reichen des Ziels unterstützt und die zeitliche Vorgabe an die Ärzte, den Brief spätestens am Vorentlasstag zusammenzustellen. Sicherlich gibt es von Klinik zu Klinik Unterschiede in den verschiedenen Supportprozessen, aber auch diese sollten mit Blick auf ein optimales Ineinandergreifen auf den Prüfstand gestellt werden. Mögliche Risiken sind zum Beispiel übereilt erstellte Briefe mit Fehlern oder die Anwendung von Textbausteinen mit Fehlstandardisierung, wo Individualisierung notwendig wäre. Beides ist in unserer Klinik auf den ersten Blick nicht stärker aufgetreten. Der Kern weiterer Optimierungsarbeit liegt neben einer Sicherung des Erfolgs vor allem im hochwertigen Inhalt der Briefe: kompakt, präzise, aussagekräftig [1]. Dies benötigt konstante Unterstützung durch die ärztliche Leitung im Tagesgeschäft und in Abständen spezielle Schulungen. Werden Neulinge so an das Thema herangeführt, wird diese Kernaufgabe ärztlichen Handelns auch nicht mehr als Belastung erlebt, sondern als sinnvolle Strukturierungs- und Fokussierungshilfe für den gesamten Behandlungsprozess.

Literatur

www.springermedizin.de/dnp

Dr. med. Stefan Pilz
Leiter Organisationsentwicklung und Qualitätsmanagement
Dr. Fontheim GmbH & Co. KG, Liebenburg
E-Mail: s.pilz@fontheim.de

Dr. med. Björn Ahl
Oberarzt des Gerontopsychiatrischen Zentrums
Dr. Fontheim GmbH & Co. KG, Liebenburg

Prof. Dr. med. Ion-George Angheliescu
Chefarzt
Dr. Fontheim GmbH & Co. KG, Liebenburg
Lindenstr. 15
38704 Liebenburg

Erratum

Erratum zum Beitrag: Off-Label bei Manie und Depression?

Heinz Grunze

DNP – Der Neurologe & Psychiater
2016; 17 (7–8): 31–35

DOI:10.1007/s15202-016-1357-0

Im Text wird fälschlicherweise der Eindruck vermittelt, dass in Deutschland Valproinsäure gleichrangig mit Lithium zur Akutbehandlung der Manie und zur Phasenprophylaxe zugelassen ist. Die Entwicklung der jüngeren Zeit war dem im Ausland tätigen Autor nicht bekannt und er bedankt sich bei Professor Müller-Oerlinghausen für den entsprechenden Hinweis.

Mit Schreiben vom 1. Februar 2011 wies das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die entsprechenden Arzneimittelhersteller an, zur Umsetzung des Beschlusses der EU-Kommission (K[2010]6025) in Deutschland die Fachinformation für die Indikation „Bipolare Störungen“ für Valproinsäure und seine Derivate wie folgt abzuändern:

„Behandlung von manischen Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf Valproat bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben.“

Ergänzend dazu hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) basierend auf den Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) am 19. November 2014 einstimmig entschieden, Valproat und verwandte Substanzen bei weiblichen Jugendlichen und Frauen im gebärfähigen Alter nur noch zur Behandlung von manischen Episoden bei bipolaren Störungen und von Epilepsien anzuwenden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Die entsprechende

Literatur zu den potenziellen Risiken ist in dem entsprechenden Rote-Hand-Brief vom Dezember 2014 aufgeführt. In der Praxis bedeutet dies, dass der Einsatz von Valproinsäure nur noch durch die Indikation abgedeckt ist, wenn Lithium in der akuten Manie nicht wirksam oder nicht vertragen wird. Bei Frauen im gebärfähigen Alter gilt zusätzlich, dass auch andere zugelassene antimaniatische Medikamente, im Wesentlichen die verschiedenen typischen und atypischen Neuroleptika, nicht geholfen haben. Eine Phasenprophylaxe de novo mit Valproinsäure ohne vorausgehende erfolgreiche Maniebehandlung mit dem Präparat wird gänzlich ausgeschlossen. Hinsichtlich der Zulassungsänderungen in der Phasenprophylaxe sei auch auf den Artikel der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im „Nervenarzt“ hingewiesen [1].

Addendum

Die Einschätzung des Autors der Relevanz der Indikationseinstimmung von Valproinsäurederivaten für den klinischen Alltag ist wie folgt:

- Aufgrund der gewachsenen Erkenntnislage zu Teratogenität und Entwicklungsverzögerungen bei Kindern von Müttern unter Valproinsäuretherapie während der Schwangerschaft ist ein restriktiver Gebrauch von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter klar zu befürworten und in der Praxis so zu handhaben.
- Unstrittig ist auch, dass die gegenwärtige Studienlage den De-novo-Einsatz von Valproat zur Phasenprophylaxe nicht oder höchstens sehr bedingt unterstützt [2], sowohl im Placebovergleich [3] als auch unter naturalistischen Bedingungen im Vergleich zu Lithium [4, 5] – siehe dazu auch die Empfehlungen der DGPPN-/DGBS-S3-Leitlinie [6] und der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

- [7]. Insofern ist sicher das Nichtansprechen beziehungsweise die Unverträglichkeit von Lithium eine sinnvolle *conditio sine qua non* für den primären Einsatz von Valproinsäure als Phasenprophylaxe.
- Wenig verständlich erscheint allerdings, dass das BfArM diese Voraussetzung bereits an die Maniebehandlung und es spezifisch an Lithium geknüpft hat. Aufgrund der Vielzahl mindestens gleich wirksamer, aber besser steuerbarer Alternativen in der akuten Maniebehandlung, insbesondere der verschiedenen atypischen Neuroleptika, ist Lithium nur ein Mittel der ersten Wahl unter mehreren Alternativen, wenn es allein um die akute Maniebehandlung geht. In evidenzbasierten Guideline-Algorithmen zur Akutbehandlung wird es gleichrangig mit Valproinsäure empfohlen (z. B. [6, 8]). Im Algorithmus der jüngsten britischen NICE-Guidelines zur Maniebehandlung wird Lithium dem Einsatz von atypischen Antipsychotika sogar nachgeordnet und nur dann zur Therapie empfohlen, wenn zuvor zwei Antipsychotika wirkungslos waren, oder der Patient bereits auf Lithium bei insuffizienten Plasmaspiegeln eingestellt ist. Ein analoges Vorgehen sieht NICE auch für Valproat vor – Nachrangigkeit gegenüber atypischen Neuroleptika, es sei denn, es besteht bereits eine (insuffiziente) Vorbehandlung, dann Dosissteigerung [9]. Die aktuellsten internationalen Guidelines des Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP) empfehlen einige atypische Neuroleptika oder Valproat (bei nicht psychotischer Manie) als ersten Behandlungsschritt. Lithium stellt hier nur eine nachgeordnete Alternative dar, sollten diese Medikamente nicht den gewünschten Erfolg zeigen [10].
 - Die Verknüpfung des Valproateinsatzes an eine zuvor nicht erfolgreiche Behandlung mit Lithium als Akuttherapie macht somit für sich allein wenig Sinn; sie wird nur dann verständlich, wenn bereits a priori

eine weitere phasenprophylaktische Behandlung mit Lithium geplant ist. Streng genommen vermengt hier das BfArM zwei unabhängige Zulassungsindikationen, die Behandlung der akuten Manie und die Phasenprophylaxe, zu einer Mischindikation. Diese wiederum erlaubt dem Arzt nicht, Patienten mit Valproinsäure als evidenzbasiertes antimanisches Medikament zu behandeln, auch wenn nur die kurzfristige Beherrschung eines Akutzustandes angestrebt wird, etwa durch eine Valproat-Loading-Therapie bei Durchbruchmanie bei ansonsten zufriedenstellender Phasenprophylaxe, oder wenn eine Phasenprophylaxe nicht oder mit einer anderen Substanzgruppe als Lithium angestrebt wird. Ein Beispiel hierfür wäre etwa eine geplante langfristige Weiterbehandlung mit Lamotrigin bei überwiegend depressiven Rückfällen in der Vorgeschichte.

- Der Evidenzlage und dem klinischen Gebrauch entsprechend wäre es daher sicher verständlicher gewesen, den Einsatz von Valproat nur in der Langzeitbehandlung an einen vorausgehenden, nicht erfolgreichen Therapieversuch mit Lithium zu koppeln. Somit wird auch der Einsatz von Valproat in der Akuttherapie der Manie unnötigerweise wieder in die Grauzone des Off-Label-Gebrauches gerückt.

Literatur

1. Bschor T, Müller-Oerlinghausen B, Stoppe G et al. Neue Fakten zur Phasenprophylaxe der bipolar affektiven Erkrankung. *Nervenarzt* 2014; 85: 1166–70
2. Cipriani A, Reid K, Young AH et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD003196
3. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL 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
4. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar

- I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 385–95
5. Peselow ED, Clevenger S, Ishak WW. Prophylactic efficacy of lithium, valproic acid, and carbamazepine in the maintenance phase of bipolar disorder: a naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; 31: 218–23
6. DGKS e.V. und DGPPN e.V. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 1.0, Mai 2012; 2012
7. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 154–219
8. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 495–553
9. National Collaborating Centre for Mental Health. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. CG185: NICE Guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2014
10. Fountoulakis K, Yatham L, Grunze H et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for Bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, grading of the evidence and a precise algorithm. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016. In press

Prof. Dr. med. Heinz Grunze
Paracelsus Medizinische
Privatuniversität
Strubergasse 21
A-5020 Salzburg
E-Mail: h.grunze@salk.at

Zitierweise: Grunze H. Off-Label bei Manie und Depression? DNP – Der Neurologe & Psychiater 2016; 17 (11): 32–33
DOI: 10.1007/s15202-016-1059-7