Behandlungsempfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Bipolare Störungen (SGBS)

Bipolare Störungen: Update 2015*

Gregor Hasler, Martin Preisig, Thomas Müller, Wolfram Kawohl, Erich Seifritz, Edith Holsboer-Trachsler, Jean-Michel Aubry, Waldemar Greil

*** Es handelt sich um eine Aktualisierung der Behandlungsempfehlungen von 2011 [1, 2]**

In Zusammenarbeit mit: Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie: Daniel Bielinski, Hélène Beutler, Anouk Gehret Germann und Pierre Vallon; Schweizerische Gesellschaft für Biologische Psychiatrie: Martin Hatzinger.

Quintessenz

- Bipolare Störungen – früher auch manisch-depressive Erkrankung genannt – sind schwere, rezidivierende psychiatrische Erkrankungen, die unbehandelt meist zu gravierenden sozialen Nachteilen, Invalidität und neurotrophen Hirnveränderungen führen können.
- Ziele der Behandlung sind die Remission der Symptomatik in den akuten Krankheitsepisoden, die Vorbeugung von Rezidiven und die Neuroprotektion.
- Um ein optimales Behandlungsresultat zu erzielen, sind trotz der sehr gut belegten Wirksamkeit der pharmakologischen Therapien zusätzlich psychosoziale Behandlungsansätze inklusive Einzel- und Gruppen-Psychoedukation sowie der Einbezug Angehöriger und gegebenenfalls «Supported Employment» wichtig.
- Bei den begleitenden psychotherapeutischen Massnahmen besteht die beste Wirksamkeitsevidenz für die Kognitive Verhaltenstherapie sowie die Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie.
- Für die Behandlung der akuten Manie werden in den Behandlungsempfehlungen als Mittel der Wahl Monotherapien mit Lithium, Valproat oder mit verschiedenen atypischen Antipsychotika empfohlen. Wegen der besonders ausgeprägten Wirksamkeit werden auch die Kombinationen einer stimmungsstabilisierenden Substanz (Lithium, Valproat) mit einem atypischen Antipsychotikum als Mittel der Wahl vorgeschlagen.
- Bei der Bipolaren Depression besteht die beste Evidenz für Quetiapin als Monotherapie. Eine Kombination einer stimmungsstabilisierenden bzw. antimanischen Substanz (z.B. Lithium oder atypische Antipsychotika) mit Lamotrigin oder einem Antidepressivum, vor allem SSRI oder Bupropion, wird ebenfalls empfohlen.
- Folgende Substanzen werden zur Rezidivprophylaxe als Mittel der Wahl vorgeschlagen: Lithium, Quetiapin, Lamotrigin (letztere Substanz vorwiegend zur Vorbeugung depressiver Episoden), Aripiprazol (zur Vorbeugung manischer Episoden), Olanzapin, Valproat, ferner die Kombination von Lithium und Valproat sowie die Kombinationen von Lithium oder Valproat mit Quetiapin. Aripiprazol und Risperidon sind in Kombination mit einer stimmungsstabilisierenden Substanz empfohlen.
- Zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen sind für eine sichere medikamentöse Akut- und Langzeitbehandlung eine sorgfältige Prüfung von Risikofaktoren vor Therapiebeginn sowie regelmässige Laborkontrollen während der Behandlung wichtig. Valproat sollte wegen der potentiellen Teratogenität bei Frauen im gebärfähigen Alter vermieden werden.

Die Artikel in der Rubrik «Richtlinien» geben nicht unbedingt die Ansicht der SMF-Redaktion wieder. Die Inhalte unterstehen der redaktionellen Verantwortung der unterzeichnenden Fachgesellschaft bzw. Arbeitsgruppe.

Abstract

This article summarizes the treatment recommendations for Bipolar disorders developed by the Swiss Society of Bipolar Disorders. It is an update of our recommendation published in 2011. They are based on evidence from randomizedcontrolled studies, international treatment guidelines and observational studies. Although the most solid evidence exists for pharmacotherapy, a bio-psycho-social treatment approach including psycho-education and psychotherapy is required to achieve optimal treatment outcomes for patients with Bipolar Disorder. Group psychoeducation, internet psychoeducation and supported employment have been included as evidence-based psychosocial interventions. The recommendations are largely unchanged. For acute mania, lithium, valproate, several atypical antipsychotics and their combinations remain the first-line treatment options; asenapine and paliperidone have been added to the list of recommended atypical antipsychotics. Quetiapine and lithium and newly lamotrigine are recommended for Bipolar Depression as well as combinations of mood stabilizing drugs with SSRI or bupropion. In 2013, lurasidone was approved for Bipolar depression in the USA. First-line options for maintenance treatment of Bipolar Disorder are lithium, quetiapine, lamotrigine (the latter predominately for prevention of depression), valproate, olanzapine, aripiprazole (the latter for prevention of mania only) and lithium or valproate combined with quetiapine. Aripirazole, risperidone und lamotrigine have been added as add-on options in the maintenance treatment. The guidelines include recommendations regarding safety monitoring of pharmacological treatment.

Allgemeines

Die *Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie* (SGPP) hat der *Schweizerischen Gesellschaft für Bipolare Störungen* (SGBS) den Auftrag gegeben, Behandlungsempfehlungen für Bipolare Störungen zu erarbeiten. Seit der ersten Publikation im Jahr 2011 [1] haben sich die diagnostischen Kriterien für die Bipola-

ren Störungen im *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) verändert, und neue, relevante Studien und Metaanalysen sowie Revisionen von zwei wichtigen Behandlungsempfehlungen für Bipolare Störungen wurden publiziert: Die S3-Leitlinie der *Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen* (DGBS) [3, 4] und die Updates des *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) und der *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) [5]. Aus diesen Gründen hat die SGPP der SGBS den Auftrag erteilt, eine revidierte Version der Schweizer Behandlungsrichtlinien zu veröffentlichen.

Um den Umfang der Empfehlungen zu begrenzen, enthalten sie nur die erste Therapiewahl und keine Vorschläge bei Misserfolg der *first-line*-Behandlungen. Bei Angabe von empfohlenen Substanzen spiegelt die Reihenfolge die Empfehlungen der Autoren wider. Auf spezielle Situationen hinsichtlich einer bestimmten Therapieform wird in Fussnoten hingewiesen.

Die Empfehlungen basieren auf wissenschaftlichen Studien und internationalen Leitlinien und stimmen nicht zwingend mit den Indikationsempfehlungen im Schweizerischen Arzneimittelkompendium überein. Bei jeder Verordnung muss der Patient über *off-label use*, das heisst über allfällige Indikationsabweichungen gemäss Kompendium, aufgeklärt werden.

Die Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz von medikamentösen Behandlungsoptionen erfolgte nach folgenden Kriterien:

- Level 1: Metaanalyse oder zwei randomisierte kontrollierte Doppelblindstudien mit Plazebo.
- Level 2: mindestens eine randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie mit Plazebo oder aktivem Komparator.
- Level 3: prospektive, nicht kontrollierte Studie mit mindestens zehn Versuchspersonen.

Der Evidenzlevel steht hinter der jeweiligen Empfehlung in runden Klammern, z.B. (2).

Die Behandlungsempfehlungen sind bewusst nicht identisch mit der wissenschaftlichen Evidenz, da diese keine absolute objektive Grösse darstellt. Dies sei durch folgende Beispiele illustriert:

- Pharmakotherapie wird mehr erforscht als Psychotherapie.
- Patentierte Substanzen werden mehr beforscht als Substanzen mit abgelaufenen Patenten.
- Es gibt kaum Studien zur Langzeitprophylaxe mit ausreichender Beobachtungszeit.
- *Enriched design* (Untersuchung nur von Patienten, die vor der Untersuchungsperiode bereits auf die Prüfsubstanz angesprochen haben) verfälscht den Vergleich unter Medikamenten zugunsten der Prüfsubstanz.
- Es gibt keine standardisierte Methode zur Gewichtung der unerwünschten Wirkungen. Trotzdem sollte sich die Wahl der Therapie nicht allein an der Wirkevidenz orientieren, sondern Resultat einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung sein.
- Für spezielle Patientengruppen (z.B. Schwangere) oder Patienten mit speziellen komorbiden somatischen Erkrankungen kann die Empfehlung von der allgemeinen Evidenz abweichen.

Überblick über die Behandlung von Bipolaren Störungen

Die Behandlung von Bipolaren Störungen beinhaltet verschiedene Elemente (*Assessment, Care, Treatment*; ACT), die aufeinander abgestimmt werden [6].

Initial wird ein *Assessment (Untersuchung)* durchgeführt, das die Gefährdungseinschätzung, die psychiatrische inklusive somatischer Untersuchung und die Indikation zu Sofortmassnahmen beinhaltet.

Im Kontext der evidenzbasierten Psychiatrie spielen bei der psychiatrischen Untersuchung die Kriterien des DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) eine besondere Rolle, da fast alle Behandlungsstudien die Diagnosen gemäss DSM stellen. Das DSM-5 [7], soeben publiziert, beinhaltet folgende Änderungen der diagnostischen Kriterien:

- Bipolare Störungen gehören nicht mehr zur Kategorie *Mood Disorders*, sondern bilden die eigene Kategorie *Bipolar and Related Disorders* (Bipolare und verwandte Störungen).
- Bei der Definition der manischen Episode wurde das A-Kriterium «abnorm und anhaltend gesteigerte zielgerichtete Aktivität oder Energie» hinzugefügt, das zusätzlich zur erhöhten Stimmung oder erhöhten Reizbarkeit erfüllt werden muss.
- Die gemischten Episoden wurden zugunsten der Zusatzcodierung «Mit gemischten Merkmalen» aufgegeben, die auf depressive, hypomane und manische Episoden angewendet werden kann. Für die Diagnose eines solchen «gemischten» Zustandes braucht es drei Symptome des anderen Pols.
- Manische oder hypomane Episoden, die unter antidepressiver Therapie auftreten, gelten neu als ausreichend für die Diagnose einer Manie/Hypomanie bei Bipolarer Störung.
- Mit der Zusatzcodierung «Mit Angst» können Angstsymptome, die bei der Bipolaren Störung oft auftreten, diagnostiziert werden.
- Ein neues Kapitel «Andere näher bezeichnete Bipolare und verwandte Störungen» wurde ergänzt.

Da keine genügende Behandlungsevidenz für diese Störungen besteht, werden sie in dieser Empfehlung nicht besprochen.

Die Einführung der Zusatzcodierung «Mit gemischten Merkmalen» ist besonders wichtig, weil Episoden mit «gemischten» Symptomen besonders therapieresistent und mit einem erhöhten Suizidrisiko assoziiert sind sowie auf bestimmte Antipsychotika besonders gut ansprechen (siehe unten). Die Zusatzcodierung «Mit Angst» trägt dem Umstand Rechnung, dass Bipolare Patienten mit ausgeprägten Angstsymptomen eher einen chronischen Verlauf, ein erhöhtes Risiko für Alkohol- und Drogenabhängigkeit und ein erhöhtes Suizidrisiko haben.

Unter *Care (Betreuung)* versteht man den Aufbau einer partnerschaftlichen therapeutischen Allianz, den Einbezug von Familienangehörigen, die Psychoedukation und die Erkennung von Frühwarnzeichen.

Beim *Treatment (Behandlung)* der Bipolaren Störung setzt man voraus, dass die Behandlung die Symptome unterdrückt, das Wiederauftreten von Symptomen verhindert und neuroprotektiv wirkt. Man unterscheidet bei der Behandlung rezidivierender affektiver Störungen zwischen *Akuttherapie, Fortsetzungstherapie und Rezidivprophylaxe* (Abb. 1).

Wenn nach erfolgreicher Therapie der akuten Symptomatik (Akuttherapie) die Behandlung beendet wird, bevor es – dem natürlichen Krankheitsverlauf entsprechend – zum vollständigen Abklingen der Krankheitsphase gekommen wäre, muss mit dem Wiederauftreten der Symptomatik gerechnet werden (Rückfall; engl. *relapse*). Die medikamentöse Behandlung sollte solange fortgesetzt werden, bis (hypothetisch) die Krankheitsphase auch unbehandelt abgeklungen wäre. In unseren letzten Empfehlungen haben wir diese Therapiephase mit dem im deutschen Sprachraum üblichen Begriff «Erhaltungstherapie» bezeichnet. Neu nennen wir sie inhaltlich und sprachlich korrekt «Fortsetzungstherapie», abgeleitet vom englischen Begriff *continuation treatment*. Die Dauer der Fortsetzungstherapie lässt sich nicht verlässlich bestimmen und muss nach allgemeinen Erfahrungswerten abgeschätzt werden. In der Regel wird empfohlen, an eine erfolgreiche Akuttherapie eine Fortsetzungstherapie über etwa sechs Monate anzuschliessen [8]. Während die Fortsetzungstherapie dazu dient, einen Rückfall in die gegenwärtige Krankheitsphase zu verhindern, soll die Rezidivprophylaxe (engl. *maintenance treatment*) das Auftreten zukünftiger Phasen (Rezidive; engl. *recurrences*) verhüten.

In den Behandlungsleitlinien des CANMAT und der ISBD wird eine solche Unterteilung in Fortsetzungstherapie und Rezidivprophylaxe nicht vorgenommen, da diese Trennung nur theoretisch bestehe und der Übergang in der Praxis fliessend verlaufe [9, 10]. Eine solche Unterscheidung kann aber bei der Aufklärung der Patienten, warum eine Weiterbehandlung auch nach Abklingen der Beschwerden kurzfristig und längerfristig notwendig ist, hilfreich sein.

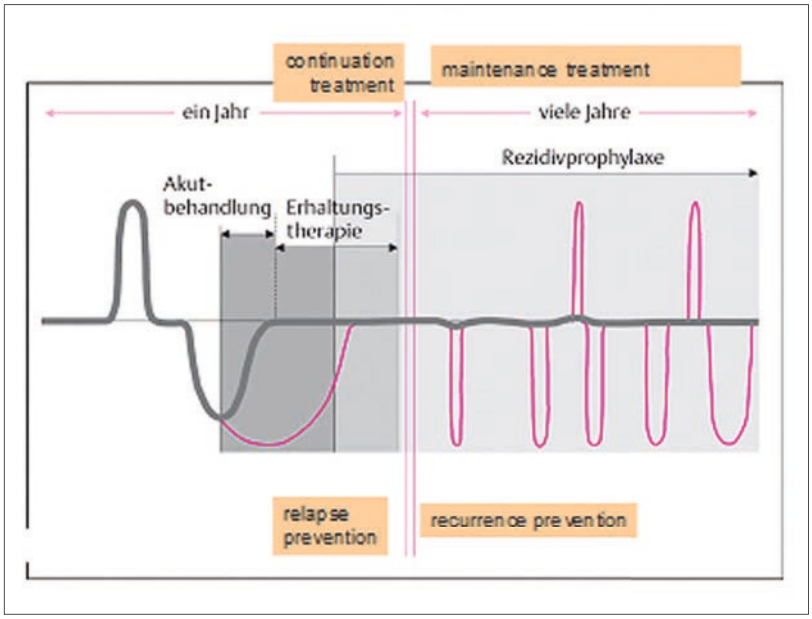

Abbildung 1: Phasen der Behandlung Bipolarer Störungen.
Für den Begriff «Erhaltungstherapie» wird neu «Fortsetzungstherapie» entsprechend der englischen Bezeichnung «continuation treatment» vorgeschlagen.
Modifiziert nach: Greil & Giersch, Stimmungsstabilisierende Therapien, Thieme 2006.

In zwei Richtungen therapieren

– Eine Eigenheit der Behandlung Bipolarer Störungen ist, dass die Krankheit, wie der Name angibt, zwei Pole hat. Die Pole sind in vieler Hinsicht einander entgegengesetzt und bedürfen jeweils eigener Behandlungsstrategien. Bei der Manie steht die medikamentöse Therapie im Vordergrund. Bei der Bipolaren Depression sollten psychotherapeutische und medikamentöse Interventionen von Beginn an eingesetzt werden. Psychotherapeutisch haben sich kognitiv-verhaltenstherapeutische und interpersonelle Strategien, das heisst der Aufbau positiver Aktivitäten, die Veränderungen der Kognitionen und des zwischenmenschlichen Verhaltens sowie der Einbezug von Angehörigen als besonders wirksam erwiesen. Zur Behandlung von gemischten Episoden gibt es noch wenig verlässliche Daten. Die Einführung der Zusatzcodierung «Mit gemischten Merkmalen» im DSM-5 soll die Forschung in diesem Bereich fördern.

In der Verhütung zukünftiger manischer und depressiver Krankheitsepisoden kommen als psychotherapeutischen Interventionen auch der Sozialen Rhythmustherapie und der systemischen Therapie eine wichtige Rolle zu, das heisst der Rhythmisierung des zirkadianen Verhaltens, dem Erkennen von und Reagieren auf Frühwarnzeichen, die individuell sehr unterschiedlich sein können (typisch bei Manie: Abnahme des Schlafbedürfnisses, Zunahme der Aktivitäten), und dem Umgang mit Belastungen, die sich durch die Erkrankung für die Angehörigen ergeben. Die Medikamentenadhärenz ist von zentraler Bedeutung.

Für die Behandlung der Bipolaren Störungen ist eine Langzeitperspektive entscheidend, da es sich um eine chronische, potentiell lebenslange Erkrankung handelt. Zwillingsstudien legen nahe, dass die Störung zu einem erheblichen Anteil genetisch verursacht ist. Bei der Auslösung und beim Verlauf der Störungen spielen aber soziale und psychologische Faktoren im Sinne von Gen-Umwelt-Interaktionen und Epigenetik eine wichtige Rolle [11]. Aus diesen Gründen empfiehlt sich ein bio-psycho-sozialer Behandlungsansatz im Sinne eines integrierten «Collaborative Care»-Modells [10]. Dieses Modell sollte die Zusammenarbeit verschiedener Experten und unterschiedliche Behandlungsprogramme einschliessen (z.B. Psychotherapie, medikamentöse Therapie, «Life-style-Coaching», Ernährungsprogramme, Sport und die Kontrolle metabolischer Parameter).

Psychoedukation und Psychotherapie

Evidenzbasierte psychologische Massnahmen

- Psychoedukation (auch für Angehörige)
- Gruppenpsychoedukation
- Internet-Psychoedukationsprogramme
- Psychotherapie
  - Kognitive Verhaltenstherapie
  - Interpersonelle und soziale Rhythmustherapie
  - Familienfokussierte Therapie
- Supported Employment

Zu Beginn der Behandlung sollten immer psychoedukative Therapieelemente eingesetzt werden [12], um Adhärenz («Therapietreue») zu erreichen. Denn fehlende Adhärenz trägt entscheidend zu hohen Rezidivraten bei. Gründe für eine fehlende Adhärenz sind vor allem tatsächliche oder befürchtete unerwünschte Wirkungen der Medikamente, fehlende Krankheitseinsicht in manischen oder hypomanen Phasen oder ein dysfunktionales Krankheitskonzept des Patienten [13]. Die Adhärenz kann durch Psychoedukation bzw. verschiedene psychotherapeutische Ansätze erhöht werden, was sich zusätzlich zur Pharmakotherapie als wirksam erwiesen hat [14, 15].

Innerhalb der letzten Jahre wurden von einigen Autoren unterschiedliche Psychoedukations-Programme erarbeitet. Dabei lassen sich Ansätze für die Einzelintervention [16, 17] von Ansätzen zur Anwendung in Gruppen [17–19] sowie Informationsmaterial für Betroffene und Behandler [20] unterscheiden. Psychoedukation erzielt besonders gute Effekte in frühen Erkrankungsstadien [21]. Psychoedukation von Angehörigen kann das Rückfallrisiko senken (vor allem von hypo-/manischen Phasen) [22] und ist besonders wirksam bei Patienten mit geringer Krankheitseinsicht. Es gibt erste Hinweise, dass Internet-basierte Psychoedukation depressive Symptome reduzieren und die Lebensqualität verbessern kann [23].

Neben der Psychoedukation haben sich verschiedene Formen von Psychotherapie als wirksam erwiesen. Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie, Kognitive Verhaltenstherapie und Familienfokussierte Therapie erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Genesung, verkürzen die Zeit bis zur Genesung und verbessern interpersonelle Fähigkeiten und die Lebenszufriedenheit [24]. Der aktuelle Stand der Therapieforschung beinhaltet noch Wissenslücken darüber, welche Patientenmerkmale, welche Therapieform und welcher Zeitpunkt der Intervention den grössten Erfolg versprechen. Daten aus kontrollierten Studien weisen darauf hin, dass bei einer Langzeitbehandlung am ehesten Patienten, die erst wenige Krankheitsphasen erlebt haben, von Psychotherapie profitieren. Spezielle kognitive Trainings und Psychotherapien, die das allgemeine Funktionsniveau steigern, scheinen sich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien besonders zu eignen [25].

In den letzten Jahren wurden unterschiedliche Psychoedukations-Programme erarbeitet.

Supported Employment ist eine Methode der Arbeitsrehabilitation psychisch kranker Menschen, bei der mit Hilfe eines Job Coachs die Wiedereingliederung in den Arbeitsmarkt und/oder die Aufrechterhaltung des Arbeitsverhältnisses angestrebt wird. Im Gegensatz zu den traditionellen trainierenden und vorbereitenden rehabilitativen Massnahmen wird Arbeit nicht nur als Rehabilitationsziel, sondern als selbst rehabilitatives Mittel gesehen. Die Methode ist evidenzbasiert, es liegen Ergebnisse mehrerer randomisierter kontrollierter Studien vor. Ausserdem konnte die Verbesserung psychopathologischer Symptome bei Patienten mit bipolar affektiven und schizophrenen Psychosen gezeigt werden [26, 27].

Medikamentöse Behandlung

Akutbehandlung der Manie

Akutbehandlung der Manie

Monotherapien
Lithium (1)[a], Valproat/Valproat ER (1)[b], Olanzapin (1)[c], Risperidon (1)[c];
Quetiapin/Quetiapin XR (1)[c], Aripiprazol (1), Asenapin (1), Paliperidon ER (1)

Kombinationsbehandlungen
Lithium oder Valproat + Quetiapin (1)
Lithium oder Valproat + Risperidon (1)
Lithium oder Valproat + Olanzapin (2)
Lithium oder Valproat + Aripiprazol (2)
Lithium oder Valproat + Asenapin (2)

[a] v.a. günstig im Hinblick auf Langzeitbehandlung
[b] bei gebärfähigen Frauen nicht empfohlen
[c] bei Risiken für metabolische Störungen nicht empfohlen

In den letzten Jahren konnte die Wirksamkeit verschiedener atypischer Antipsychotika bei der Behandlung der akuten Manie in kontrollierten Studien nachgewiesen werden. Vor allem die Wirksamkeit von Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, Aripiprazol, Ziprasidon und Asenapin ist gut untersucht [5, 28]. Die Dosierungsempfehlungen für atypische Antipsychotika bei der Behandlung der Manie entsprechen denen bei der Schizophreniebehandlung.
Lithium zeigte, belegt durch verschiedene kontrollierte Studien und eine Metaanalyse [28], eine gute antimanische Wirkung. Es lag eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Plazebo und eine vergleichbare Wirkung in Bezug auf klassische Antipsychotika, Antikonvulsiva sowie die atypischen Antipsychotika Olanzapin, Risperidon und Quetiapin [9, 10] vor. Der angestrebte Lithium-Plasmaspiegel kann in der Akutbehandlung höher gewählt werden (>0,8 mmol/l) als in der Rezidivprophylaxe.
Auch für Valproat konnte in verschiedenen Untersuchungen eine gute antimanische Wirksamkeit nachgewiesen werden. Valproat hat gegenüber Lithium den Vorteil eines schnelleren Wirkungseintritts, ausserdem kann das Medikament sehr rasch aufdosiert werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte Valproat aufgrund der Teratogenität prinzipiell vermieden werden.
Für Gabapentin, Topiramat und Lamotrigin konnte metaanalytisch keine antimanische Wirksamkeit nachgewiesen werden [28].
Da für Lithium [29], Valproat [29], Olanzapin [30], Quetiapin [31], Risperidon [32] und Aripiprazol [33] eine phasenprophylaktische Wirkung nachgewiesen wurde, kann bei Gabe dieser Medikamente in der akuten Manie ein Medikamentenwechsel für die Rezidivprophylaxe vermieden werden. Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol haben den Vorteil, dass sie als Depotinjektionen verabreicht werden können.
Eine Metaanalyse belegt die Kombination von Atypika und Stimmungsstabilisierern als wirksamste Behandlung der akuten Manie [34]. Bei sehr guter Wirksamkeit eines einzelnen Medikaments ist eine Monotherapie dennoch vorzuziehen, da in diesem Fall durch die Hinzugabe einer weiteren Substanz möglicherweise keine weitere Wirkverstärkung erreicht werden kann. Randomisierte kontrollierte Studien zu Olanzapin [35] und Quetiapin [36] als *Add-On*-Medikation weisen in diese Richtung.

Akutbehandlung der Bipolaren Depression

Akutbehandlung der Bipolaren Depression

Monotherapien (eher ausnahmsweise)
Quetiapin/Quetiapin XR (1), Lithium (1), Lamotrigin[a] (2)
Kombinationsbehandlungen
Kombination mit Lamotrigin[a] (2) oder einem Antidepressivum (2), am ehesten empfohlen: SSRI (ausser Paroxetin) (2) und Bupropion (2)

[a] Einschränkung: Lamotrigin muss wegen der Gefahr gravierender unerwünschter dermatologischer Wirkungen sehr langsam aufdosiert werden.

Zur Behandlung einer Depression im Rahmen Bipolarer Störungen (Bipolare Depression) wird in verschiedenen internationalen Leitlinien das atypische Antipsychotikum Quetiapin bzw. Quetiapin XR als Strategie der ersten Wahl empfohlen [5, 6, 9, 37]. Quetiapin weist bei Bipolarer Depression in einer Dosierung von 300 bzw. 600 mg pro Tag eine deutliche antidepressive Wirkung auf [38–41].
Weiterhin werden zur Akutbehandlung bei Bipolarer Depression die Stimmungsstabilisierer Lithium und Lamotrigin vorgeschlagen. Lithium [42] wird in einigen Leitlinien als Behandlungsstrategie der ersten Wahl genannt [6, 9], so auch im CANMAT/ISBD-Update 2013 [5]. Allerdings wird Lithium bei Bipolarer Depression in der Praxis eher in Kombination eingesetzt. Die Wirksamkeit von Lamotrigin ist nicht eindeutig belegt [43], eine Metaanalyse auf der Basis von 1072 individuellen Patientendaten weist aber auf eine antidepressive Wirkung hin [44], vor allem bei schwer ausgeprägter depressiver Symptomatik [45]. Der Einsatz von Lamotrigin in der Akutbehandlung wird dadurch eingeschränkt, dass Lamotrigin wegen der Gefahr gravierender unerwünschter dermatologischer Wirkungen sehr langsam aufdosiert werden muss.
In den USA ist neu das atypische Antipsychotikum Lurasidon für die Bipolare Depression zugelassen. Dieses Medikament, das ein günstiges metabolisches Neben-

wirkungsprofil aufweist, war sowohl als Monotherapie wie auch in Kombination mit Lithium oder Valproat wirksam [46, 47]. Lurasidon ist in der Schweiz aber bislang nur für die Schizophreniebehandlung zugelassen.

Die Rolle der Antidepressiva wird bei der Behandlung Bipolarer Depressionen nach wie vor kontrovers diskutiert. Die Gefahr, dass Antidepressiva hypomane oder manische Phasen auslösen können, ist vermutlich geringer als ursprünglich angenommen [48, 49]. Mehrere Studien haben zwar gezeigt, dass Antidepressiva sicher und wirksam in der Akutbehandlung der Depression bei Bipolaren Störungen sind [50], ihre Wirksamkeit als Zusatzmedikation bleibt jedoch weiterhin umstritten [51]. Das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Antidepressiva ist bei der Bipolar-II-Depression günstiger als bei der Bipolar-I-Depression [51]. Trotz der kontroversen Diskussion erhalten nach Auswertungen des Projekts *Arzneimittel-Sicherheit in der Psychiatrie* (AMSP) mehr als 70% der Patienten mit Bipolarer Depression in den Projektkliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz Antidepressiva, in der Regel in Kombination mit Stimmungsstabilisierern oder atypischen Antipsychotika [52, 53]. Das CANMAT/ISBD-Update 2013 betrachtet die Kombination von stimmungsstabilisierenden Medikamenten mit SSRI (ausser Paroxetin, das nicht empfohlen wird) oder Bupropion als mögliche Behandlungsstrategie der ersten Wahl. Für andere Antidepressiva ist die Datenlage ungenügend, um eine Empfehlung abzugeben.

Strategie der ersten Wahl: Quetiapin.

Gemischte Episoden

Gemischte Episoden bzw. Episoden mit gemischten Merkmalen (DSM-5), d.h. Episoden mit manischen und depressiven Symptomen gleichzeitig, sind besonders schwierig zu behandeln. Sie gelten als Prädiktor für erhöhte Komorbidität, erhöhte Anzahl von Krankheitsepisoden, erhöhte Rate von Behandlungskontakten und Arbeitsunfähigkeit [9]. Die Behandlung gemischter Episoden wurde bisher nur ungenügend systematisch in prospektiven Studien untersucht. In plazebokontrollierten Studien werden gemischte Episoden in der Regel als manische Episoden gewertet. Post-hoc-Analysen zeigten, dass die atypischen Antipsychotika Asenapin [54], Aripiprazol [55] und Olanzapin [56] auch bei gemischten Episoden wirksam sind. Ältere Studien weisen darauf hin, dass bei gemischten Episoden Lithium weniger wirksam ist als Valproat, Carbamazepin, Olanzapin und Risperidon [57].

Spezielle Verlaufsformen

Rapid cycling – ein Verlauf mit vier oder mehr Episoden innerhalb eines Jahres – ist ein weiterer Faktor, der die Behandlung erschwert. Patienten mit *rapid cycling* scheinen weniger günstig auf Antidepressiva anzusprechen als andere Bipolare Patienten, und die Gefahr für depressive Rückfälle ist bei *rapid cycling* um das Dreifache erhöht [58]. Die wenigen Studien über *rapid cycling* zeigten, dass auch bei dieser Verlaufsform Aripiprazol antimanisch wirkt [59] und Quetiapin (in einer Dosis von 600 mg/Tag), Lithium und Lamotrigin in kontrollierten Studien eine antidepressive Wirkung aufweisen [9]. Für die Langzeitbehandlung von *rapid cycling* empfehlen die CANMAT-Leitlinien als Mittel der ersten Wahl Valproat und Lithium [60].

Bei der Zyklothymia wechseln subsyndromale manische und depressive Episoden miteinander ab. Depressive Episoden bleiben dabei zwischen einem 17-Item-HAM-D-(Hamilton rating scale for depression-)Wert von 8 und 14, manische Episoden bei der YMRS (Young Mania Rating Scale) ebenso zwischen 8 und 14 [61]. Subsyndromale Episoden können auch bei Bipolar-I- und Bipolar-II-Störungen auftreten. Bauer et al. (2010) verlangen, vermehrt auch auf subsyndromale Stimmungsänderungen zu achten, da sie unbehandelt zur Chronifizierung beitragen können [62]. Für die Behandlung der Zyklothymia liegen allerdings keine gesonderten Richtlinien vor. Im Allgemeinen wird bei entsprechendem Leidensdruck zu einer Behandlung geraten, wobei die Vorgehensweisen denen bei Bipolaren Störungen im engeren Sinne entsprechen [63, 64]. Gemäss den S3-Leitlinien 2013 der DGBS [3, 4] bedürfen subsyndromale und leichte depressive Episoden in der Regel keiner spezifischen Pharmakotherapie. Psychoedukation, der Einbezug Angehöriger und Psychotherapie sollten im Vordergrund stehen.

Medikamentöse Rezidivprophylaxe

Medikamentöse Rezidivprophylaxe
Monotherapien
Lithium (1), Quetiapin (1), Lamotrigin (1[a], 2[b], begrenzte Wirksamkeit bei der Prävention von Manien), Aripiprazol (1, vorwiegend zur Prophylaxe von Manien), Olanzapin[c] (2), Valproat (2) Risperidon Depotinjektion (1)
Kombinationsbehandlungen
Lithium + Valproat, Lithium + Quetiapin/Aripiprazol/Risperidon Depotinjektion/Lamotrigin, Valproat + Quetiapin/Aripiprazol/Risperidon Depotinjektion/Lamotrigin

[a] in Bezug auf Depressionsverhütung
[b] in Bezug auf Manieverhütung
[c] metabolische Nebenwirkungen sollten bei der Indikation berücksichtigt und überwacht werden

Die Wirksamkeit von Lithium in der Rezidivprophylaxe Bipolarer Störungen wurde bisher am besten untersucht und konnte in vielen Studien nachgewiesen werden [65–67]. Lithium als Monotherapie und die Kombination von Lithium mit Valproat zeigten stärkere Wirksamkeit als Valproat alleine [29]. Bei Lithium spielt das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung für die prophylaktische Wirksamkeit eine wichtige Rolle. So ist bei den «typischen» manisch-depressiven Patienten eine Lithiumbehandlung sehr erfolgversprechend, bei «atypischer» Symptomatik und untypischem Verlauf erweist sich Lithium hingegen als weit weniger wirksam [42, 68]. Wenn Lithium in der derzeit üblichen Dosierung mit einem Lithiumspiegel zwischen 0,6 und 0,8 mmol/l eingesetzt wird, wirkt es sowohl manieverhütend als auch depressionsprophylaktisch [69]. In Bezug auf die Suizidalität scheint Lithium stärker präventiv zu wirken als Vergleichssubstanzen [70].

Aufgrund positiver Befunde einiger Langzeitstudien [31] über ein bis zwei Jahre wird in den CANMAT/ISBD-Leitlinien [9] und anderen Leitlinien [6, 71] auch Quetiapin als Mittel der ersten Wahl für die Langzeittherapie Bipolarer Störungen empfohlen. Dies wird auch in einer neuen Studie bestätigt (durchschnittliche Dosis: 550 mg/Tag) [67].

Für Lamotrigin konnte in zwei grossen randomisierten Studien eine rezidivprophylaktische Wirkung, vorwiegend gegen depressive Episoden, nachgewiesen werden [65, 66].

Für Aripiprazol liegt bisher eine plazebokontrollierte Studie über sechs Monate [72] und eine solche über einen Zeitraum von zwei Jahren [73] vor. Diese Studien bestätigten einen Vorteil im Hinblick auf die Dauer des symptomfreien Intervalls. Es wurde nur das Auftreten manischer, nicht aber depressiver Rezidive verzögert.

Die Wirksamkeit von Lithium in der Rezidivprophylaxe Bipolarer Störungen wurde bisher am besten untersucht.

Die Substanz wird daher in den üblichen Leitlinien als Mittel der ersten Wahl zur Prophylaxe manischer Rezidive genannt. Neu ist auch eine Depotinjektion für Aripiprazol in der Schweiz erhältlich.

Olanzapin zeigte eine konsistente Wirkung auf die Verhütung manischer Phasen in grossen randomisierten Doppelblindstudien [30]. Olanzapin erwies sich auch zur Prophylaxe von gemischten Episoden als wirksam [74]. Entsprechend den Texas-Guidelines [75] sollte Olanzapin trotz der guten Wirksamkeitsevidenz eher als Alternativmedikation eingesetzt werden, da das Risiko für bestimmte unerwünschte Wirkungen (insbesondere Gewichtszunahme und metabolische Parameter) höher sei als bei Lithium, Lamotrigin oder Valproat [6, 9, 71].

Valproat wird in den neueren Guidelines [6, 9, 71, 75] als Behandlungsstrategie der ersten Wahl angesehen. Begründen lässt sich diese Empfehlung damit, dass sich für Valproat in zwei Doppelblindstudien und einer kontrollierten offenen Studie im Vergleich zu Lithium und Olanzapin eine vergleichbare Wirkung gezeigt hat [76]. Ausserdem sprechen die klinische Erfahrung sowie die relativ gute Verträglichkeit von Valproat für einen Einsatz bei der Langzeittherapie Bipolarer Störungen. In der neuen sogenannten Balance-Studie über zweieinhalb Jahre erwies sich eine Rezidivprophylaxe mit Valproat allein aber als weniger wirksam als eine Monotherapie mit Lithium oder die Kombination von Lithium und Valproat [29]. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte Valproat nur bei sehr strenger Indikation eingesetzt werden, da bei intrauteriner Valproat-Exposition neben dem erhöhten Risiko für Fehlbildungen auch Hinweise für eine Intelligenzminderung des Kindes vorliegen [77].

Um die verschiedenen Aspekte der Bipolaren Störungen besser kontrollieren zu können, sind Kombinationsbehandlungen im klinischen Alltag üblich. Zumindest eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie liegt für die Kombinationen Lithium + Valproat [29], Lithium + Lamotrigin [78], Lithium + Carbamazepin, Lithium oder Valproat + Olanzapin (bzw. Quetiapin) und die Kombination antimanischer und stimmungsstabilisierender Substanzen mit Risperidon-Depotinjektion [79] vor. Eine naturalistische Studie über vier Jahre ergab eine gute rezidivprophylaktische Wirksamkeit, auch bezüglich subdepressiver Zustände, von Quetiapin + Valproat, insbesondere aber von Quetiapin + Lithium [80].

Zur Dauer der Rezidivprophylaxe gibt es keine verlässlichen Befunde. Es kann empfehlenswert sein, zunächst eine Behandlungsdauer von etwa zwei bis drei Jahren zu vereinbaren, danach die Wirksamkeit der Therapie zu beurteilen und diese gegebenenfalls anzupassen. Epidemiologischen Daten zeigen, dass Bipolare Störungen in den meisten Fällen lebenslang bestehen und dass die Frequenz der Episoden im Verlauf sogar eher zunimmt [81]. Dies legt nahe, dass eine Rezidivprophylaxe in der Regel lebenslang durchgeführt werden sollte.

Laborkontrollen und weitere Routineuntersuchungen

Die medikamentöse Behandlung der Bipolaren Erkrankung kann eine Reihe von ernsthaften unerwünschten Wirkungen bedingen, die sich meist erst im Ver-

lauf zeigen und, falls unerkannt und unbehandelt, zu erhöhter Morbidität und Mortalität beitragen können. Deshalb gehört zu jeder Behandlung eine sorgfältige Prüfung von Risikofaktoren vor Therapiebeginn sowie regelmässige Laborkontrollen während der Behandlung. Die folgende Zusammenfassung der Laborkontrollen orientiert sich an den Empfehlungen der *International Society for Bipolar Disorders* [82]:

BASELINE-Messungen für alle stimmungsstabilisierenden Medikationen

International Society for Bipolar Disorders (ISBD)

Vorgeschichte
Medizinische Vorgeschichte
Rauchen, Alkohol
Familienanamnese betreffend Herz-Kreislauf-Risiken, Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus
Schwangerschaft, Kontrazeption

Klinische Untersuchung
Taillenumfang und/oder
Body Mass Index (Körpergewicht [kg])/Körpergrösse [m]^2)
Blutdruck, Inspektion der Haut

Laboruntersuchung
Differential-Blutbild
Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin
Leberwerte (minimal ASAT, ALAT, GGT)
Nüchtern-Blutzucker*
Nüchtern-Lipidprofil*
Schwangerschaftstest (wenn indiziert)

* ggf. Nicht-nüchtern-Werte

Zusätzliche Untersuchungen bei den ausgewählten stimmungsstabilisierenden Medikamenten

Lithium

Baseline
TSH, Kalzium (Ca)

Therapiebeginn
Serumspiegel: zwei Bestimmungen bis zum Erreichen der therapeutischen Dosis, dann alle drei bis sechs Monate, nach Dosiserhöhung und wenn indiziert.

Langzeitmonitoring
Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin alle drei bis sechs Monate; Ca, TSH, Gewicht nach sechs Monaten, dann jährlich.

Atypische Antipsychotika

Baseline
Blutzucker, Lipidprofil (siehe oben, Baseline für alle Medikamente).

Langzeitmonitoring
Gewicht drei Monate lang monatlich, dann alle drei Monate;
Blutdruck und Blutzucker ein Jahr lang alle drei Monate, dann jährlich;
Lipidprofil nach drei Monaten, danach jährlich;
EKG und Prolaktinspiegel, wenn klinisch indiziert.

Antiepileptika

Baseline
Hämatologie und hepatische Vorgeschichte.

Therapiebeginn
Serumspiegel: zwei Kontrollen nach Erreichen der therapeutischen Dosis (Abstand vier Wochen für Carbamazepin).

Langzeitmonitoring

Valproat
Gewicht, Blutbild, Leberwerte, Zyklus, 1. Jahr alle drei Monate, dann jährlich; Blutzucker, Lipidprofil und Knochendichte falls indiziert.

Carbamazepin
Blutbild, Leberwerte, Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, monatlich für drei Monate, dann jährlich, Vorsicht: «rash» (erste Monate), Knochendichte bei Risikofaktoren, Kontrazeption!
(Wegen der häufigen unerwünschten Wirkungen und Interaktionen wurde Carbamazepin in diesen Empfehlungen nicht erwähnt.)

Lamotrigin
Cave Hautreaktionen (periodische Befragung und Inspektion).

Schlussfolgerungen

Die wichtigsten Behandlungsgrundsätze bei der Bipolaren Erkrankung sind folgende:
- Lithium ist weiter «Goldstandard» bei der Behandlung Bipolarer Störungen. Es ist Mittel der ersten Wahl bei der akuten Manie und vor allem bei der Langzeitbehandlung Bipolarer Störungen.
- Auch atypische Antipsychotika kommen als Mittel der ersten Wahl bei der Manie, der Bipolaren Depression und der Langzeitbehandlung in Frage (das gilt vor allem für Quetiapin).
- Antikonvulsiva weisen eine differentielle Wirksamkeit auf den manischen und depressiven Pol auf: akut-antimanische Wirkung von Valproat, depressionsverhütende Wirkung von Lamotrigin.

- Zusätzliche Interventionen sind wichtig:
  - Psychoedukation (auch für die Angehörigen der Patienten);
  - Psychotherapie;
  - Ernährungsberatung, Sport;
  - Lifestyle-Coaching.
- Die wichtigsten Veränderungen seit der ersten Publikation dieser Empfehlungen [1] sind folgende:
  - Die bisher als «Erhaltungstherapie» bezeichnete Periode der Behandlung wird neu «Fortsetzungstherapie» genannt – in besserer Übereinstimmung mit der englischen Bezeichnung *continuation therapy*.
  - Gruppenpsychoedukation und Internet-Psychoedukationsprogramme haben sich als wirksame Interventionen bei Bipolaren Störungen erwiesen.
  - Asenapin und Paliperidon sind neu als Monotherapie und in Kombination für die Behandlung der akuten Manie empfohlen.
  - Lamotrigin ist neu bei der Akutbehandlung der Bipolaren Depression empfohlen.
  - Neu sind in der Rezidivprophylaxe die Kombinationen von Lithium oder Valproat mit Aripiprazol, Risperidon und Lamotrigin empfohlen.

Korrespondenz:
Dr. med. Gregor Hasler
Psychiatric University Hospital
Bolligenstrasse 111
CH-3000 Bern 60
gregor.hasler[at]puk.unibe.ch

Disclaimer
Die SGPP entwickelt Behandlungs- und andere Empfehlungen zu praktisch wichtigen Fragestellungen als Hilfestellung für ihre Mitglieder und im Rahmen ihrer Bemühungen um Qualitätssicherung in der psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung. Diese beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren. Im Einzelfall können auch andere Behandlungsarten und Vorgehensweisen zum Ziel führen.Die Empfehlungen der SGPP werden regelmässig auf ihre Gültigkeit überprüft. Die SGPP publiziert die Empfehlungen mit grösster Sorgfalt in einer für ihre Mitglieder und allenfalls für andere Interessierte geeigneten Form. Die Befolgung oder Nichtbefolgung dieser Empfehlungen hat für den Arzt oder die Ärztin weder haftungsbefreiende noch haftungsbegründende Wirkung.

Finanzierung / Potentielle Interessenkonflikte
GH: Astra Zeneca, Lundbeck, Takeda, Servier, Otsuka, Pfizer, Sandoz, Lilly. WK: Honorar für Vorträge sowie Unterstützung von Kongressbesuchen durch Eli Lilly, Vifor, Takeda. TM: Der Autor hat Zuwendungen für Vorträge im Rahmen von Fortbildungen und Advisory Boards durch diverse pharmazeutische Firmen erhalten. WG: Lundbeck, Astra Zeneca, Servier. Die anderen Autoren haben keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur
Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur / Références

1 Hasler G, Preisig M, Müller T, Holsboer-Trachsler E, Conus P, Aubry J, et al. Behandlungsempfehlungen für bipolare Störungen. Schweiz Med Forum. 2011;11(18):308-313.

2 Greil W, von Stralendorff I. Bipolare Störungen: Medikamentöse Therapie. In: Voderholzer U, Hohagen F, eds. Therapie psychischer Erkrankungen. State of the Art. 6. Auflage: Elsevier; 2011:180-191.

3 DGBS/DGPPN. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. Berlin: Springer; 2013.

4 Pfennig A, Bschor T, Baghai T, Braunig P, Brieger P, Falkai P, et al. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen Entwicklungsprozess und wesentliche Empfehlungen Nervenarzt. 2012;83(5):568-586.

5 Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord. 2012;15(1):1-44.

6 Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2009(439):27-46.

7 Falkai P, Wittchen HU. DSM-5. Deutsche Ausagbe. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2015.

8 Prien R. Maintenance treatment of depressive and manic states. In: Georgotas A, Cancro R, eds. Depression and Mania. New York: Elsevier; 1988:439-451.

9 Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. Bipolar Disord. 2009;11(3):225-255.

10 Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar Disord. 2005;7 Suppl 3:5-69.

11 Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. Am J Psychiatry. 2009;166(7):795-804.

12 Rouget BW, Aubry JM. Efficacy of psychoeducational approaches on bipolar disorders: a review of the literature. J Affect Disord. 2007;98(1-2):11-27.

13 Kleindienst N, Greil W. Are illness concepts a powerful predictor of adherence to prophylactic treatment in bipolar disorder? J Clin Psychiatry. 2004;65(7):966-974.

14 Zaretsky A. Targeted psychosocial interventions for bipolar disorder. Bipolar Disord. 2003;5 Suppl 2:80-87.

15 Colom F, Vieta E. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. Bipolar Disord. 2004;6(6):480-486.

16 Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. BMJ. 1999;318(7177):149-153.

17 Schaub A, Schmidgall B, Gauck L. Kognitiv-psychoedukative Therapie bei bipolaren Erkrankungen. Göttingen: Hogrefe; 2004.

18 Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(4):402-407.

19 Michalak EE, Yatham LN, Wan DD, Lam RW. Perceived quality of life in patients with bipolar disorder. Does group psychoeducation have an impact? Can J Psychiatry. 2005;50(2):95-100.

20 Greil W, Giersch D. Stimmungsstabilisierende Therapien bei manisch-depressiven (bipolaren) Erkrankungen. Ein Fachbuch für Betroffene, Angehörige und Therapeuten. Stuttgart: Thieme; 2006.

21 Reinares M, Colom F, Rosa AR, Bonnin CM, Franco C, Sole B, et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. J Affect Disord. 2010;123(1-3):81-86.

22 Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Martinez-Aran A, Comes M, et al. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. Bipolar Disord. 2008;10(4):511-519.

23 Smith DJ, Griffiths E, Poole R, di Florio A, Barnes E, Kelly MJ, et al. Beating Bipolar: exploratory trial of a novel Internet-based psychoeducational treatment for bipolar disorder. Bipolar Disord. 2011;13(5-6):571-577.

24 Miklowitz DJ. A review of evidence-based psychosocial interventions for bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2006;67 Suppl 11:28-33.

25 Torrent C, Bonnin Cdel M, Martinez-Aran A, Valle J, Amann BL, Gonzalez-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. Am J Psychiatry. 2013;170(8):852-859.

26 Burns T, Catty J, Becker T, Drake RE, Fioritti A, Knapp M, et al. The effectiveness of supported employment for people with severe mental illness: a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9593):1146-1152.

27 Lauber C, Kawohl W. Supported Employment. In: Rössler W, Kawohl W, eds. Soziale Psychiatrie. Das Handbuch für die psychosoziale Praxis. Band 2. Stuttgart: Kohlhammer; 2013.

28 Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2011;378(9799):1306-1315.

29 Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, 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(9712):385-395.

30 Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. Am J Psychiatry. 2005;162(7):1281-1290.

31 Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). J Affect Disord. 2008;109(3):251-263.

32 Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. Biol Psychiatry. 2010;68(2):156-162.

33 Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson W, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. Bipolar Disord. 2011;13(2):133-144.

34 Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(4):442-455.

35 Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, Bergstrom R, Quinlan T, Osuntokun O, et al. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. Br J Psychiatry. 2008;192(2):135-143.

36 Yatham LN, Vieta E, Young AH, Moller HJ, Paulsson B, Vagero M. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22(4):212-220.

37 Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. World J Biol Psychiatry. 2010;11(2):81-109.

38 Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry. 2005;162(7):1351-1360.

39 Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). J Clin Psychopharmacol. 2006;26(6):600-609.

40 Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). J Clin Psychiatry. 2010;71(2):150-162.

41 McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). J Clin Psychiatry. 2010;71(2):163-174.

42 Gershon S, Chengappa KN, Malhi GS. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for the classic disorder. Bipolar Disord. 2009;11 Suppl 2:34-44.

43 Vieta E, Locklear J, Gunther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. J Clin Psychopharmacol. 2010;30(5):579-590.

44 Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. Br J Psychiatry. 2009;194(1):4-9.

45 Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. Bipolar Disord. 2008;10(2):323-333.

46 Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2014;171(2):169-177.

47 Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2014;171(2):160-168.

48 Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med. 2007;356(17):1711-1722.

49 Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry. 2004;161(9):1537-1547.

50 Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. Am J Psychiatry. 2010;167(7):792-800.

51 Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. Am J Psychiatry. 2013;170(11):1249-1262.

52 Haeberle A, Greil W, Russmann S, Grohmann R. Mono- and combination drug therapies in hospitalized patients with bipolar depression. Data from the European drug surveillance program AMSP. BMC Psychiatry. 2012;12:153.

53 Greil W, Haberle A, Haueis P, Grohmann R, Russmann S. Pharmacotherapeutic trends in 2231 psychiatric inpatients with bipolar depression from the International AMSP Project between 1994 and 2009. J Affect Disord. 2012;136(3):534-542.

54 Szegedi A, Zhao J, van Willigenburg A, Nations KR, Mackle M, Panagides J. Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes: a post hoc analysis of two 3-week clinical trials. BMC Psychiatry. 2011;11:101.

55 Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. J Psychopharmacol. 2006;20(4):536-546.

56 Houston JP, Ketter TA, Case M, Bowden C, Degenhardt EK, Jamal HH, et al. Early symptom change and prediction of subsequent remission with olanzapine augmentation in divalproex-resistant bipolar mixed episodes. J Psychiatr Res. 2011;45(2):169-173.

57 Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, 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.

58 Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldassano CF, Kelley ME, et al. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. J Clin Psychiatry. 2010;71(4):372-380.

59 Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A, 3rd, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. J Affect Disord. 2008;107(1-3):145-154.

60 Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. Bipolar Disord. 2006;8(6):721-739.

61 Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. Bipolar Disord. 2009;11(5):453-473.

62 Bauer M, Glenn T, Grof P, Schmid R, Pfennig A, Whybrow PC. Subsyndromal mood symptoms: a useful concept for maintenance studies of bipolar disorder? Psychopathology. 2010;43(1):1-7.

63 Brieger P. [Subaffective disorders: dysthymia and cyclothymia]. MMW Fortschr Med. 2010;152(3):31-33.

64 Brieger P, Marneros A. Dysthymia and cyclothymia: historical origins and contemporary development. J Affect Disord. 1997;45(3):117-126.

65 Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry. 2003;64(9):1013-1024.

66 Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(4):392-400.

67 Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). J Clin Psychiatry. 2011;72(11):1452-1464.

68 Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol. 1998;18(6):455-460.

69 Severus WE, Kleindienst N, Evoniuk G, Bowden C, Moller HJ, Bohus M, et al. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. J Affect Disord. 2009;115(3):466-470.

70 Cipriani A, Smith K, Burgess S, Carney S, Goodwin G, Geddes J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2006(4):CD003492.

71 Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2009;23(4):346-388.

72 Keck PE, Jr., Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry. 2006;67(4):626-637.

73 Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. J Clin Psychiatry. 2007;68(10):1480-1491.

74 Tohen M, Sutton VK, Calabrese JR, Sachs GS, Bowden CL. Maintenance of response following stabilization of mixed index episodes with olanzapine monotherapy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of bipolar 1 disorder. J Affect Disord. 2009;116(1-2):43-50.

75 Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66(7):870-886.

76 Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, 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(7):1263-1271.

77 Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med. 2009;360(16):1597-1605.

78 van der Loos ML, Mulder P, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, van Noorden MS, et al. Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. Bipolar Disord. 2011;13(1):111-117.

79 Vieta E, Nieto E, Autet A, Rosa AR, Goikolea JM, Cruz N, et al. A long-term prospective study on the outcome of bipolar patients treated with long-acting injectable risperidone. World J Biol Psychiatry. 2008;9(3):219-224.

80 Altamura AC, Mundo E, Dell'Osso B, Tacchini G, Buoli M, Calabrese JR. Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: a 4-year follow-up naturalistic study. J Affect Disord. 2008;110(1-2):135-141.

81 Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders – a life-long perspective. Acta Psychiatr Scand. 2004;109(5):339-344.

82 Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. Bipolar Disord. 2009;11(6):559-595.