlungsstrategie auszuwählen. Neben den typischen Verläufen manischer Episoden, den *euphorischen* oder *klassischen Manien*, gibt es bei vielen Patienten auch *gemischte Zustände*, in denen Symptome von Manien und Depressionen nebeneinander zeitgleich vorhanden sind, oder *dysphorische Manien*, bei denen depressive, zumeist gereizte Züge auftreten, ohne die vollen Kriterien einer Depression zu erfüllen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens solcher gemischter Episoden nimmt dabei mit der Erkrankungsdauer zu. Auch können bei der Manie *psychotische Symptome* bestehen, ohne dass zwangsläufig eine schizoaffektive Psychose vorliegt. Als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel sollte daher hier die Längsschnittdiagnose, also der bisherige Gesamtverlauf der Erkrankung betrachtet werden. Auch Manien im Rahmen von *Rapid Cycling* oder *Hypomanien* im Rahmen von Bipolar-II-Störungen können eine ande-

re Therapie erfordern als die klassische euphorische Manie. Außerdem sind bipolare Störungen häufig mit anderen psychiatrischen Erkrankungen vergesellschaftet, allen voran Abhängigkeits-erkrankungen oder Angststörungen, die bei der Medikamentenauswahl zu berücksichtigen sind [68].

### Klassische/euphorische Manie

Bei der klassischen euphorischen Manie zeigt Valproinsäure eine Lithiumsalzen vergleichbare Wirksamkeit [15, 32]. Aufgrund der guten Verträglichkeit und der im Vergleich mit Lithiumsalzen und Carbamazepin großen therapeutischen Breite erlaubt Valproinsäure eine schnelle Aufdosierung mit einem Dose-Loading von etwa 20 mg/kg Körpergewicht zum Erreichen therapeutischer Serumspiegel von mindestens 50 mg/l bis zu 125 mg/l [44, 50, 56]. Die in Deutschland für die bipolaren Störungen zugelassenen Valproinsäure-Retardpräparate (Orfiril® long, Ergenyl® chrono, Ergenyl® chronosphere) können auf ein bis zwei Gaben pro Tag verteilt und damit Compliance-erleichternd eingesetzt werden.

Nach aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien wird in jedem Fall die Gabe eines Stimmungsstabilisierers als Basistherapie der Manie empfohlen. In manchen Leitlinien werden Lithiumsalze als allererste Wahl vor Valproinsäure bei der klassischen Manieform bewertet. In der Praxis werden bei der Wahl des Stimmungsstabilisierers zusätzlich die Anzahl vorangegangener Episoden und die frühere Ansprechbarkeit auf die Substanz in die Therapieentscheidung einfließen. So konnten Swann et al. aufzeigen, dass bei einer Episodenzahl < 10 Valproinsäure und Lithiumsalze in ihrer Wirksamkeit vergleichbar waren, bei schweren Verläufen mit > 10 Episoden jedoch die Wirksamkeit von Lithiumsalzen auf Plazebo-Niveau sank, während diejenige von Valproinsäure unverändert blieb [108]. Auch bei komorbiden anderen Erkrankungen scheinen Lithiumsalze der Valproinsäure unterlegen zu sein (siehe auch Abschnitt „Komorbidität“). Ist die Manie *leicht ausgeprägt*, kann

Tab. 1. Randomisierte kontrollierte Studien mit Valproinsäure als Monotherapie bei akuten manischen Episoden

Autor	Diagn. Kriterien/Design	Einschlusskriterien	Patientenzahl	Dosis- bzw. Plasmakonzentration (Studiendauer)	Primäre (sekundäre) Wirksamkeitsparameter	Responderrate* (Statistik)
<b>Plazebo-kontrollierte doppelblinde Studien</b>						
Müller-Oerlinghausen et al. 2000 [72]	ICD 10 R, DB, PG, add-on zu Neuroleptika	Hospitalisierte Patienten mit akuter Manie	VPA + HAL 69 PLA + HAL 67	20 mg/kg/d zusätzlich zu Neuroleptika (21 Tage)	Mittlere Neuroleptika-Dosis, YMRS (GAS, CGI)	70 % 46 % (p = 0,004)
Bowden et al. 1994 [15]	RDC R, DB, PG	Hospitalisierte Patienten mit BD, manische Episode mit MRS ≥ 25 und mindestens 4 Items ≥ 3 (SADS-C)	VPA 68 Li 35 PLA 73	150 mg/l 1,5 mmol/l (21 Tage)	MRS (MSS, BIS, GAS, ADRS)	48 % 49 % 25 % (p = 0,004, p = 0,025)
Pope et al. 1991 [82]	DSM-III-R R, DB, PG	Hospitalisierte Patienten mit BD, manische Episode (SCI), die auf Li nicht ansprechen oder es nicht vertragen	VPA 17 PLA 19	Initial 750 mg/d 50–100 mg/l (21 Tage)	YMRS (GAS, BPRS-A)	54 % 5 % (p = 0,003)
Brennan et al. 1984 [17]	DSM-III DB, CO	Hospitalisierte Patienten mit akuter Manie	VPA 8 PLA 8	900–3 600 mg/d (15 Tage)	IMPS	75 %
Emrich et al. 1980 [33]	ICD-9 DB, CO	Hospitalisierte Patienten mit manischer Psychose	VPA 5 PLA 5	1 800–3 800 mg/d (Dauer nicht genannt)	IMPS	80 %
<b>Kontrollierte Vergleichsstudien</b>						
Tohen et al. 2002a [114]	DSM-IV R, DB, PG	Hospitalisierte Patienten mit BD manische Episode	VPA 123 OLA 125	500–2 500 mg/d 5–20 mg/d (21 Tage)	YMRS (HAMD)	42 % 54 % (p = 0,058)
Zajacka et al. 2002 [132]	DSM-IV R, DB, PG	Hospitalisierte Patienten mit BD manische Episode	VPA 63 OLA 57	750–3 250 mg/d 5–25 mg/d (21 Tage)	MRS, CGI (BPRS, HAMD)	Kein stat. signifikanter Unterschied
Vasudev et al. 2000 [118]	DSM-III-R R, PG, Rater-blind	Hospitalisierte Patienten mit akuter Manie	VPA 15 CBZ 15	20 mg/kg/d 20 mg/kg/d (2 Wochen)	YMRS	73 % 53 % (p = 0,255)
Kowatch et al. 2000 [59]	DSM-IV R, offene Studie	Kinder und Jugendliche (8–18 Jahre) mit akut manischen oder gemischten Episoden	VPA 15 Li 13 CBZ 13	85–110 mg/l 0,8–1,2 mmol/l 7–10 mg/l (6 Wochen)	YMRS, CGI	53 % 38 % 38 % (p = 0,79)
Hirschfeld et al. 1999 [51]	DSM-IV R, DB, PG	Hospitalisierte Patienten mit manischer Episode mit YMRS ≥ 14	VPA 20 VPA 20 Li 19	30 mg/kg/d Tag 1+2 20 mg/kg/d 900 mg/d (10 Tage)	YMRS, GAS	Besserung vergleichbar in allen Gruppen
McElroy et al. 1996 [69]	DSM-III-R R, PG, Rater-blind	Hospitalisierte Patienten mit akuter psychotischer Manie	VPA 21 HAL 15	20 mg/kg/d (> 50 mg/l) 0,2 mg/kg (6 Tage)	YMRS, PANSS positive Skala	48 % 33 % (NS)
Freeman et al. 1992 [37]	DSM-III-R R, DB, PG	Hospitalisierte Patienten mit BD manische Episode	VPA 14 Li 13	100 mg/l 1,5 mmol/l (21 Tage)	SADS-C Manie und Depression, BPRS, GAS	64 % 92 % (p < 0,05)

\*Prozentsatz der Patienten mit > 50 % Reduktion anhand einer spezifischen Manie-Skala bzw. mit befriedigender oder ausgeprägter klinischer Wirkung  
 CO: crossover, DB: doppel-blind; PG: parallele Gruppen; R: randomisiert; BD: bipolare Erkrankung, NS: nicht signifikant  
 CBZ: Carbamazepin, HAL: Haloperidol, Li: Lithiumsalz, OLA: Olanzapin; PLA: Plazebo, VPA: Valproinsäure  
 ADRS: Affective Disorder Rating Scale; BIS: Behaviour and Ideation Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS-A: Brief Psychiatric Rating Scale-augmented; CGI: Clinical Global Impression; GAS: Global Assessment Scale; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; IMPS: Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale; MMRS: Modified Mania Rating Scale; MRS: Mania Rating Scale (Endikott und Spitzner 1978); MSS: Manic Syndrome Scale; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; RDC: Research Diagnostic Criteria; SADS-C: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Change version; SCI: structured clinical interview (DSM-III-R); YMRS: Young Mania Rating Scale  
 Die Dosierungsangaben beziehen sich in der Regel auf Natriumvalproat (MG 166,2) oder, vor allem bei amerikanischen Studien, auf Seminatriumvalproat/Divalproex (MG 310,4), eine 1 : 1 Kombination von Natriumvalproat und Valproinsäure (MG 144,2). Umrechnungsverhältnis: 100 mg Natriumvalproat = 87 mg Valproinsäure = 93 mg Seminatriumvalproat. Serumkonzentrationsangaben beziehen sich auf Valproinsäure.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

eine *Monotherapie* mit einem Stimmungsstabilisierer hinreichend sein. Die Therapierealität zeigt jedoch, dass *Kombinationen* von zwei bis drei Medikamenten in der Akutphase eher die Regel sind [42]. Häufig werden hochpotente Neuroleptika zusammen mit einem Stimmungsstabilisierer gegeben oder zwei Stimmungsstabilisierer miteinander kombiniert. Falls nötig, kann vorübergehend ein Benzodiazepin hinzugefügt werden, um eine schnellere Sedierung bei psychomotorischer Erregung zu erreichen. Bei vorbestehender Suchtproblematik ist ein niederpotentes Neuroleptikum zu bevorzugen.

### Dysphorische Manie/ gemischte Episoden

Gemische Episoden sind nach DSM-IV definiert durch das zeitgleiche Vorliegen der Kriterien einer *Manie* und einer *Major Depression* für *mindestens eine Woche*. Bei der dysphorischen Manie erfüllen die depressiv getönten, meist gereizten Symptome nicht die Kriterien einer Depression. Diese auch gemeinsam als *Mischzustände* bezeichneten Formen sind eher die Mehrzahl mit – je nach Quelle und Kriterien – 35 bis 65 % aller manischen Syndrome [9, 22]. Patienten mit bipolaren Mischzuständen entwickeln in den meisten Fällen im Rahmen manischer Episoden zusätzlich pessimistische Gedanken, Angst, Reizbarkeit, Feindseligkeit und Aggressivität oder Suizidgedanken. Aufgrund ihres vielfältigen Erscheinungsbilds werden Mischzustände oft nicht als solche erkannt und dann unzureichend oder falsch therapiert. Problematisch ist, dass mit depressiven Symptomen vergesellschaftete Manien mit wesentlich höherer Wahrscheinlichkeit eine Depression nach sich ziehen [113].

Mischzustände stellen eine therapeutische Herausforderung dar. Es gibt bisher nur wenige kontrollierte Studien an Patienten mit dysphorischen oder gemischten Episoden. Eine Literaturzusammenstellung von Daten zur Lithiumbehandlung zeigte bei über 200 Patienten mit Mischzuständen bei nur 36 % der Patienten ein gutes An-

sprechen auf Lithiumsalze im Vergleich zu 78 % bei Patienten mit euphorischer Manie [130]. In einer differenzierten Auswertung von Subgruppen der Patientendaten aus der Studie von Bowden et al. nach den dominanten Stimmungsvarianten reizbar-dysphorisch, depressiv-ängstlich und psychotisch erwies sich Valproinsäure als signifikant wirksamer als Lithiumsalze bei den nicht euphorischen Manien [109]. Somit scheint das Vorliegen einer *gemischten Manie* ein Prädiktor für ein gegenüber Lithiumsalzen besseres Ansprechen auf Valproinsäure zu sein. *Valproinsäure* und auch *Atypika* gelten hier als ein Mittel der Wahl. Das atypische Neuroleptikum *Olanzapin* konnte in einer Subgruppenanalyse der 85 Patienten mit dysphorischer Manie aus der Studie von Tohen et al. zusätzlich zu Valproinsäure oder Lithiumsalzen gegeben eine statistisch signifikante Verbesserung anhand des HAMD-Scores im Vergleich zu den euphorisch manischen Patienten zeigen [6]. Typische Neuroleptika können die dysphorischen Symptome verstärken bis hin zur Auslösung einer Depression und sollten daher möglichst vermieden werden [47]. Auf Antidepressiva sollte wegen der Gefahr, die Manie weiter anzuhetzen und den Antrieb zu steigern, verzichtet werden [61].

### Psychotische Manie

Durch die Ausweitung der klassifikatorischen Merkmale durch das DSM-IV und ICD-10 fällt eine bedeutende Anzahl von Patienten unter die Kategorie „bipolare Störung mit psychotischen Merkmalen“, welche auch heute noch oft unter der Diagnose „schizoaffektive Psychosen“ eingeordnet werden, ohne aber deren formellen Kriterien nach ICD-10 oder DSM-IV zu entsprechen. Im Unterschied zur schizoaffektiven Störung steht bei der Manie mit psychotischen Symptomen unverändert die affektive Störung im Vordergrund; das Auftreten synthemer (und seltener parathemer) Wahninhalte oder flüchtiger Halluzinationen wird als Ausdruck der Schwere der Manie, nicht als eine unabhängige Symptomatik gesehen.

Zur Akutbehandlung einer Manie mit psychotischen Symptomen gibt es bisher eine randomisierte, kontrollierte, allerdings nur Untersucher-blinde Studie, in der Valproinsäure mit *Haloperidol* verglichen wurde [69]. Dabei war Valproinsäure nicht nur bezüglich der Beeinflussung der affektiven Maniesymptome, sondern auch hinsichtlich der Besserung der psychotischen Symptomatik dem Haloperidol ebenbürtig. Allerdings ist die Aussagekraft der Studie auch aufgrund ihrer kleinen Fallzahl und kurzen Dauer beschränkt. Da aber gerade bei Manien mit psychotischen Symptomen im klinischen Alltag typische Neuroleptika häufig eingesetzt werden, mit den entsprechenden möglichen extrapyramidal-motorischen Langzeitfolgen, sollte hier auf den Einsatz von Valproinsäure neben der Empfehlung atypischer Neuroleptika hingewiesen werden. Retrospektive Analysen von Placebo-kontrollierten Studien mit Olanzapin und Risperidon (Risperdal®) zeigten vergleichbare Responderraten für Manien mit oder ohne psychotische Symptome.

### Rapid Cycling

Als Rapid Cycling werden bipolare Störungen bezeichnet, bei denen (hypo)manische und depressive Episoden im raschen Wechsel auftreten (nach DSM-IV  $\geq 4$  Episoden pro Jahr), sowohl mit gleicher Stimmungspolarität als auch alternierend. Etwa 13 bis 20 % der Patienten mit bipolaren Störungen leiden unter dieser Verlaufsform, die deutlich schwieriger zu behandeln ist als andere Verlaufsformen bipolarer Erkrankungen [31]. Ähnlich wie bei der dysphorischen Manie sprechen 72 bis 82 % der Patienten mit Rapid Cycling schlecht auf Lithiumsalze an, vor allem bei depressiven Phasen. Für Valproinsäure existiert ein großer Erfahrungsschatz an Untersuchungen bei schnellem Phasenwechsel. So dokumentieren Untersuchungen von Calabrese et al. den Verlauf bei 101 Patienten mit Rapid Cycling. Ein sehr gutes Ansprechen auf Valproinsäure wurde bei insgesamt 64 % der Patienten beobachtet. Bei der Subgruppe mit Mo-

notherapie zeigte sich sogar in 74 % der Fälle eine gute Wirksamkeit. Leicht höher lag sogar die Ansprechrate für eine anschließende Prophylaxe eines Rückfalls in die Manie. Auch in dieser Untersuchung zum Rapid Cycling bestätigte sich, dass Valproinsäure bei Patienten, die als Akutsymptomatik unter einem Mischzustand leiden, zu bevorzugen ist. Bei über 80 % der Patienten mit einer gemischten Manie wurde sowohl in der Akutbehandlung als auch in der Prophylaxe ein sehr gutes Ansprechen beobachtet. Interessanterweise zeigte Valproinsäure auch ein gutes oder zumindest zufriedenstellendes Ansprechen in der Akutbehandlung der Depression bei 21 % der Patienten mit Rapid-Cycling-Verläufen. Bei der Prophylaxe konnte in insgesamt 38 % der Fälle durch Valproinsäure der Krankheitsverlauf bezüglich der Verhinderung depressiver Rückfälle günstig beeinflusst werden [21]. Diese Daten deuten darauf hin, dass Valproinsäure eine *ausgeprägte antimanische* Wirksamkeit mit einem *moderaten antidepressiven* Effekt verbindet und Lithiumsalzen in der Langzeitbehandlung des Rapid Cycling somit möglicherweise überlegen ist.

Eine kontrollierte Vergleichsstudie von Valproinsäure und Lithiumsalz beim Rapid Cycling zeigte ebenfalls einen besseren Behandlungserfolg mit Valproinsäure, aufgrund der zu geringen Patientenzahl erreichte dies jedoch keine Signifikanz. 253 Patienten mit Rapid Cycling und mindestens einer (hypo)manischen Episode in den letzten 90 Tagen erhielten zunächst in einer offenen sechsmonatigen Stabilisierungsphase eine Kombinationstherapie mit Valproinsäure und Lithiumsalz. Danach wurden die 60 Responder (24 %), die compliant waren und Plasmaspiegel von  $\geq 50$  mg/l (Valproinsäure) bzw.  $\geq 0,8$  mEq/l (Lithium) aufwiesen, randomisiert einer Erhaltungsmonotherapie über 20 Monate mit Valproinsäure oder Lithiumsalz zugeteilt. Valproinsäure (n=28) verlängerte das Intervall bis zur Behandlung einer neuen Krankheitsepisode im Vergleich zu Lithium (n=32) erheblich (im Median 45 vs. 18 Wochen). 29 % der mit Valproinsäure behandelten

Patienten, aber nur 16 % der Lithium-Gruppe beendeten wie vorgesehen die 20-monatige Therapiephase. Die Lithium-Behandlung wurde mit vierfach größerer Wahrscheinlichkeit wegen Nebenwirkungen abgebrochen [18]. Insgesamt muss man jedoch sagen, dass auch diese Studie mit ihrer extrem hohen Dropout-Rate schon während der sechsmonatigen Stabilisierungsphase den noch mangelhaften Therapieerfolg bei Rapid-Cycling-Patienten widerspiegelt.

## Kombinationstherapie

### Kombination mit Neuroleptika

Die klinische Praxis zeigt, dass bei der Behandlung der akuten Manie eine Monotherapie mit einem Stimmungsstabilisierer die Ausnahme darstellt und häufig immer noch primär hochpotente typische Neuroleptika eingesetzt werden [42, 64, 86]. Insbesondere bei schwergradiger Manie und bei Manie mit psychotischen Symptomen kann neben der Grundbehandlung mit einem Stimmungsstabilisierer oft nicht auf ein Neuroleptikum verzichtet werden. Die *konventionellen Neuroleptika* sollten aufgrund der hohen Inzidenz von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen und des Risikos für die Entwicklung von zum Teil irreversiblen Dyskinesien nur für kurze Zeit angewendet werden. Ein diesbezüglich günstigeres Nutzen-Risiko-Profil weisen die neuen so genannten *atypischen Neuroleptika* auf. In Monotherapiestudien wurde die Wirksamkeit von Olanzapin, Risperidon, Quetiapin (Seroquel®), Ziprasidon (Zeldox®) und Aripiprazol (Abilify®) bei der Behandlung von Manien im Vergleich zu Placebo nachgewiesen [10], von denen die vier Erstgenannten bereits zur Maniebehandlung in Deutschland zugelassen sind. Darüber hinaus wurde in zahlreichen Studien versucht, insbesondere bei unzureichender Response auf einen Stimmungsstabilisierer die Wirksamkeit der Behandlung durch die zusätzliche Gabe eines Neuroleptikums noch zu verbessern.

Eine Übersicht über die kontrollierten Studien von Kombinationstherapien mit Stimmungsstabilisierern und Neurolep-

tika (**Tab. 2**) wurde von Zarate und Quiroz publiziert [131].

In der „European Valproate Mania Study“ wurden bipolare Patienten im Rahmen einer akuten manischen Episode stationär aufgenommen und randomisiert und doppelblind einer Behandlung mit Valproinsäure plus einem Neuroleptikum (Haloperidol oder in wenigen Fällen auch Perazin [z. B. Taxilan®]) oder Placebo plus Neuroleptikum zugewiesen. In der 21-tägigen Behandlungsdauer profitierte die Valproinsäure-Gruppe gewissermaßen doppelt: zum einen im Hinblick auf die schnelle und insgesamt statistisch signifikant bessere antimanische Wirksamkeit und zum anderen bezüglich des statistisch signifikant geringeren Neuroleptika-Bedarfs ab der zweiten Studienwoche. Trotz der im Schnitt nur etwa halb so hohen Neuroleptika-Dosen im Valproinsäure-Kollektiv war die Responderate – definiert als eine mindestens 50%ige Abnahme des Young Mania Rating Scores (YMRS) – mit 70 % statistisch signifikant höher gewesen als mit 46 % in der Kontrollgruppe. Auch der Bedarf an Benzodiazepinen nahm in der Valproinsäure-plus-Haloperidol-Gruppe deutlich stärker ab als unter Haloperidol allein und erreichte in Woche 3 statistische Signifikanz [72]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für Olanzapin [115] in Kombination mit einem Stimmungsstabilisierer (Valproinsäure oder Lithiumsalz), Risperidon [90, 127] oder Quetiapin erzielt [89].

In der Studie von Sachs et al. wurde erstmalig ein atypisches Neuroleptikum (Risperidon) mit einem konventionellen Neuroleptikum (Haloperidol) im direkten Vergleich zusätzlich zu einem Stimmungsstabilisierer untersucht. Die manische Symptomatik verbesserte sich mit der Kombinationstherapie signifikant, wobei die Verbesserung in der Kombination mit Haloperidol deutlicher ausfiel als mit Risperidon. Allerdings war die Verträglichkeit von Haloperidol in Bezug auf extrapyramidale Nebenwirkungen schlechter [90].

Yatham et al. untersuchten die Add-on-Therapie von Risperidon zu einer bestehenden Behandlung mit einem

Tab. 2. Randomisierte kontrollierte Studien mit Valproinsäure in der Kombinationstherapie mit Neuroleptika bei akuten manischen Episoden

Autor	Diagnostische/ Einschlusskriterien	Design	Patientenzahl (Studiendauer)	Primäre (sekundäre) Wirksamkeitspara- meter	Responderrate* (Statistik)
Sachs et al. 2004 [89]	DSM-IV Patienten mit BD manische oder gemischte Episode	R, DB, PG	VPA/Li + QUE 100 VPA/Li + PLA 91 (3 Wochen)	YMRS (MADRS, PANSS, GAS, CGI-BP)	54 % 33 % (p < 0,005)
Yatham et al. 2003 [127]	DSM-IV Patienten mit akuter Manie	R, DB, PG,	VPA/Li/CBZ + RIS 75 VPA/Li/CBZ + PLA 76 (21 Tage)	YMRS (CGI, BPRS, HAMD)	59 % 41 % (p < 0,05)
Tohen et al. 2002b [115]	DSM-IV Patienten mit BD manische oder gemischte Episode	R, DB, PG	VPA/Li + OLA 220 VPA/Li + PLA 114 (6 Wochen)	YMRS (HAMD, PANSS, CGI-BP)	68 % 45 % (p < 0,001)
Sachs et al. 2002a [90]	DSM-IV Patienten mit BD manische oder gemischte Episode	R, DB, PG	VPA/Li + RIS 52 VPA/Li + HAL 53 VPA/Li + PLA 51 (3 Wochen)	YMRS (BPRS, CGI)	Kombinationen mit bei- den Neuroleptika wirk- samer als VPA oder Li
DelBello et al. 2002 [26]	DSM-IV Jugendliche (12–18 Jahre) mit akuter Manie oder gemischten Episoden	R, DB, PG	VPA + QUE 15 VPA + PLA 15 (3 Wochen)	YMRS	87 % 53 % (p = 0,05)
Müller-Oerlinghausen et al. 2000 [72]	ICD 10 Patienten mit akuter Manie	R, DB, PG,	VPA + HAL 69 PLA + HAL 67 (21 Tage)	Mittlere Neuroleptika- Dosis, YMRS (GAS, CGI)	70 % 46 % (p = 0,004)
Pande et al. 2000 [76]	DSM-IV Patienten mit BD manische, gemischte oder hypomanische Episode	R, DB, PG	VPA/Li + GBA 55 VPA/Li + PLA 59 (8 Wochen)	CGI	37 % 47 % (NS)

\*Prozentsatz der Patienten mit >50 % Reduktion anhand einer spezifischen Manie-Skala bzw. mit ausgeprägter bis befriedigender klinischer Wirkung anhand einer globalen Beurteilungsskala; NS: nicht signifikant

CBZ: Carbamazepin; GBA: Gabapentin; HAL: Haloperidol; Li: Lithiumsalz; OLA: Olanzapin; PLA: Plazebo; QUE: Quetiapin; RIS: Risperidon; VPA: Valproinsäure. Weitere Abkürzungen s. Tab. 1.

Stimmungsstabilisierer (Valproinsäure, Lithiumsalz oder Carbamazepin) in einer Plazebo-kontrollierten Multicenterstudie. In beiden Gruppen verbesserte sich die manische Symptomatik (beurteilt anhand der YMRS) mit 59 % Respondern in der Risperidon-Gruppe im Vergleich zu 41 % in der Plazebo-Gruppe. Erst in einer Post-hoc-Analyse nach Ausschluss der Patienten mit der Kombination aus Carbamazepin und Risperidon war der Unterschied in der Reduktion des YMRS statistisch signifikant für die Kombination Stimmungsstabilisierer und Risperidon. Aufgrund des beschleunigten Metabolismus von Risperidon durch den Enzyminduktor Carbamazepin wiesen die mit Carbamazepin behandelten Patienten im Schnitt 40 % niedrigere Plasmaspiegel des aktiven Risperidons auf als die mit Valproinsäure oder Lithiumsalz behandelten Patienten [127].

Diese neueren Studien belegen, dass die Kombination von Valproinsäure mit

einem Neuroleptikum eine effektive Therapie darstellt, die insbesondere in Frage kommt, wenn Patienten auf eine initiale Monotherapie mit dem Stimmungsstabilisierer nicht ausreichend ansprechen. Die Kombination eines Stimmungsstabilisierers und eines Neuroleptikums ist Mittel der ersten Wahl bei *schwergradiger Manie* und *Manie mit psychotischen Symptomen*. Valproinsäure bietet in der Kombination mit Neuroleptika insbesondere gegenüber Carbamazepin den Vorteil des geringen Interaktionspotenzials. Aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles sind die atypischen den typischen Neuroleptika als Kombinationspartner vorzuziehen.

#### Kombination mit Lithiumsalzen

Sollte bei einer Manie oder auch bei einer Hypomanie der Stimmungsstabilisierer der ersten Wahl nicht ausreichend ansprechen, so bietet sich die Kombination mit einem zweiten Stimmungs-

stabilisierer an. Als sicher und effizient wird insbesondere die Kombination von Valproinsäure und Lithiumsalzen angesehen, obwohl nur wenige kleine kontrollierte Studien vorliegen [36]. In der Akuttherapie der Manie ist es ein praktikables Vorgehen, wenn ein *schneller anti-manischer Effekt* erreicht werden soll, beispielsweise Valproinsäure zusätzlich zu verabreichen, ohne eine gleichzeitig bestehende Prophylaxe mit einem Lithiumsalz auszusetzen. Eine offene Studie bei Rapid-Cycling-Patienten sowie eine retrospektive Untersuchung zeigen einen deutlichen Vorteil einer Kombinationstherapie von Valproinsäure und Lithiumsalzen [94, 100]. Auch in der Prophylaxe kann diese Kombination bei Monotherapie-Nonrespondern Nutzen bringen [102].

#### Kombination mit Antiepileptika

Klinisch wurden bezüglich der Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung von Valproinsäure und Carbamazepin

durchaus verstärkende Effekte beschrieben. In einer offenen Studie verbesserten sich 69 % der Carbamazepin-Nonresponder nach der zusätzlichen Gabe von Valproinsäure [94]. Aufgrund der gegenseitigen Wechselwirkungen und der erhöhten Nebenwirkungsrate ist diese Kombination allerdings nur in Einzelfällen geeignet.

Die Kombination von Valproinsäure mit Lamotrigin (z. B. Elmendos®) kann bei Patienten mit Rapid Cycling, die auf eine Monotherapie nicht hinreichend ansprechen, in Frage kommen [120]. Da ihre Wirkungsspektren sich ergänzen – Valproinsäure wirkt akut antimanisch sowie bipolar prophylaktisch, Lamotrigin bipolar prophylaktisch antidepressiv –, stellt die Kombination eine theoretisch verheißungsvolle Therapieoption dar. Klinische Studien hierzu stehen aus. Aus der Epilepsiebehandlung ist bekannt, dass Valproinsäure die Elimination von Lamotrigin verzögert und zu erhöhten Lamotrigin-Plasmaspiegeln führt. Um das damit verbundene Risiko von Hautreaktionen zu minimieren, wird Lamotrigin gemäß Dosierungsempfehlungen bei bestehender Valproinsäure-Therapie langsamer und bis zur halben Monotherapie-Dosis auftrittiert bzw. bei Zugabe von Valproinsäure die bestehende Lamotrigin-Dosis entsprechend reduziert.

Die Auswahl der Kombinationspartner sollte nach klaren Prinzipien für den wirksamen Einsatz erfolgen. Die richtige Dosierung, mögliche pharmakokinetische Interaktionen oder mögliche Nebenwirkungen sollten vorab evaluiert werden, da die Verträglichkeit der Kombination eine ebenso große Rolle wie die Wirksamkeit spielt. Als Stimmungsstabilisierer ist Valproinsäure ein wirksamer und sicherer Kombinationspartner, da sie gut verträglich ist, eine große therapeutische Breite besitzt und ein geringes Interaktionspotenzial aufweist.

### Akute bipolare Depression

Im Gegensatz zu dem anerkannten *Rückfallschutz* vor depressiven Episoden wurde aufgrund früher Untersu-

chungen der *akut antidepressive Effekt* von Valproinsäure als eher gering eingestuft und die Monotherapie mit Valproinsäure war wenig erfolgversprechend [62]. Unter den Stimmungsstabilisierern scheinen diesbezüglich Lithiumsalze, aber auch Lamotrigin der Valproinsäure überlegen [1, 19]. Neuere Untersuchungen aus einer randomisierten Doppelblindstudie über 52 Wochen mit Valproinsäure, Lithiumsalzen und Placebo zeigen jedoch, dass Valproinsäure nicht nur die Wahrscheinlichkeit eines depressiven Rückfalls reduziert, sondern mehrere Dimensionen der akuten depressiven Symptomatik verbessert. Insbesondere Patienten, die in der manischen Phase gut auf Valproinsäure ansprechen, und Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf sprechen hinsichtlich depressiver Symptome auf Valproinsäure gut an [46]. Neben einer offenen Studie bei Bipolar-II-Patienten mit positiven Ergebnissen zeigen auch zwei kleine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien an 25 bzw. 45 Patienten in der akuten depressiven Phase im Rahmen einer Bipolar-I-Erkrankung eine deutliche antidepressive Akutwirkung für Valproinsäure, gemessen anhand der Reduktion des Scores der Hamilton-Depressionskala [25, 91, 125]. Dieser Unterschied zu Placebo erreichte in der Studie von Davis et al. [25] statistische Signifikanz, während die Untersuchung von Sachs et al. [91] einen Trend zugunsten von Valproinsäure zeigte. Beide Studien sind jedoch methodisch angreifbar, daher sind weitere Studien erforderlich, um das antidepressive Potenzial von Valproinsäure genauer zu evaluieren. In keiner der Studien wurde ein Umschlagen in eine manische Phase unter der Behandlung mit Valproinsäure beobachtet.

Das antidepressive Potenzial der Stimmungsstabilisierer reicht in der Monotherapie für die meisten Patienten in der akuten depressiven Phase nicht aus. In Kombination mit einem *Antidepressivum* ist jedoch ein additiver Effekt zu erwarten [46, 75], so dass ihr frühzeitiger Einsatz in der akuten Depression nicht nur zum Aufbau einer Phasenprophylaxe dient. Gleichzeitig besteht mit

dem Stimmungsstabilisierer ein Schutz gegen den gelegentlich beobachteten durch Antidepressiva induzierten „affektiven Switch“. Für trizyklische Antidepressiva ist dieses Phänomen in etwa 11 % der Fälle beschrieben [80], wobei eine Abgrenzung gegen den natürlichen Krankheitsverlauf meist schwierig ist [4]. Auch die Kombination von Valproinsäure mit Lithiumsalzen führte bei Patienten mit bipolarer Depression, die auf eine jeweilige Monotherapie nicht ausreichend ansprachen, zu einer weiteren Besserung der depressiven Symptomatik [98, 129]. Obwohl die Studienlage noch nicht sehr umfassend ist, so kann doch aufgrund der jüngeren Untersuchungen ein zumindest leichtgradiger antidepressiver Effekt von Valproinsäure angenommen werden. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen im Rahmen von Rapid Cycling zeigen zudem einen günstigen Effekt von Valproinsäure bei der Prophylaxe bipolarer Depressionen [21].

### Stabilisierungsphase und Phasenprophylaxe

Nach Abklingen der akuten Symptomatik stehen zwei Probleme im Vordergrund: die Verhütung eines direkten Rückfalls oder eines Umschwungs in die gegensätzliche Affektlage. In der abklingenden manischen Phase können zum einen klassische Neuroleptika eine depressive Phase induzieren, zum anderen können Absetzversuche einen Rückfall in die Manie hervorrufen. Ähnliches gilt auch für die abklingende depressive Phase: Zum einen können Antidepressiva (insbesondere trizyklische Antidepressiva) eine (Hypo)manie gelegentlich auslösen, ein Absetzen der antidepressiven Medikation stellt jedoch eine erhebliche Rückfallgefährdung dar. Zusätzlich wird diskutiert, dass Antidepressiva ein Rapid Cycling auslösen oder verstärken können. Eine erfolgreiche Akuttherapie mit einem Stimmungsstabilisierer sollte zur Verhinderung eines Rückfalls über das Abklingen der Symptome hinaus auch bei fehlender Prophylaxeindikation als Erhaltungstherapie für mindestens 6 bis

12 Monate fortgeführt werden (Details zur Dosierung im Abschnitt „Dosierung und Besonderheiten der Behandlung“). Die Frage, wann eine Rezidivprophylaxe indiziert ist, hängt von mehreren Faktoren ab. Der Spontanverlauf wird als wichtigstes objektives Kriterium herangezogen, daneben werden die Anzahl der Episoden, ihre Schwere und ihr zeitlicher Abstand berücksichtigt sowie gegebenenfalls die Familienanamnese. Gemäß den niederländischen Richtlinien sollte bereits nach der ersten schweren Episode bei positiver Familienanamnese eine Phasenprophylaxe erwogen, spätestens jedoch nach der zweiten manischen oder dritten Episode unbedingt angeraten werden [74]. In der Regel wird das stimmungsstabilisierende Medikament fortgeführt, das sich schon in der Akut- und in der Erhaltungstherapie bewährt hat. Eine Vielzahl offener Studien mit Valproinsäure belegt, dass Valproinsäure die Häufigkeit und Intensität manischer und depressiver Phasen über längere Zeiträume hinweg reduziert [Übersicht in 87]. In der bisher einzigen Doppelblindstudie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Valproinsäure, Lithiumsalzen und Placebo für das primäre Zielkriterium, die Zeit bis zum Auftreten einer neuen Episode, allenfalls ein positiver Trend für Valproinsäure ( $p=0,06$  vs. Lithium). Allerdings lag in dieser Studie die Responderrate der Placebo-Gruppe erheblich über denjenigen anderer Studien. Da sich aber auch der Goldstandard Lithium in dieser Studie nicht gegenüber Placebo als überlegen erwies, kann hier mit Recht von methodischen Mängeln, nicht aber vom Beweis mangelnder Wirksamkeit ausgegangen werden. Patienten mit schweren Krankheitsverläufen beziehungsweise mit häufigen Episoden waren in dieser Studie unterrepräsentiert. Besser erkennen ließ sich der stimmungsstabilisierende Effekt von Valproinsäure bei den sekundären Endpunkten. Valproinsäure war Placebo in Bezug auf den GAS-Score (Global assessment scale) und die Verhütung depressiver Rückfälle überlegen. Der zusätzliche Einsatz von Antidepressiva erfolgte in der Valproinsäu-

re-Gruppe signifikant später als in der Lithium-Gruppe [11, 46]. Am meisten profitierten bipolar Kranke, bei denen Valproinsäure bereits in der Akuttherapie erfolgreich gewesen war. Der Anteil der Patienten mit kompletter Response (kein Rezidiv und keine zum Abbruch der Therapie führende Nebenwirkung) war mit 41 % fast doppelt so hoch wie in der Lithium-Gruppe (24 %) und gut dreimal so hoch wie in der Placebo-Gruppe (13 %). Dieses Ergebnis wird auch in einer kürzlich veröffentlichten Cochrane-Analyse diskutiert [66].

Die Verlängerung der Beobachtungszeit einer Studie, in der Patienten in der akuten manischen Phase entweder auf Olanzapin oder Valproinsäure randomisiert wurden [114], auf 47 Wochen erlaubte den Vergleich von zwei kleinen Responder-Patientenkollektiven. Die Doppelblind-Bedingungen blieben über den gesamten Zeitraum erhalten. Bei Studienende wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen für die Anzahl der Rückfälle in eine manische Episode oder in der Zeit (Median) bis zum Auftreten eines Rückfalls gefunden [112]. Nach den Ergebnissen prospektiver Studien scheint sich Valproinsäure darüber hinaus bei der Prophylaxe von Lithium-refraktären Krankheitsverläufen und als Kombinationspräparat bei Rapid-Cycling-Patienten gut zu bewähren [21, 27].

Eine Kombinationstherapie ist auch in der *Langzeitbehandlung schwerer Verläufe* zu erwägen, wenn eine Monotherapie mit einem stimmungsstabilisierender nicht ausreicht. In einer kleinen Studie zeigten Patienten mit einer Kombination aus Valproinsäure und Lithiumsalz gegenüber einer Lithium-Monotherapie eine signifikant geringere Rückfallrate, die jedoch mit einer deutlich höheren Nebenwirkungsrate einherging [103]. Neben der Option, zwei stimmungsstabilisierer miteinander zu kombinieren, ist aus klinischer Sicht und auf Basis vorliegender Kombinationsstudien in der Akuttherapie auch an die gemeinsame Gabe von Valproinsäure und einem Atypikum zu denken. Zur Kombination mit Atypika liegen mittlerweile kontrollierte Studien vor, die eine verstärkte

Wirksamkeit bei gleicher Verträglichkeit zeigen [111]. Gegebenenfalls kann eine Kombination von Valproinsäure und Lamotrigin in Erwägung gezogen werden, allerdings liegen hier noch keine systematischen Daten vor. In jedem Fall gilt wie für die Akut- und Erhaltungstherapie eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung.

Im Unterschied zur antimanchischen Akuttherapie gibt es noch keine gesicherten Erkenntnisse, welche Spiegel in der Prophylaxe mit Valproinsäure ausreichend sind. In den vorhandenen offenen Studien wurden kaum regelmäßige Spiegelkontrollen durchgeführt und eine Korrelation der Spiegel mit der Wirkung hat selten stattgefunden (Details zur Dosierung im Abschnitt „Dosierung und Besonderheiten der Behandlung“).

## Kinder und Jugendliche

Bipolare Erkrankungen manifestieren sich bereits in der Adoleszenz, wenn auch zumeist nicht mit den bei Erwachsenen typischen Charakteristika. Oft werden die Verhaltensauffälligkeiten auch als ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung) verkannt. Da eine Nichtbehandlung von Krankheitsepisoden den Gesamtverlauf der Erkrankung im Regelfall verschlechtert, sollte eine Behandlung bipolarer Erkrankungen auch bei Kindern und Jugendlichen frühzeitig einsetzen. In den offenen naturalistischen Studien zeigte Valproinsäure eine dem Erwachsenenalter vergleichbar gute Wirkung (**Tab. 3**). 42 jugendliche bipolare Patienten mit manischen oder gemischten Episoden im Alter von 9 bis 18 Jahren wurden in einer kontrollierten Vergleichsstudie mit Valproinsäure, Lithiumsalz oder Carbamazepin über sechs Wochen behandelt. Während jeweils nur 38 % der Patienten unter Carbamazepin und Lithiumsalz eine Verbesserung der Symptomatik aufwiesen (Reduktion des YMRS-Scores um mehr als 50 %), zeigte Valproinsäure mit 53 % einen deutlich größeren Effekt [59]. In den Studien befanden sich auch Jugendliche, die zuvor nicht auf Lithiumsalze angesprochen hatten. In neueren



Tab. 3. Studien mit Valproinsäure in der Mono- oder Kombinationstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit bipolarer Störung

Autor	Diagn. Kriterien/ Einschlusskriterien	Patientenzahl (Alter) Behand- lungsdauer	Dosis/ Plasmakonzentration	Wirksamkeit/ Responder*
Scheffer et al. 2005 [95]	DSM IV Bipolar I oder II (manische, hypomanische oder gemischte Episode) und ADHS	40 (6–17 Jahre) 8 Wochen offene Behandlung mit VPA, dann 4 Wochen doppelblind Plazebo-kontrolliert cross-over, Amphetaminsalze als Add-on (30 Patienten randomisiert), 12 Wochen offene Follow-up-Phase	VPA (Median 750) + Amphetaminsalz (2x 5 mg/d)	Signifikante Reduktion von YMRS nach 8 Wochen, 80 % Responder, nur bei 3 Patienten signifikante Besserung von ADHS Amphetamin war signifikant wirksamer als Plazebo in der Doppelblindphase, die Kombination von VPA und Amphetamin war gut verträglich
Pavuluri et al. 2005 [78]	DSM-IV Bipolar I, gemischte Episode, Komorbidität: 77 % ADHS, 56 % ODD	34 (12,3 ± 3,7 Jahre) 6 Monate	950 ± 355 mg/d (109 ± 33 mg/l)	Statistisch signifikante Reduktion von YMRS und CDRS-R Scores, 74 % Responder
Pavuluri et al. 2004 [79]	DSM-IV Bipolar I, gemischte oder manische Episode, Komorbidität: 78 % ADHS, 40 % ODD	37 (5–18 Jahre) VPA + RIS: 20 Li + RIS: 17 6 Monate	VPA + RIS 925 ± 325 mg/d (106 mg/l) Li + RIS 0,9 mEq/l	Signifikante Reduktion der YMRS, CDRS-R, CGI-BP Scores, Responder (YMRS): VPA + RIS 80 % Li + RIS 82 %
Henry et al. 2003 [48]	DSM-IV Bipolar	15 (4–18 Jahre) im Mittel für 1,4 ± 1,5 Jahre	966 ± 501 mg/d (79,4 ± 23,1 mg/l)	CGI-I: 53 % Responder
Chang et al. 2003 [23]	DSM-IV MDD, ADHS, Dysthymie, Cyclothymie und milde affektive Symptome sowie ein Elternteil mit Bipolar-I- oder II-Erkrankung	24 (6–18 Jahre) 12 Wochen	VPA: 375–1 500 mg/d (Mittelwert 821 mg/d) (79 ± 26,8 mg/l)	Signifikante Reduktion von YMRS und HAMD-Scores, 83 % Responder (YMRS), 78 % Responder (CGI-I)
Findling et al. 2003 [34]	DSM-IV Bipolar I (86 Patienten) oder II, 76 % Komorbidität	90 (5–17 Jahre) 8 Wochen (bis zu 20 Wochen)	VPA + Li VPA: 863 ± 398 mg/d (80 ± 26 mg/l) Li: 923 ± 389 mg/d (0,9 ± 0,3 mEq/l)	Signifikante Reduktion von YMRS, CDRS-R, CGI, GAS-Scores, 47 % erreichten Remission
Kowatch et al. 2003 [58]	DSM-IV Bipolar I oder II, manische, hypomanische oder gemischte Episode, (Extension der akuten Phase von 6–8 Wochen, s. Kowatch et al. 2000)	35 (11 ± 2,8 Jahre) 24 Wochen (16 Wochen)	Responder in der akuten Phase erhielten weiter den VPA, CBZ, oder Li, Non-Responder umgestellt oder erhielten eine Kombination	Von 35 Patienten waren 18 Responder zu Beginn und am Ende der Extensionsphase, von den 17 Non-Respondern nach der akuten Phase waren am Ende der Extensionsphase 12 Responder
Delbello et al. 2002 [26]	DSM-IV Bipolar I, manische oder gemischte Episode	30 (12–18 Jahre) VPA + QUE: 15 VPA + PLA: 15 6 Wochen	VPA 20 mg/kg/d + QUE 450 mg/d VPA 20 mg/kg/d + PLA	Signifikante Reduktion des YMRS-Scores mit der Kombination, Responder: 87 % Kombination, 53 % VPA allein
Wagner et al. 2002 [119]	DSM-IV Bipolar, manische, hypomanische oder gemischte Episode, 58 % Komorbidität (ADHS, CD, ODD)	40 (7–19 Jahre) 33,5 Tage (Median), (2–122 Tage)	813 ± 338 mg/d (83,4 ± 25,4 mg/l)	MRS (BPRS, CGI, HAMD) Signifikante Reduktion des MRS Scores, 61 % Responder
Kowatch et al. 2000 [59]	DSM-IV Bipolar I oder II, manische oder gemischte Episode, 71 % ADHS, 38 % ODD, 17 % GAD Komorbidität	42 (11,4 ± 3 Jahre) VPA: 15 CBZ: 13 Li: 13 6 Wochen	VPA: 82,9 ± 22,9 mg/l CBZ: 7,1 ± 1,7 mg/l Li: 0,9 ± 0,4 mEq/l	YMRS 53 % Responder 38 % Responder 38 % Responder
Papatheodorou et al. 1995 [77]	DSM-III-R Bipolar, manische Episode Chlorpromazin erlaubt	15 (15–20 Jahre) 7 Wochen	VPA: 750–2 000 mg/d (360–923 µmol/l)	MMRS, BPRS, GAS, CGI Signifikante Reduktion des MMRS Scores, 12 Responder
West et al. 1994 [122]	DSM-III-R Bipolar, manische oder gemischte Episode, add-on zu Neuroleptika/Li, 8 mit Komorbidität (ADHS, PTSD)	11 (12–17 Jahre) 6–26 Tage	VPA 500–2 000 mg/d (38–94 mg/l)	9 von 11 signifikante Besserung (anhand Interview)

\*Prozentsatz der Patienten mit > 50 % Reduktion anhand einer spezifischen Manie-Skala bzw. mit ausgeprägter bis befriedigender klinischer Wirkung anhand einer globalen Beurteilungsskala

VPA: Valproinsäure; PLA: Plazebo; Li: Lithiumsalz; RIS: Risperidon; QUE: Quetiapin

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; CD: Conduct Disorder; CDRS-R: Child Depression Rating Scale-Revised; CGAS: Child Global Assessment Scale; CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; MDD: Major Depressive Disorder; ODD: Oppositional Defiant Disorder; OTSD: Post-traumatic Stress Disorder. Weitere Abkürzungen s. Tab. 1

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Studien fand sich bei Kombinationsbehandlungen von Valproinsäure mit Lithiumsalzen oder mit atypischen Neuroleptika wie Risperidon und Quetiapin eine höhere Responderrate als bei der Gabe eines Stimmungsstabilisierers allein.

Bei einer Vielzahl der jugendlichen Patienten wurden Komorbiditäten diagnostiziert. Obwohl die Studien in der Mehrzahl nur an kleinen Patientenzahlen durchgeführt wurden und methodisch nicht immer den aktuellen Standards entsprechen, lassen sie auf eine dem Erwachsenen vergleichbare Wirksamkeit von Valproinsäure schließen. Aufgrund des langjährigen Einsatzes von Valproinsäure bei der Behandlung von Epilepsien im Kindes- und Jugendalter sind die möglichen Risiken als relativ gering und abschätzbar einzuordnen. Allerdings sollte das Risiko für das mögliche Auftreten eines polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) bei jungen Mädchen bedacht werden. Bezüglich der endgültigen Dosierung ist zu bedenken, dass bei Kindern unter 10 Jahren die Clearance von Valproinsäure etwa 50 % höher als bei Erwachsenen liegt. In der Epilepsie wird daher die mittlere Erhaltungsdosis für Kinder mit 30 mg Valproinsäure pro kg Körpergewicht und für Jugendliche mit 25 mg/kg höher angesetzt als für Erwachsene mit 20 mg/kg. In den Studien zu Valproinsäure bei bipolaren Störungen sind die Tagesdosen oft vergleichbar mit den im Erwachsenenalter eingesetzten, ebenso wie der angestrebte Serumspiegelbereich.

### Komorbidität

Psychiatrische Komorbidität ist bei bipolaren Störungen fast die Regel, nicht die Ausnahme [67]. Anhand von Interviews und Selbstbeurteilungsfragebögen wurde bei 288 Patienten mit bipolaren Störungen in 65 % wenigstens eine komorbide so genannte Achse-I-Störung gefunden. Bei diesen Patienten waren Alkohol- und Substanzmissbrauch sowie Angsterkrankungen in jeweils 42 %, gefolgt von Ess-Störungen in 5 % der Fälle vertreten [68]. Im Folgenden wird daher kurz auf die Datenlage von Val-

proinsäure bei ausgewählten komorbiden Erkrankungen eingegangen.

### Substanzmissbrauch

Die Koinzidenz von bipolaren Störungen mit Abhängigkeitserkrankungen ist sehr häufig, bei 41,5 % erstmals hospitalisierter manischer Patienten bestand eine manifeste Alkohol- oder Drogenabhängigkeit [107]. Eine weitere Untersuchung an Patienten mit psychotischen Symptomen zeigt mit 52 % eine ähnliche Häufigkeit [105]. Damit ist ein Substanzmissbrauch wesentlich häufiger bei bipolaren Patienten als bei unipolar depressiven Patienten. Neben Alkohol sind aufputschende Substanzen bevorzugte Suchtmittel [124]. Patienten mit einem vorausgegangenen Suchtmittelmissbrauch zeigen häufig ein deutlich jüngeres Alter bei der ersten Episode und der Ersthospitalisation. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Mischzustand zu leiden, ist doppelt so hoch wie in einer Kontrollgruppe bipolar Erkrankter ohne Suchtmittelmissbrauch [104]. Da bei kontrollierten Studien in der Regel Alkohol- oder Drogenmissbrauch Ausschlusskriterien darstellen, ist die Datenlage begrenzt.

Eine kürzlich publizierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Add-on-Studie mit 59 Patienten, die eine Bipolar-I-Störung und Alkoholabusus aufwiesen, zeigte für Valproinsäure eine signifikant längere Dauer bis zu einem Rückfall in starken Alkoholkonsum [93]. Sie bestätigt die Hinweise aus zwei kleineren offenen Studien, dass Valproinsäure manische und depressive Symptome bei bipolaren Patienten mit gleichzeitigem Substanzmissbrauch verbessert [8, 16]. Eine retrospektive Auswertung der Krankheitsverläufe von Patienten mit affektiven Störungen und gleichzeitigem Substanzmissbrauch (vorwiegend Alkoholabusus) zeigte, dass die Patienten während der Valproinsäure-Behandlung weniger Alkohol konsumierten [49]. Goldberg und Mitarbeiter fanden bei bipolaren Patienten mit Missbrauchsanamnese (Alkohol, Cocain, Marihuana, Sedativa/Hypnotika, Amphetamine) signifikant bessere Remissionsraten bei einer Behandlung mit Valproinsäu-

re oder Carbamazepin als bei einer Behandlung mit Lithiumsalzen [38]. Die günstige Wirkung von Valproinsäure bei bipolaren Erkrankungen mit gleichzeitigem Substanzabusus ist vermutlich auch darauf zurückzuführen, dass bei diesen Patienten Mischzustände überwiegen, die besonders gut auf Valproinsäure ansprechen [14]. Insbesondere bei Patienten mit Alkoholabusus muss jedoch berücksichtigt werden, dass bestehende Leber- und Pankreaserkrankungen den Einsatz von Valproinsäure limitieren.

### Panikstörungen

Mit bipolaren Störungen gehen in 3 bis 21 % Panikstörungen einher [84]. Nach McElroy et al. wurden Panikstörungen nach Alkohol- und Substanz-Abhängigkeit mit 20 % als dritthäufigste komorbide Erkrankung beobachtet [67].

In einigen offenen Studien wurde der positive Nutzen einer Therapie mit Valproinsäure bei Panikstörungen beschrieben [5, 57, 83, 126]. In einer Plazebo-kontrollierten Studie im Crossover-Design über sechs Wochen an 12 Patienten führte Valproinsäure zu einer signifikanten Verminderung der Dauer und der Intensität der Panikattacken. Valproinsäure-Plasmaspiegel lagen mit 60 bis 120 mg/l im üblichen Bereich [65]. Danach scheint Valproinsäure einen prophylaktischen Effekt bei Panikstörungen zu besitzen. Eine Gruppe von Patienten mit Panikstörungen bei gleichzeitiger Stimmungsinstabilität, die auf kognitive Verhaltenstherapie und medikamentöse Therapien nicht angesprochen hatten, wurde mit Valproinsäure behandelt. 10 von 13 Patienten beendeten die achtwöchige Therapie. Alle 10 Patienten zeigten neben einer signifikanten Reduktion der Panikattacken auch eine signifikante Verbesserung der depressiven und Angst-Symptome und der Stimmungsinstabilität [5].

### Borderline-Störungen

Borderline-Persönlichkeitsstörungen, charakterisiert durch schnell schwankende Gemütslagen und Impulsivität mit Neigung zu selbstgefährdendem Verhalten, werden häufig als Komorbidität bei

Patienten mit bipolaren Störungen diagnostiziert [45], wobei die Abgrenzung der beiden Krankheiten in Einzelfällen schwierig sein kann. In jüngerer Zeit wurde hier die Wirkung von Valproinsäure in randomisierten Plazebo-kontrollierten Studien untersucht. Während in einer Studie mit 16 Patienten aufgrund einer hohen Ausfallrate kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte [53], zeigte eine weitere Studie an 52 Patienten nach einer 12-wöchigen Behandlungsdauer eine Überlegenheit von Valproinsäure bei der Reduktion der impulsiven Aggression [52]. Statistisch signifikante Effekte insbesondere auf Impulsivität und Aggressivität wurden auch mit einer sechsmonatigen Behandlung mit Valproinsäure nachgewiesen [35].

#### **Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)**

Bei Heranwachsenden mit einem manischen Syndrom wurde bei 86 % eine Komorbidität mit anderen Störungen gefunden, dabei in 69 % mit dem ADHS, in 39 % mit einem Suchtmittelmissbrauch, in 31 % mit Angststörungen und in 8 % mit einem Gilles-de-la-Tourette-Syndrom [121]. Mitunter wird die Begleiterkrankung behandelt, ohne die bipolare affektive Störung zu erkennen und zu behandeln.

40 bipolare Patienten mit ADHS-Komorbidität im Alter von 6 bis 17 Jahren erhielten zunächst in einer offenen Studienphase über acht Wochen Valproinsäure zur Kontrolle der manischen Symptome. Dabei wurde auch die Wirkung von Valproinsäure auf die ADHS-Symptomatik untersucht. Während 32 Patienten eine mehr als 50%ige Verbesserung ihres YMRS-Scores erreichten, wurde nur bei drei Patienten eine signifikante Verbesserung der ADHS-Symptome festgestellt. Im Anschluss an die offene Phase wurden die Responder in einem doppelblinden Cross-over-Design einer zusätzlichen Behandlung mit Amphetaminsalzen (2-mal täglich 5 mg) oder Plazebo zugeteilt. Die Daten von 30 auswertbaren Patienten zeigten, dass Amphetaminsalze signifikant wirksamer als Plazebo bei der Behandlung

der ADHS-Symptome waren und dass die Kombination mit Valproinsäure keine nennenswerten Nebenwirkungen aufwies oder gar zu einer Verschlechterung der manischen Symptome führte [95]. Eine weitere Plazebo-kontrollierte Cross-over-Studie wurde an jugendlichen Patienten (8 bis 10 Jahre) durchgeführt, die an einer Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem, aufsässigem Verhalten oder an Verhaltensstörungen mit gleichzeitig vorliegender Gereiztheit und Stimmungslabilität (ohne die Kriterien für eine bipolare Erkrankung zu erfüllen) litten. Am Ende der ersten Phase hatten acht der zehn mit Valproinsäure behandelten Patienten auf die Therapie angesprochen im Gegensatz zu keinem der Plazebo-Patienten. Von den 15 Patienten, die beide Behandlungsphasen beendet hatten, zeigten 12 ein besseres Ansprechen auf Valproinsäure [28].

#### **Suizidalität**

Suizidalität, insbesondere in der depressiven Phase der Erkrankung und bei den gemischten Manien, stellt eine große Bedrohung für den einzelnen Patienten dar. Bei Patienten mit affektiven Mischzuständen einschließlich ihrer leichteren Form mit weniger depressiven Merkmalen (dysphorische Manie) wurden in Untersuchungen 26 % oder sogar 55 % als akut suizidal eingestuft [106]. Die Suizidrate ist bei bipolar Erkrankten 20- bis 30-mal höher als im Bevölkerungsdurchschnitt [3, 117]. Etwa 25 bis 50 % unternehmen mindestens einen Suizidversuch im Laufe ihrer Erkrankung [40]. Eine prophylaktische Behandlung verfolgt daher auch das Ziel, die Suizidrate zu reduzieren.

Während longitudinale Studien eine Verringerung der Suizidrate und der Suizidversuche bei Behandlung mit Lithiumsalzen belegen, ist die Datenlage für Valproinsäure bisher nicht so umfassend [73, 97, 116]. Eine retrospektive Auswertung von 3865 Krankenakten resultierte in Daten von 140 bipolar erkrankten Patienten, die mit Lithiumsalzen, Carbamazepin oder Valproinsäure behandelt worden waren. Während

der kumulierten 3469 Behandlungsmonate gab es 13 Suizidversuche. Die Suizidrate/100 Patientenjahre von 2,94 unter Lithium-Behandlung unterschied sich nicht von der unter Valproinsäure-Behandlung mit 3,23 [128].

In einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten von über 20000 Patienten erhoben, die in der Zeit von Januar 1994 bis Dezember 2001 wegen bipolarer Erkrankung ambulant mit Lithiumsalzen, Valproinsäure oder Carbamazepin behandelt wurden. Das Risiko eines Suizidversuchs oder Suizids lag bei den mit Valproinsäure behandelten Patienten um den Faktor 1,7 bzw. 2,7 höher als bei den mit Lithium behandelten [39].

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass der Auswertung die Angaben (Diagnose, Verordnungen) des jeweils behandelnden Arztes zugrunde gelegt wurden und sich unterschiedliche Verschreibungsgewohnheiten widerspiegeln könnten. Valproinsäure wurde 1994 in den USA gerade zugelassen und es ist anzunehmen, dass es primär zunächst bei Erst-erkrankten zum Einsatz kam. Es ist jedoch bekannt, dass das Suizidrisiko in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung am höchsten ist [99]. Ein derartiger Bias von retrospektiven Auswertungen lässt sich nur durch kontrollierte randomisierte Studien ausschließen, in denen vergleichbare Patientenkollektive prospektiv untersucht werden. Es ist weiterhin anzunehmen, dass die Patienten, die auf Lithiumsalze gut ansprechen, solche mit unkomplizierteren Verläufen sind, die auch längerfristig mit Lithium behandelt werden und damit weniger stark suizidgefährdet sind als insbesondere die Patienten mit komplizierteren Verläufen, also mit häufigen Episoden, mit gemischten Episoden oder dysphorischen Manien oder mit gleichzeitigem Substanzabusus, die die Lithium-Behandlung eher abbrechen und auf eine andere Behandlung umgestellt werden. Das Risiko für Suizidversuche ist per se höher, wenn die zuvor genannten Charakteristika vorliegen, so dass die retrospektiven Auswertungen einen potenziellen Bias zugunsten von Lithiumsalzen aufweisen [101]. Die

pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Strategien zur Verringerung eines Suizidrisikos sind daher integraler Bestandteil einer optimalen Prophylaxe-Behandlung mit dem Ziel, weitere Episoden zu verhindern, die Impulsivität, Ängstlichkeit und Substanzmissbrauch zu reduzieren sowie die Lebensqualität zu fördern [92]. Die gute Wirksamkeit von Valproinsäure bei Patienten mit häufigen Episoden, bei dysphorischen und gemischten Episoden und vorhandenen Komorbiditäten, verbunden mit der guten Verträglichkeit und der einfachen, Compliance-fördernden Einnahme von Retard-Präparaten lassen auch auf eine positive Wirkung in Bezug auf das Suizidrisiko hoffen. Dies müsste jedoch in einer randomisierten, prospektiven Studie nachgewiesen werden.

### Dosierung und Besonderheiten der Behandlung

Retardierte Valproinsäure ist seit Mitte des Jahres 2005 für die Behandlung der akuten Manie sowie zur Prophylaxe manischer und depressiver Phasen in Deutschland zugelassen. In den USA ist der Wirkstoff bereits seit Jahren ein Stimmungsstabilisierer der 1. Wahl, der auch in vielen europäischen Ländern seit langem als Basistherapie bei bipolaren Störungen eingesetzt wird. Ein deutlicher Vorteil von Retard-Valproinsäure ist die Möglichkeit, die tägliche Einnahme auf eine Einmalgabe zu reduzieren und so die Compliance zu verbessern. So profitierten beispielsweise Patienten mit Epilepsie durch einen Wechsel auf Valproinsäure retard mit einer Reduktion der Anfallszahl und weniger Nebenwirkungen. Das vereinfachte Einnahmeschema führte zu besserer Therapietreue und Zufriedenheit [29]. Dies ist auch für die manischen Patienten von Vorteil, bei denen die Bereitschaft zur Medikamenteneinnahme begrenzt ist, als auch bei der Erhaltungstherapie und der langfristigen Phasenprophylaxe. Die Non-Compliance bei euthymen bipolaren Patienten ist ein häufiger Grund für einen Rückfall und jegliche Compliance-fördernde Maßnahme erhöht den Therapieerfolg.

Ein schneller Wirkungseintritt ist mit einer Retard-Valproinsäure-Stoßtherapie (Loading-Therapie) in einmal täglicher wie in zweimal täglicher Gabe innerhalb einer Woche zu erreichen. In einer Studie mit 11 akut manisch erkrankten Patienten ließen sich sowohl mit einer einmal täglichen Einnahme als auch mit zweimal täglicher Einnahme von Natriumvalproat-Retard-Minitabletten (Orfiril® long) nach spätestens einer Woche therapeutische Valproinsäure-Spiegel >50 mg/l aufbauen. Unter der Einmalgabe wurde an Tag 8 bereits bei fünf von sieben Patienten eine mehr als 25%ige Reduktion des YMRS-Ausgangswerts beobachtet [43].

Die einfache Handhabung und der rasche Wirkungseintritt stellen eine erhebliche Erleichterung für das Akutmanagement von akut manischen Patienten dar, da die Valproinsäure-Therapie keiner Titrationsphase bedarf. Valproinsäure kann von Anfang an in wirksamer Dosis verabreicht werden, die im Allgemeinen 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag beträgt. Wegen der großen therapeutischen Breite ist sogar individuell eine höhere Dosierung möglich. Hirschfeld et al. verabreichten an den ersten beiden Tagen 30 mg/kg KG/Tag Seminatiumvalproat und ab dem dritten Tag 20 mg/kg KG/Tag, um rasch Serumspiegel von über 50 mg/l zu erreichen. So wiesen 84 % der mit dieser Loading-Strategie behandelten Patienten an Tag 3 einen Valproinsäure-Serumspiegel >50 mg/l auf im Gegensatz zu 30 % der Patienten, die keine Loading-Dosis erhielten. Unterschiede in Bezug auf die Verträglichkeit wurden nicht beobachtet [51]. Patienten mit Serumspiegeln >45 mg/l zeigten mit zwei- bis siebenmal höherer Wahrscheinlichkeit eine mindestens 20%ige Verbesserung in den angewandten Skalen zur Erfassung manischer und psychotischer Symptome auf als diejenigen Patienten mit Serumspiegeln <45 mg/l am 5. Behandlungstag [12, 15]. Umgekehrt korrelierten Serumspiegel oberhalb von 125 mg/l mit mehr Nebenwirkungen, insbesondere Schwindel, Erbrechen und Sedierung. Ein Valproinsäure-Serumspiegel zwischen 45 und 125 mg/l kann somit als

gute Orientierungshilfe für die akute antimanische Therapie gelten.

In der *Notfallbehandlung* bei therapieuneinsichtigen Patienten sei alternativ insbesondere auf die Injektionslösung oder Saft im Off-Label-Gebrauch hingewiesen. Gerade in Krisensituationen bietet sich die parenterale Injektion von Valproinsäure an, wenn durchführbar. Mit einer zweimal täglichen i. v. Gabe konnte bereits innerhalb von vier Tagen bei 80 % der Patienten mit schwer euphorischen oder gemischt-affektiven Manien eine mehr als 50%ige Verbesserung (gemessen anhand der Abnahme des Bech-Rafaelsen-Manie-Rating-Scores) erzielt werden [44]. Allerdings ist bei Verabreichung der Injektionslösung oder Gabe von Saft eine mehrmals tägliche Einnahme zur Aufrechterhaltung eines therapeutischen Plasmaspiegels erforderlich. Eine Umstellung von diesen nicht retardierten Arzneiformen auf Retard-Valproinsäure kann in der Regel 1 : 1 innerhalb von einem auf den anderen Tag erfolgen, da das Ausmaß der systemischen Verfügbarkeit aller Valproinsäure-Darreichungsformen vergleichbar ist.

Die Dosierung und die Empfehlungen für Serumspiegel bei der *Erhaltungstherapie* und *Prophylaxebehandlung* sind noch nicht auf Basis von doppelblinden Studien abschließend gesichert. Die zuletzt erfolgreiche, das heißt wirksame und verträgliche Valproinsäure-Dosis wird im Allgemeinen in der Erhaltungstherapie fortgeführt, der angestrebte Serumspiegelbereich entspricht mit 45 bis 125 mg/l dem Bereich in der Akuttherapie. Um die Einnahmeverlässlichkeit des Patienten zu stützen und Rückfälle durch Non-Compliance zu verhindern, sollte die Umstellung auf eine Einmalgabe von Retard-Valproinsäure erwogen werden. Die Einmalgabe ist als wirksam und verträglich in einem Dosisbereich von 18 bis 24 mg Retard-Valproinsäure pro kg Körpergewicht zu empfehlen. Für Patienten, die höhere Tagesdosen benötigen, ist die Zweimalgabe aus Verträglichkeitsgründen vorzuziehen. In der Regel wird die gesamte Dosis einmal abends genommen; ist eine gewisse Sedierung auch in der Erhaltungsthera-

pie erwünscht, kann die Einnahme der Tagesdosis auch morgens erfolgen. Üblicherweise wird beim Übergang von der Erhaltungstherapie in die Prophylaxe die zuletzt erfolgreiche Tagesdosis fortgeführt. Spätestens jetzt sollte aus Compliance-Gründen die nur einmal tägliche Einnahme von Retard-Valproinsäure soweit möglich angestrebt werden. Bei den Serumspiegeln orientiert man sich wiederum an den Werten der Akut- und Erhaltungstherapie. Wird die Phasenprophylaxe im euthymen Intervall begonnen, kann langsam eindosiert werden mit einer Startdosis von 150 bis 300 mg/d. Als Orientierung für eine mittlere Tagesdosis im euthymen Intervall können 20 mg Retard-Valproinsäure pro kg Körpergewicht (im allgemeinen 1000–2500 mg/d) und eine Serumkonzentration über 45 mg/l angestrebt werden. Bei therapierefraktären Patienten sind in der Regel höhere Serumspiegelbereiche über 80 mg/l anzusteuern. Zu beachten ist, dass die erforderlichen Valproinsäure-Tagesdosen sowohl in der Akut- als auch der Dauertherapie interindividuell sehr unterschiedlich sein können. Entscheidend für die entgeltliche Erhaltungsdosis ist nicht der Serumspiegel, sondern die individuelle Verträglichkeit bei guter Wirksamkeit. Daher können in Einzelfällen auch deutlich niedrigere Valproinsäure-Dosierungen, wie beispielsweise 600 mg/d in der Langzeittherapie zum Einsatz kommen.

Zu Beginn einer Valproinsäure-Behandlung ist die Kontrolle des Blutbilds, die Bestimmung der Leberwerte, Pankreasenzyme und der Gerinnungsparameter erforderlich beziehungsweise sollte bei Akutsituationen so schnell wie möglich nachgeholt werden, da selten dosisunabhängige schwerwiegende Leber- und Pankreasschäden beobachtet wurden, am häufigsten im ersten Jahr nach Therapiebeginn. Das Auftreten einer asymptomatischen Leberwerterhöhung, einer Leukopenie oder Thrombozytopenie ist in der Regel unkritisch, jedoch sollten in diesen Fällen engmaschige Laborkontrollen erfolgen. Eine Verlaufskontrolle bei längerfristiger Behandlung mit Valproinsäure sollte

analog zu den Empfehlungen bei der antiepileptischen Therapie im Erwachsenenalter erstmals nach ein bis drei Monaten, später in 4- bis 6-monatigen Abständen erfolgen [96].

### Nebenwirkungen, Wechselwirkungen

Valproinsäure wird in der Regel gut vertragen. Die Risiken sind durch die jahrzehntelange Anwendung bei der Epilepsiebehandlung bekannt. Retardierte Valproinsäure sollte aufgrund der besseren Verträglichkeit bei ein- bis zweimal täglicher Einnahme die bevorzugte Arzneiform sein. Häufige dosisabhängige Nebenwirkungen können leichte neurologische Symptome wie Tremor oder Schläfrigkeit, eine Thrombopenie oder Leukopenie sowie eine asymptomatische Erhöhung der Transaminasen sein. Bei etwa 11 % der mit Valproinsäure behandelten Patienten zeigte sich eine vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme, die mit Dosisreduktion rückläufig war. Die neurologischen Nebenwirkungen traten bei der Epilepsiebehandlung deutlich weniger auf, wenn Valproinsäure in Monotherapie eingesetzt wurde als in der Kombinationsbehandlung. Eine deutliche Sedierung kann sich insbesondere während einer schnellen Aufdosierung bemerkbar machen, was in der Maniebehandlung durchaus erwünscht sein kann. Die erste Maßnahme nach Auftreten eines den Patienten beeinträchtigenden Tremors unter einer Valproinsäure-Therapie sollte der Versuch einer Dosisreduktion sein. Hierunter kommt es in der Regel zu einem Rückgang der Tremorintensität. Gelingt dies nicht, ist die zusätzliche Gabe eines Betablockers (vorzugsweise Propranolol) möglich, allerdings sollte man sich eines potenziell depressiogenen Effekts der Betablocker bewusst sein.

Vorübergehende Thrombozytopenien wurden in 2,9 % von 583 mit Valproinsäure behandelten psychiatrischen Patienten beobachtet [20]. Die beobachteten Thrombozytopenien und Leukopenien sind in der Regel gutartig und nach Absetzen von Valproinsäure rever-

sibel. An eine erhöhte Blutungsneigung sollte bei kardiovaskulär erkrankten Patienten gedacht werden, die Acetylsalicylsäure als Thrombozytenfunktionshemmer einnehmen.

Das idiosynkratische Leberversagen, das bei einem von rund 50000 Patienten als Komplikation einer Valproinsäure-Therapie auftritt und in Einzelfällen tödlich verlaufen kann, ist nicht dosisabhängig. Durch retrospektive Analyse von Krankenakten konnten potenzielle Risikofaktoren identifiziert werden. Hierzu zählen beispielsweise Alter unter zwei Jahren, Kombinationstherapie mit mehreren Antiepileptika, Familienanamnese schwerer Lebererkrankungen, genetisch bedingter Carnitinmangel oder Störungen des Harnstoffmetabolismus [30]. Ein Leberversagen im Erwachsenenalter ist daher nur extrem selten beobachtet worden [60]. Eine akute hämorrhagische Pankreatitis unter Valproinsäure-Therapie wurde in Einzelfällen beobachtet, sie trat am ehesten in den ersten drei Monaten der Behandlung auf. Risikofaktoren sind auch hier junges Alter und Polypharmakotherapie. Bei klinischen Studien mit 3007 Patienten (Indikationen: Epilepsie, bipolare Störungen, Migräne) wurden zwei Fälle von Pankreatitis mit Valproinsäure in Zusammenhang gebracht. Beide Patienten erholten sich vollständig [81].

Valproinsäure-Enzephalopathien sind aus der Epilepsiebehandlung bekannt. Ein genetischer Mangel an Carnitin oder Ornithin-Transcarbamylase sowie Kombination mit mehreren Antiepileptika, vor allem mit Phenobarbital, sind Risikofaktoren für eine Valproinsäure-induzierte Enzephalopathie, die auch ohne gleichzeitiges Leberversagen auftreten kann. Eine derartige Enzephalopathie wurde beispielsweise unter einer Kombinationstherapie mit Valproinsäure und Risperidon beobachtet [88]. Die Symptome sind eine deutliche psychomotorische Verlangsamung, kognitive Funktionseinbußen und eine Bewusstseinstrübung bis hin zum Koma. Meist entwickeln sich die Symptome innerhalb von drei bis vier Tagen und sind bei raschem Absetzen von Valproinsäure rückläufig. Eine sehr häufig zu

beobachtende, isoliert auftretende und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie ohne klinische Symptomatik erfordert demgegenüber unter regelmäßiger Laborkontrolle keinen Therapieabbruch. Bei alleiniger Einnahme von Valproinsäure sind Intoxikationen selten fatal. Prominentes klinisches Zeichen einer Valproinsäure-Intoxikation ist eine Bewusstseinsstrübung. Neben Maßnahmen zur forcierten Diurese und Gabe von Aktivkohle kann mittels Hämo-perfusion der Valproinsäure-Spiegel schnell und erfolgreich gesenkt werden [110]. Die große therapeutische Breite von Valproinsäure ist besonders von Bedeutung, da bei bipolaren Erkrankungen eine erhöhte Suizidgefahr besteht. Die vor allem in der Dauertherapie hinderliche und die Compliance gefährdende Nebenwirkung ist, wie bei Lithiumsalzen und der Mehrzahl der Neuroleptika, die *Gewichtszunahme*. In einer retrospektiven Untersuchung an Epilepsiepatienten zeigte sich, dass in der Valproinsäure-Gruppe 71 % der Patienten mindestens 5 % ihres Ausgangsgewichts zunahm, fast alle mehr als 4 kg. Dies traf nur auf 43 % der mit Carbamazepin behandelten Patienten zu [24]. Ein signifikanter Unterschied in der mittleren Gewichtszunahme wurde während einer 12-wöchigen Therapie bipolarer Patienten mit Olanzapin (+4 kg) oder Valproinsäure (+2,5 kg) beobachtet [132]. Der Unterschied zeigte sich bereits in den ersten 14 Tagen und persistierte bis zum Studienende. Die Gewichtszunahme ist ein deutliches psychosoziales Problem, das mit am häufigsten zum Absetzen einer psychiatrischen Medikation führt. Die Patienten sollten daher vor einer Langzeittherapie über diese Nebenwirkung aufgeklärt werden, damit sie durch entsprechende diätetische Maßnahmen und ausreichende Bewegung oder Sport rechtzeitig der Gewichtszunahme entgegenwirken können. Bei einer Kombinationsbehandlung, zum Beispiel mit atypischen Neuroleptika, sind gewichtsneutrale Substanzen als Komedikation zu bevorzugen. Ebenfalls subjektiv belastend ist der *Haarausfall* oder/und eine Verände-

rung der Haarfarbe und Haarstruktur unter Valproinsäure-Einnahme. In der Langzeittherapie berichteten rund 1 bis 10 % der Patienten darüber. Haarausfall tritt im Allgemeinen in den ersten sechs Therapiemonaten auf und kann auch ohne Dosisreduktion voll reversibel sein. Insbesondere bei Frauen liegt hier eine der Hauptursachen einer Non-Compliance und die Patienten sollten über die Reversibilität dieser Nebenwirkung aufgeklärt werden. Anekdotisch wird über die erfolgreiche Gabe von Zink- und Selen-salzen berichtet, die sich mit eigener Erfahrung bei unseren Ambulanz-Patienten deckt [54].

Anfang der 90er Jahre wurde über eine erhöhte Inzidenz des so genannten Syndroms polyzystischer Ovarien (PCOS) bei mit Valproinsäure behandelten Epilepsie-Patientinnen berichtet [55] und seitdem immer wieder kritisch diskutiert, da sowohl die Epilepsie als auch die antikonvulsiven Medikationen Einfluss auf endokrine Funktionen bei Frauen mit Epilepsie gewinnen können [7].

In einer neueren Untersuchung wurde dieser Befund bei Patientinnen mit Bipolar-I- und Bipolar-II-Erkrankungen überprüft. 50 % der mit Valproinsäure behandelten Patientinnen und 15 % der mit Lithiumsalzen behandelten Frauen hatten Menstruationsstörungen, bei einigen Frauen gab es laborchemische Hinweise auf einen Hyperandrogenismus [71]. In einer Studie des Stanley Foundation Bipolar Network fanden sich bei 65 % der bipolaren Patientinnen Zyklus-unregelmäßigkeiten unter Valproinsäure-Therapie. Allerdings bestanden bei 50 % dieser Patientinnen die Symptome bereits vor Beginn der Therapie, so dass auch die Erkrankung selbst offensichtlich einen Einfluss hat. Auch andere Untersuchungen finden eine Prävalenz für Menstruationsstörungen von 50 % und mehr bei Frauen mit bipolarer Erkrankung unabhängig von der eingesetzten Medikation. Dies ist wahrscheinlich auf eine Beeinträchtigung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse durch die Erkrankung selbst zurückzuführen. Eine Studie von Rasgon et al. zeigt, dass Frauen mit bipolaren

Störungen unter Valproinsäure ebenfalls ein möglicherweise erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines PCOS aufweisen (6 % vs. 0 % für andere Stimmungsstabilisierer, nicht signifikant) [85]. Übergewicht scheint ein Risikofaktor für die Entstehung von PCOS zu sein, einer klinisch signifikanten Gewichtszunahme sollte daher gegebenenfalls durch rechtzeitig einsetzende diätetische Maßnahmen und vermehrte sportliche Betätigung gegengesteuert werden.

Im Unterschied zu anderen Antiepileptika interagiert Valproinsäure nicht mit oralen Kontrazeptiva und bei zuverlässiger Empfängnisverhütung sollte eine Schwangerschaft nicht eintreten. Besteht ein Entschluss zur Schwangerschaft, so ergibt sich für alle Stimmungsstabilisierer der ersten Wahl, sei es ein Lithiumsalz, Carbamazepin oder Valproinsäure, das Problem teratogener Effekte, mit dem Risiko von Neuralrohrdefekten unter Valproinsäure, und damit eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung für die Therapie im ersten Trimenon. Wenn es der bisherige Krankheitsverlauf zulässt, kann versucht werden, Valproinsäure vor der Schwangerschaft ausschleichend abzusetzen. Allerdings sind Rückfälle in der Schwangerschaft nicht selten. Wenn aufgrund einer bereits bestehenden Schwangerschaft ein Absetzen von Valproinsäure nicht mehr sinnvoll ist, so ist die niedrigst mögliche Dosierung zu wählen und eine retardierte Darreichungsform mit dreimal täglicher Einnahme zu verwenden, da teratogene Effekte vermutlich von Spitzenspiegeln abhängig sind. Obwohl eine Folsäureprophylaxe zur Verminderung des Risikos einer Spina bifida bei Valproinsäure-Therapie leider kein zuverlässiger Schutz ist, da der Neuralrohrschluss im vom Valproinsäure betroffenen Segment nur sehr bedingt Folsäure-abhängig ist, sollte Folsäure in einer Dosis von 5 mg/d eingenommen werden.

Das Interaktionspotenzial von Valproinsäure mit anderen bei bipolaren Störungen gängig eingesetzten Substanzen ist gering. In Kombination mit Barbituraten sowie Neuroleptika, Benzodiazepinen, MAO-Hemmern oder anderen Antidepressiva kann Valproinsäure

die zentraldämpfende Wirkung dieser Arzneistoffe verstärken. Valproinsäure hemmt den Metabolismus von Lamotrigin, so dass dessen Dosis bei einer Kombinationsbehandlung angepasst werden muss. Carbamazepin und Valproinsäure interagieren miteinander, so dass diese im klinischen Alltag eher seltene Kombination besonderer Beobachtung bedarf (siehe auch Abschnitt „Kombination mit Antiepileptika“).

## Zusammenfassung

Durch eine Vielzahl kontrollierter Studien wurde eine gute Wirksamkeit bei manischen Syndromen für Valproinsäure, vergleichbar der von Lithiumsalzen, nachgewiesen. Insbesondere bei Mischzuständen, psychotischen Manien und beim Rapid Cycling scheint Valproinsäure den Lithiumsalzen sogar überlegen zu sein. Diverse, überwiegend offene Untersuchungen bestätigen die Wirksamkeit der Substanz auch bei Kindern und Jugendlichen. Basierend auf der Subgruppenanalyse der einzigen kontrollierten 1-Jahres-Studie im Vergleich mit Lithiumsalzen, einer 47-Wochen-Studie im Vergleich mit Olanzapin sowie aufgrund von mehreren offenen Untersuchungen ist auch eine gute Wirksamkeit bei der Prophylaxe manischer und depressiver Episoden einer bipolaren affektiven Störung anzunehmen.

Valproinsäure lässt sich einfach und schnell aufdosieren und besitzt den Vorteil eines schnellen Wirkungseintritts. Im Hinblick auf die Langzeittherapie sind retardierte Arzneiformen von Anfang an vorzuziehen, die mit einer einmal oder zweimal täglichen Gabe bei guter Verträglichkeit die Chancen für eine anhaltende Compliance bieten. Valproinsäure kann in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Stimmungsstabilisierern, Neuroleptika oder Antidepressiva ohne Einbußen der guten Verträglichkeit eingesetzt werden, während additive Wirkungen in Bezug auf die Wirksamkeit beobachtet werden. Wechselwirkungen mit anderen bei bipolaren Störungen eingesetzten Medikamenten sind die Ausnahme. Das Nebenwirkungsprofil der Substanz ist gut

bekannt. Die Nebenwirkungen von Valproinsäure sind in der Regel selten und meist beherrschbar. Auf die bei längerfristiger Therapie bei bis zu 10% der Fälle zu beobachtende Gewichtszunahme sollten die Patienten frühzeitig hingewiesen werden. Durch Motivation zu ausreichender Bewegung und Sport und mit entsprechenden diätetischen Maßnahmen sollte hier frühzeitig versucht werden, der Gewichtszunahme entgegenzuwirken. Bei Kombinationsbehandlung ist zudem eine gewichtsneutrale Substanz als Komedikation vorzuziehen.

Aufgrund ihres breiten Wirkungsspektrums, des raschen Wirkungseintritts und der einfachen Handhabung ist Valproinsäure inzwischen als ein Mittel der ersten Wahl bei bipolaren Störungen anzusehen. Die bevorzugte Darreichungsform ist die für die bipolare Störungen zugelassene Retard-Valproinsäure. Retardierte Valproinsäure (z. B. Orfiril® long Retard-Minitabletten) eignet sich gleichermaßen für die Akutbehandlung in der Klinik wie für die Phasenprophylaxe im niedergelassenen Bereich. Die Vorteile der Loading-Dose-Therapie mit raschem Wirkungseintritt und die Möglichkeit der Compliance-fördernden Einmalgabe bei ausgeglichenem Serumspiegel und guter Verträglichkeit machen Retard-Valproinsäure zu einer Basistherapie bei bipolaren Störungen.

### Valproic acid – results in the treatment of bipolar disorder

Valproic acid, also commonly used as its sodium salt or a 1:1 combination of both (semisodium valproate, divalproex), is an established mood stabilizer with a broad spectrum of activity for the treatment of bipolar disorders. In numerous controlled studies valproic acid has shown equivalent efficacy in manic syndromes when compared with lithium salts. Valproic acid seems more efficacious than lithium salts in mixed states, psychotic mania and rapid cycling. Positive prophylactic effects were shown in the prevention of manic and depressive episodes. Results from predominantly open studies suggest that valproic acid is as efficacious in children and adolescents. Valproic acid's advantages are its rapid onset of action and its low interaction potential with other mood stabilizers, neuroleptics and antidepressants that makes combination therapy easier. It is preferably used for patients with bipolar disorders and comorbid anxiety or abuse disorders. As valproic acid extended release has recently received approval for

the treatment of bipolar disorders in Germany, this literature review evaluates the value of the substance in mono- and combination therapy of acute mania and in the prophylaxis of bipolar disorder. **Keywords:** Valproic acid, bipolar disorder, mood stabilizer, efficacy

### Literatur

- Adli M, Bschor T, Canata B, Döpfmer S, et al. Lithium in der Behandlung der akuten Depression. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998;66:435–41.
- American Psychiatric Association. *Diagnostisches und statistisches Manual psychiatrischer Störungen DSM-IV*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe, 1996.
- Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. *J Affect Disord* 2002;68:167–81.
- Angst J. Switch from depression to mania – a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 1985;18:140–54.
- Baetz M, Bowen RC. Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. *Can J Psychiatry* 1998;43:73–7.
- Baker RW, Brown E, Akiskal HS, Calabrese JR, et al. Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. *Br J Psychiatry* 2004;185:472–8.
- Bauer J. Gewichtszunahme und Endokrinopathie unter Valproinsäuretherapie. In: Krämer G, Walden J (Hrsg.). *Valproinsäure*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2002:342–58.
- Bocci U, Beretta G. Esperienze sugli alcoolisti e tossico-mania con dipropilacetate di sodio. *Lav Neuropsichiatri* 1976;58:51–61.
- Bourgeois ML, Hantouche EG, Akiskal HS. The Epiman and Epidep french studies of bipolarity. *J Bipol Disord* 1997;1:13–9.
- Bowden CL. Atypical antipsychotic augmentation of mood stabiliser therapy in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl 3):12–9.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481–9.
- Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, Swann AC, et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996;153:765–70.
- Bowden CL. The clinical efficacy of divalproex in the treatment of affective disorders. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:557–71.
- Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry* 1995;56:25–30.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, et al. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994;271:918–24.
- Brady KT, Sonne S, Anton R, Ballenger JC. Valproate in the treatment of acute bipo-

- lar affective disorder complicated by substance abuse: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1995;56:118–21.
17. Brennan MJW, Sandyk R, Borsook D. Use of sodium valproate in the management of affective disorders: Basic and clinical aspects. In: Emrich HM, Okuma T, Müller AA (eds.). *Anticonvulsants in affective disorders*. EXCERPTA MEDICA, International Congress Series 626. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1984:56–65.
  18. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom E, et al. A 20-month, double-blind, maintenance study of lithium versus divalproex monotherapy in bipolar I and II disorder accompanied by rapid cycling. *Bipolar Disord* 2003;5(Suppl 1):38.
  19. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Ascher JA, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79–88.
  20. Calabrese JR, Goethe JW, Kayser A, Marcotte D, et al. Adverse events in 583 valproate-treated patients. *Depression* 1995;3:257–62.
  21. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Reece B, et al. Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can J Psychiatry* 1993;38:S57–61.
  22. Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll BJ. Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *J Affect Disord* 1998;50:187–201.
  23. Chang KD, Dienes K, Blasey C, Adleman N, et al. Divalproex monotherapy in the treatment of bipolar offspring with mood and behavioral disorders and at least mild affective symptoms. *J Clin Psychiatry* 2003;64:936–42.
  24. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci* 1997;24:240–4.
  25. Davis LL, Bartolucci, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2005;85:259–66.
  26. DeBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1216–23.
  27. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Bryan AL, Ali SO, et al. Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:1456–8.
  28. Donovan SJ, Stewart JW, Nunes EV, Quitkin FM, et al. Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. *Am J Psychiatry* 2000;157:818–20.
  29. Doughty J, Baker GA, Jacoby A, Lavaud V. Compliance and satisfaction with switching from an immediate-release to sustained-release formulation of valproate in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:710–6.
  30. Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, Maxwell JE. Valproic acid hepatic fatalities. II. US experience since 1984. *Neurology* 1989;39:201–7.
  31. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:229–33.
  32. Emilien G, Maloteaux JM, Seghers A, Charles G. Lithium compared to valproic acid and carbamazepine in the treatment of mania: a statistical metaanalysis. *Eur Neuropsychopharmacology* 1996;6:245–52.
  33. Emrich HM, Zerssen v D, Kissling W, Möller HJ, et al. Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. *Arch Psychiat Nervenkr* 1980;229:1–16.
  34. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, Youngstrom EA, et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:895–901.
  35. Frankenberg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:442–6.
  36. Freeman MP, Stoll AL. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry* 1998;155:12–21.
  37. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, et al. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992;149:108–11.
  38. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, et al. A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:733–40.
  39. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 2003;290:1467–73.
  40. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press, 1990:227–44.
  41. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorder. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the biological treatment of bipolar disorders. Part II: Treatment of mania. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:5–13.
  42. Grunze H, Dobmeier M. Therapie akuter Episoden. In: Andreas Erfurth (Hrsg.). *Weißbuch Bipolare Störungen in Deutschland*. Hamburg: Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V., 2002:57–63.
  43. Grunze H, Amann B, Schäfer M, Sterr A, et al. Wirksamkeit, Verträglichkeit und Praktikabilität von Valproat-Miniretardtabletten bei bipolaren affektiven Störungen. *Fort Neurol Psychiatrie* 2000;68:496–502.
  44. Grunze H, Erfurth A, Amann B, Giupponi G, et al. Intravenous valproate loading in acutely manic and depressed bipolar I patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:303–9.
  45. Gunderson JG, Weinberg I, Daversa MT, Kuppenbender KD, et al. Descriptive and longitudinal observations on the relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1173–8.
  46. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1374–82.
  47. Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? *Schizophr Bull* 1994;20:327–38.
  48. Henry CA, Zamvil LS, Lam C, Rosenquist KJ, et al. Long-term outcome with divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2003;13:523–9.
  49. Hertzman M. Divalproex sodium to treat concomitant substance abuse and mood disorders. *J Subst Abuse Treat* 2000;18:371–2.
  50. Hirschfeld RMA, Baker JD, Wozniak P, Tracy K, et al. The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:841–6.
  51. Hirschfeld RM, Allen MH, McEvoy JP, Keck PE Jr, et al. Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60:815–8.
  52. Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, et al. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:621–4.
  53. Hollander E, Allen A, Prieto Lopez R, Bienstock CA, et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:199–203.
  54. Hossein Fatemi S, Calabrese JR. Treatment of valproate-induced alopecia. *Ann Pharmacother* 1995;29:1302.
  55. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383–8.
  56. Keck PE, McElroy SL, Tugrul KC, Bennett JA. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1993;54:305–8.
  57. Keck PE, Taylor VE, Tugrul KC, McElroy SL, et al. Valproate treatment of panic disorder and lactate-induced panic attacks. *Biol Psychiatry* 1993;33:542–6.
  58. Kowatch RA, Sethuraman G, Hume JH, Kromelis M, et al. Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:978–84.
  59. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:713–20.
  60. König SA, Schenk M, Sick C, Holm E, et al. Fatal liver failure associated with valproate therapy in a patient with Friedreich's disease: Review of valproate hepatotoxicity in adults. *Epilepsia* 1999;40:1036–40.
  61. Krüger S, Young LT, Bräunig P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 2005;7:205–15.
  62. Lambert PA. Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide). In: Emrich HE, Okuma T, Müller AA (Hrsg.). *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam, Oxford, Princeton: Elsevier Science Publishers, 1984:33–44.



63. Lambert PA, Cavaz G, Borselli S, Carrel S. Action neuropsychotrope d'un nouvel anti-épileptique: Le depamide. *Ann Med Psychol* 1966;1:707–10.
64. Licht RW. Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:387–97.
65. Lum M, Fontaine R, Elie R, Ontiveros A. Divalproex sodium's antipanic effect in panic disorder: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 1990;27:164A–5A.
66. Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* CD003196, 2001.
67. McElroy SL. Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 15):35–44.
68. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck P, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:420–6.
69. McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, et al. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996;57:142–6.
70. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI. Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:275–9.
71. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, et al. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord* 2003;5:28–35.
72. Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, et al. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:195–203.
73. Müller-Oerlinghausen B, Müser-Causemann B, Volk J. Suicides and parasuicides in a high-risk group on and off lithium long-term medication. *J Affect Disord* 1992;25:261–70.
74. Nolen W, Knoppert-van der Klein EAM, Bouvy PF, Honig A, et al. Richtlijn farmacotherapie bipolaire stoornissen. Amsterdam: Boom, 1998.
75. Normann C, Hummel B, Scharer LO, Horn M, et al. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:337–44.
76. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, et al. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. Gabapentin bipolar disorder study group. *Bipolar Disord* 2000;2:249–55.
77. Papatheodorou G, Kutcher SP, Katic M, Szalai JP. The efficacy and safety of divalproex sodium in the treatment of acute mania in adolescents and young adults: an open clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:110–6.
78. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson G, et al. Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial. *Bipolar Disord* 2005;7:266–73.
79. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson G, et al. Open-label prospective trial of risperidone in combination with lithium or divalproex sodium in pediatric mania. *J Affect Disord* 2004;82S:S103–11.
80. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994;164:549–50.
81. Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R, Somerville KW. Acute pancreatitis coincident with valproate use: a critical review. *Epilepsia* 2002;43:1421–4.
82. Pope HG, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62–8.
83. Primeau F, Fontaine R, Beauclair L. Valproic acid and panic disorder. *Can J Psychiatry* 1990;35:248–50.
84. Ranga Rama Krishnan K. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005;67:1–8.
85. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L, Eelman S, et al. Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:246–59.
86. Reetz-Kokott U, Müller-Oerlinghausen B. Hat sich die medikamentöse Behandlung der Manien im klinischen Alltag verändert? Retrospektive Analyse der Behandlungsmodalitäten und -ergebnisse in einer psychiatrischen Universitätsklinik. *Nervenarzt* 1996;67:229–34.
87. Retzow A, Emrich HM. Therapie bipolarer affektiver Erkrankungen mit Valproat. *Psychiatr Prax* 1998;25:163–71.
88. Rottach K, Weiss-Brummer S, Wieland U, Schmauß M. Valproinsäure als Phasenprophylaktikum – ein Fall von Valproat-Enzephalopathie. *Nervenarzt* 2000;71:401–3.
89. 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.
90. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, et al. Combination of a mood stabiliser 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.
91. Sachs G, Collins MA, Altshuler L, Ketter T, et al. Divalproex sodium versus placebo for the treatment of bipolar depression. *APA 2002 Syllabus & Proceedings Summary*.
92. Sachs GS, Yan LJ, Swann AC, Allen MH. Integration of suicide prevention into outpatient management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 25):3–11.
93. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, et al. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:37–45.
94. Schaff MR, Fawcett J, Zajecka JM. Divalproex sodium in the treatment of refractory affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1993;54:380–4.
95. Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T, Rush AJ. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry* 2005;162:58–64.
96. Schneble H. Spezielle Therapieüberwachung bei Valproat-Langzeittherapie. In: Deutsche Sektion der internationalen Liga gegen Epilepsie (Hrsg.). *Vademecum Antiepilepticum* 2005/2006. Bielefeld: Informationszentrum Epilepsie 2005/2006:46–52.
97. Schou M. The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior: a review for clinicians. *J Affect Disord* 1998;50:253–9.
98. Sharma V, Persad E, Kueneman K, Mazmanian D, et al. Lithium augmentation of valproic acid in treatment resistant depression. *Lithium* 1994;5:99–103.
99. Sharma R, Markar HR. Mortality in affective disorder. *J Affect Disord* 1994;31:91–6.
100. Sharma V, Persad E, Mazmanian D, Karunaratne K. Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can J Psychiatry* 1993;38:137–9.
101. Simpson SG, Jamsion KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 2):53–6.
102. Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, Miller IW. Lithium plus valproate as maintenance polypharmacy for patients with bipolar I disorder: a review. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:38–49.
103. Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, Miller IW, et al. A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:95–9.
104. Sonne SC, Brady KT, Morton WA. Substance abuse and bipolar affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:349–53.
105. Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE Jr., West SA. The effects of antecedent substance abuse on the development of first-episode psychotic mania. *J Psychiatr Res* 1996;30:59–68.
106. Strakowski S, McElroy SL, Keck P Jr., West S. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1996b;153:674–6.
107. Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, et al. Comorbidity in mania at first hospitalization. *Am J Psychiatry* 1992;149:554–6.
108. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dil-saver SC, et al. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:1264–6.
109. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:37–42.
110. Tank JE, Palmer BF. Simultaneous “in series” hemodialysis and hemoperfusion in the management of valproic acid overdose. *Am J Kidney Dis* 1993;22:341–4.
111. Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T, Baker RW, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser vs. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004;184:337–45.

112. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1263–71.
113. Tohen M, Zarate CA, Hennen J, Khalsa HM, et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003;160:2099–107.
114. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:1011–7.
115. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr., 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.
116. Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Lower suicide rates with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:163–72.
117. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G, Silvetti F, et al. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1998;59:405–14.
118. Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology* 2000;150:15–23.
119. Wagner KD, Weller EB, Carlson GA, Sachs G, et al. An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1224–30.
120. Walden J, Hesslinger B, van Calker D, Berger M. Addition of lamotrigine to valproate may enhance efficacy in the treatment of bipolar affective disorder. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:193–5.
121. West SA, Strakowski SM, Sax KW, McElroy SL. Phenomenology and comorbidity of adolescents hospitalized for the treatment of acute mania. *Biol Psychiatry* 1996;39:458–60.
122. West SA, Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, et al. Open trial of valproate in the treatment of adolescent mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1994;4:263–7.
123. WHO. The use of essential drugs. Ninth report of the WHO Expert Committee (including the revised model list of essential drugs). Eleventh model list of essential drugs 2000.
124. Winokur G, Turvey C, Akiskal H, Coryell W, et al. Alcoholism and drug abuse in three groups – bipolar I, unipolars and their acquaintances. *J Affect Disord* 1998;50:81–9.
125. Winsberg ME, DeGolla SG, Strong CM, Ketter TA. Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression. *J Affect Disord* 2001;67:207–12.
126. Woodman CL, Noyes R. Panic disorder: treatment with valproate. *J Clin Psychiatry* 1994;55:134–6.
127. Yatham LN, Grossman F, Angustyns 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.
128. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003;73:223–8.
129. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, et al. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:124–6.
130. Young RC, Nyssewander RW, Schreiber MT. Mania ratings at discharge from hospital: a follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1982;170:638–9.
131. Zarate CA Jr, Quiroz JA. Combination treatment in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord* 2003;5:217–25.
132. Zajecka JM, Weisler RH, Sachs G, Swann AC, et al. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1148–55.