

Bipolare Störungen: Update 2019

Prof. Dr. med. Gregor Hasler^a, Prof. Dr. med. Martin Preisig^b, Prof. Dr. med. Thomas J. Müller^c,
Prof. Dr. med. Wolfram Kawohl^d, Prof. Dr. med. Jean-Michel Aubry^e, Prof. Dr. med. Waldemar Greif^f

^a Freiburger Netzwerk für Psychische Gesundheit, Universität Freiburg, Schweiz; ^b Centre hospitalier universitaire vaudoise (CHUV) et Université de Lausanne, Département de psychiatrie; ^c Privatklinik Meiringen, Meiringen; ^d Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychiatrische Dienste Aargau AG; ^e Service des spécialités psychiatriques, Département de psychiatrie, Hôpitaux universitaires Genève; ^f Sanatorium Kilchberg, Privatklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Kilchberg

Dieses Konsensusdokument wurde in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP) erstellt. Bei diesem Beitrag handelt es sich um eine Aktualisierung der Behandlungsempfehlungen von 2011 und 2015 [1, 3].

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.

Das Wichtigste in Kürze

- 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 Behandlungsergebnis 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 ggf. «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, gefolgt von Li-

thium und Lurasidon. Eine Kombination einer stimmungsstabilisierenden bzw. antimanchischen 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, Asenapin, 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 muss wegen der potenziellen Teratogenität bei Frauen im gebärfähigen Alter vermieden werden.
- «Off-label»-Verschreibungen von Psychopharmaka sind in der Schweiz sehr häufig. Neue und bewährte Substanzen, die in internationalen Richtlinien als First-line-Behandlung für die Bipolaren Störungen empfohlen werden, sind in der Schweiz nicht für diese Indikation zugelassen. Substanzen, bei welchen gemäss Swissmedic keine Indikation besteht, werden mit einem * gekennzeichnet. Bei der Verordnung solcher Substanzen ist die Aufklärung des Patienten über den «Off-label-Use» wichtig. Diese Aufklärung sollte dokumentiert werden. Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Dosierungen nicht immer den Swissmedic-Informationen für andere Indikationen entsprechen. Beispielsweise werden Lurasidon und Cariprazin bei der Bipolaren Störung tiefer dosiert als bei der Schizophrenie. Valproinsäure wird bei Bipolaren Störungen meist höher dosiert als bei Epilepsie.

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 dem Update 2015 [3] wurden neue und relevante Studien und Metaanalysen sowie die Revisionen der methodisch hochstehenden Behandlungsempfehlungen des «Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments» (CANMAT) und der «International Society for Bipolar Disorders» (ISBD) publiziert [4]. Aus diesen Gründen hat die SGPP die SGBS beauftragt, 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 wieder. 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 den folgenden Kriterien:

- Level I: Metaanalyse oder zwei randomisierte kontrollierte Doppelblindstudien mit Plazebo.
- Level II: Mindestens eine randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie mit Plazebo oder aktivem Komparator.
- Level III: Prospektive, nicht kontrollierte Studie mit mindestens 10 Versuchspersonen.

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

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 Frauen) oder für 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 [5].

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

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 geht man davon aus, 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. Wir nennen dies Fortsetzungstherapie, abgeleitet vom englischen Begriff «continuation treatment».

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 [4]. Eine solche Unterscheidung kann aber bei der Aufklärung der

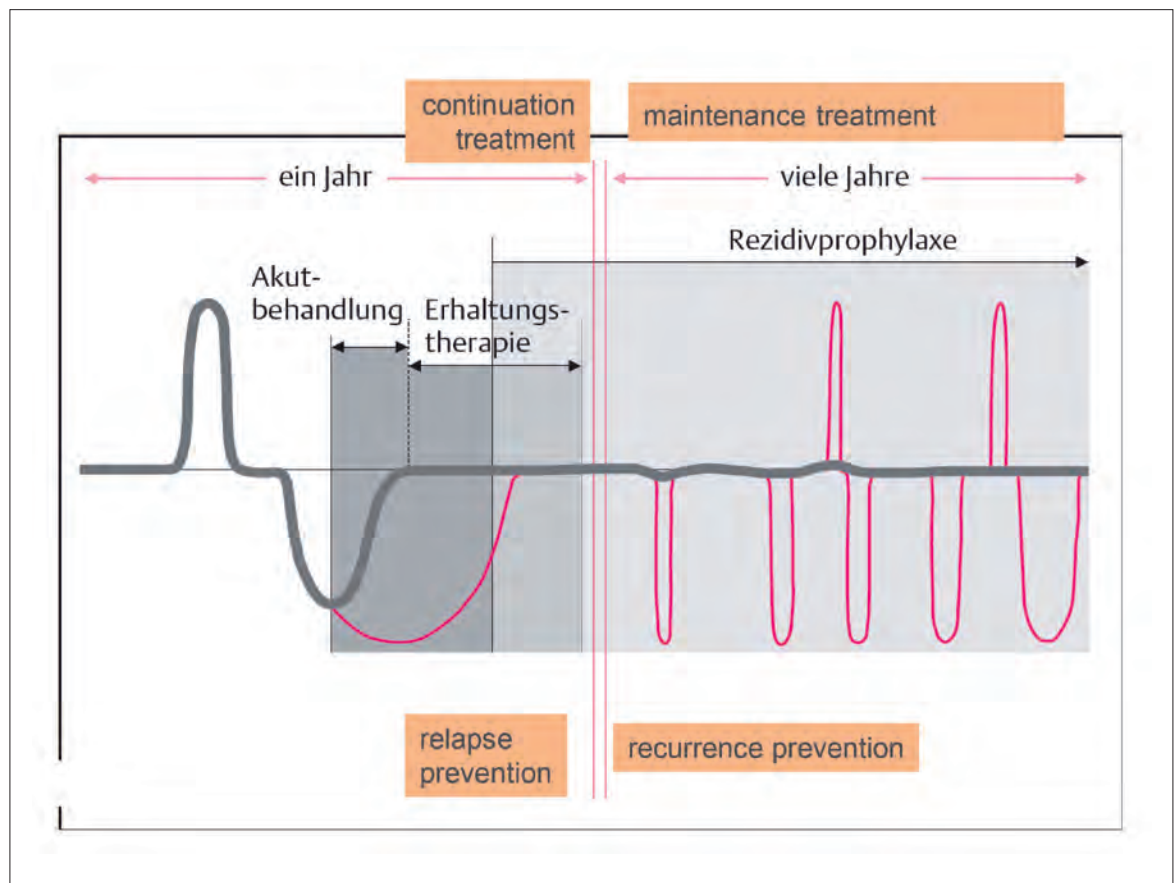


Abbildung 1: Phasen der Behandlung Bipolarer Störungen. Für den Begriff «Erhaltungstherapie» wird neu «Fortsetzungstherapie» entsprechend der englischen Bezeichnung «continuation treatment» vorgeschlagen. (Modifiziert nach: Greil & Giersch. *Stimmungsstabilisierende Therapien*. Thieme; 2006.)

Patienten, warum eine Weiterbehandlung auch nach Abklingen der Beschwerden kurzfristig und längerfristig notwendig ist, hilfreich sein.

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 psychotherapeutische Interventionen auch der *sozialen Rhythmus-therapie* und der *familienfokussierten Therapie* eine wichtige Rolle zu. Das beinhaltet Rhythmisierung des zirkadianen Verhaltens, Erkennen von und Reagieren auf Frühwarnzeichen. Diese können individuell sehr unterschiedlich sein (typisch bei Manie: Abnahme des Schlafbedürfnisses, Zunahme der Aktivitäten). Es geht auch um den Umgang mit Belastungen, die sich durch die Erkrankung für die Angehörigen ergeben. Ausserdem ist die Medikamentenadhärenz von zentraler Bedeutung.

Für die Behandlung der Bipolaren Störungen ist eine Langzeitperspektive entscheidend, da es sich um eine chronische, potenziell 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 [6, 7]. Aus diesen Gründen empfiehlt sich ein bio-psycho-sozialer Behandlungsansatz

im Sinne eines integrierten «Collaborative care»-Modells [4]. 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 psychosoziale Massnahmen

Psychoedukation (auch für Angehörige)

Gruppenpsychoedukation

Internet-Psychoedukationsprogramme

Psychotherapie

- Kognitive Verhaltenstherapie
- Interpersonelle und soziale Rhythmustherapie
- Familienfokussierte Therapie

Achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie

Supported Employment

Zu Beginn der Behandlung sollten immer psychoedukative Therapieelemente eingesetzt werden [4], 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 [8]. Die Adhärenz kann durch Psychoedukation bzw. verschiedene psychotherapeutische Ansätze erhöht werden, was sich zusätzlich zur Pharmakotherapie als wirksam erwiesen hat [9, 10].

Allgemein besteht die beste Evidenz für psychosoziale Interventionen bei der Rezidivverhütung, gefolgt von der Bipolaren Depression. Für manische Episoden fehlt die Evidenz [11, 12]. Psychoedukation scheint in akuten Krankheitsphasen nicht wirksam zu sein.

Innerhalb der letzten Jahre wurden von verschiedenen Autoren unterschiedliche Psychoedukations-Programme erarbeitet. Dabei lassen sich Ansätze für die Einzelintervention von Ansätzen zur Anwendung in Gruppen für Betroffene und Behandler unterscheiden. Psychoedukation von Angehörigen kann das Rückfallrisiko senken (vor allem von hypomanischen Phasen) [13] und ist besonders wirksam bei Patienten mit geringer Krankheitseinsicht. Es gibt erste Hinweise, dass Internet-basierte Psychoedukation zur Verstärkung der konventionellen psychosozialen Behandlung residuelle depressive Symptome reduzieren und die Lebensqualität verbessern kann [14, 15]. Bei all diesen Methoden sind die therapeutische Beziehung, Empathie und die Überwachung von Symptomen zentrale Wirkfaktoren [4].

Neben der Psychoedukation haben sich verschiedene Formen von Psychotherapie als wirksam erwiesen [16]. Kognitive Verhaltenstherapie, interpersonelle und soziale Rhythmustherapie und familienfokussierte Therapie erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Genesung, verkürzen die Zeit bis zur Genesung und verbessern interpersonelle Fähigkeiten und die Lebenszufriedenheit [17]. Spezielle kognitive Trainings und Psychotherapien, die das allgemeine Funktionsniveau steigern, scheinen sich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien besonders zu eignen [18]. Neue Netzwerk-Metaanalysen zeigen, dass die Ausbildung und Unterstützung von Angehörigen zu den wirksamsten psychosozialen Interventionen zählen [19]. Es gibt wachsende Evidenz dafür, dass Achtsamkeits- und Recovery-orientierte psychotherapeutische Ansätze sich für die Rückfallverhütung und der Verbesserung der Lebensqualität eignen [12, 15].

«Supported Employment» ist eine Methode der Arbeitsrehabilitation psychisch kranker Menschen, bei der mit Hilfe eines Job Coachs die Wiedereingliederung in den ersten 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 am besten beforschte «Supported Employment»-Methode ist das sogenannte «Individual Placement and Support» (IPS). Die Methode ist evidenzbasiert, es liegen Ergebnisse mehrerer randomisierter kontrollierter Studien sowie Metaanalysen vor [20, 21]. Diese Metaanalysen beinhalten Ergebnisse zu IPS bei Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen, darunter solche mit bipolaren Störungen. Über die Aufrechterhaltung oder Neuetablierung von Arbeitsverhältnissen hinaus konnte eine Verbesserung psychopathologischer Symptome bei Patienten mit bipolar affektiven und schizophrenen Psychosen gezeigt werden [22, 23]. IPS ist bezüglich seiner Wirksamkeit unter Bedingungen des Schweizerischen Arbeitsmarktes belegt [24].

Medikamentöse Behandlung

Akutbehandlung der Manie

Akutbehandlung der Manie

Monotherapien

Lithium (I)^a, Valproat / Valproat ER (II)^b, Olanzapin (I)^c, Risperidon (I)^c, Quetiapin / Quetiapin XR (II)^c, Aripiprazol (I), Asenapin (II), Paliperidon ER* (I), Cariprazin* (II)

Kombinationsbehandlungen

Lithium oder Valproat + Quetiapin (I)
Lithium oder Valproat + Risperidon (I)

Lithium oder Valproat + Olanzapin (II)
 Lithium oder Valproat + Aripiprazol (II)
 Lithium oder Valproat + Asenapin (II)

(I), (II) = Grad der wissenschaftlichen Evidenz;

* In der Schweiz nicht in dieser Indikation zugelassen;

^a V.a. günstig im Hinblick auf Langzeitbehandlung;

^b Bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert;

^c Bei Risiken für metabolische Störungen nicht empfohlen.

Bei der Behandlung der Manie ist es wichtig, Selbst- und Fremdgefährdung einzuschätzen und eine Intoxikation auszuschliessen. Die Behandlung mit Antidepressiva sollte gestoppt werden.

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, Asenapin und Cariprazin ist gut untersucht [4, 25]. Cariprazin ist in der Schweiz allerdings nur für die Schizophrenie zugelassen. Was das Asenapin anbelangt, wird in der Schweiz empfohlen, dass die initiale Behandlung in der Regel im stationären Setting durchgeführt werden sollte. Dies wird dadurch begründet, dass aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit nach Schlucken der Tablette und der dadurch möglichen mangelnden Wirksamkeit Einnahme- und Verlaufskontrollen nötig sind. Die Dosierungsempfehlungen für atypische Antipsychotika bei der Behandlung der Manie entsprechen denen bei der Schizophrenie-Behandlung.

Der Kasten «Akutbehandlung der Manie» oben besagt nicht, dass Monotherapie der Kombinationstherapie vorzuziehen sei. Es mag gute Gründe geben, nicht jede Monotherapie-Substanz auszuprobieren, bevor eine Kombinationstherapie begonnen wird. Die Medikamentenanamnese, die Schwere der Manie, die Dringlichkeit (Kombinationstherapien wirken eher schneller als Monotherapien) und die Patientenpräferenz sind wichtig bei der Wahl der Anzahl Medikamente. Bei schweren Manien haben sich Lithium und Valproat in Kombination mit einem atypischen Antipsychotikum als besonders wirksam erwiesen [26].

Lithium zeigte, belegt durch verschiedene kontrollierte Studien und eine Metaanalyse [27], eine gute antimanische Wirkung. Es lagen eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Plazebo und eine vergleichbare Wirkung in Bezug auf klassische Antipsychotika, Antikonvulsiva sowie die atypischen Antipsychotika Olanzapin, Risperidon und Quetiapin [4] 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 darf Valproat aufgrund der Teratogenität nicht gegeben werden.

Für Gabapentin, Topiramaten und Lamotrigin konnte metaanalytisch keine antimanische Wirksamkeit nachgewiesen werden [28]

Da für Lithium, Valproat, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Aripiprazol eine phasenprophylaktische Wirkung [4] nachgewiesen wurde, kann bei Gabe dieser Medikamente in der akuten Manie ein Medikamentenwechsel für die Rezidivprophylaxe vermieden werden. Risperidon und Aripiprazol haben den Vorteil, dass sie als Depotinjektionen verabreicht werden können.

Akutbehandlung der Bipolaren Depression

Akutbehandlung der Bipolaren Depression

Monotherapien (eher ausnahmsweise)

Quetiapin / Quetiapin XR (I), Lithium (I), Lamotrigin* (II)^a, Lurasidon* (I)

Kombinationsbehandlungen

Kombination mit einer oben erwähnten Monotherapie-Substanzen und/oder einem Antidepressivum (II), am ehesten empfohlen: SSRI (ausser Paroxetin) (II) und Bupropion (II).

(I), (II) = Grad der wissenschaftlichen Evidenz;

* In der Schweiz nicht in dieser Indikation zugelassen;

^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 [4, 29, 30]. Quetiapin weist bei Bipolarer Depression in einer Dosierung von 300 mg eine deutliche antidepressive Wirkung auf [31–34]. Eine höhere Dosierung, zum Beispiel 600 mg, zeigte keine verbesserte Wirkung [4].

Weiterhin werden zur Akutbehandlung bei Bipolarer Depression die Stimmungsstabilisierer Lithium und Lamotrigin vorgeschlagen. Lithium [35] wird in einigen Leitlinien als Behandlungsstrategie der ersten Wahl genannt, so auch im CANMAT-/ISBD-Update 2018 [4]. Allerdings wird Lithium bei Bipolarer Depression in der Praxis eher in Kombination eingesetzt. Die Wirksamkeit von Lamotrigin ist nicht eindeutig belegt [36], eine Metaanalyse auf der Basis von 1072 individuellen Patientendaten weist aber auf eine antidepressive Wirkung hin [37], vor allem bei schwer ausgeprägter depressiver Symptomatik [38]. 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 Nebenwirkungsprofil aufweist, war sowohl als Monotherapie wie auch in Kombination mit Lithium oder Valproat wirksam [39, 40]. Lurasidon ist in der Schweiz aber bislang nur für die Schizophrenie-Behandlung zugelassen. Die Dosierung ist bei der Bipolaren Depression mit 20–80 mg tiefer als bei der Schizophrenie.

Das atypische Antipsychotikum Cariprazin, das wir neu für die Manie empfehlen, in der Schweiz aber nur für die Schizophrenie zugelassen ist, erwies sich in einer publizierten und in nicht-publizierten Studien auch als wirksam bei der Bipolaren Depression [41, 42]. Die wirksame Dosierung von 1,5 mg ist deutlich tiefer als die Dosierungsempfehlungen bei Schizophrenie (bis 6 mg).

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 [43, 44]. Mehrere Studien haben zwar gezeigt, dass Antidepressiva sicher und wirksam in der Akutbehandlung der Depression bei Bipolaren Störungen sind [45]. Einzelstudien zeigten keine konsistente Wirksamkeit. Eine neue Metaanalyse bestätigt aber den klinischen Eindruck, dass Antidepressiva auch bei der bipolaren Depression wirksam sind [46]. Die durchschnittliche Wirkung ist jedoch deutlich geringer als bei der unipolaren Depression. 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 [47, 48]. Das CANMAT-/ISBD-Update 2018 [4] betrachtet die Kombination von stimmungsstabilisierenden Medikamenten mit SSRI (ausser Paroxetin, das nicht empfohlen wird) oder Bupropion als mögliche Behandlungsstrategie der zweiten Wahl. Für andere Antidepressiva ist die Datenlage ungenügend, um eine Empfehlung abzugeben.

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 Krankheits-episoden, erhöhte Rate von Behandlungskontakten und Arbeitsunfähigkeit und erhöhtem Suizidrisiko [49, 50]. Die Behandlung gemischter Episoden wurde bisher nur ungenügend in prospektiven Studien systematisch untersucht. In Plazebo-kontrollierten Studien werden gemischte Episoden in der Regel als manische Episoden gewertet. Post-hoc-Analysen zeigten, dass die atypischen Antipsychotika Asenapin, Aripiprazol und Olanzapin [51] auch bei gemischten Episoden wirksam sind. Lurasidon erwies sich bei gemischten Episoden sowohl als antidepressiv wie auch als antimanisch wirksam [52]. Hinsichtlich der Verhütung gemischter Episoden besteht die beste Evidenz für Olanzapin, Quetiapin, Valproat, Lithium und Asenapin [53, 54]. Die CANMAT-Leitlinien raten vom Einsatz von Antidepressiva bei gemischten Episoden ab [4].

Spezielle Verlaufsformen

«Rapid cycling» – ein Verlauf mit vier oder mehr Episoden innerhalb eines Jahres – ist ein weiterer Faktor, der die Behandlung erschwert. Hypothyreose, Antidepressiva und Substanzmissbrauch sind häufig mit dieser Verlaufsform assoziiert. Für die manische Phase gibt es keine Evidenz, dass gewisse Substanzen besser wirken als andere [55]. Patienten mit «rapid cycling» scheinen auf Antidepressiva weniger gut anzusprechen als andere bipolare Patienten und die Gefahr für depressive Rückfälle ist bei «rapid cycling» um das Dreifache erhöht [56]. Die CANMAT-Leitlinien raten vom Einsatz von Antidepressiva bei «rapid cycling» ab [4]. Lithium und Lamotrigin zeigen in kontrollierten Studien eine antidepressive Wirkung [36]. Für die Langzeitbehandlung von «rapid cycling» empfehlen die CANMAT-Leitlinien Kombinationstherapien mit Valproat und Lithium [4].

Bei der Zykllothymia wechseln subsyndromale manische und depressive Episoden miteinander ab. Solche subsyndromalen Episoden müssen während mehr als der Hälfte der Zeit innerhalb mindestens 2 Jahren vorliegen. Während der ersten 2 Jahre einer solchen Störung dürfen keine Episoden auftreten, die den Schweregrad einer Hypomanie oder einer Depression erreichen. 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 [57]. Für die Behandlung der Zykllothymia 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 [58, 59]. Gemäss den S3-Leitlinien 2013 der DGBS [29, 60] 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 (I), Quetiapin (I), Lamotrigin (I)^a, (II)^b, (begrenzte Wirksamkeit bei der Prävention von Manien), Aripiprazol (I, vorwiegend zur Prophylaxe von Manien), Olanzapin^c (II), Valproat (II), Asenapin (II), Risperidon Depotinjektion* (II), Aripiprazol Depotinjektion* (II, vorwiegend bei der Prävention von Manien)

Kombinationsbehandlungen

Lithium + Valproat

Lithium + Quetiapin/Aripiprazol/Risperidon-Depotinjektion/Lamotrigin

Valproat + Quetiapin/Aripiprazol/Risperidon-Depotinjektion/Lamotrigin

(I), (II) = Grad der wissenschaftlichen Evidenz;

*In der Schweiz nicht in dieser Indikation zugelassen;

^a In Bezug auf Depressionsverhütung;

^b In Bezug auf Manieverhütung;

^c Metabolische Nebenwirkungen sollten bei der Indikation berücksichtigt und überwacht werden.

Fast alle Patienten mit einer Bipolaren Störung bedürfen einer Rezidivprophylaxe. Es mehren sich die Hinweise, dass die Bipolare Störung eine neuroprogressive Krankheit sein kann, bei welcher mit jedem Rezidiv neurotrophische und entzündungsbedingte Veränderungen der grauen und weissen Substanz des Gehirns und kognitive Defizite zunehmen [61]. Allgemein gilt die Regel, dass die Medikamente, die in der Akutphase wirksam waren, sich auch für die Fortsetzungstherapie eignen [4].

Die Wirksamkeit von Lithium in der Rezidivprophylaxe Bipolarer Störungen wurde bisher am besten untersucht und konnte in vielen Studien und Metaanalysen nachgewiesen werden [62, 63]. Lithium als Monotherapie und die Kombination von Lithium mit Valproat zeigten stärkere Wirksamkeit als Valproat alleine [64]. 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 [35, 65]. 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 [66]. In Bezug auf die Suizidalität scheint Lithium stärker präventiv zu wirken als Vergleichssubstanzen [67].

Aufgrund positiver Befunde einiger Langzeitstudien [68] und einer Metaanalyse [63] wird in den CANMAT-/ISBD-Leitlinien [4] Quetiapin als Mittel der ersten Wahl für die Langzeittherapie Bipolarer Störungen empfohlen. Quetiapin ist besonders geeignet, gemischte Episoden zu verhüten [4].

Für Lamotrigin konnte in einer Metaanalyse eine rezidivprophylaktische Wirkung vorwiegend gegen depressive Episoden nachgewiesen werden [63].

Für Aripiprazol liegt bisher eine Placebo-kontrollierte Studie über sechs Monate [69] und eine über einen Zeitraum von zwei Jahren [70] 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. In den CANMAT-Leitlinien wird Aripiprazol in Kombination mit Lithium oder Valproat als «First-line»-Behandlung empfohlen. Aripiprazol hat den Vorteil, dass es als Depotpräparat gegeben werden kann.

Olanzapin zeigte eine konsistente Wirkung auf die Verhütung manischer Phasen in grossen randomisierten Doppelblindstudien [71]. Olanzapin erwies sich auch zur Prophylaxe von gemischten Episoden als wirksam [72]. Olanzapin sollte 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 [4].

Es gibt neue Hinweise, dass Asenapin manische, depressive und gemischte Episoden verhütet [54]. Die Wirkung ist am grössten bei der Verhütung manischer Episoden. In Bezug auf die Nebenwirkungen ist Asenapin Lithium und Quetiapin überlegen [4].

Valproat wird auch in den neuen CANMAT-Leitlinien [4] 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 [73]. Eine umfassende Metaanalyse bestätigt die Wirksamkeit [74]. Ausserdem sprechen die klinische Erfahrung sowie die relativ gute Verträglichkeit von Valproat für einen Einsatz bei der Langzeittherapie Bipolarer Störungen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf Valproat nicht eingesetzt werden.

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 [64], Lithium + Lamotrigin [75], Lithium oder Valproat + Olanzapin (bzw. Quetiapin) und die Kombination anti-manischer und stimmungsstabilisierender Substanzen mit Risperidon-Depotinjektion [76] vor. Eine naturalistische Studie über vier Jahre ergab eine gute rezidivprophylaktische Wirksamkeit, auch bezüglich subdepressiver Zustände, von Quetiapin + Valproat, insbesondere aber von Quetiapin + Lithium [77]. Eine neue Studie zeigt, dass Lurasidon in Kombination mit Lithium oder Valproat zur Verhütung depressiver Episoden wirksam ist [78]. Das Absetzen von Antidepressiva kann zu einer Zunahme von Rückfällen beitragen [62].

Zur Dauer der Rezidivprophylaxe gibt es keine verlässlichen Befunde. Es kann empfehlenswert sein, zunächst eine Behandlungsdauer von ca. 2–3 Jahren zu vereinbaren, danach die Wirksamkeit der Therapie zu beurteilen und diese ggf. anzupassen. Epidemiologische Daten zeigen, dass Bipolare Störungen in den meisten Fällen lebenslang bestehen und dass die Frequenz der Episoden im Verlauf sogar eher zunimmt [79]. Dies legt nahe, dass eine Rezidivprophylaxe in der Regel lebenslang durchgeführt werden sollte.

Bipolar-II-Störung

Die Bipolar-II-Störung kommt etwa gleich häufig vor wie die Bipolar-I-Störung [80]. Die Bipolar-II-Störung ist definiert durch das Auftreten einer oder mehrerer hypomanischer Episoden, einer oder mehrerer depressiver Episoden sowie das Fehlen manischer Episoden. Hypomanische Episoden dauern mindestens 4 Tage lang und es fehlen psychotische Symptome. Im Gegensatz zur Manie führt die Hypomanie zu keiner erheblichen Beeinträchtigung des Funktionierens. In Bezug auf Chronizität, Arbeitsfähigkeit und objektive Lebensqualität sind sich die beiden Störungen ähnlich. Das heisst, auch die Bipolar-II-Störung ist eine schwere psychiatrische Krankheit.

Trotz dieser grossen Bedeutung der Bipolar-II-Störung gibt es viel weniger pharmakologische Forschung als für die Bipolar-I-Störung. Deshalb sind die folgenden Empfehlungen deutlich weniger evidenzbasiert und beruhen zum Teil auf klinischer Erfahrung.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass die Medikamente, die sich bei der Manie als wirksam erwiesen haben, auch bei Hypomanien wirksam sind. Studien zu Risperidon, Quetiapin und Valproat bestätigen diese klinische Erfahrung [4].

Die eigentliche Herausforderung bei der Bipolar-II-Störung ist aber die Depression. Quetiapin spielt auch bei der Behandlung der Bipolar-II-Depression eine wich-

tige Option. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass von fünf Studien zwei keine Wirkung bei der Bipolar-II-Störung zeigten. Dies steht im Gegensatz zu den fünf Quetiapin-Studien bei Bipolar-I-Depression, die alle eine signifikante Wirkung zeigten [81, 82]. Bei der Bipolar-II-Störung scheint Quetiapin langsamer zu wirken als bei der Bipolar-I-Störung.

Während der Einsatz von Antidepressiva bei der Bipolar-I-Störung kontrovers diskutiert wird, ist das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Antidepressiva bei der Bipolar-II-Depression günstiger [83]. Ferner scheinen die möglichen Nebenwirkungen wie der auch bei der Bipolar-I-Störung kontrovers diskutierte Switch in die Manie geringer zu sein. Aus diesen Gründen empfehlen die aktuellen CANMAT-Leitlinien bei der Bipolar-II-Depression Bupropion, Sertralin und Venlafaxin in Kombination mit stimmungsstabilisierenden Substanzen oder als Monotherapie (als Mittel der zweiten Wahl).

Zur Fortsetzungstherapie bei Bipolar-II-Störung empfehlen die CANMAT-Leitlinien Quetiapin, Lithium und Lamotrigin. Vor allem Lithium zeigte in naturalistischen Langzeitstudien eine sehr gute prophylaktische Wirkung [84]. In direkten Vergleichsstudien waren Fluoxetin und Venlafaxin wirksamer als Lithium bei der Rückfallverhütung, wobei der Lithiumspiegel von 0,7 mmol/l [85, 86] eher tief war. Das spricht dafür, dass diese beiden Antidepressiva bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit als Monotherapie zur Rückfallverhütung bei der Bipolar-II-Störung vertretbar sind.

Laborkontrollen und weitere Routineuntersuchungen

Die medikamentöse Behandlung der Bipolaren Erkrankung kann eine Reihe von ernsthaften unerwünschten Wirkungen bedingen, die sich meist erst im Verlauf zeigen und, falls unerkannt und unbehandelt, zu erhöhter Morbidität und Mortalität beitragen können. Deshalb bedarf jede 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 ISBD [87].

«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

Taillen-Umfang und/oder
Body Mass Index (Körpergewicht [kg] / Körpergrösse [m]²)
Blutdruck, Inspektion der Haut

Laboruntersuchung

Differential-Blutbild
Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin
Leberwerte (minimal ASAT, ALAT, γ -GT)
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: 2 Bestimmungen bis zum Erreichen der therapeutischen Dosis, dann alle 3 bis 6 Monate, nach Dosiserhöhung und wenn indiziert.

Langzeitmonitoring: Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin alle 3 bis 6 Monate; Ca, TSH, Gewicht nach 6 Monaten, dann jährlich.

Atypische Antipsychotika

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

Langzeitmonitoring: Gewicht 3 Monate lang monatlich, dann alle 3 Monate. Blutdruck und Blutzucker 1 Jahr lang alle 3 Monate, dann jährlich. Lipidprofil nach 3 Monaten, danach jährlich. EKG und Prolaktinspiegel, wenn klinisch indiziert.

Antiepileptika

Baseline: Hämatologie und hepatische Vorgeschichte.
Therapiebeginn: Serumspiegel: 2 Kontrollen nach Erreichen der therapeutischen Dosis.

Langzeitmonitoring:

Valproat: Gewicht, Blutbild, Leberwerte, Zyklus, 1. Jahr alle 3 Monate, dann jährlich; Blutzucker, Lipidprofil und Knochendichte falls indiziert.

Lamotrigin: Cave Hautreaktionen (periodische Befragung und Inspektion).

Biomarker, Pharmakogenetik

Bis zum Auftreten der ersten manischen oder hypomanischen Episode gibt es keine Möglichkeit vorherzusagen, ob eine Störung unipolar bleibt oder ob später manische oder hypomanische Episoden auftreten werden. Das gilt auch bei positiver Familienanamnese für

die Bipolare Störung. Vor dem Auftreten der ersten manischen oder hypomanischen Episode ist daher eine spezifische pharmakologische Prävention der Bipolaren Störung nicht möglich. Bei diagnostizierten Bipolaren Störungen gibt es hingegen einige klinische Merkmale, welche das Ansprechen auf bestimmte Psychopharmaka vorhersagen. Leider sind diese Informationen oft von geringem praktischen Nutzen.

Informationen zur Verteilung von manischen und depressiven Episoden im Langzeitverlauf liegen erst vor, wenn der oder die Betroffenen über Jahre nicht oder erfolglos behandelt wurde. Die Notwendigkeit und Länge der Rückfallprophylaxe kann aufgrund klinischer Beobachtung nicht verlässlich beurteilt werden.

Die individuell unterschiedliche Wirksamkeit auf pharmakologische und psychosoziale Interventionen führt zu langwierigen Optimierungen der Behandlung. Aus diesen Gründen wird intensiv nach Biomarkern gesucht, welche den Verlauf und das Ansprechen auf bestimmte Behandlungen vorhersagen. Bildgebende Verfahren, Blutprotein-Bestimmungen und Genetik gehören zu den häufigsten Methoden, die bei der Entdeckung von Biomarkern angewendet werden [88, 89].

Trotz vielversprechender Befunde ist es bis jetzt nicht gelungen, mittels Biomarker die klinische Praxis zu verbessern. Diagnostische Methoden sind nicht durch die Swissmedic reguliert. Deshalb dürfen Firmen Biomarker, z.B. genetische Tests, anbieten und bewerben, auch wenn die Evidenz für deren Nutzen fehlt. Vor dem Gebrauch fraglicher Tests muss dringend abgeraten werden. Ärzte und Patienten überschätzen regelmässig den Informationsgehalt biologischer Tests gegenüber der klinischen Beobachtung, was zu unnötigen medikamentösen Umstellungen führt. Dies kann bei der Bipolaren Störung das Risiko von Rückfällen und einer Verschlechterung der Langzeitprognose zur Folge haben.

Schlussfolgerungen

Die wichtigsten Behandlungsgrundsätze bei der Bipolaren Erkrankung sind folgende:

1. 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.
2. Auch atypische Antipsychotika kommen als Mittel der ersten Wahl bei der Manie, der Bipolaren Depression und der Langzeitbehandlung in Frage (das gilt vor allem aber für Quetiapin).
3. Antikonvulsiva weisen eine differenzielle Wirksamkeit auf den manischen und depressiven Pol auf: akut-antimanische Wirkung von Valproat, depressionsverhütende Wirkung von Lamotrigin.

4. Zusätzliche Interventionen sind wichtig:
 - Psychoedukation (auch für die Angehörigen der Patienten)
 - Psychotherapie
 - Ernährungsberatung, Sport
 - Life-style-Coaching
5. 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. Ausserdem wird zur Arbeitsintegration «Supported Employment» vorgeschlagen.
 - 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, ausserdem die Depotinjektionen von Risperidon und Aripiprazol

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 für allenfalls andere Interessierte geeigneten Form. Die Befolgung oder Nichtbefolgung dieser Empfehlungen hat für den Arzt oder die Ärztin weder haftungsbefreiende noch haftungsbegründende Wirkung.

Disclosure statement

Dr. Hasler: personal fees from Lundbeck, Servier, Ricordati, Vifor, Schwabe, Sunovion, Drossapharm and Lilly outside the submitted work. Dr. Müller: speaker's fees from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Servier, Eli Lilly, Zeller Medical, Mepha, Schwabe Pharma and Sandoz; he is or has been a consultant to: Eli Lilly, Lundbeck, Otsuka, Sunovion, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Recordati and Janssen.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2019.08325>.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. Gregor Hasler
 Ordentlicher Professor für
 Psychiatrie und Psycho-
 therapie der Universität
 Freiburg
 Chefarzt Freiburger
 Netzwerk für psychische
 Gesundheit
 Chemin du Cardinal-Jour-
 net 3
 CH-1752 Villars-sur-Glâne
[gregor.hasler\[at\]unifr.ch](mailto:gregor.hasler[at]unifr.ch)