

„Kombinationsbehandlung manischer Syndrome bei der Bipolar-I-Störung“



DGBS Kongress 2012

Prof. Dr. Martin Schäfer^{1,2}

¹Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Suchtmedizin
Kliniken Essen-Mitte

²Charité-Universitätsmedizin Berlin



Pharmakotherapie der bipolaren Störung

Monotherapie

- ✓ Typika
- ✓ Lithium
- ✓ Valproinsäure
- ✓ Atypika
- ✓ Carbamazepin
- ✓ Lamotrigin
- ✓ Benzodiazepine

Kombinations- therapie

Kombinationstherapie Manie

- Stimmungstabilisierer
- Antipsychotika (Atypische Neuroleptika)
- Benzodiazepine
- andere

Manietherapie: Alte und neue Probleme

Typika mit relativ hohem Risiko akuter EPS und Spätdyskinesien

Neue Antiepileptika ohne ausreichende Wirksamkeit

- Topiramamat
- Gabapentin
- Levetiracetam
- Pregabalin
- Tiagabin
- Zonisamid

Kombinationstherapie Manie

- Hintergrundfakten
- Ist-Stand: stationäre
Kombinationstherapien der Manie

Kombinationstherapie Manie: Hintergrund

- Patienten mit einer Bipolar I Störung erhalten zum Zeitpunkt einer Besserung im Schnitt 3 Medikamente gleichzeitig, wobei die Basisbehandlung zumeist aus Lithium oder Valproat besteht [1;2]
- Weniger als 10% der in deutschen Kliniken behandelten Bipolar-I Patienten erhalten eine Monotherapie [2]
- Patienten mit euphorischer Manie erhalten durchschnittlich 2,9 und Patienten im Mischzustand 3,3 Medikamente
- Patienten mit Kombinationsbehandlung scheinen die komplizierteren Verläufe zu haben und respondieren in ca. 50% immer noch unzureichend [1]
- Patienten mit unvollständiger Response auf die Manie haben ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko [3,4]

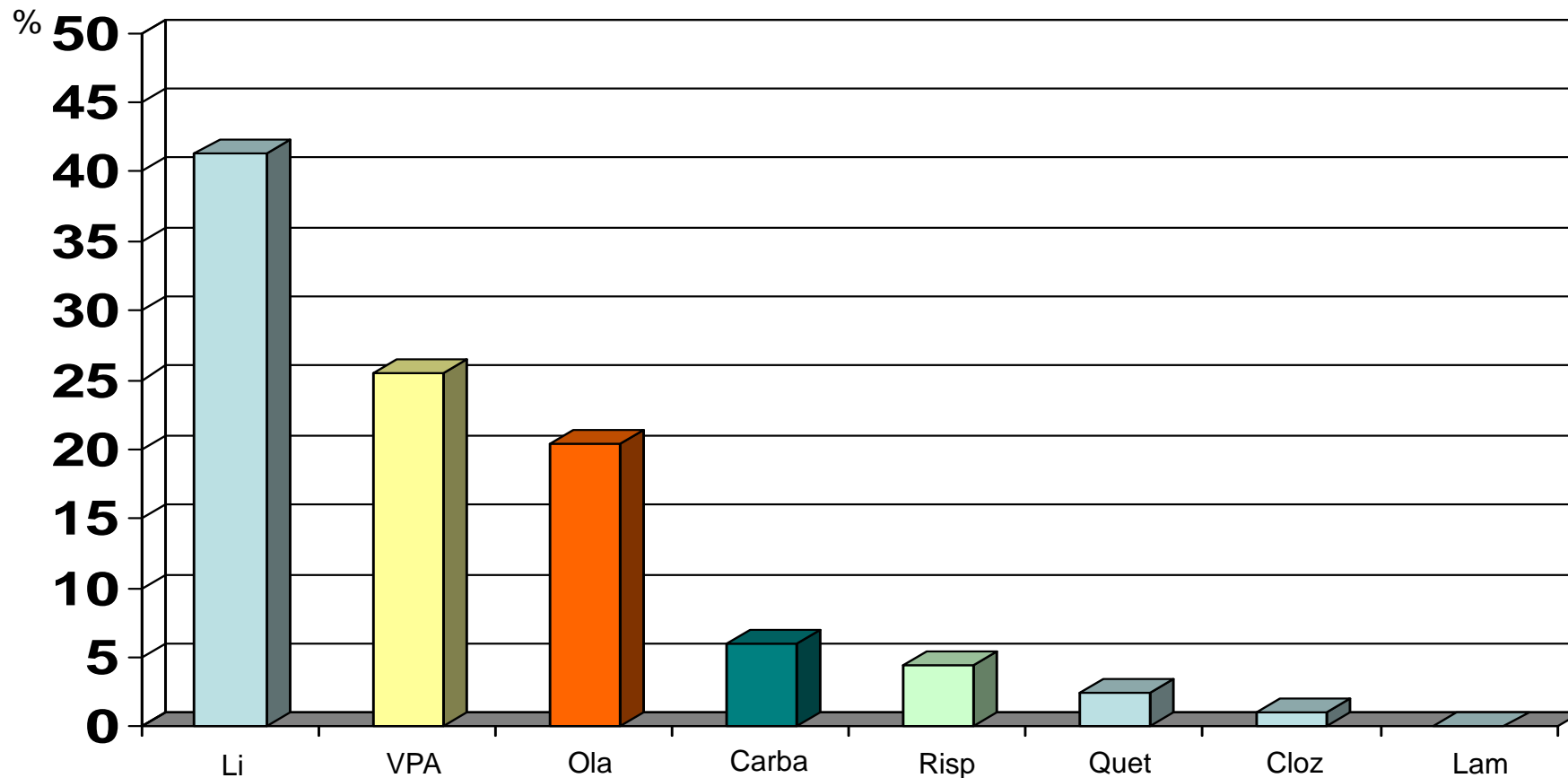
1. Post et al. J Clin Psychiatry 2010; 71:1176-1186

2. Wolfsperger et al. J Affect Disord 2007; 99:9-17

3. Tohen et al. Am J Psych 2003; 160:2099-2107

4. Tohen et al. Brit J Psych 2006; 189:515-519

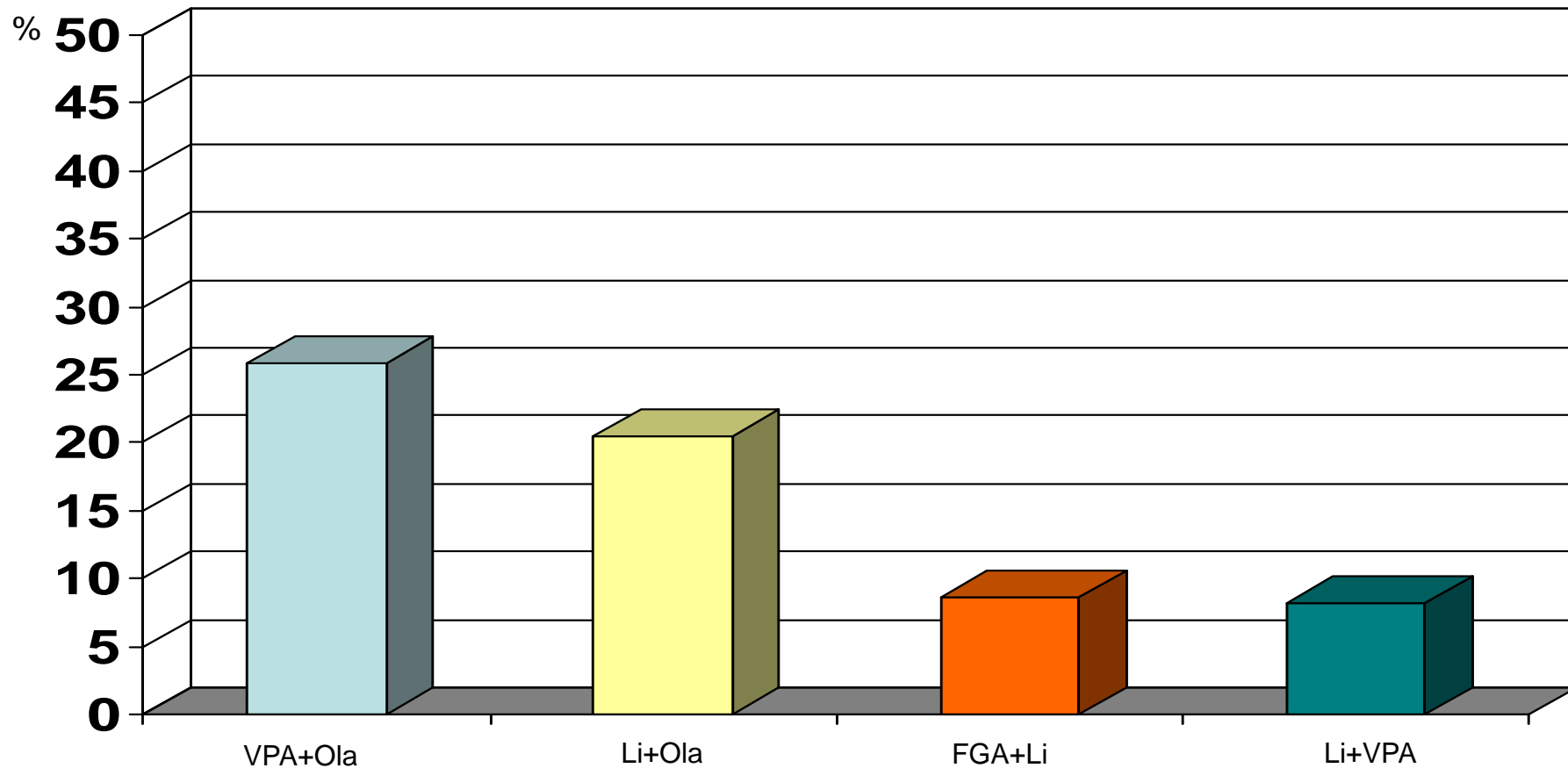
Medikamentöse Monotherapie der Manie in deutschen Krankenhäusern (n=283 Kliniken)



Li=Lithium; VPA=Valproat, Ola=Olanzapin, Carba=Carbamazepin,
Risp= Risperidon, Quet=Quetiapin, Cloz=Clozapin, Lam=Lamotrigin

Messer et al. Psychopharmakotherapie 2009

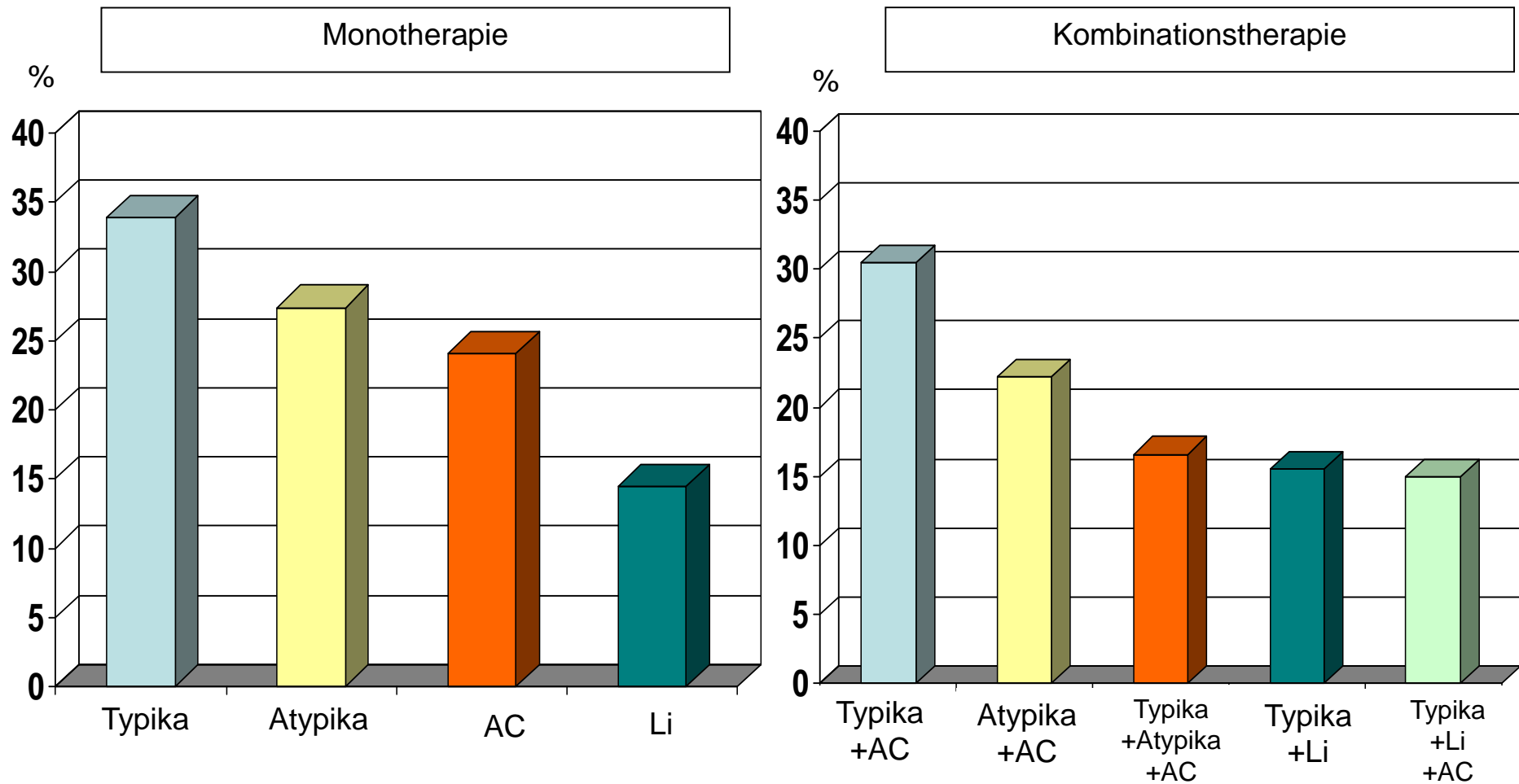
Medikamentöse Akuttherapie der Manie in deutschen Krankenhäusern (Kombination)



Li=Lithium; VPA=Valproat, Ola=Olanzapin,
FGA=First generation Antipsychotikum

Messer et al. Psychopharmakotherapie 2009

Stellenwert der Atypika bei der bipolaren Manie: Real Life Daten aus Italien (EMBLEM-Studie)



AC= Antikonvulsiva, Li= Lithium

Bellantuono et al. BMC Psychiatry 2007

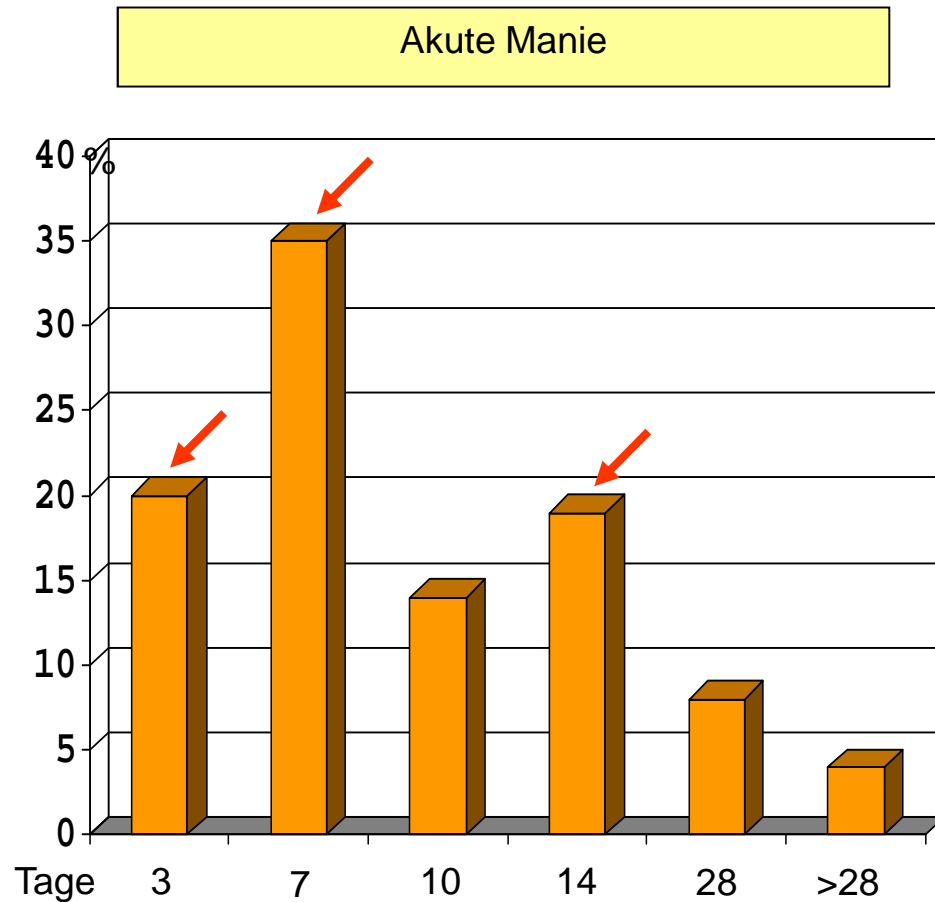
Kombinationstherapie Manie

- Voraussetzungen
- Prädisponierende Faktoren

Kombinationstherapie: Voraussetzungen

- 1) Eine Monotherapie hat die Kernsymptome nur partiell verbessert
- 2) Die Monotherapie hat nur einige Symptome verbessert, während für andere Symptome eine weitere Behandlung notwendig bleibt
- 3) Die Kombination verspricht eine bessere Verträglichkeit gegenüber einer höheren Dosierung in der Monotherapie

Rasche Therapieumstellung bei nicht ausreichendem Ansprechen ist häufig!



- 55% Umstellung bis Tag 7
- 87% Umstellung bis Tag 14
- Umstellung viel schneller als Studiendaten das zeigen

Gründe für Kombinationstherapien bei Bipolaren Störungen:

1. Schwere Manien
2. Rapid Cycling
3. > 6 depressive Episoden in der Vorgeschichte
4. Erkrankung trotz vorhandener Therapie mit Stimmungsstabilisierern
5. Frühere Therapie mit Antipsychotika
6. Suizidversuche
7. Landestypische Eigenheiten

Vieta et al. 2008

Goodwin et al. 2009

Goldberg et al. 2009

Bipolar und komorbide psychische Erkrankungen

Tabelle16: Komorbide psychiatrische Erkrankungen

Komorbide Erkrankung	Komorbidität Bipolar I/Bipolar II Patienten über die Lebenszeit: % (SE)	Odds Ratio Bipolar I Patienten gegenüber psychiatrisch gesunden Kontrollen: OR (95 %CI)*	Odds Ratio Bipolar I Patienten gegenüber Personen ohne diese Diagnose: OR (95 %CI)
Angststörungen	86,7 (3,9)/ 89,2 (3,3)		14,1 (6,9-28,8)
Agoraphobie ohne Panik			5,2 (2,1-13,0)
Panikstörung			9,4 (5,9-15,1)
PTSD			6,6 (4,2-10,4)
GAD			9,4 (6,2-14,2)
Spezifische Phobie			6,5 (4,5-9,4)
Soziale Phobie			7,9 (4,9-12,8)
Substanzmissbrauch und -abhängigkeit	60,3 (4,2)/ 40,4 (3,7)		8,8 (5,9-13,1)
Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit		19,63 (17,59-21,90)*	
Alkoholmissbrauch			8,6 (5,9-12,4)
Alkoholabhängigkeit			11,6 (6,8-19,7)
Missbrauch und Abhängigkeit von illegalen Drogen		42,91 (37,83-48,66)*	
Missbrauch von illegalen Drogen			10,1 (7,0-14,4)
Abhängigkeit von illegalen Drogen			13,7 (8,9-21,1)
Impulskontrollstörung	71,2 (5,1)/ 70,4 (6,7)		8,3 (5,2-13,2)
ADHS	40,6 (5,9)/ 42,3 (7,5)		10,0 (6,1-16,1)
Essstörungen	33,2**		
Persönlichkeitsstörungen	28,8		

SE: Standardfehler, CI: Konfidenzintervall

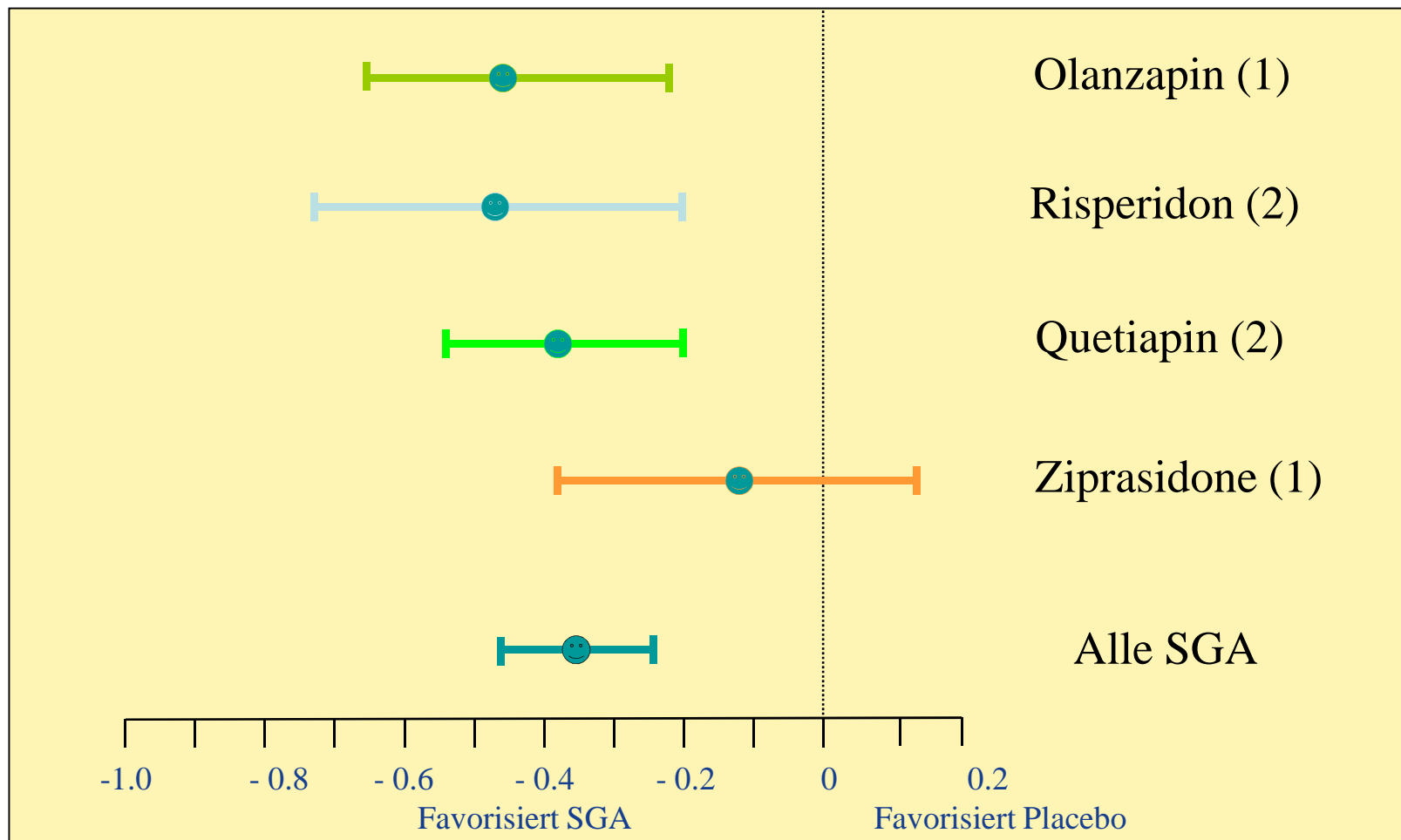
*adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnort, Anzahl der nicht mit psychiatrischen Erkrankungen zusammenhängenden Arzttermine/Krankenhausaufenthalte

ORs aus Carney et al. 2006 und aus Merikangas et al. 2007, Prävalenzen aus Merikangas et al. 2007, George et al. 2003 (Persönlichkeitsstörungen) und Hudson et al. 2007 (Essstörungen)

**OR für Bipolare Störung bei Patienten mit Anorexia nervosa 0,8 (95 %CI 0,2-3,7) gegenüber denen ohne, mit Bulimia nervosa 4,7 (2,1-10,8; signifikant), mit Binge Eating 3,6 (2,1-6,3; signifikant)

Kombinationstherapie: Wissensstand

Atypika plus Mood-Stabilizer vs. Mood-Stabilizer: Effekt auf YMRS in der akuten Manie (gepoolt)



(n)=Anzahl berücksichtigter Studien

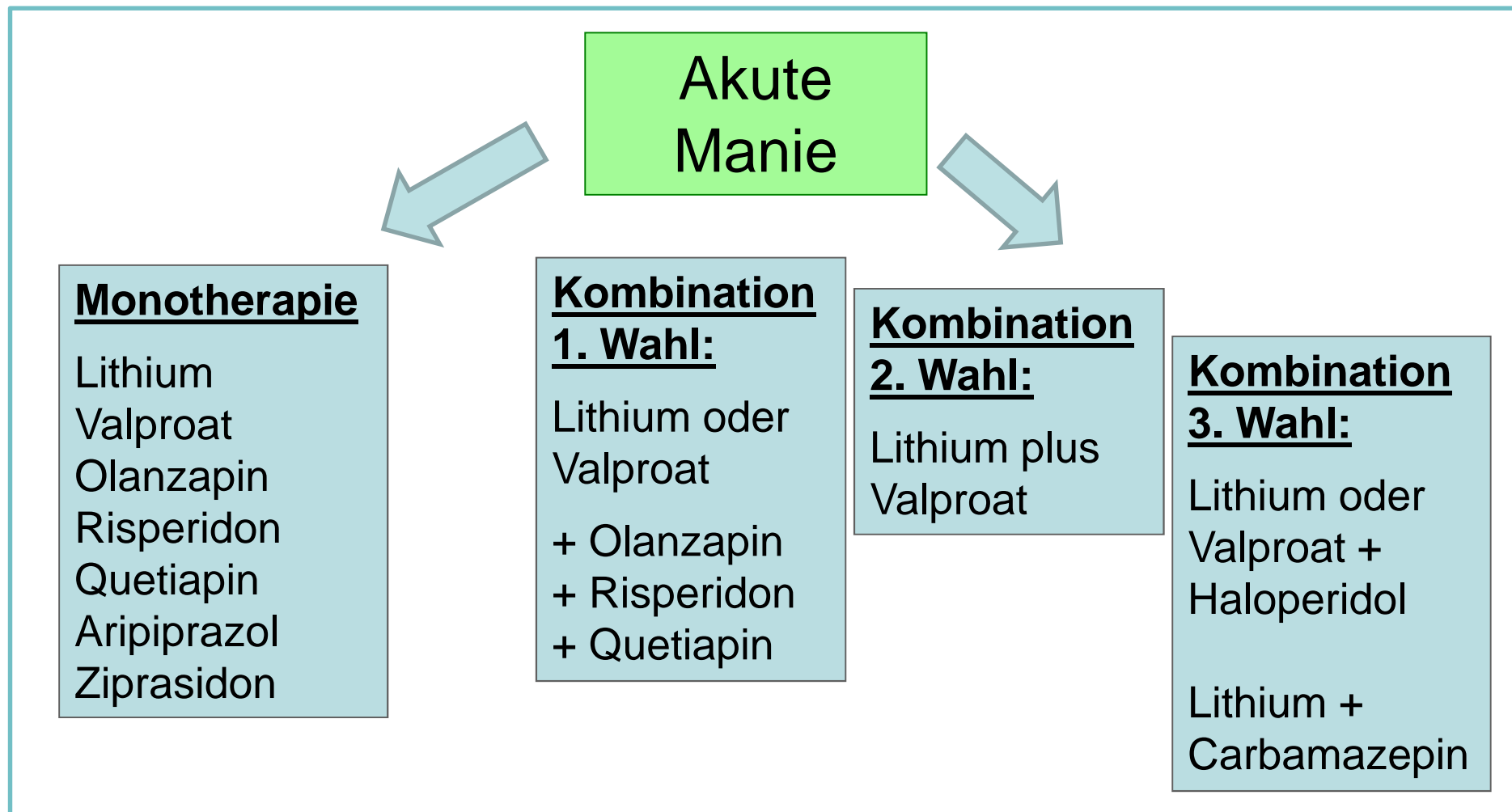
Scherk et al. Arch Gen Psych 2007

Kombinationen in der Therapie der akuten Manie?

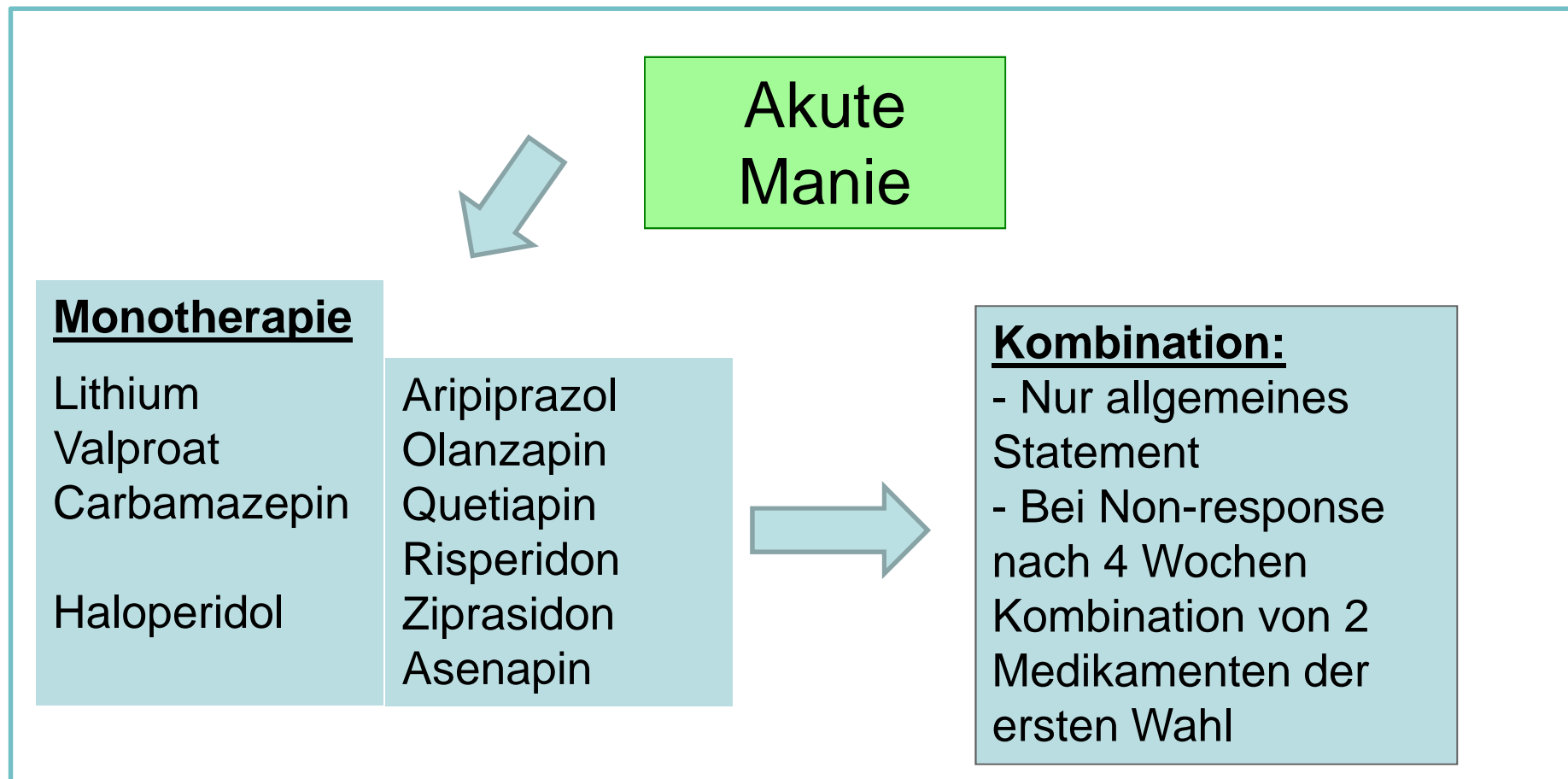
Based on a review of controlled trials, Zarate and Quiroz (196) concluded that for acute mania, the most useful combination treatment involves an antipsychotic plus a mood-stabilizer. Similarly, in a

- Kombination: „Mood-Stabilizer“
plus
Atypikum
- Zusätzlicher Effekt: +10-20%
Responder

Kombinationstherapie der Manie nach update CANMAT Leitlinien 2009



Kombinationstherapie der Manie nach update WFSBP Leitlinien 2009



Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry [WFSBP] guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. World J Biol Psychiatry 2009; 10[2]:85-116.

Übersicht über Kombinationstherapiestudien (Akuttherapie) mit atypischen Antipsychotika und Mood-Stabilizer vs. Monotherapien

	Mood-Stabiliser	Dauer	Design
Aripiprazol ¹	Lithium oder Valproat	6 Wochen	Patienten, die in einer 2 wöchigen Vorbehandlungsphase mit Lithium oder Valproat nicht oder nur unzureichend auf eine Monotherapie mit Lithium oder Valproat reagiert haben (YMRS \geq 16 und weniger als 25% Reduktion gegenüber dem Anfangswert)
Olanzapin ²	Lithium oder Valproat	6 Wochen	Olanzapin-Gruppe oder in den Placebo-Arm, wenn nach einer 2 wöchigen Vorbehandlung mit Lithium oder Valproat als Monotherapie kein ausreichendes Ansprechen (YMRS > 16) erreicht werden konnte
Olanzapin ³	Valproat	6 Wochen	14-tägige Vorbehandlung mit Valproat als Monotherapie und unzureichendem Ansprechen (YMRS > 16). Die Patienten erhielten dann adjunctiv entweder Placebo oder Olanzapin.
Risperidon ⁴	Lithium, Valproat oder Carbamazepin	3 Wochen	Bipolar-I-Störung, YMRS Wert \geq 20, unvorbehandelt oder mit Lithium, Valproat oder Carbamazepin vorbehandelt. Bei unzureichendem Ansprechen im Verhältnis 1:1 entweder einer adjunctiven Risperidon-Behandlung oder der Placebo-Gruppe zugeordnet.
Risperidon ⁵ (vs Haloperidol)	Lithium, Valproat	3 Wochen	Adjunktive Behandlung von Risperidon, Haloperidol oder Placebo zu einer Basistherapie mit Lithium oder Valproat über drei Wochen
Quetiapin ⁶	Lithium oder Valproat	3 Wochen	Mußten innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme über mindestens 7 Tage mit Lithium oder Valproat vorbehandelt sein. Dann Quetiapin (bis 800mg) oder Placebo add-on.
Quetiapin ⁷	Lithium oder Valproat	3 Wochen	Mußten innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme über mindestens 7 Tage mit Lithium oder Valproat vorbehandelt sein. Dann Quetiapin (bis 800mg) oder Placebo add-on.

1. Vieta E et al. *Am J Psychiatry* 2008;165:1316–25; 2. Tohen M et al. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:62–9; 3. Houston JP et al. *J.Clin.Psychiatry* 2009; 70:1540-1547 4. Yatham L et al. *Br J Psychiatry* 2003;182:141–7; 5. Sachs GS et al. *Am.J.Psychiatry* 2002; 159:1146-1154; 6. Yatham L et al. *Int Clin Psychopharm* 2007;22:212–20; 7. Sachs G et al. *Bipolar Disorders* 2004;6:213–23

Übersicht über Kombinationstherapiestudien (Akuttherapie) mit atypischen Antipsychotika und Mood-Stabilizer vs. Monotherapien

Antipsychotikum	Mood-Stabiliser	Adjunktive oder Kombinations-therapie	Studiendauer und primärer Endpunkt	Outcome: Kombination vs Monotherapie
Aripiprazol ¹	Lithium oder Valproat	Adjunktiv	6 Wochen	Kombination signifikant besser beim primären Endpunkt
Olanzapin ²	Lithium oder Valproat	Adjunktiv	6 Wochen	Kombination signifikant besser beim primären Endpunkt
Olanzapin ³	Valproat	Adjunktiv	6 Wochen	Kombination signifikant besser beim primären Endpunkt
Risperidon ⁴	Lithium, Valproat oder Carbamazepin	Adjunktiv/ Kombination	3 Wochen	Kombination <u>nur ohne Carbamazepinpatienten</u> signifikant besser beim primären Endpunkt
Risperidon ⁵ (oder Haloperidol)	Lithium, Valproat	Adjunktiv	3 Wochen	Kombination signifikant besser beim primären Endpunkt
Quetiapin ⁶	Lithium oder Valproat	Adjunktiv/ Kombination	6 Wochen (primärer Endpunkt nach 3 Wochen)	Keine signifikanten Unterschiede bezüglich des primären Endpunktes
Quetiapin ⁷	Lithium oder Valproat	Adjunktiv/ Kombination	3 Wochen	Kombination signifikant besser beim primären Endpunkt

1. Vieta E et al. *Am J Psychiatry* 2008;165:1316–25; 2. Tohen M et al. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:62–9; 3. Houston JP et al. *J.Clin.Psychiatry* 2009; 70:1540-1547 4. Yatham L et al. *Br J Psychiatry* 2003;182:141–7; 5. Sachs GS et al. *Am.J.Psychiatry* 2002; 159:1146-1154; 6. Yatham L et al. *Int Clin Psychopharm* 2007;22:212–20; 7. Sachs G et al. *Bipolar Disorders* 2004;6:213–23

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

- Positive Daten v.a. für die Kombination **Aripiprazol, Olanzapin oder Risperidon** plus **Lithium oder Valproat**
- Quetiapin plus Lithium oder Valproat war in einer Studie der Monotherapie überlegen, in einer weiteren Studie aber ohne wesentliche Vorteile zur Monotherapie. Die gepoolten Daten weisen insgesamt allerdings ebenfalls auf eine Überlegenheit der Kombinationstherapie hin.
- Für Paliperidon ergab sich aus einer Studie kein zusätzlicher Effekt für die Kombinationstherapie der Manie im Vergleich zur Monotherapie mit Valproat oder Lithium

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

- Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie sollte eine Kombinationsbehandlung erwogen werden.
- Belastbare Schlussfolgerungen können aufgrund der aufgeführten Studien nur für Patienten gezogen werden, die auf eine Vorbehandlung mit einem Stimmungsstabilisierer (Lithium oder Valproat) gar nicht oder nur unzureichend angesprochen haben.
- Die vorliegenden Daten liefern nur wenige Informationen darüber, ob eine *primäre* Kombinationstherapie mit Lithium oder Valproat und einem Atypikum einer Monotherapie mit einer dieser Substanzen überlegen ist.

S3- Leitlinie: Übersicht Kombinationstherapie der Manie

Stimmungsstabilisierer und atypisches Neuroleptikum					
Aripiprazol	Ja	1x 1-	gering	0	Vieta et al. 2008
Olanzapin	Ja	3x 1-	moderat	B	Tohen et al. 2008a, Tohen et al. 2002b, Baker et al. 2004, Namjoshi et al. 2004, Maina et al. 2007
Quetiapin	Ja	2x 1-	gering	0	Sachs et al. 2004, Yatham et al. 2007
Therapie	Plac*	SIGN	GRADE	Empf-grad	Referenzen
Risperidon	Ja	4x 1-	moderat	B	Barekatin et al. 2005, Bahk et al. 2005, Sachs et al. 2002, Yatham et al. 2003
Amisulprid	Nein	1x 1-	Gering	State-ment	Thomas and Vieta 2008
Zwei Stimmungsstabilisierer					
Lithium anderer Stimmungsstab.	nein	4x 1-	gering	State-ment	Barekatin et al. 2005, Small et al. 1995, Maina et al. 2007, Juruena et al. 2009
Stimmungsstabilisierer mit weiteren Psychopharmaka					
Lithium Allopurinol	Ja	2x 1-	gering	0	Akhondzadeh et al. 2006, Machado-Vieira et al. 2008
Valproat Levetiracetam	nein	1x 1-	gering	0	Krüger et al. 2008
Lithium/ Valproat Topiramate	ja	1x 1++	moderat	B	Chengappa et al. 2006
Lithium/ Valproat Gabapentin	ja	1x 1-	gering	0	Pande et al. 2000,
Carbamazepin Free and Easy Wanderer Plus	Ja	1x 1+	-	-	Zhang et al. 2007
Zusatzbehandlung					
Benzodiazepine	Ja	1x 1+ 2x 2-	-	0	Meehan et al. 2001, Bradwejn et al. 1990, Clark et al. 1997

Kombinationstherapien bei der Manie: Stimmungsstabilisierer und atypisches Neuroleptikum

Substanz	Mood-Stabilizer	Studien	Empfehlungsgrad	Anmerkungen
Risperidon	Li, VPA	3 RCT`s 1 random. offen	B (sollte)	- EPS
Olanzapin	Li, VPA	3 RCT`s 1 random. offen	B (sollte)	- Gewichtszunahme
Quetiapin	Li, VPA	2 RCT`s	0 (kann)	- Sedierung, EPS, metabolische Veränderungen
Aripiprazol	Li, VPA	1 RCT	0 (kann)	- Akathisie

Kombinationstherapien bei der Manie: Stimmungsstabilisierer plus....

Substanz	Mood-Stabilizer	Studien	Empfehlungsgrad	Anmerkungen
Stimmungsstabilisier	Li, VPA, Carb, Oxcarb.	3 RCT`s 1 random. offen	Keine Empfehlung möglich	- unklare, widersprüchliche Datenlage
Allopurinol	Li, Haldol	2 RCT`s	0 (kann)	- Off-Label
Levetiracetam	VPA	1 offen	0 (kann nicht empfohlen werden)	- Keine Wirksamkeit
Topiramamat	Li, VPA	1 RCT	B (sollte nicht eingesetzt werden)	- Keine Wirksamkeit
Gabapentin	Li, VPA	1 RCT	0 (kann nicht empfohlen werden)	- Keine Wirksamkeit
Benzos	Li, VPA, andere		0 (können)	- V.a. gegen Agitiertheit - Nur kurzfristig

Allopurinol

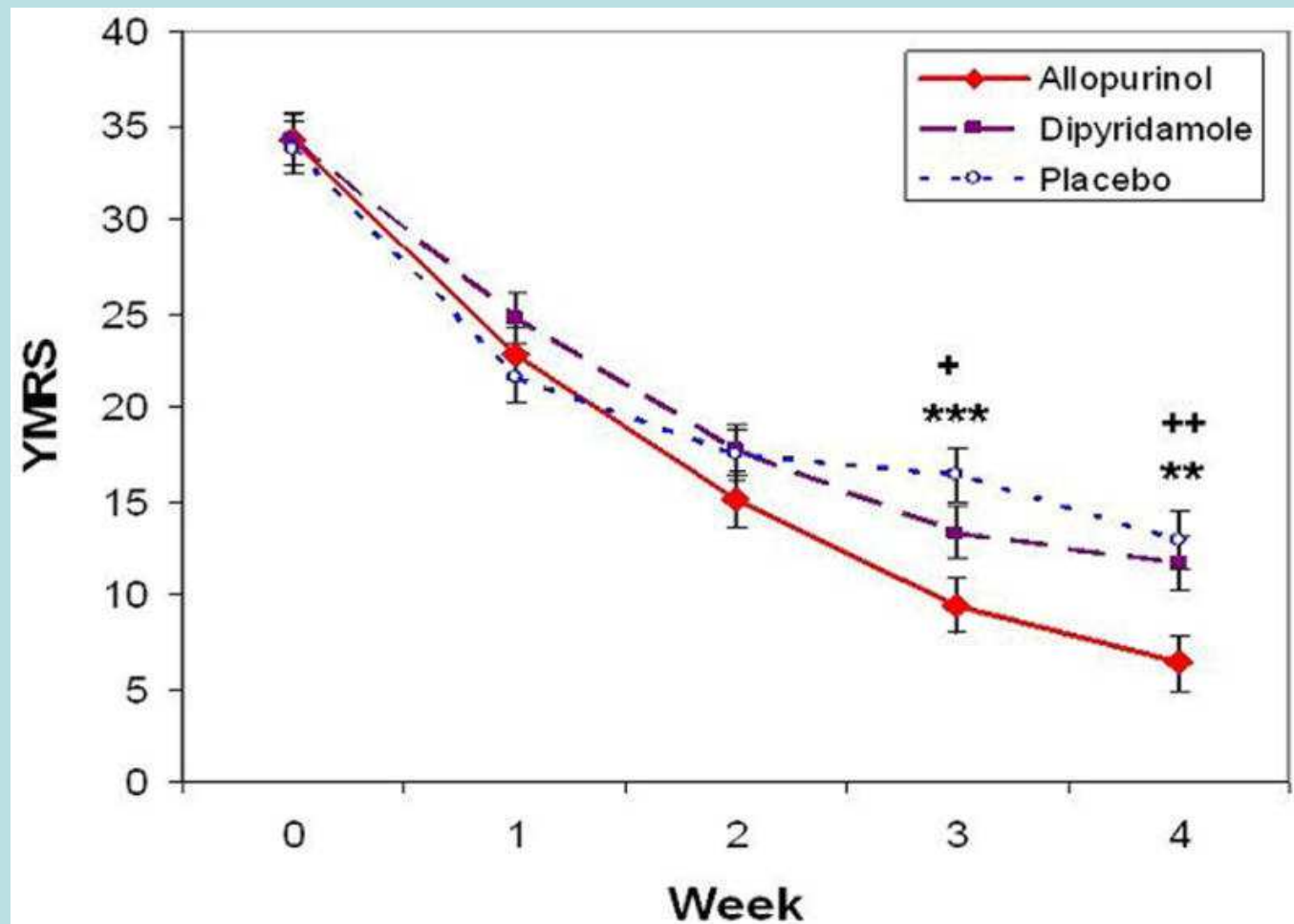
- unterbindet den Abbau von Purinen zu Harnsäure durch Hemmung des Enzyms Xanthinoxidase
- Adenosin-Agonist
- Adenosine: Neuromodulator der über spezifische Adenosin-1 and -2A Rezeptoren wirkt
- Caffeine wirkt stimulierend, in dem es die Rezeptoren blockiert
- Im Tiermodell haben Adenosin-Agonisten sedative, anti-convulsive, antiaggressive und antipsychotische Effekte
- Dipyridamol erhöht über eine Blockade der Aufnahme in die Zelle die extrazelluläre Adenosinkonzentration

Kombinationstherapie der Manie: Allopurinol plus Lithium

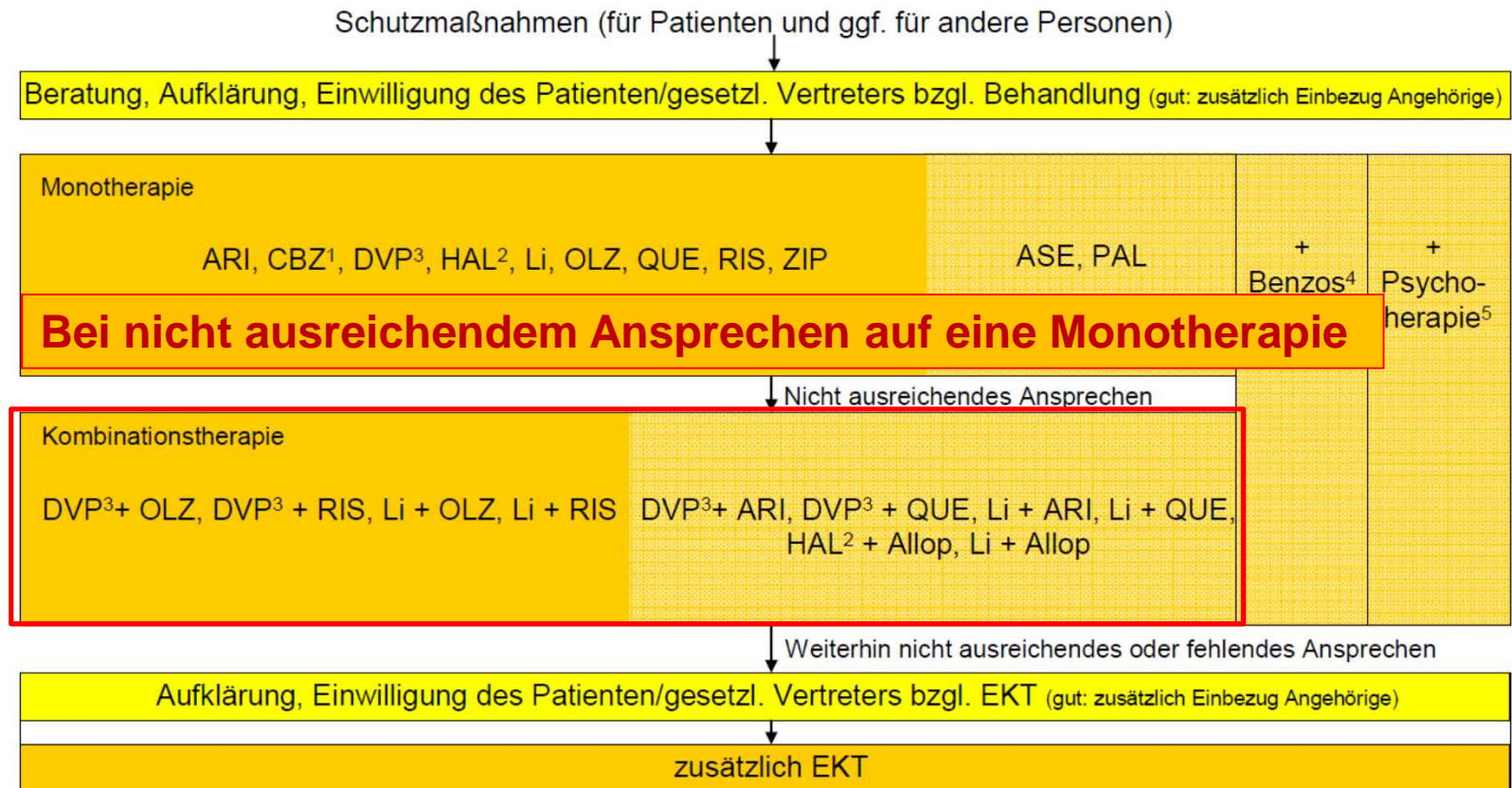
- 4-Wochen, randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie
- Allopurinol vs. Dipyridamole vs. Placebo als add-on zu Lithium in der akuten Manie
- 180 Patienten
- Allopurinol (600 mg/day)

A double-blind, Randomized, Placebo-Controlled 4-Week Study on the Efficacy and Safety of the Purinernergic Agents Allopurinol and Dipyridamole Adjunctive to Lithium in Acute Bipolar Mania

- Manie



Algorithmus: Phasenspezifische Therapie der Manie - Kombination



¹Beachte hohes Interaktionsrisiko, ²im Rahmen einer Notfallsituation oder zur Kurzzeittherapie, ³Vorsicht: gilt nicht für Frauen im gebärfähigen Alter, ⁴zeitlich eng begrenzt, ⁵Kontakt halten, bei leichteren Phasen verhaltensnahe Maßnahmen
 Allop: Allopurinol, ASE: Asenapin, ARI: Aripiprazol, Benzos: Benzodiazepin, CBZ: Carbamazepin, EKT: Elektrokonvulsionstherapie, HAL: Haloperidol, Li: Lithium, OLZ: Olanzapin, PAL: Paliperidon, QUE: Quetiapin, RIS: Risperidon, DVP: Valproat, ZIP: Ziprasidon

B
 0
 KKP
 Empfehlungsgrade: B, 0, KKP (Klinischer Konsenspunkt)

Algorithmus: Phasenspezifische Therapie der Manie – Kombination geschlechtsspezifisch

Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Monotherapie

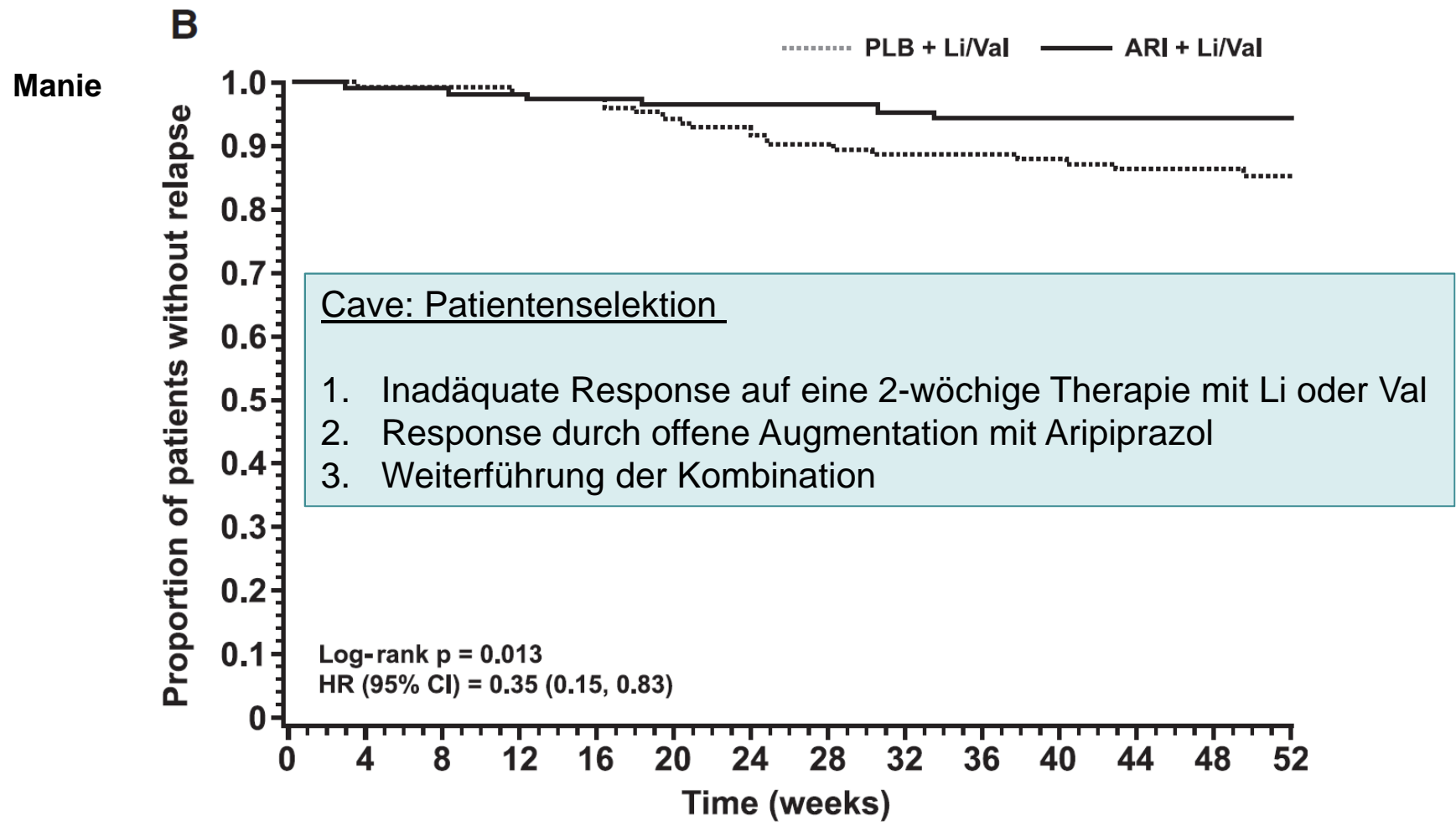
Männer: 1. Valproat plus Olanzapin oder Risperidon
Li plus Risperidon
2. Valproat oder Lithium plus Aripiprazol oder Quetiapin
3. Lithium oder Haloperidol plus Allopurinol

Jüngere Frauen: 1. Li plus Risperidon
2. Lithium plus Aripiprazol oder Quetiapin
3. Lithium oder Haloperidol plus Allopurinol

Kombinationstherapie Manie

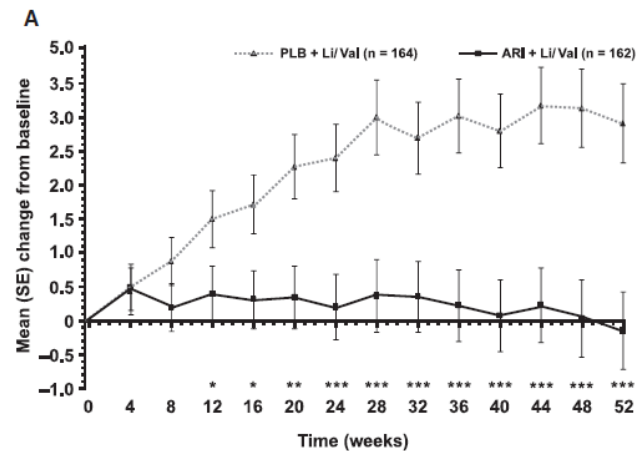
- Postakutbehandlung und Manieprophylaxe?

Aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy



Aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy

**Manie:
Änderung
der YMRS**



Depression:

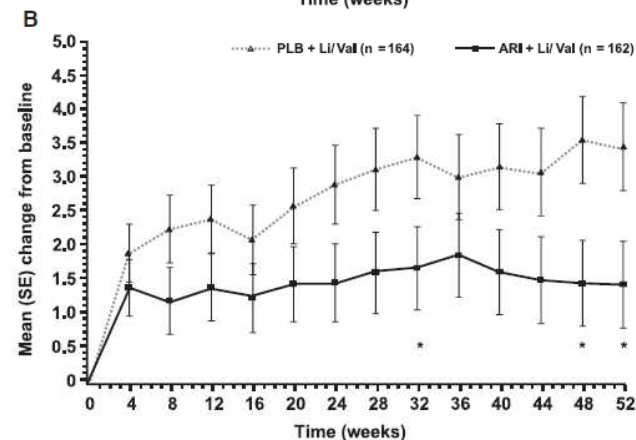


Fig. 3. (A) Mean change from baseline to endpoint in Young Mania Rating Scale total score. Mean [standard error (SE)] baseline scores: PLB + Li/Val = 4.03 (0.29), ARI + Li/Val = 4.06 (0.28); n = 160 for PLB + Li/Val at Week 4. *p ≤ 0.05 versus PLB; **p ≤ 0.01 versus PLB; ***p ≤ 0.001 versus PLB. (B) Mean change from baseline to endpoint in Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale total score. Mean (SE) baseline scores: PLB + Li/Val = 4.41 (0.28), ARI + Li/Val = 4.62 (0.28); n = 160 for PLB + Li/Val at Week 4. *p ≤ 0.05 versus PLB. PLB = placebo; Li = lithium; Val = valproate; ARI = aripiprazole.

Phasenprophylaxe: Stimmungsstabilisierer

Substanz	Studien	Empfehlungsgrad	Anmerkungen
Carbamazepin	3 RCT`s	0 (kann)	<ul style="list-style-type: none"> - Zugelassen nur nach Li-Nonresponse - Cave: Sedierung, Interaktionen
Lamotrigin	4 RCT`s	B (sollte) KKP (kann)	<ul style="list-style-type: none"> - Zur Depressionsprophylaxe, wenn es akut antidepressiv gewirkt hat - zur Depressionsprophylaxe
Lithium	8 RCT`s	A (soll)	<ul style="list-style-type: none"> - NW, enger Dosisbereich, Intoxikationsgefahr - Soll bei hohem Suizidrisiko primär eingesetzt werden (A)
Valproat	2 RCT`s	0 (kann)	<ul style="list-style-type: none"> - Geringe Datenlage - wegen der Teratogenität und des Risikos polyzystischer Ovarien nicht für Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen

Phasenprophylaxe: Atypische Neuroleptika

Substanz	Studienlage	Empfehlungsgrad	Anmerkungen
Aripiprazol	1 RCT	0 (kann)	- wenn auf eine antimanische Akutbehandlung angesprochen und Verträglichkeit ausreichend
Asenapin	1 Studie	Kein Statement möglich	- Unzureichende Datenlage
Olanzapin	2 RCT's	0 (kann)	- wenn auf eine antimanische Akutbehandlung angesprochen und Verträglichkeit ausreichend
Quetiapin	1 RCT	0 (derzeit nicht empfohlen)	- Studienlage unzureichend
Risperidon	1 RCT	0 (kann)	- wenn auf eine antimanische Akutbehandlung angesprochen und Verträglichkeit ausreichend und Manien überwiegen

Kombinationstherapien zur Phasenprophylaxe

Substanz	Mood-Stabilizer	Empfehlungsgrad	Anmerkungen
Li	VPA	0 (kann)	
Ris-Depot	Li, VPA	0 (kann)	- bei Rapid-Cycling
Ziprasidon	Li, VPA	0 (kann)	- die in einer manischen oder gemischten Phase auf Ziprasidon reagiert haben
Quetiapin	Li, VPA	0 (kann)	- welche vorher in der Akutbehandlung auf eine dieser Kombinationen reagiert haben
Gabapentin	Li, VPA		- Keine Wirksamkeit
Benzos	Li, VPA, andere	0 (können)	- V.a. gegen Agitiertheit - Nur kurzfristig

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

- Die Langzeittherapie zur Manieprophylaxe ist dann in Form einer Kombinationsbehandlung mit Aripiprazol, Quetiapin oder Ziprasidon zu empfehlen, wenn sich die Patienten in der akuten Behandlung im Rahmen einer Kombinationstherapie mit diesen Substanzen stabilisiert haben.



Etwas mehr
Durchblick?

Danke für die
Aufmerksamkeit!