

Behandlungsempfehlungen für Bipolare Störungen der Schweizerischen Gesellschaft für Bipolare Störungen (SGBS): Update 2026

*

GREGOR HASLER, MARTIN PREISIG, THOMAS MÜLLER, WOLFRAM KAWOHL, KERSTIN GABRIEL FELLEITER, HELENE RICHARD-LEPOURIEL, BENJAMIN LAVIGNE, FULVIA ROTA, WALDEMAR GREIL

In Zusammenarbeit mit:

Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie

Abstract

This article summarizes the treatment recommendations for bipolar disorders developed by the Swiss Society of Bipolar Disorders. It is the third update of our recommendation published in 2011. They are based on evidence from randomized-controlled studies, international treatment guidelines and observational studies. Although the most solid evidence exists for pharmacotherapy, a bio-psycho-social treatment approach including psychoeducation and psychotherapy is required to achieve optimal treatment outcomes for patients with Bipolar Disorder. The recommendations are largely unchanged. Regarding psychosocial interventions, there is new evidence for efficacy of mindfulness-based cognitive therapy to reduce depressive and anxiety symptoms. For acute mania, lithium, valproate, several atypical antipsychotics and their combinations remain the first-line treatment options; cariprazine has been added to the list of recommended atypical antipsychotics. Quetiapine and lithium, lamotrigine and newly lurasidone are recommended for bipolar depression as well as combinations of mood stabilizing drugs with SSRI or bupropion. First-line options for maintenance treatment of Bipolar Disorder are lithium, quetiapine, lamotrigine (the latter predominately for prevention of depression), olanzapine, aripiprazole (for prevention of mania only), valproate (with restrictions for people of reproductive age). Risperidone and aripiprazole as long-acting injectable have been added as options in the maintenance treatment. The guidelines include recommendations regarding safety monitoring of pharmacological treatment.

* Es handelt sich um eine Aktualisierung der Behandlungsempfehlungen von 2011, 2015 und 2019 [1-3]

Executive Summary

- Die Diagnostik erfolgt möglichst anhand eines halbstrukturierten diagnostischen Interviews basierend auf den Kriterien des ICD-11/DSM-5. Biologische Tests, welche die diagnostische Präzision erhöhen können, bedürfen noch weiterer wissenschaftlicher Evaluation.
- Ziele der Behandlung sind die Remission der Symptomatik in den akuten Krankheitsepisoden, die Vorbeugung von Rezidiven und die Neuroprotektion.
- Bei den begleitenden psychotherapeutischen Massnahmen besteht die beste Wirksamkeitsevidenz für die Kognitive Verhaltenstherapie sowie die Interpersonelle, die familienfokussierte Therapie und Soziale Rhythmustherapie.
- 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.
- 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 Lithium und Lurasidon. Eine Kombination einer stimmungsstabilisierenden bzw. antimanischen Substanz (z.B. Lithium oder atypische Antipsychotika) mit Lamotrigin oder einem Antidepressivum, vor allem SSRIs 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. Die höchste Evidenz hat dabei weiterhin Lithium. Aripiprazol und Risperidon können auch als Depotpräparate eingesetzt werden.
- 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. Auch für Männer gibt es Einschränkungen (Samenspende und bei Kinderwunsch).
- «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 oft höher dosiert als bei Epilepsie.

- Es gibt zunehmende Evidenz für die therapeutische Wirkung von Elektrokrampftherapie und Ketamin/Esketamin bei Bipolaren Störungen.

Allgemeines

Im Auftrag der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP) hat die Schweizerische Gesellschaft für Bipolare Störungen (SGBS)

Behandlungsempfehlungen für Bipolare Störungen erarbeitet. Seit dem Update 2019 [3] wurden neue und relevante Studien und Meta-Analysen sowie ein Update 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 erfolgt nun eine revidierte Version der Schweizer Behandlungsrichtlinien.

Um den Umfang der Empfehlungen zu begrenzen, enthalten diese 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 den Fussnoten hingewiesen.

Die Empfehlungen basieren auf wissenschaftlichen Studien und internationalen Leitlinien und stimmen nicht zwingend mit den Indikationsempfehlungen im Schweizerischen Arzneimittelkompendium (www.compendium.ch) 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 1: Meta-Analyse oder 2 randomisierte kontrollierte Doppelblindstudien mit Plazebo.
- Level 2: mindestens 1 randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie mit Plazebo oder aktivem Komparator.
- Level 3: prospektive, nicht kontrollierte Studie mit mindestens 10 Versuchspersonen.

Der Level der Evidenz 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 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 [4].

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 so lange fortgesetzt werden, bis (hypothetisch) die Krankheitsphase auch unbehandelt abgeklungen wäre. Wir nennen dies Fortsetzungstherapie, abgeleitet vom englischen Begriff „continuation treatment“. (In deutschsprachigen Texten wird auch der Begriff Erhaltungstherapie verwendet.)

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 [5]. Eine solche Unterscheidung kann aber bei der Aufklärung und für die Motivation der Patienten, zur Weiterbehandlung auch nach Abklingen der Beschwerden kurzfristig und längerfristig 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 spielen als psychotherapeutische Interventionen Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie und die Familienfokussierte Therapie eine wichtige Rolle [6, 7]. Hierbei ist die Rhythmisierung des circadianen Verhaltens, das Erkennen von und Reagieren auf Frühwarnzeichen zentral. Diese können individuell sehr unterschiedlich sein (typisch bei Manie: Abnahme des Schlafbedürfnisses, Zunahme der Aktivitäten). Bei allen psychotherapeutischen Interventionen kommt der Medikamentenadhärenz eine zentrale Bedeutung zu und es geht auch um die Auswirkungen der Erkrankung auf die Angehörigen und um deren Umgang mit dieser Belastung [8].

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 [9]. Aus diesen Gründen empfiehlt sich ein bio-psycho-sozialer Behandlungsansatz im Sinne eines integrierten „Collaborative Care“ Modells [5]. 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 (KVT)

 Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie (IPSRT)

 Familienfokussierte Therapie (FFT)

 Achtsamkeitsbasierte Kognitive Therapie

Supported Employment

Es wird empfohlen, neben Psychoedukation eine der drei in der Schweiz anerkannten Psychotherapiemethoden (gemäss Weiterbildungsprogramm der SGPP) in Kombination mit anderen Therapiemodalitäten einzusetzen.

Zu Beginn der Behandlung sind psychoedukative Therapieelemente essentiell, sie bieten die Möglichkeit einer gemeinsamen Sprache, und unterstützen Adhärenz („Therapietreue“) zu erreichen. Ohne Adhärenz ist die Rezidivrate signifikant höher. Es gibt zahlreiche Gründe für eine fehlende Adhärenz, tatsächliche oder befürchtete unerwünschte Wirkungen der Medikamente, fehlende Krankheitseinsicht in manischen oder hypomanen Phasen, oder ein dysfunktionales Krankheitskonzept des Patienten [8].

Für psychosoziale Interventionen besteht die beste Evidenz bei der Rezidivverhütung, gefolgt von der Bipolaren Depression. Für manische Episoden fehlt hier die Evidenz. Psychosoziale Therapieansätze mit Fokus auf Krankheitsmanagement, Einbezug von Angehörigen und Förderung von Bewältigungskompetenzen waren besonders wirksam [10].

Innerhalb der letzten Jahre wurden verschiedene Psychoedukationsprogramme in Einzel- und Gruppensetting erarbeitet [11]. Psychoedukation von Angehörigen kann das Rückfallrisiko senken und ist insbesondere wirksam bei Patienten mit geringer Krankheitseinsicht. Es gibt erste Hinweise, dass Internet-basierte Psychoedukation zur Verstärkung der konventionellen psychosozialen Behandlung residuale depressive Symptome reduzieren und die Lebensqualität verbessern kann [12].

Aufgrund des erhöhten Suizidrisikos bei Bipolarer Erkrankung sind Massnahmen zur Suizidprävention fester Bestandteil jeder Behandlung.

Die familienfokussierte Therapie (FFT) geht davon aus, dass durch den Einbezug der Familie oder wichtiger Bezugspersonen der Verlauf der bipolaren Erkrankung deutlich verbessert werden kann, hierbei liegt der Fokus auf Kommunikationsstile zwischen Patienten und ihren Familien. Die Interpersonelle und Soziale Rhythmustherapie (IPSRT) wurde in den 1990er Jahren spezifisch für die Behandlung Bipolarer Störungen entwickelt. Die IPSRT bietet einen intensiven, modularen Ansatz mit wöchentlichen Sitzungen, der auf drei Dimensionen basiert: 1.) unspezifische Psychoedukation, 2.) interpersonelle Fertigkeiten, abgeleitet aus der interpersonellen Therapie der Depression (1), und 3.) Anpassung der sozialen und circadianen Rhythmen. Sie ist im Einzel- und auch im Gruppensetting gut durchführbar [13]. Die Wirksamkeit ist vergleichbar mit der Kognitiven Verhaltenstherapie [4].

Das CANMT-Leitlinien-Update 2023 empfiehlt aufgrund der Evidenzlage Psychoedukation als erste Wahl, KVT und FFT als zweite Wahl und IPSRT als dritte Wahl.

In der der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) wird Supported Employment für Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen und dem Wunsch nach einer Tätigkeit auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt empfohlen [14]. Die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen führt Supported Employment als klinischer Konsens in der Behandlung an [8].

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), Cariprazin* (2)

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)

(1), (2) 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; auch Risiken für Männer beachten (bei Kinderwunsch, Samenspende) [15]

^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]. Cariprazin ist in der Schweiz allerdings nur für die Schizophrenie zugelassen. Bezüglich Asenapin wird in der Schweiz empfohlen, die initiale Behandlung in der Regel im stationären Setting durchzuführen. Dies sei aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit nach Schlucken der Tablette und der dadurch möglichen mangelnden Wirksamkeit Einnahme- und Verlaufskontrollen nötig. Die Dosierungsempfehlungen für atypische Antipsychotika bei der Behandlung der Manie entsprechen denen der Schizophrenie-Behandlung.

Die Tabelle 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. Eine aktuelle Metaanalyse bestätigt frühere Befunde, dass eine Kombinationstherapie aus Antipsychotika und Stimmungsstabilisierern wirksamer ist als eine Monotherapie bei der Behandlung manischer Symptome, ohne dass sich nach drei und sechs Wochen signifikante Unterschiede in der Verträglichkeit zeigten [16, 17].

Lithium zeigte, belegt durch verschiedene kontrollierte Studien und zwei Meta-Analysen[18, 19] eine gute antimanische Wirkung. Es lagen eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo und eine vergleichbare Wirkung in Bezug auf klassische Antipsychotika, Antikonvulsiva sowie atypische Antipsychotika wie Olanzapin, Risperidon und Quetiapin vor [4]. 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. Frauen im gebärfähigen Alter darf Valproat aufgrund der Teratogenität nicht gegeben werden; es gibt auch Einschränkungen für Männer im zeugungsfähigen Alter (bei Kinderwunsch und Samenspende) [15].

Für Gabapentin, Topiramat und Lamotrigin konnte meta-analytisch keine antimanische Wirksamkeit nachgewiesen werden [4].

Da für Lithium, Valproat, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Aripiprazol eine phasenprophylaktische Wirkung [5] 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 auch als Depotinjektionen verabreicht werden können.

Bei existenzgefährdendem Verhalten durch Enthemmung während der Manie sind verschiedene Interventionen möglich: Einbezug der Angehörigen, freiwillige Aufnahme in

eine Klinik, Fürsorgerische Unterbringung (FU) und die superprovisorische Verfügung der Kindes- und Erwachsenenschutzbehörde (KESB).

Akutbehandlung der Bipolaren Depression

Akutbehandlung der Bipolaren Depression

Monotherapien (eher Ausnahmsweise)

Quetiapin / Quetiapin XR (1), Lithium (1), Lamotrigin^a (2), Lurasidon* (1), Cariprazin* (1)

Kombinationsbehandlungen

Kombination mit einer oben erwähnten Monotherapie-Substanzen und/oder einem Antidepressivum (2), am ehesten empfohlen: SSRI (ausser Paroxetin) (2) und Bupropion (2)

(1), (2) 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]. Quetiapin weist bei Bipolarer Depression in einer Dosierung von 300 mg eine deutliche antidepressive Wirkung auf. Eine höhere Dosierung, zum Beispiel 600mg, zeigte keine verbesserte Wirkung [5].

Weiterhin werden zur Akutbehandlung bei Bipolarer Depression die Stimmungsstabilisierer Lithium und Lamotrigin vorgeschlagen. Lithium wird in einigen Leitlinien als Behandlungsstrategie der ersten Wahl genannt, so auch im CANMAT / ISBD Update 2018 / 2023 [4, 5]. Allerdings wird Lithium bei Bipolarer Depression in der Praxis eher in Kombination eingesetzt. Die Wirksamkeit von Lamotrigin ist nicht eindeutig belegt [20], eine Meta-Analyse auf der Basis von 1072 individuellen Patientendaten weist aber auf eine antidepressive Wirkung hin [21], vor allem bei schwer ausgeprägter depressiver Symptomatik [22]. 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 [23, 24]. Lurasidon ist in der Schweiz aber bislang nur für die Schizophrenie-Behandlung zugelassen. Die Dosierung ist bei der Bipolaren Depression mit 20-80mg tiefer als bei der Schizophrenie.

Das atypische Antipsychotikum Cariprazin, das wir neu für die Manie empfehlen (siehe oben, Akutbehandlung der Manie), in der Schweiz aber nur für die Schizophrenie zugelassen ist, erwies sich in mehreren Studien auch als wirksam bei der Bipolaren Depression [25]. Die wirksame Dosierung von 1,5 mg ist deutlich tiefer als die Dosierungsempfehlungen bei Schizophrenie (bis 6 mg). Neu empfehlen wir es, dem CANMAT-Update 2023 folgend, als Therapie der ersten Wahl [4].

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 [26]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Antidepressiva sicher und wirksam in der Akutbehandlung der Depression bei Bipolaren Störungen sind [27]. Meta-Analysen bestätigen den klinischen Eindruck, dass Antidepressiva auch bei der Bipolaren Depression wirksam sind [28, 29]. 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 [30]. Die CANMAT-Empfehlungen 2019 / 2023 betrachtet die Kombination von stimmungsstabilisierenden Medikamenten mit SSRI (ausser Paroxetin, das nicht empfohlen wird) oder Bupropion als mögliche Behandlungsstrategie der zweiten Wahl [4, 5]. Für andere Antidepressiva ist die Datenlage ungenügend, um eine Empfehlung abzugeben.

Bislang existiert keine offiziell zugelassene Behandlung für therapieresistente Bipolare Depression, und es fehlt auch an einer einheitlichen Definition dieses Resistenzbegriffs. Bisher wurden mindestens fünf randomisierte, placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Ketamin-Infusionen bei bipolar depressiven Episoden veröffentlicht. Studien zur Anwendung von intranasalem Ketamin oder Esketamin bei dieser Indikation liegen bislang nicht vor [31].

In den bestehenden Studien wurde Ketamin als Add-on-Therapie zu den Stimmungsstabilisierern Lithium oder Valproat verabreicht. In Bezug auf symptomspezifische Effekte zeigten sich insbesondere eine Reduktion von Anhedonie, kognitiven Defiziten sowie eine signifikante Abnahme suizidaler Symptome. Ein entscheidender Vorteil von Ketamin ist der rasche Wirkungseintritt, typischerweise innerhalb weniger Stunden. Ein wesentlicher Nachteil besteht jedoch darin, dass die antidepressiven Effekte häufig nur für wenige Tage anhalten. Das Risiko einer Auslösung hypomanischer oder manischer Episoden war in den bisherigen Studien gering bis minimal [32].

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 und erhöhtem Suizidrisiko [33]. Die Behandlung gemischter Episoden wurde bisher nur ungenügend in prospektiven Studien systematisch untersucht. In Placebo-kontrollierten Studien werden gemischte Episoden in der Regel als manische Episoden gewertet. Post-hoc-Analysen zeigten, dass die Atypischen Antipsychotika Asenapin, Aripiprazol und Olanzapin auch bei gemischten Episoden wirksam sind [34]. Lurasidon erwies sich bei gemischten Episoden sowohl als antidepressiv wie auch als antimanisch wirksam [35]. Hinsichtlich der Verhütung gemischter Episoden besteht die beste Evidenz für Olanzapin, Quetiapin, Valproat, Lithium und Asenapin [36, 37]. Die CANMAT-Leitlinien raten vom Einsatz von Antidepressiva bei gemischten Episoden ab [4, 5].

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. Eine neue Meta-Analyse zu Pharmakotherapie bei Rapid Cycling zeigt jedoch positive Effekte auf depressive Symptome waren Olanzapin (allein oder zusammen mit Fluoxetin), Lithium, Citalopram und Venlafaxin [29]. Bei manischen Symptomen zeigten Quetiapin, Olanzapin und Aripiprazol einen Nutzen. Diese neue Studie widerspricht der früheren Annahme, dass Antidepressiva eine negative Wirkung auf den Verlauf bei rapid cycling haben [38]. Das CANMAT-Leitlinien-Update rät aus Sicherheitsgründen weiterhin vom Einsatz von Antidepressiva bei rapid cycling ab [4]. Für die Langzeitbehandlung von rapid cycling empfehlen die CANMAT-Leitlinien 2018 die Kombinationstherapien mit Valproat und Lithium [5].

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 [39]. 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 [40]. Gemäss den deutschen S3-Leitlinie bedürfen subsyndromale und leichte depressive Episoden in der Regel keiner spezifischen Pharmakotherapie. Psychoedukation, der Einbezug Angehöriger und Psychotherapie sollten im Vordergrund stehen [8].

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)

Asenapin (2)

Risperidon Depotinjektion* (2)

Aripiprazol Depotinjektion* (2, vorwiegend bei der Prävention von Manien)

Kombinationsbehandlungen

Lithium + Valproat

Lithium + Quetiapin / Aripiprazol / Risperidon Depotinjektion / Lamotrigin

Valproat + Quetiapin / Aripiprazol / Risperidon Depotinjektion / Lamotrigin

(1), (2) Grad der wissenschaftlichen Evidenz

* In der Schweiz nicht in dieser Indikation zugelassen

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 [41]. Allgemein gilt die Regel, dass die Medikamente, die in der Akutphase wirksam waren, sich auch für die Fortsetzungstherapie eignen [5].

Die Wirksamkeit von Lithium in der Rezidivprophylaxe Bipolarer Störungen wurde bisher am besten untersucht und konnte in vielen Studien und Meta-Analysen nachgewiesen werden [42]. Lithium als Monotherapie und die Kombination von Lithium mit Valproat zeigten stärkere Wirksamkeit als Valproat alleine [43]. 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 [44]. 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. In Bezug auf die Suizidalität scheint Lithium stärker präventiv zu wirken als Vergleichssubstanzen [45]. Während Leitlinien generell Lithium als Mittel der ersten Wahl zur Rezidivprophylaxe Bipolarer Störungen vorschlagen, zeigen pharmakoepidemiologische Studien eine deutliche Unterversorgung mit Lithium, weshalb zu mehr Aufklärung über das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Lithium aufgerufen wird [30, 46, 47].

Aufgrund positiver Befunde einiger Langzeitstudien [48] und einer Meta-Analyse [49] wird in den CANMAT- / ISBD-Leitlinien [4, 5] Quetiapin als Mittel der ersten Wahl für die Langzeittherapie Bipolarer Störungen empfohlen. Quetiapin ist besonders geeignet, gemischte Episoden zu verhüten [5].

Für Lamotrigin konnte in einer Meta-Analyse eine rezidivprophylaktische Wirkung vorwiegend gegen depressive Episoden nachgewiesen werden [49].

Für Aripiprazol liegt bisher eine Placebo-kontrollierte Studie über sechs Monate [50] und eine über einen Zeitraum von zwei Jahren [51] 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 Doppelblind-Studien [52]. Olanzapin erwies sich auch zur Prophylaxe von gemischten Episoden als wirksam [53]. 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 [5].

Es gibt neue Hinweise, dass Asenapin manische, depressive und gemischte Episoden verhütet [37]. Die Wirkung ist am grössten bei der Verhütung manischer Episoden. In Bezug auf die Nebenwirkungen ist Asenapin Lithium und Quetiapin überlegen [5].

Valproat wird auch im CANMAT-Update 2023 [4] als Behandlungsstrategie der ersten Wahl angesehen. Begründen lässt sich diese Empfehlung damit, dass sich für Valproat in zwei Doppelblind-Studien und einer kontrollierten offenen Studie im Vergleich zu Lithium und Olanzapin eine vergleichbare Wirkung gezeigt hat [54]. Eine umfassende Meta-Analyse bestätigte die Wirksamkeit [55]. Ausserdem sprechen die klinische Erfahrung sowie die relativ gute subjektive Verträglichkeit von Valproat, wobei neu die erhöhten Warnungen für Menschen im zeugungsfähigen Alter berücksichtigt werden müssen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf Valproat nicht eingesetzt werden [15].

Um die verschiedenen Aspekte der Bipolaren Störungen besser kontrollieren zu können, sind Kombinationsbehandlungen im klinischen Alltag üblich. Zumindest eine randomisierte, kontrollierte Doppelblind-Studie liegt für die Kombinationen Lithium + Valproat [43], Lithium + Lamotrigin [56], Lithium oder Valproat + Olanzapin (bzw. Quetiapin) und die Kombination antimanischer und stimmungsstabilisierender Substanzen mit Risperidon-Depotinjektion vor.[57] Eine naturalistische Studie über vier Jahre ergab eine gute rezidivprophylaktische Wirksamkeit, auch bezüglich subdepressiver Zustände, von Quetiapin + Valproat, insbesondere aber von Quetiapin + Lithium [58]. Eine neue Studie zeigt, dass Lurasidon in Kombination mit Lithium oder Valproat zur Verhütung depressiver Episoden wirksam ist [59]. Das Absetzen von Antidepressiva kann zu einer Zunahme von Rückfällen beitragen [60].

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 [61]. 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 [62]. Die Bipolar II Störung ist definiert durch das Auftreten einer oder mehrerer hypomanischer Episoden, einer oder mehreren majoren depressiven Episoden sowie dem 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, Lithium 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 wichtige Option bei. 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 [5]. 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 [63]. 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 empfiehlt das CANMAT-Leitlinien-Update 2023 bei Bipolar II Depression Sertralin und Venlafaxin in Kombination mit stimmungsstabilisierenden Substanzen oder als Monotherapie (als Mittel der zweiten Wahl) [4].

Zur Fortsetzungstherapie bei Bipolar II Störung empfiehlt das CANMAT-Leitlinien-Update 2023 Quetiapin, Lithium und Lamotrigin, sowie auch Venlafaxin (zweite Wahl) [4]. Vor allem Lithium zeigte in naturalistischen Langzeitstudien eine sehr gute prophylaktische Wirkung [64]. In direkten Vergleichsstudien waren Fluoxetin und Venlafaxin wirksamer als Lithium bei der Rückfallverhütung, wobei der Lithiumspiegel von 0,7 mmol/L [65, 66] eher tief war. Das spricht dafür, dass diese beiden Antidepressiva bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit als Monotherapie zur Rückfallverhütung bei Bipolar II Störung vertretbar sind.

Laborkontrollen und weitere Routineuntersuchungen

Da die Vermarktung diagnostischer Tests keiner behördlichen Kontrolle unterliegt, bieten immer wieder Unternehmen Tests zur Diagnose der Bipolaren Störung an, bei welchen die Validierung von Sensitivität und Spezifität noch ungenügend ist. Zum Zeitpunkt dieser Empfehlungen sind den Autoren jedoch keine validierten Tests bekannt, welche die Diagnostik verlässlich verbessern.

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 einer sorgfältigen Prüfung von Risikofaktoren vor Therapiebeginn sowie regelmässiger Laborkontrollen während der Behandlung. Die folgende Zusammenfassung der Laborkontrollen orientiert sich an den Empfehlungen der International Society for Bipolar Disorders und dem CANMAT-Update 2023 [4, 67]. Die angegebenen Zeitabstände gelten für den Routinefall ohne besondere Risiken. Wegen besonderer Risiken sind oft häufigere Kontrollen notwendig.

BASELINE Messungen für alle stimmungsstabilisierenden Medikationen

<i>International Society for Bipolar Disorders (ISBD)</i>
Vorgeschichte: medizinische Vorgeschichte Rauchen, Alkohol Familienanamnese betreffend Herz-Kreislaufisiken, 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, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) 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: 2 Bestimmungen bis zum Erreichen der therapeutischen Dosis, dann alle 3-6 Monate, aber auch öfter, wenn indiziert (z.B. nach Dosiserhöhung, bei Zusatzmedikationen, bei Flüssigkeitsverlust und anderen Elektrolytverschiebungen, bei älteren Menschen)

Langzeitmonitoring: Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, GFR: 3-6 Monate; Ca, TSH, Gewicht (aber öfter, wenn indiziert)

nach 6 Monaten, dann jährlich (aber öfter, wenn indiziert).

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)

Interventionelle Verfahren bei Bipolaren Störungen

Interventionelle Therapieverfahren wie die Elektrokonulsive Therapie (EKT), die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) stellen ergänzende Behandlungsoptionen bei Bipolaren Störungen dar, insbesondere in Fällen unzureichenden Ansprechens auf medikamentöse Therapie oder bei akuter Symptomatik mit hohem Leidensdruck. Die EKT verfügt über die derzeit beste Evidenzbasis unter den neurostimulatorischen Verfahren. Das CANMAT-Leitlinien-Update 2023 empfiehlt EKT als zweite Wahl bei der Bipolar I Störung, bei der Manie sowie bei der Bipolaren Depression [4]. Die rTMS ist vorrangig bei unipolarer Depression gut untersucht, die Evidenzlage bei Bipolarer Depression ist hingegen weniger konsistent. Das CANMAT-Leitlinien-Update 2023 empfiehlt diese Therapie als dritte Wahl bei akuten depressiven und manischen Episoden [4].

Schlussfolgerungen

Die wichtigsten Behandlungsgrundsätze bei der Bipolaren Erkrankung sind folgende:

- Lithium ist weiter „Goldstandard“ in der Behandlung Bipolarer Störungen. Es ist das Mittel der ersten Wahl, 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 aber für Quetiapin). Einige dieser Medikamente können auch als Depotpräparate eingesetzt werden (z.B. Aripiprazol, Risperidon).

- Bei den Antikonvulsiva ist zu beachten, dass Lamotrigin nur wirksam ist gegen die Verhütung depressiver Episoden (nicht manische). Bei Valproat sind die neuen, verstärkten Warnhinweise bei zeugungsfähigen Personen zu berücksichtigen.
- Der Einsatz von Antidepressiva wird nun etwas positiver beurteilt, vor allem bei der Bipolar-II-Störung, wo Venlafaxin und Sertralin als Monotherapien als zweite Wahl empfohlen werden.
- Zusätzliche Interventionen sind wichtig:
 - Psychoedukation (auch für die Angehörigen der Patienten)
 - Psychotherapie
 - Ernährungsberatung, Sport
 - Life-Style-Coaching

Disclaimer

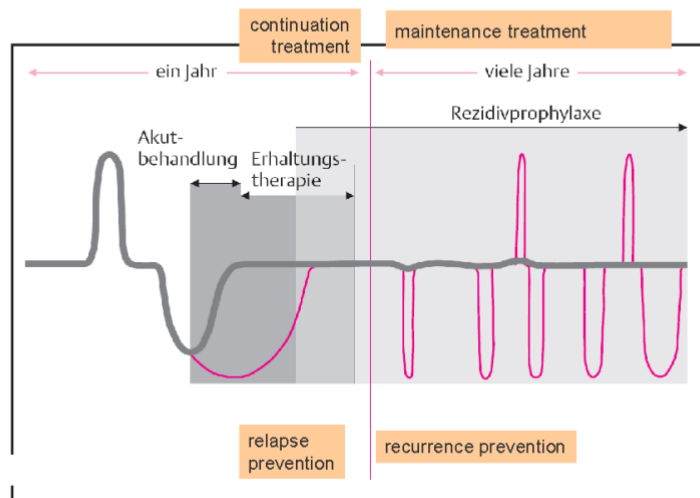
Die SGPP entwickelt Behandlungs- und andere Empfehlungen zu praktisch wichtigen Fragestellungen als Hilfestellung für ihre Mitglieder und im Rahmen ihrer Bemühungen zur Qualitätssicherung in der psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung.

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.

Phasen der Behandlung bipolarer Störungen



Greil & Giersch (2006) (modifiziert)
Stimmungsstabilisierende Therapien, Thieme

Abbildung

Für den Begriff „Erhaltungstherapie“ wird neu „Fortsetzungstherapie“ entsprechend der englischen Bezeichnung „continuation treatment“ vorgeschlagen.

Referenzen

1. Hasler, G., et al., *Behandlungsempfehlungen für bipolare Störungen*. Schweiz Med Forum, 2011. **11**(18): p. 308-313.
2. Hasler, G., et al., *Behandlungsempfehlungen für bipolare Störungen: Update 2015*. Schweiz Med Forum, 2015. **15**(20-21): p. 486-494.
3. Hasler, G., et al., *Behandlungsempfehlungen für bipolare Störungen: Update 2019*. Swiss Medical Forum, 2019. **19**(33-34): p. 537-546.
4. Keramatian, K., N.K. Chithra, and L.N. Yatham, *The CANMAT and ISBD Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder: Summary and a 2023 Update of Evidence*. Focus (Am Psychiatr Publ), 2023. **21**(4): p. 344-353.
5. Yatham, L.N., et al., *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2018. **20**(2): p. 97-170.
6. Miklowitz, D.J. and M.J. Gitlin, *Practical Psychosocial Management for Patients With Bipolar Disorder*. Am J Psychother, 2025. **78**(2): p. 81-87.
7. Steardo, L., Jr., et al., *Efficacy of the interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT) in patients with bipolar disorder: results from a real-world, controlled trial*. Ann Gen Psychiatry, 2020. **19**: p. 15.
8. DGBS/DGPPN, *S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen (Version 2.1)*. 2020.
9. Pregelj, P., *Gene environment interactions in bipolar disorder*. Psychiatr Danub, 2011. **23 Suppl 1**: p. S91-3.
10. Miklowitz, D.J., et al., *Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis*. JAMA Psychiatry, 2021. **78**(2): p. 141-150.
11. Reinares, 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): p. 511-9.
12. Smith, D.J., et al., *Beating Bipolar: exploratory trial of a novel Internet-based psychoeducational treatment for bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2011. **13**(5-6): p. 571-7.
13. Orhan, M., et al., *Feasibility and Acceptability of Group Interpersonal and Social Rhythm Therapy for Recurrent Mood Disorders: A Pilot Study*. Am J Psychother, 2024. **77**(1): p. 1-6.
14. DGBS/DGPPN, *S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen*. 2025.
15. (BfArM), D.B.f.A.u.M., *LEITFADEN ZUR VERRINGERUNG VON ARZNEIMITTEL- UND ANWENDUNGSRISIKEN FÜR ANGEHÖRIGE DER HEILBERUFE, die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter sowie männliche Patienten betreuen, die mit Valproat behandelt werden*. 2024.
16. Ogawa, Y., et al., *Mood stabilizers and antipsychotics for acute mania: a systematic review and meta-analysis of combination/augmentation therapy versus monotherapy*. CNS Drugs, 2014. **28**(11): p. 989-1003.
17. Tajika, A., et al., *Mood Stabilizers and Antipsychotics for Acute Mania: Systematic Review and Meta-Analysis of Augmentation Therapy vs Monotherapy From the Perspective of Time to the Onset of Treatment Effects*. Int J Neuropsychopharmacol, 2022. **25**(10): p. 839-852.
18. Cipriani, A., et al., *Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis*. Lancet, 2011. **378**(9799): p. 1306-15.
19. Huang, W., et al., *Comparative efficacy, safety, and tolerability of pharmacotherapies for acute mania in adults: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials*. Mol Psychiatry, 2025. **30**(3): p. 838-847.

20. Selle, V., et al., *Treatments for Acute Bipolar Depression: Meta-analyses of Placebo-controlled, Monotherapy Trials of Anticonvulsants, Lithium and Antipsychotics*. Pharmacopsychiatry, 2014. **47**(02): p. 43-52.
21. Geddes, J.R., J.R. Calabrese, and G.M. Goodwin, *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): p. 4-9.
22. Calabrese, J.R., et al., *Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials*. Bipolar Disord, 2008. **10**(2): p. 323-33.
23. Loebel, A., et al., *Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Am J Psychiatry, 2014. **171**(2): p. 160-8.
24. Loebel, A., 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): p. 169-77.
25. Yatham, L.N., et al., *Broad Efficacy of Cariprazine on Depressive Symptoms in Bipolar Disorder and the Clinical Implications*. Prim Care Companion CNS Disord, 2020. **22**(5).
26. Sachs, G.S., et al., *Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression*. N Engl J Med, 2007. **356**(17): p. 1711-22.
27. Amsterdam, J.D. and J. Shults, *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): p. 792-800.
28. McGirr, A., et al., *Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials*. The Lancet Psychiatry, 2016. **3**(12): p. 1138-1146.
29. Strawbridge, R., et al., *A systematic review and meta-analysis of treatments for rapid cycling bipolar disorder*. Acta Psychiatr Scand, 2022. **146**(4): p. 290-311.
30. Greil, W., et al., *Twenty-four years of prescription patterns in bipolar disorder inpatients with vs without lithium: a pharmacoepidemiological analysis of 8,707 cases in German-speaking countries*. Int J Bipolar Disord, 2025. **13**(1): p. 3.
31. Jawad, M.Y., et al., *The Role of Ketamine in the Treatment of Bipolar Depression: A Scoping Review*. Brain Sci, 2023. **13**(6).
32. Bahji, A., C.A. Zarate, and G.H. Vazquez, *Ketamine for Bipolar Depression: A Systematic Review*. Int J Neuropsychopharmacol, 2021. **24**(7): p. 535-541.
33. Persons, J.E., et al., *Mixed state and suicide: Is the effect of mixed state on suicidal behavior more than the sum of its parts?* Bipolar Disord, 2018. **20**(1): p. 35-41.
34. Cuomo, A., et al., *Pharmacological treatment of mixed states*. CNS Spectr, 2017. **22**(2): p. 186-195.
35. Suppes, T., et al., *Lurasidone for the Treatment of Major Depressive Disorder With Mixed Features: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. Am J Psychiatry, 2016. **173**(4): p. 400-7.
36. Grunze, H., et al., *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder*. World J Biol Psychiatry, 2018. **19**(1): p. 2-58.
37. Szegedi, A., et al., *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Asenapine Maintenance Therapy in Adults With an Acute Manic or Mixed Episode Associated With Bipolar I Disorder*. Am J Psychiatry, 2018. **175**(1): p. 71-79.
38. Ghaemi, S.N., 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): p. 372-80.

39. Bauer, M., et al., *Subsyndromal mood symptoms: a useful concept for maintenance studies of bipolar disorder?* Psychopathology, 2010. **43**(1): p. 1-7.
40. Brieger, P., *Subaffective disorders: dysthymia and cyclothymia*. MMW Fortschr Med, 2010. **152**(3): p. 31-3.
41. Vieta, E., *Neuroprogression in bipolar disorder: why right is wrong*. Psychol Med, 2024. **54**(10): p. 2344-2346.
42. Verdolini, N., et al., *Long-term treatment of bipolar disorder type I: A systematic and critical review of clinical guidelines with derived practice algorithms*. Bipolar Disord, 2021. **23**(4): p. 324-340.
43. investigators, B., 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): p. 385-95.
44. Severus, W.E., 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): p. 466-70.
45. Cipriani, A., et al., *Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD003492.
46. Malhi, G.S. and M. Bauer, *Lithium first: Not merely first line*. Bipolar Disord, 2023. **25**(1): p. 7-8.
47. Malhi, G.S., et al., *Countering the declining use of lithium therapy: a call to arms*. Int J Bipolar Disord, 2023. **11**(1): p. 30.
48. Weisler, R.H., et al., *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): p. 1452-64.
49. Miura, T., et al., *Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis*. Lancet Psychiatry, 2014. **1**(5): p. 351-9.
50. Keck, P.E., Jr., 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): p. 626-37.
51. Keck, P.E., Jr., 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): p. 1480-91.
52. Tohen, M., 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): p. 1281-90.
53. Tohen, M., et al., *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): p. 43-50.
54. Tohen, M., 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): p. 1263-71.
55. Cipriani, A., et al., *Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(10): p. CD003196.
56. van der Loos, M.L., 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): p. 111-7.
57. Vieta, E., 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): p. 219-24.
58. Altamura, A.C., et al., *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): p. 135-41.

59. Calabrese, J.R., et al., *Lurasidone in combination with lithium or valproate for the maintenance treatment of bipolar I disorder*. Eur Neuropsychopharmacol, 2017. **27**(9): p. 865-876.
60. Altshuler, L., et al., *Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(7): p. 1252-62.
61. Kessing, L.V., et al., *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): p. 339-44.
62. Merikangas, K.R., et al., *Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(3): p. 241-51.
63. Pacchiarotti, I., et al., *The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders*. Am J Psychiatry, 2013. **170**(11): p. 1249-62.
64. Tondo, L., R.J. Baldessarini, and G. Floris, *Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders*. Br J Psychiatry Suppl, 2001. **41**: p. s184-90.
65. Amsterdam, J.D., et al., *Safety and effectiveness of continuation antidepressant versus mood stabilizer monotherapy for relapse-prevention of bipolar II depression: A randomized, double-blind, parallel-group, prospective study*. J Affect Disord, 2015. **185**: p. 31-7.
66. Amsterdam, J.D. and J. Shults, *Efficacy and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy of bipolar II major depressive episode*. J Clin Psychopharmacol, 2010. **30**(3): p. 306-11.
67. Ng, 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): p. 559-95.