

# Behandlungsempfehlungen für bipolare Störungen

## Schweizerische Gesellschaft für bipolare Störungen (SGBS)<sup>1</sup>

Gregor Hasler, Martin Preisig, Thomas Müller, Edith Holsboer-Trachsler, Philippe Conus, Jean-Michel Aubry, Waldemar Greil<sup>2</sup>

### Wichtigste Informationen für den Nichtspezialisten

- Bipolare Störungen – früher auch manisch-depressive Erkrankungen genannt – sind schwere, rezidivierende psychiatrische Erkrankungen, die unbehandelt meist zu gravierenden sozialen Nachteilen, Invalidität und neurotrophen Hirnveränderungen führen.
- 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 Psychoedukation wichtig.
- Bei den begleitenden psychotherapeutischen Massnahmen besteht die beste Wirkevidenz für die kognitive Verhaltenstherapie, die interpersonelle und soziale Rhythmustherapie und die familienfokussierte Therapie.
- Für die Behandlung der akuten Manie werden in den Behandlungsempfehlungen als Mittel der Wahl Monotherapien mit Lithium, Valproat oder 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 und Lithium als Monotherapie. Eine Kombination einer stimmungsstabilisierenden bzw. antimanchischen Substanz mit 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 (diese Substanz zur Vorbeugung manischer Episoden), Olanzapin, Valproat, ferner die Kombination aus Lithium und Valproat sowie die Kombinationen aus Lithium oder Valproat mit Quetiapin.
- 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. Die potentielle Teratogenität von Valproat ist zu berücksichtigen.

Die SGBS wird gefördert von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag und Lilly.

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### 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. Die folgenden Leitlinien enthalten nur Behandlungen der ersten Wahl, um den Umfang der Empfehlungen zu begrenzen. Die Empfehlungen enthalten also 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 spezifischen 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 1: Metaanalyse oder 2 randomisierte kontrollierte Doppelblindstudien mit Placebo
- Level 2: mindestens 1 randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie mit Placebo oder aktivem Komparator
- Level 3: prospektive, nicht kontrollierte Studie mit mindestens 10 Versuchspersonen

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

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

- Pharmakotherapie wird mehr erforscht als Psychotherapie.
- Patentierte Substanzen werden mehr beforscht als alte Substanzen.
- Es gibt kaum Studien zur Langzeitprophylaxe mit ausreichender Beobachtungszeit.

1 In Zusammenarbeit mit: Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie: Daniel Bielinski, Yvette Attinger Andreoli, Anouk Gehret Germann und Hans Kurt; Schweizerische Gesellschaft für Biologische Psychiatrie: Martin Hatzinger.

2 Der Artikel basiert auf einem Buchbeitrag von: Greil W, von Stralendorff I. Bipolare Störungen: Medikamentöse Therapie. In: Voderholzer U, Hohagen F, eds. Therapie psychischer Erkrankungen. State of the Art. 6. Auflage. Oxford: Elsevier; 2011. p. 180–91.

- «Enriched design» (Untersuchung nur von Patienten, die auf die Prüfsubstanz angesprochen haben) verfälscht den Vergleich unter Medikamenten zugunsten der Prüfsubstanz.
- Es gibt keine standardisierte Methode zur Gewichtung der unerwünschten Wirkungen.
- Für spezielle Patientengruppen (z.B. schwangere Frauen oder Patienten mit speziellen komorbiden somatischen Erkrankungen) kann die Empfehlung von der allgemeinen Evidenz abweichen.

### Überblick über die Behandlung von bipolaren Störungen

Die Behandlung von bipolaren Störungen beinhaltet verschiedene Elemente (ACT), die aufeinander abgestimmt werden [2].

Initial wird ein *Assessment (Untersuchung)* durchgeführt, welches die Gefährdungseinschätzung, die psychiatrische inklusive einer somatischen Untersuchung 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, Erhaltungstherapie* und *Rezidivprophylaxe* (Abb. 1 [10]).

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 die Krankheitsphase auch unbehandelt abgeklungen wäre (Erhaltungstherapie, engl. *continuation treatment*). Dieser Zeitpunkt

lässt sich jedoch nicht bestimmen und muss nach allgemeinen Erfahrungswerten abgeschätzt werden. In der Regel wird empfohlen, an eine erfolgreiche Akuttherapie eine Erhaltungstherapie über etwa sechs Monate anzuschliessen [3]. Während die Erhaltungstherapie dazu dient, einen Rückfall in die gegenwärtige Krankheitsphase zu verhindern, soll die Rezidivprophylaxe (engl. *maintenance treatment*) das Auftreten zukünftiger Phasen (Rezidive, engl. *recurrence*) verhüten.

In den Behandlungsleitlinien des «Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments» (CANMAT) sowie der «International Society for Bipolar Disorders» (ISBD) wird eine solche Unterteilung in Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe nicht vorgenommen, da diese Trennung nur theoretisch bestehe und der Übergang in der Praxis fließend verlaufe [4, 5]. Eine solche Unterscheidung kann aber bei der Aufklärung der Patienten, warum eine Weiterbehandlung auch nach Abklingen der Beschwerden kurzfristig und längerfristig notwendig ist, hilfreich sein.

### 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. In der Verhütung zukünftiger manischer und depressiver Krankheitsepisoden kommen als psychotherapeutische Interventionen auch der sozialen Rhythmustherapie und der systemischen Therapie eine wichtige Rolle zu, das heisst der Rhythmisierung des zirkadianen Verhaltens, dem Erkennen von und Reagieren auf Frühwarnzeichen und dem Umgang mit Belastung von Angehörigen. Die Medikamentenadhärenz ist 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]. 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, «Lifestyle-Coaching», Ernährungsprogramme, Sport und die Kontrolle metabolischer Parameter).

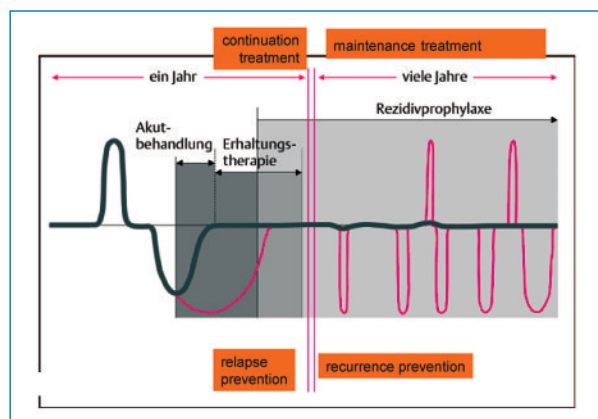


Abbildung 1 Phasen der Behandlung bipolarer Störungen (modifiziert nach [15]).

## Psychoedukation und Psychotherapie (Tab. 1 ↻)

Zu Beginn der Behandlung sollten immer psychoedukative Therapieelemente eingesetzt werden [7], 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 hypomanischen 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].

Innerhalb der letzten Jahre wurden von verschiedenen Autoren unterschiedliche Psychoedukationsprogramme erarbeitet. Dabei lassen sich Ansätze für die Einzelintervention [11, 12] von Ansätzen zur Anwendung in Gruppen [12–14] sowie Informationsmaterial für Betroffene und Behandler [15] unterscheiden. Eine neue Studie konnte zeigen, dass auch Gruppen-Psychoedukation bei Angehörigen das Rückfallrisiko der Betroffenen senkt, vor allem im Bezug auf (hypo-)manische Rückfälle [16].

Neben der Psychoedukation haben sich verschiedene Formen von Psychotherapie als wirksam erwiesen. Interpersonelle und soziale Rhythmustherapie, kognitive Verhaltenstherapie und familienfokussierte Therapie erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Genesung, verkürzen die Zeit bis zur Genesung und verbessern interper-

**Tabelle 1. Evidenzbasierte psychologische Massnahmen.**

Psychoedukation (auch für Angehörige)	
Psychotherapie	Kognitive Verhaltenstherapie
	Interpersonelle und soziale Rhythmustherapie
	Familienfokussierte Therapie

**Tabelle 2. Akutbehandlung der Manie.**

Monotherapien	Lithium (1) <sup>a</sup>
	Valproat (1) <sup>b</sup>
	Olanzapin (1) <sup>c</sup>
	Risperidon (1) <sup>c</sup>
	Quetiapin (1) <sup>c</sup>
	Aripiprazol (1) <sup>d</sup>
Kombinationsbehandlungen	Lithium oder Valproat + Quetiapin (1)
	Lithium oder Valproat + Risperidon (1)
	Lithium oder Valproat + Olanzapin (2)
	Lithium oder Valproat + Aripiprazol (2)

<sup>a</sup> v.a. günstig im Hinblick auf Langzeitbehandlung

<sup>b</sup> bei gebärfähigen Frauen nicht empfohlen

<sup>c</sup> bei Risiken für metabolische Störungen nicht empfohlen

<sup>d</sup> bislang wenige klinische Erfahrungsberichte

sonelle Fähigkeiten und Lebenszufriedenheit [17]. Der aktuelle Stand der Therapieforschung beinhaltet noch Wissenslücken darüber, welche Patientenmerkmale, welche Therapieform und welcher Zeitpunkt der Intervention den grössten Erfolg versprechen. Daten aus kontrollierten Studien weisen darauf hin, dass bei einer Langzeitbehandlung am ehesten Patienten, die erst wenige Krankheitsphasen erlebt haben, von Psychotherapie profitieren. Vermutlich spielt die spezifische Therapieform eine geringere Rolle, solange sie psychoedukative Elemente beinhaltet, vor allem in Bezug auf den Umgang mit Medikamenten, auf regelmässige Lebensführung und Erkennung von Frühsymptomen [18].

## Medikamentöse Behandlung

### Akutbehandlung der Manie (Tab. 2 ↻)

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 Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol, Ziprasidon und Quetiapin ist gut untersucht [19–30].

Da für Olanzapin [31] und auch für Quetiapin [32] eine phasenprophylaktische Wirkung nachgewiesen wurde, kann bei Gabe dieser Medikamente in der akuten Manie ein Medikamentenwechsel für die Rezidivprophylaxe vermieden werden. Die Dosierungsempfehlungen für atypische Antipsychotika bei der Behandlung der Manie entsprechen denen bei der Schizophrenie-Behandlung.

Lithium zeigte, belegt durch verschiedene kontrollierte Studien, eine gute antimanische Wirkung. Es lag eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo und eine vergleichbare Wirkung in Bezug auf klassische Antipsychotika, Antikonvulsiva sowie die atypischen Antipsychotika Olanzapin, Risperidon und Quetiapin [4, 5] vor. Der angestrebte Lithium-Plasmaspiegel kann in der Akutbehandlung höher gewählt werden (>0,8 mmol/l) als in der Rezidivprophylaxe.

Auch für Valproat konnte in verschiedenen Untersuchungen eine gute antimanische Wirksamkeit nachgewiesen werden. Valproat hat gegenüber Lithium den Vorteil eines schnelleren Wirkungseintritts, ausserdem kann das Medikament sehr rasch aufdosiert werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte Valproat prinzipiell vermieden werden.

Eine Metaanalyse belegt die Kombination von atypischen Antipsychotika und stimmungsstabilisierenden Substanzen als wirksamste Behandlung der akuten Manie [33]. Bei sehr guter Wirksamkeit eines einzelnen Medikaments ist eine Monotherapie dennoch vorzuziehen, da in diesem Fall durch die Hinzugabe einer weiteren Substanz möglicherweise keine weitere Wirkverstärkung erreicht werden kann. Zwei randomisierte kontrollierte Studien zu Olanzapin [34] bzw. Quetiapin [35] als Add-on-Medikation weisen in diese Richtung.

### Akutbehandlung der bipolaren Depression (Tab. 3 ↻)

Zur Behandlung einer Depression im Rahmen bipolarer Störungen (bipolare Depression) wird in verschiedenen

**Tabelle 3. Akutbehandlung der bipolaren Depression.**

<b>Monotherapien</b>	Quetiapin (1)
	Lithium (1)
<b>Kombinationsbehandlungen</b>	Kombination mit Antidepressivum (2), am ehesten empfohlen: SSRI (2) und Bupropion (2)

**Tabelle 4. Medikamentöse Rezidivprophylaxe.**

<b>Monotherapien</b>	Lithium (1)
	Quetiapin (1)
	Lamotrigin (nur bei Patienten mit Hypomanien) (1 <sup>a</sup> , 2 <sup>b</sup> )
	Aripiprazol (1, vorwiegend zur Prophylaxe von Manien)
	Olanzapin (2)
	Valproat (2)
	Risperidon-Depotinjektion (1)
<b>Kombinationsbehandlungen</b>	Lithium + Valproat <sup>c</sup>
	Lithium + Quetiapin <sup>d</sup>
	Valproat + Quetiapin <sup>d</sup>

<sup>a</sup> in Bezug auf Depressionsverhütung

<sup>b</sup> bzgl. Manieverhütung

<sup>c</sup> randomisierte Studie

<sup>d</sup> klinische Beobachtungsstudie über 4 Jahre

internationalen Leitlinien das atypische Antipsychotikum Quetiapin bzw. Quetiapin XR als Strategie der ersten Wahl empfohlen [2, 4, 36]. Neuere Studien zeigen nämlich, dass Quetiapin bei bipolarer Depression in einer Dosierung von 300 mg bzw. 600 mg pro Tag eine deutliche antidepressive Wirkung aufweist [37–40]. Weiterhin werden zur Akutbehandlung bei bipolarer Depression die Mood-Stabilizer Lithium und Lamotrigin vorgeschlagen. Lithium [41] wird in einigen Leitlinien als Behandlungsstrategie der ersten Wahl genannt [2, 4]. Allerdings wird Lithium bei bipolarer Depression in der Praxis eher in Kombination eingesetzt. Die Wirksamkeit von Lamotrigin ist nicht eindeutig belegt. Laut neueren Übersichtsarbeiten und Metaanalysen ist Lamotrigin bei bipolarer Depression anscheinend nur bei schwer ausgeprägter depressiver Symptomatik wirksam [42]. Der Einsatz in der Akutbehandlung wird auch dadurch eingeschränkt, dass Lamotrigin wegen der Gefahr gravierender unerwünschter dermatologischer Wirkungen sehr langsam aufdosiert werden muss. Kontrovers wird diskutiert, ob auch Antidepressiva bei der Behandlung bipolarer Depressionen eingesetzt werden sollen. Die Gefahr, dass Antidepressiva hypomanische oder manische Phasen auslösen, 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], ihre Wirksamkeit als Zusatzmedikation bleibt jedoch weiterhin umstritten [43]. Trotz der kontroversen Diskussion erhalten nach bisher unveröffentlichten Auswertungen des Projekts «Arzneimittel-Sicherheit in der Psychia-

trie» (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 Mood-Stabilizern oder atypischen Antipsychotika (Greil et al. 2010, mündl. Mitteilung). Die CANMAT/ISBD-Leitlinien [4, 5] sehen die Kombination von Mood-Stabilizern mit SSRI oder Bupropion als mögliche Behandlungsstrategie der ersten Wahl bei der bipolaren Depression an.

### Spezielle Verlaufsformen

Gemischte Episoden, d.h. Episoden mit manischen und depressiven Symptomen, sind besonders schwierig zu behandeln. Sie gelten als Prädiktor für erhöhte Komorbidität, erhöhte Anzahl von Krankheitsepisoden, erhöhte Rate von Behandlungskontakten und Arbeitsunfähigkeit [4]. Die Behandlung gemischter Episoden wurde bisher nur ungenügend in prospektiven Studien systematisch untersucht. In plazebokontrollierten Studien werden gemischte Episoden in der Regel als manische Episoden gewertet. Post-hoc-Analysen zeigten, dass Olanzapin und Aripiprazol auch bei gemischten Episoden gegen manische Symptome wirksam sind [25, 46]. Ältere Studien weisen darauf hin, dass bei gemischten Episoden Lithium weniger wirksam ist als Valproat, Carbamazepin, Olanzapin und Risperidon [30].

«Rapid cycling» – ein Verlauf mit vier oder mehr Episoden innerhalb eines Jahres – ist ein weiterer Faktor, der die Behandlung erschwert. Die wenigen Studien über «rapid cycling» zeigten, dass auch bei dieser Verlaufsform Aripiprazol antimanisch wirkt [47] und Quetiapin (in einer Dosis von 600 mg/Tag), Lithium und Lamotrigin in kontrollierten Studien eine antidepressive Wirkung aufweisen [4]. Für die Langzeitbehandlung von «rapid cycling» werden in den Updates 2007 der CANMAT-Leitlinien als Mittel der ersten Wahl Valproat und Lithium empfohlen [48].

Bei der Zykllothymia wechseln subsyndromale manische und depressive Episoden miteinander ab. Depressive Episoden bleiben dabei zwischen einem HAM-D-Wert von 8 und 14, manische Episoden auf der YMRS-Skala ebenso zwischen 8 und 14 [49]. Subsyndromale Episoden können auch bei Bipolar-I- und Bipolar-II-Störungen auftreten. Bauer et al. verlangen, vermehrt auch auf subsyndromale Stimmungsänderungen zu achten, da sie unbehandelt zur Chronifizierung beitragen können [50]. 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 [51, 52]. Zur Behandlung von subsyndromalen Episoden im Verlauf von Bipolar-I- und Bipolar-II-Störungen wird auf die Empfehlungen bei Akut- und Erhaltungsstherapie verwiesen [49].

### Medikamentöse Rezidivprophylaxe (Tab. 4 ↩)

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

**Tabelle 5. BASELINE-Messungen für alle stimmungsstabilisierenden Medikationen (International Society for Bipolar Disorders [ISBD]).**

<b>Anamnese</b>	Medizinische Vorgeschichte
	Rauchen, Alkohol
	Familienanamnese betreffend Herz-Kreislauf-Risiken, Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus
	Schwangerschaft, Kontrazeption
<b>Klinische Untersuchung</b>	Taillenumfang und/oder Body Mass Index (Körpergewicht [kg] / Körpergrösse [m] <sup>2</sup> )
	Blutdruck, Inspektion der Haut
<b>Laboruntersuchung</b>	Differential-Blutbild
	Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin
	Leberwerte (mindestens ASAT, ALAT, GGT)
	Nüchtern-Blutzucker*
	Nüchtern-Lipidprofil*
	Schwangerschaftstest (wenn indiziert)

\* ggf. Nicht-nüchtern-Werte

und konnte in vielen Studien nachgewiesen werden [53, 54]. Lithium als Monotherapie und die Kombination von Lithium mit Valproat zeigten stärkere Wirksamkeit als Valproat allein [55]. 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 [41, 56]. 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 [57]. In Bezug auf die Suizidalität scheint Lithium stärker präventiv zu wirken als Vergleichssubstanzen [58].

Aufgrund positiver Befunde einiger Langzeitstudien [32] über ein bis zwei Jahre wird in den CANMAT/ISBD-Leitlinien [4] und anderen Leitlinien [2, 59] auch Quetiapin als Mittel der ersten Wahl für die Langzeittherapie bipolarer Störungen empfohlen.

Für Lamotrigin konnte in zwei grossen randomisierten Studien eine rezidivprophylaktische Wirkung vorwiegend gegen depressive Episoden nachgewiesen werden [53, 54].

Für Aripiprazol liegt bisher eine plazebokontrollierte Studie über sechs Monate [60] und eine über einen Zeitraum von zwei Jahren [61] vor. Diese Studien bestätigten einen Vorteil im Hinblick auf die Dauer des symptomfreien Intervalls. Es wurden nur manische, nicht aber depressive Rezidive verzögert. Die Substanz wird daher in den üblichen Leitlinien als Mittel der ersten Wahl zur Prophylaxe manischer Rezidive genannt.

Olanzapin zeigte eine konsistente Wirkung auf die Verhütung von manischen Phasen in grossen randomisier-

ten Doppelblind-Studien [31]. Olanzapin erwies sich auch zur Prophylaxe von gemischten Episoden als wirksam [62]. Entsprechend den neueren Texas-Guidelines [27] sollte Olanzapin trotz der guten Wirksamkeitsevidenz eher als Alternativmedikation eingesetzt werden, da das Risiko für bestimmte unerwünschte Wirkungen (insbesondere Gewichtszunahme und metabolische Parameter) unter Olanzapin höher sei als bei Lithium, Lamotrigin oder Valproat [2, 4, 59].

Valproat wird in den neueren Guidelines [2, 4, 27, 59] 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 [63]. Ausserdem sprechen die klinische Erfahrung sowie die relativ gute Verträglichkeit von Valproat für einen Einsatz bei der Langzeittherapie bipolarer Störungen. In der neuen, sogenannten Balance-Studie über 2½ Jahre erwies sich eine Rezidivprophylaxe mit Valproat allein aber als weniger wirksam als eine Monotherapie mit Lithium oder die Kombination von Lithium und Valproat [55]. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte Valproat nur bei sehr strenger Indikation eingesetzt werden, da bei intrauteriner Valproat-Exposition neben dem erhöhten Risiko für Fehlbildungen auch Hinweise für eine Intelligenzminderung des Kindes vorliegen [64].

Um die verschiedenen Aspekte der bipolaren Störungen besser kontrollieren zu können, sind Kombinationsbehandlungen im klinischen Alltag üblich. Den empirischen Nachweis ihrer Wirksamkeit gibt es nur für einige Kombinationen, z.B. für Lithium + Valproat [55]. Zumindest eine randomisierte, kontrollierte Doppelblind-Studie liegt für die Kombinationen Lithium + Valproat, Lithium + Carbamazepin und Lithium oder Valproat + Olanzapin (bzw. Quetiapin) vor. Als Mittel der zweiten Wahl werden in den CANMAT/ISBD-Leitlinien auch Lithium + Risperidon, Lithium + Lamotrigin sowie Olanzapin + Fluoxetin genannt [4, 5]. Eine naturalistische Studie über vier Jahre ergab eine gute rezidivprophylaktische Wirksamkeit, auch bezüglich subdepressiver Zustände, von Quetiapin + Valproat, insbesondere aber von Quetiapin + Lithium [65].

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 anzupassen. Epidemiologische Daten zeigen, dass bipolare Störungen in den meisten Fällen lebenslang bestehen und dass die Frequenz der Episoden im Verlauf sogar eher zunimmt [66]. Dies legt nahe, dass eine Rezidivprophylaxe in der Regel lebenslang durchgeführt werden sollte.

### Laborkontrollen und weitere Routineuntersuchungen

Die medikamentöse Behandlung der bipolaren Erkrankung kann eine Reihe von ernsthaften unerwünschten Wirkungen bedingen, die sich meist erst im Verlauf zeigen und, falls unerkannt und unbehandelt, zu erhöhter

**Tabelle 6. Zusätzliche Untersuchungen bei den ausgewählten stimmungsstabilisierenden Medikamenten.**

	Baseline	Therapiebeginn	Langzeitmonitoring
<b>Lithium</b>	TSH, Kalzium	Lithium-Serumspiegel: 2 Bestimmungen bis zum Erreichen der therapeutischen Dosis, dann alle 3–6 Monate nach Dosiserhöhung und wenn indiziert	Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin alle 3–6 Monate; Kalzium, TSH, Gewicht nach 6 Monaten, dann jährlich
<b>Atypische Antipsychotika</b>	Blutzucker, Lipidprofil (siehe oben. Baseline für alle Medikamente!)		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
<b>Antiepileptika</b>	Hämatologie und hepatische Vorgeschichte	Serumspiegel: 2 Kontrollen nach Erreichen der therapeutischen Dosis (Abstand 4 Wochen für Carbamazepin)	<i>Valproat:</i> Gewicht, Blutbild, Leberwerte, Zyklus, 1. Jahr alle 3 Monate, dann jährlich; Blutzucker, Lipidprofil und Knochendichte, falls indiziert  <i>Carbamazepin:</i> Blutbild, Leberwerte, Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, monatlich für 3 Monate, dann jährlich; cave «rash» (erste Monate), Knochendichte bei Risikofaktoren, Kontrazeption! (Wegen der häufigen unerwünschten Wirkungen und Interaktionen wurde Carbamazepin in diesen Empfehlungen nicht erwähnt)  <i>Lamotrigin:</i> Cave Hautreaktionen («rash», periodische Befragung und Inspektion)

Morbidität und Mortalität beitragen können. Deshalb gehört zu jeder Behandlung eine sorgfältige Prüfung von Risikofaktoren vor Therapiebeginn sowie regelmäßige Laborkontrollen während der Behandlung. Die folgende Zusammenfassung der Laborkontrollen orientiert sich an den Empfehlungen der International Society for Bipolar Disorders [67] (Tab. 5 und 6 ↩).

### Schlussfolgerungen

Die wichtigsten Behandlungsgrundsätze bei der bipolaren Erkrankung sind folgende:

- Lithium ist weiterhin der «Goldstandard» bei der Behandlung bipolarer Störungen. Es ist das Mittel der ersten Wahl bei der akuten Manie und vor allem bei der Langzeitbehandlung bipolarer Störungen.
- Auch atypische Antipsychotika kommen als Mittel der ersten Wahl bei der Manie, der bipolaren Depression und der Langzeitbehandlung in Frage (das gilt für Olanzapin, vor allem aber für Quetiapin).
- Antikonvulsiva weisen differenzielle Wirksamkeit auf den manischen und depressiven Pol auf: akut-antimanische Wirkung von Valproat, depressionsverhütende Wirkung von Lamotrigin.
- Zusätzliche Interventionen sind wichtig:
  - Psychoedukation (auch für die Angehörigen der Patienten);
  - Psychotherapie;
  - Ernährungsberatung, Sport;
  - Lifestyle-Coaching.

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Gregor Hasler  
 Extraordinarius und Chefarzt für Soziale Psychiatrie  
 Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie  
 Universitäre Psychiatrische Dienste Bern  
 Bolligenstrasse 111  
 CH-3000 Bern 60  
[gregor.hasler@puk.unibe.ch](mailto:gregor.hasler@puk.unibe.ch)

### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

Die SGPP entwickelt Behandlungs- und andere Empfehlungen zu praktisch wichtigen Fragestellungen zur 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 -vorgehen zum Ziel führen. Die Empfehlungen der SGPP werden regelmässig auf ihre Gültigkeit überprüft. Die SGPP publiziert die Empfehlungen mit grösster Sorgfalt in der für die Mitglieder und allenfalls andere Interessierte geeigneten Form. Das Befolgen oder Nichtbefolgen dieser Empfehlungen hat für den Arzt oder die Ärztin weder haftungsbefreiende noch haftungsbegründende Wirkung.

# Behandlungsempfehlungen für bipolare Störungen / Recommandations thérapeutiques relatives aux troubles bipolaires

## Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Greil W, von Stralendorff I. Bipolare Störungen: Medikamentöse Therapie. In: Voderholzer U, Hohagen F, eds. Therapie psychischer Erkrankungen. State of the Art. 6. Auflage: Elsevier; 2011:180–91.
- 2 Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2009;(439):27–46.
- 3 Prien R. Maintenance treatment of depressive and manic states. In: Georgotas A, Cancro R, eds. Depression and Mania. New York: Elsevier; 1988:439–51.
- 4 Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord.* 2009;11(3):225–55.
- 5 Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord.* 2005;7(Suppl 3):5–69.
- 6 Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry.* 2009;166(7):795–804.
- 7 Rouget BW, Aubry JM. Efficacy of psychoeducational approaches on bipolar disorders: a review of the literature. *J Affect Disord.* 2007;98(1–2):11–27.
- 8 Kleindienst N, Greil W. Are illness concepts a powerful predictor of adherence to prophylactic treatment in bipolar disorder? *J Clin Psychiatry.* 2004;65(7):966–74.
- 9 Zaretsky A. Targeted psychosocial interventions for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2003;5(Suppl 2):80–7.
- 10 Colom F, Vieta E. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. *Bipolar Disord.* 2004;6(6):480–6.
- 11 Pery A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ.* 1999;318(7177):149–53.
- 12 Schaub A, Schmidgall B, Gauck L. Kognitiv-psychoedukative Therapie bei bipolaren Erkrankungen. Göttingen: Hogrefe; 2004.
- 13 Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(4):402–7.
- 14 Michalak EE, Yatham LN, Wan DD, Lam RW. Perceived quality of life in patients with bipolar disorder. Does group psychoeducation have an impact? *Can J Psychiatry.* 2005;50(2):95–100.
- 15 Greil W, Giersch D. Stimmungsstabilisierende Therapien bei manisch-depressiven (bipolaren) Erkrankungen. Ein Fachbuch für Betroffene, Angehörige und Therapeuten. Stuttgart: Thieme; 2006.
- 16 Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Martinez-Aran A, Comes M, et al. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord.* 2008;10(4):511–9.
- 17 Miklowitz DJ. A review of evidence-based psychosocial interventions for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(Suppl 11):28–33.
- 18 Scott J, Colom F. Gaps and limitations of psychological interventions for bipolar disorders. *Psychother Psychosom.* 2008;77(1):4–11.
- 19 Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(5):481–9.
- 20 Hirschfeld RM, Keck PE, Jr., Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens M, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2004;161(6):1057–65.
- 21 Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry.* 2003;160(9):1651–8.
- 22 Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry.* 2003;160(4):741–8.
- 23 Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry.* 2005;187:229–34.
- 24 McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania – a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(5):573–85.
- 25 Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol.* 2006;20(4):536–46.
- 26 Smulevich AB, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(1):75–84.
- 27 Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altschuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(7):870–86.
- 28 Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry.* 1999;156(5):702–9.
- 29 Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(6):923–34.

- 30 Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(2):85–116.
- 31 Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):1281–90.
- 32 Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord*. 2008;109(3):251–63.
- 33 Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(4):442–55.
- 34 Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, Bergstrom R, Quinlan T, Osuntokun O, et al. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. *Br J Psychiatry*. 2008;192(2):135–43.
- 35 Yatham LN, Vieta E, Young AH, Moller HJ, Paulsson B, Vagero M. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(4):212–20.
- 36 Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(2):81–109.
- 37 Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):135–60.
- 38 Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):600–9.
- 39 Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):150–62.
- 40 McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):163–74.
- 41 Gershon S, Chengappa KN, Malhi GS. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for the classic disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(Suppl 2):34–44.
- 42 Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord*. 2008;10(2):323–33.
- 43 Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1711–22.
- 44 Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1537–47.
- 45 Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):792–800.
- 46 Baker RW, Tohen M, Fawcett J, Risser RC, Schuh LM, Brown E, et al. Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(2):132–7.
- 47 Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A, 3rd, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2008;107(1–3):145–54.
- 48 Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord*. 2006;8(6):721–39.
- 49 Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2009;11(5):453–73.
- 50 Bauer M, Glenn T, Grof P, Schmid R, Pfennig A, Whybrow PC. Subsyndromal mood symptoms: a useful concept for maintenance studies of bipolar disorder? *Psychopathology*. 2010;43(1):1–7.
- 51 Brieger P. Subaffective disorders: dysthymia and cyclothymia. *MMW Fortschr Med*. 2010;152(3):31–3.
- 52 Brieger P, Marneros A. Dysthymia and cyclothymia: historical origins and contemporary development. *J Affect Disord*. 1997;45(3):117–26.
- 53 Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1013–24.
- 54 Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(4):392–400.
- 55 Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;375(9712):385–95.
- 56 Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(6):455–60.
- 57 Severus WE, Kleindienst N, Evoniuk G, Bowden C, Moller HJ, Bohus M, et al. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. *J Affect Disord*. 2009;115(3):466–70.
- 58 Cipriani A, Smith K, Burgess S, Carney S, Goodwin G, Geddes J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD003492.
- 59 Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition – recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009;23(4):346–88.



- 60 Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):626–37.
- 61 Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(10):1480–91.
- 62 Tohen M, Sutton VK, Calabrese JR, Sachs GS, Bowden CL. Maintenance of response following stabilization of mixed index episodes with olanzapine monotherapy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of bipolar 1 disorder. *J Affect Disord*. 2009;116(1-2):43–50.
- 63 Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(7):1263–71.
- 64 Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1597–605.
- 65 Altamura AC, Mundo E, Dell'Osso B, Tacchini G, Buoli M, Calabrese JR. Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: a 4-year follow-up naturalistic study. *J Affect Disord*. 2008;110(1–2):135–41.
- 66 Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders – a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109(5):339–44.
- 67 Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*. 2009;11(6):559–95.