

Richtlijn bipolaire stoornissen

Richtlijn bipolaire stoornissen

Tweede, herziene versie, 2008

*W.A. Nolen, R.W. Kupka, P.F.J. Schulte, E.A.M. Knoppert-van der Klein,
A. Honig, C.G. Reichart, P.J.J. Goossens, P. Daemen, D.P. Ravelli (Richtlijn-
commissie bipolaire stoornissen van de Commissie Kwaliteitszorg van
de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie)*

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, opgericht 17 november 1871

De Tijdstroom, Utrecht

Tweede, herziene druk, 2008

© 2008 Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
E-mail: info@nvvp.net
Omslagontwerp: Cees Brake bno, Enschede

Uitgegeven door De Tijdstroom uitgeverij BV, Postbus 775, 3500 AT Utrecht.
Internet: www.tijdstroom.nl
E-mail: info@tijdstroom.nl

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die nochtans onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden auteur(s), redactie en uitgever geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbeteringen van de opgenomen gegevens houden zij zich gaarne aanbevolen.

Waar dit mogelijk was is aan auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Wij verzoeken eenieder die meent aanspraken te kunnen ontlenen aan in dit boek opgenomen teksten en afbeeldingen, zich in verbinding te stellen met de uitgever.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie aanvragen.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 juncto het Besluit van 20 juni 1974, Stbl. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stbl. 471, en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht, Postbus 882, 1180 AW Amstelveen.

Voor het overnemen van gedeelten uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Deze richtlijn is geen standaard die in alle omstandigheden van toepassing verklaard kan worden. Standaarden zijn dwingend en men dient er in principe niet van af te wijken. Van richtlijnen mag in individuele gevallen, mits gemotiveerd, afgeweken worden. Ze zijn bedoeld om rationeel klinisch handelen te ondersteunen.

Inhoud

Verantwoording — 9

Hoofdstuk 1 Inleiding

- 1 Doelstelling — 11
- 2 Richtlijngebruikers — 11
- 3 Samenstelling commissie — 11
- 4 Werkwijze en wetenschappelijke onderbouwing — 12
- 5 Implementatie en evaluatie — 13
- 6 Richtlijn, aanbeveling en optie — 13
- 7 Juridische betekenis van richtlijnen — 13
- 8 Herziening van deze richtlijn — 14

Hoofdstuk 2 Organisatie van de zorg

- 1 Eerste lijn versus tweede lijn — 15
- 2 Medische verantwoordelijkheid — 15
- 3 Samenwerking met andere disciplines — 16
- 4 Continuïteit van zorg — 16
- 5 Behandelmodulen — 17
- 6 Evaluatie van de behandeling — 17
- 7 Onvoldoende effect van de behandeling — 17
- 8 De patiënt en zijn omgeving — 18
- 9 Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB) — 18
- 10 Kwaliteitstoetsing — 19

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

- 1 Inleiding — 21
- 2 Bipolaire spectrum — 22
- 3 Het stellen van de diagnose — 22
- 4 Differentiële diagnostiek — 23
- 5 Comorbiditeit — 25
- 6 Meetinstrumenten — 25
- Literatuur — 28

Hoofdstuk 4 Voorlichting en psycho-educatie

- 1 Voorlichting — 31
- 2 Psycho-educatie — 31
- 3 Lotgenotencontact — 32
- 4 Aanbevolen folders en boeken — 33
- Literatuur — 34

Hoofdstuk 5 Zelfmanagement

- 1 Inleiding — 35
- 2 Zelfmanagementtaxatie — 35
- 3 Zelfmanagementinterventies — 37
- Literatuur — 40

Hoofdstuk 6 Psychotherapie

- 1 Inleiding — 41
- 2 Psychotherapievormen — 42
- Literatuur — 45

Hoofdstuk 7 Farmacotherapie

- 1 Inleiding — 47
- 2 Behandeling van acute manie en gemengde episode: achtereenvolgende stappen (beslisboom A) — 49
- 3 Behandeling van acute bipolaire depressie: achtereenvolgende stappen (beslisboom B) — 54
- 4 Onderhoudsbehandeling: indicatiestelling (beslisboom C) — 58
- 5 Onderhoudsbehandeling: achtereenvolgende stappen (beslisboom D) — 60
- 6 Rapid cycling bipolaire stoornis: achtereenvolgende stappen (beslisboom E) — 63
- 7 Keuze tussen de diverse middelen — 67
- 8 Aanbevolen bloedspiegels van lithium, carbamazepine en valproïnezuur (beslisboom F) — 70
- Literatuur — 72

Hoofdstuk 8 Somatische aspecten

- 1 Algemeen somatisch onderzoek bij het begin van medicamenteuze behandeling — 82
- 2 Lithium — 84
- 3 Carbamazepine — 91
- 4 Valproïnezuur — 93
- 5 Lamotrigine — 94
- 6 Antipsychotica — 96
Literatuur — 97

Hoofdstuk 9 Kinderwens, zwangerschap, bevalling en kraambedperiode

- 1 Kinderwens — 99
- 2 Wel of niet zwanger worden? — 100
- 3 Wel of niet stoppen met psychofarmaca? — 100
- 4 Wat te doen bij een zwangerschap? — 105
- 5 Aandacht voor de partner — 106
Literatuur — 107

Bijlage Mogelijk strijdige belangen van de commissieleden — 109

Verantwoording

Deze richtlijn is geen standaard die in alle omstandigheden van toepassing verklaard kan worden. Standaarden zijn dwingend en men dient er in principe niet van af te wijken. Van richtlijnen daarentegen mag in individuele gevallen, mits beredeneerd, afgeweken worden. Richtlijnen zijn bedoeld om rationeel klinisch handelen te ondersteunen.

Deze *Richtlijn bipolaire stoornissen* is een binnen de psychiatrische beroepsgroep, vertegenwoordigd door de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP), overeengekomen gedragslijn en leidraad voor de wijze waarop psychiaters patiënten met bipolaire stoornissen het beste kunnen benaderen, gebaseerd op wetenschappelijke literatuur en inzichten van experts, en gedragen door de leden van de NVvP. De richtlijn biedt de psychiater een concreet handvat voor het diagnosticeren en behandelen van patiënten met bipolaire stoornissen. Besproken worden de organisatie van de zorg, de (differentiële) diagnostiek en de daarbij horende meetinstrumenten en de effectiviteit van psychiatrische behandelingen, in het bijzonder psychotherapie en farmacotherapie. Daarbij komen ook specifieke aspecten aan de orde zoals kinderwens, zwangerschap, bevalling en kraambedperiode. Verder wordt aandacht geschonken aan voorlichting, psychoeducatie, lotgenotencontact en zelfmanagement en aan de wijze waarop het behandelplan wordt vastgesteld: door de behandelend psychiater in samenspraak met de patiënt, uitgaande van de klinische informatie die de patiënt geeft en de beschikbare diagnostische en behandel mogelijkheden. Deze richtlijn is ontwikkeld door klinisch werkzame psychiaters en andere hulpverleners, die veel praktijkervaring hebben met patiënten met bipolaire stoornissen. Ook vanuit de Vereniging voor Manisch Depressieve en Betrokkenen (VMDb) en Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN) is inbreng geleverd. De leden van de commissie hebben onafhankelijk en zonder ruggespraak gewerkt. Een toelichting op mogelijke belangenverstrengeling is vermeld in de bijlage Mogelijk strijdige belangen van de commissieleden.

Deze *Richtlijn bipolaire stoornissen* is de opvolger van de *Richtlijn farmacotherapie bipolaire stoornissen* (1998, vervallen december 2001) en van de *Richtlijn bipolaire stoornissen* (2001) die in 2006 is vervallen. Eind 2006 heeft het bestuur van de NNvP de richtlijncommissie gevraagd de *Richtlijn bipolaire stoornissen* uit 2001 te herzien. De richtlijncommissie heeft de state of the art vastgesteld en een concepttekst van de richtlijn gemaakt op grond van wetenschappelijke en ervaringskennis. Deze concepttekst is procedureel getoetst door de Commissie Kwaliteitszorg (CKZ) van de NVvP

volgens de checklist bij het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen. Deze checklist is een onderdeel van de uitgave *Consensus over medisch-specialistische richtlijnen* (Lombarts, M.J.M.H. (1996). Utrecht: Landelijke Specialisten Vereniging) van de Orde van Medisch Specialisten, die aanvaard is door het bestuur van de NVvP. De ckz heeft op 30 juni 2008 een positief advies over de richtlijn uitgebracht aan het bestuur van de NVvP. Het bestuur heeft op 25 juli 2008 de richtlijn geautoriseerd. De *Richtlijn bipolaire stoornissen* heeft op 25 juli 2008 een maximale geldigheidsduur van vijf jaar, tenzij de beroepsgroep, op grond van de commentaren, de wetenschappelijke ontwikkelingen of andere opvattingen, een herziening eerder nodig acht.

Hoofdstuk 1

Inleiding

1 Doelstelling

Deze richtlijn is een leidraad voor het diagnostisch en therapeutisch handelen, om de patiënt met een bipolaire stoornis optimale zorg te bieden. Ook kan de richtlijn gebruikt worden om te toetsen of het diagnostisch en therapeutisch handelen aan de in deze richtlijn gestelde normen voldoet.

2 Richtlijngebruikers

De doelgroep van deze richtlijn bestaat in eerste instantie uit psychiaters en psychiaters in opleiding. Daarnaast kan deze richtlijn gebruikt worden door andere artsen en door beroepsbeoefenaren van andere disciplines. Tevens wordt de richtlijn beschikbaar gesteld aan patiënten en betrokkenen, onder meer via de Vereniging Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB).

3 Samenstelling commissie

Voor een goed bruikbare richtlijn is een breed draagvlak van doorslaggevend belang. Omdat de richtlijn betrekking heeft op psychiatrisch handelen, zijn zeven van de negen commissieleden psychiater. Hierbij is gestreefd naar een diversiteit in primaire referentiekaders, werksettings en geografische spreiding. Daarnaast maken een verpleegkundige (namens Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland, V&VN) en een ervaringsdeskundige (namens de VMDB) deel uit van de commissie. De Richtlijncommissie bipolaire stoornissen van de Commissie Kwaliteitszorg van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie bestaat uit:

- prof.dr. W.A. Nolen, psychiater;
- dr. R.W. Kupka, psychiater;
- dr. P.F.J. Schulte, psychiater;
- dr. E.A.M. Knoppert-van der Klein, psychiater;
- dr. A. Honig, MRCPsych, psychiater;
- dr. C.G. Reichart, kinder- en jeugdpsychiater;

- dr. P.J.J. Goossens, verpleegkundige, namens V&VN;
- P. Daemen, namens de VMDb;
- dr. D.P. Ravelli, psychiater (voorzitter).

4 Werkwijze en wetenschappelijke onderbouwing

De Richtlijncommissie bipolaire stoornissen werd op 25 april 2006 ingesteld en begon op 1 november 2006 met haar werkzaamheden. Relevante literatuur werd verzameld en waar dit artikelen en hoofdstukken van boeken betrof door middel van een reader voor alle werkgroepleden ter beschikking gesteld. De werkgroep heeft vervolgens gedurende 18 maanden aan de totstandkoming van een concepttekst gewerkt door middel van zes plenaire vergaderingen waarbij alle werkgroepleden aanwezig waren en waarvoor en waarna veelvuldig en intensief relevante informatie met elkaar werd uitgewisseld, gedeeld en besproken. Waar sprake was van concrete vraagstellingen waarvan verwacht werd dat deze door wetenschappelijke publicaties beantwoord konden worden, is literatuuronderzoek verricht, waarbij in eerste instantie is gekeken naar systematische reviews en meta-analyses, en vervolgens naar – bij voorkeur gecontroleerde – individuele studies. Daar waar geen wetenschappelijk onderzoek voorhanden was, is de commissie afgegaan op consensusdocumenten en *expert opinions*. Het betreft hier niet alleen meningen van de commissieleden, maar ook de in de internationale literatuur gepubliceerde meningen van internationale experts. De ontwerp teksten van elk afzonderlijk onderdeel zijn steeds door twee of drie commissieleden geschreven en tijdens de vergaderingen toegelicht en bediscussieerd. Bij divergente meningen heeft de commissie middels discussie consensus bereikt. De concepttekst van de richtlijn is in oktober/november 2007 gepubliceerd op de website van de NVvP en aangeboden aan het bestuur van de VMDb. Hierop zijn diverse commentaren en suggesties ontvangen die vervolgens door de commissie zijn verwerkt. Ten slotte heeft het CBO in februari 2008 in een tweede (niet-voorzien) commentaarronde redactionele en inhoudelijke suggesties gedaan, waarvan de redactionele suggesties en enkele inhoudelijke door de commissie zijn verwerkt. De commentaren en suggesties waren geen aanleiding voor plenaire vergadering van de richtlijncommissie, wel voor het per e-mail uitwisselen van voorstellen ter mutatie van de tekst. Alle commissieleden zijn daardoor betrokken geweest bij de verwerking van de mutaties naar aanleiding van de commentaarrondes. Hierna is de definitieve concepttekst door de commissie vastgesteld en ter autorisatie aangeboden aan het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie.

5 Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen.

6 Richtlijn, aanbeveling en optie

Deze richtlijn bevat adviezen over de zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis. In de adviezen worden drie niveaus onderscheiden van wetenschappelijke, respectievelijk klinische onderbouwing.

- Richtlijn (R): bij die stappen in het beslissingsproces waar voldoende bewijs is vanuit meerdere goed uitgevoerde studies, wat betreft behandelstudies bij voorkeur dubbelblind en (placebo)gecontroleerd, wordt gesproken van een richtlijn.
- Aanbeveling (A): waar de wetenschappelijke onderbouwing beperkt is (hooguit één goed uitgevoerde studie of wat betreft behandelstudies hooguit één gecontroleerde, en/of diverse open studies), wordt gesproken van een aanbeveling.
- Optie (O): wanneer de stappen voornamelijk gebaseerd zijn op casuïstiek en/of klinische ervaring, wordt gesproken van een optie.

7 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar inzichten en aanbevelingen die zo veel mogelijk op 'de best beschikbare' wetenschappelijke evindentie gebaseerd zijn en die artsen en andere hulpverleners houvast bieden om kwalitatief goede zorg te verrichten. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen psychiaters in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van de richtlijn is indien de situatie van de patiënt dit vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit echter beargumenteerd te kunnen worden en gedocumenteerd te worden.

8 Herziening van deze richtlijn

Uiterlijk in 2012 bepaalt de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, na raadpleging van of op advies van andere aan de richtlijn participerende verenigingen, of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig installeert de NVvP een nieuwe commissie om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen als nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om eerder een herzieningstraject te starten.

Hoofdstuk 2

Organisatie van de zorg

Naar het oordeel van de richtlijncommissie dient de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis te voldoen aan een aantal organisatorische voorwaarden.

1 Eerste lijn versus tweede lijn

Patiënten met een bipolaire stoornis dienen te worden gezien in de tweede lijn, bij voorkeur door een specialistisch team (bijvoorbeeld op een polikliniek bipolaire stoornissen, of als onderdeel van een zorgprogramma).

- In elk geval voor nadere diagnostiek en advisering, zoals instelling op medicatie.
- In geval van ernstige en/of herhaalde ontregeling en complexe problematiek (bijvoorbeeld comorbiditeit of ernstige psychosociale problemen).
- Als de diagnose bevestigd is en een behandeling ingesteld wordt: voor behandeling.

Eventueel kan de huisarts de behandeling van een patiënt overnemen indien:

- de stoornis stabiel is;
- de patiënt normaal kan functioneren;
- de patiënt geen complexe medicatie gebruikt, bijvoorbeeld meerdere middelen tegelijk;
- en de huisarts aangeeft voldoende ervaring te hebben in de begeleiding van patiënten met bipolaire stoornissen.

Wel wordt het dan verstandig geacht met de huisarts af te spreken om de patiënt op geregelde tijden, bijvoorbeeld eens per twee tot drie jaar, te blijven zien om te beoordelen of de behandeling nog steeds volgens de op dat moment geldende state of the art wordt uitgevoerd.

2 Medische verantwoordelijkheid

De diagnostiek en de behandeling dienen te worden uitgevoerd door een psychiater, of door een arts-assistent onder supervisie van een psychiater.

- Indien ook andere behandelaren bij de patiënt zijn betrokken, dient de psychiater of arts-assistent de patiënt minimaal eenmaal per jaar zelf te zien om de medische verantwoordelijkheid te kunnen waarmaken.

De psychiater of arts-assistent is ook verantwoordelijk voor de somatische aspecten van de zorg, inclusief de bloedcontroles betreffende gebruikte medicatie (zie hoofdstuk 8).

- Daarbij wordt aanbevolen om de somatische zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis in nauwe samenwerking met huisarts, internist, diëtist en prikdienst te organiseren.

3 Samenwerking met andere disciplines

Ook hulpverleners van andere disciplines kunnen betrokken worden bij de behandeling (en behandelmodulen), zoals verpleegkundigen (sociaalpsychiatrisch of anderszins gespecialiseerd), psychologen, psychotherapeuten, vaktherapeuten en maatschappelijk werkers.

- Bij een behandeling waarbij meerdere disciplines betrokken zijn, dient afgesproken te worden wie hoofdbehandelaar is (veelal de psychiater of arts onder supervisie van een psychiater), en wie de regiefunctie heeft: de psychiater, de arts-assistent, of bijvoorbeeld de verpleegkundige als casemanager of regiefunctionaris.
- De termen 'casemanagement' en 'regiefunctie' kennen overigens in de praktijk vele invullingen, afhankelijk van het gehanteerde model en de lokale organisatie.

Zorg voor kinderen, adolescenten en ouderen

De richtlijncommissie is van mening dat het zowel bij kinderen en adolescenten als bij ouderen met een bipolaire stoornis de voorkeur heeft de zorg voor hen te integreren met zorg voor (jong-) volwassenen met een bipolaire stoornis, dan wel dat er hecht wordt samengewerkt tussen de diverse zorgaanbieders voor de verschillende leeftijdsgroepen.

4 Continuïteit van zorg

Continuïteit van zorg ervaren patiënten en naastbetrokkenen als zeer belangrijk. Het zorgproces dient daarom gekenmerkt te worden door een eenduidig behandelbeleid tijdens zowel ambulante als klinische behandeling.

- Het heeft daarbij de voorkeur te streven naar continuïteit van behandelbaar: een vaste psychiater of casemanager die een patiënt over meerdere jaren kan begeleiden.

5 Behandelmodulen

De richtlijncommissie is van mening dat de behandeling drie noodzakelijke en twee optionele modulen dient te omvatten:

- Noodzakelijke modulen (basiszorg die aan iedere patiënt moet worden aangeboden):
 - voorlichting en psycho-educatie (hoofdstuk 4);
 - zelfmanagementinterventies (hoofdstuk 5);
 - farmacotherapie (hoofdstuk 7).
- Optionele modulen (zorg die op indicatie of naar wens van de patiënt kan worden aangeboden):
 - psychotherapie (hoofdstuk 6);
 - steunende, structurerende begeleiding en rehabilitatie aan de hand van gestructureerde inventarisatie van zorgbehoeften (hoofdstuk 5).

6 Evaluatie van de behandeling

De behandeling dient regelmatig geëvalueerd te worden met de patiënt aan de hand van het behandelplan.

- Hierbij wordt aangeraden gebruik te maken van meetinstrumenten waarmee het beloop van de stoornis en de ernst van (rest)symptomen alsmede van eventuele comorbide problemen (bijvoorbeeld angstklachten, middelenmisbruik) kunnen worden gedocumenteerd (hoofdstuk 3).
- Ook wordt aanbevolen regelmatig de zorgbehoefte van de patiënt te inventariseren (hoofdstuk 3 en 5) en indien van toepassing het noodplan te actualiseren (zie hoofdstuk 5).

7 Onvoldoende effect van de behandeling

Geen of onvoldoende effect van een behandeling kan veroorzaakt worden doordat een bepaalde behandeling bij een patiënt niet werkzaam is, maar ook door andere factoren zoals:

- onjuiste of onvolledige diagnostiek (psychiatrische en somatische comorbiditeit);
- het niet accepteren van de diagnose door patiënt of omgeving;
- een niet optimaal uitgevoerde behandeling;
- gebrek aan therapietrouw.

Het advies is om in geval van onvoldoende effectiviteit een collega te consulteren die meer gespecialiseerd is in de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis, of de patiënt voor een second opinion te verwijzen.

8 De patiënt en zijn omgeving

De behandeling dient niet alleen de patiënt te betreffen, maar zo mogelijk ook zijn of haar naastbetrokkenen (partner, kinderen, familie, vrienden en collega's).

- Aandacht voor de betrokkenen kan een positief effect hebben op de patiënt, omdat ook de omgeving van de patiënt de gevolgen kan ervaren.
- Het bevordert ziekte-inzicht, begrip en acceptatie vanuit de omgeving en geeft alle partijen meer mogelijkheden om met de ziekte te leren omgaan.
- Psycho-educatiecursussen zijn ook bedoeld voor de naastbetrokkene(n) van de patiënt.

Overigens kunt u de omgeving alleen bij de behandeling betrekken als de patiënt daarmee instemt.

9 Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB)

De richtlijncommissie adviseert om zowel patiënt als betrokkenen te wijzen op de mogelijkheden van de belangenvereniging Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB), adres: Kaaphoorndreef 56c, 3563 AV Utrecht, telefoon: (030) 280 30 30, e-mail: vmdb@nsmd.nl, website: www.vmdb.nl, lotgenotenlijn: 0900-512 34 56 (voor een gesprek met een ervaringsdeskundige). De VMDB heeft de volgende speerpunten.

- Voorlichting, steun en belangenbehartiging patiënten en betrokkenen.
- Stimuleren van lotgenotencontact (zie ook hoofdstuk 4 en 5).
- Ervaringsdeskundige ondersteuning bij psycho-educatiecursussen (hoofdstuk 4).
- Isolement en taboes doorbreken.
- Samenwerking met behandelaars.
- Nationale en internationale contacten.
- Stimuleren van wetenschappelijk onderzoek.

10 Kwaliteitstoetsing

De richtlijncommissie beveelt aan om de kwaliteit van de zorg en het effect van de behandeling regelmatig te toetsen. Suggesties voor kwaliteitsindicatoren van de zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis zijn:

- indicatoren voor de kwaliteit van de zorg:
 - vaste behandelaar: het percentage patiënten met een vaste psychiater of casemanager;
 - regulier contact met betrokkenen: hoe en hoe vaak de omgeving van de patiënt bij de behandeling betrokken wordt;
 - regulier contact met de VMDB, bijvoorbeeld het aantal keren per jaar dat er contact is met de regionale contactpersoon van de VMDB;
 - gebruik van meetinstrumenten: bijvoorbeeld het percentage patiënten met een bijgehouden lifechart (hoofdstuk 3);
 - psycho-educatie: het percentage patiënten dat een psycho-educatiecursus heeft gevolgd;
 - noodplan: het percentage patiënten met een actueel noodplan;
 - farmacotherapie: het percentage patiënten dat ingesteld is op onderhoudsbehandeling volgens de adviezen in de richtlijn;
- indicatoren voor het effect van de behandeling:
 - remissie: het percentage patiënten zonder episoden of zonder heropnamen in een jaar (vastgelegd met een meetinstrument zoals een lifechart);
 - ernst van (rest)symptomen en comorbide problemen (gemeten met een meetinstrument).

Hoofdstuk 3

Diagnostiek

1 Inleiding

De diagnostiek van bipolaire stoornissen berust op anamnese, hetero-anamnese, observatie van de huidige stemmingsepisode, en op de reconstructie van het eventuele voorafgaande ziektebeloop. Voor de classificatie van bipolaire stoornissen wordt uitgegaan van DSM-IV-TR-criteria (APA, 2000). Binnen de stemmingsstoornissen worden bipolaire stoornissen onderscheiden van unipolaire depressies. Een psychiater kan de diagnose 'bipolaire stoornis' uitsluitend stellen indien de patiënt een manische, een gemengde of een hypomane episode heeft doorgemaakt. De relatief zeldzame (recidiverende) unipolaire manie valt overigens ook onder de bipolaire stoornissen.

De bipolaire stoornis begint bij een aanzienlijk deel van de patiënten met een of meer depressieve episoden. Dit impliceert dat bij patiënten die alleen depressieve episoden hebben doorgemaakt, de diagnose 'unipolaire depressie' blijft bestaan tot aan het eventuele optreden van een eerste manische of hypomane episode. Geschat wordt dat dit uiteindelijk bij 10-20% van de patiënten met een unipolaire depressie voorkomt.

Bipolaire stoornissen worden geassocieerd als 'bipolaire I stoornis' als er ten minste één manische of gemengde episode is voorgekomen, en als 'bipolaire II stoornis' als er naast een of meerdere depressieve episoden ten minste één hypomane episode en nooit een manie is voorgekomen. Daarnaast zijn er de subsyndromale 'cyclothymie' en de atypische 'bipolaire stoornis NAO'.

Het Nederlandse NEMESIS-project leverde voor de bipolaire I en II stoornis een lifetimeprevalentie op van 1,9% (Bijl e.a., 1997); dit komt overeen met bevindingen uit vergelijkbare epidemiologische studies uit andere landen. Bipolaire I stoornissen komen even vaak voor bij mannen als bij vrouwen; bipolaire II stoornissen waarschijnlijk iets vaker bij vrouwen. De eerste stemmingsepisode kan op elke leeftijd optreden, maar de hoogste incidentie ligt tussen het 15e en 25e levensjaar. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat er gemiddeld 10 jaar zit tussen het optreden van de eerste stemmingsverschijnselen en het stellen van de diagnose bipolaire stoornis.

Dit is deels toe te schrijven aan het feit dat de stoornis bij veel patiënten aanvankelijk een unipolair beloop heeft met alleen (recidiverende) depressies, maar ook aan het niet herkennen van (hypo)manische episoden.

2 Bipolaire spectrum

Indien men de bipolaire stoornis ruimer definieert dan volgens de strikte DSM-IV-TR-criteria (namelijk: beperkte duur en beperkt aantal manische verschijnselen) neemt de prevalentie van bipolair getinte stemmingsstoornissen toe ten koste van unipolaire depressies. De prevalentie van deze 'bipolaire spectrum' stoornissen wordt geschat op 5-10%, afhankelijk van de gebruikte definitie. Sommigen scharen ook de frequent recidiverende unipolaire depressie en de schizoaffectieve stoornis van het bipolaire type onder het bipolaire spectrum. Het verdient echter aanbeveling om bij het stellen van de diagnose vast te houden aan de algemeen geaccepteerde diagnostische classificatie volgens de DSM-IV-TR-criteria, inclusief de restcategorie bipolaire stoornis NAO (O).

3 Het stellen van de diagnose

Tijdens een manische episode is het vaststellen van de diagnose relatief eenvoudig doordat de kernsymptomen (verhoogde, expansieve of prikkelbare stemming) duidelijk herkenbaar zijn. Als psychotische symptomen op de voorgrond staan, of als er sprake is van een gemengde episode (het gelijktijdige voorkomen van manische en depressieve verschijnselen), kan de diagnose echter moeilijker te stellen zijn.

Tijdens een hypomane episode is de diagnostiek soms lastiger, omdat in lichte gevallen het onderscheid met het normale functioneren alleen goed te maken is door iemand die de patiënt goed kent (heteroanamnese). Tijdens een depressieve episode moet men de diagnose 'bipolaire stoornis' stellen op basis van de voorgeschiedenis, waarbij ook een heteroanamnese wordt geadviseerd (O).

Bij sommige manische en hypomane episoden houdt het begin ervan verband met behandeling met een antidepressivum terwijl er verder geen spontane manische of hypomane episoden zijn opgetreden. Volgens DSM-IV-TR mag dit verschijnsel niet leiden tot de diagnose 'bipolaire stoornis'. De commissie deelt echter de mening van veel onderzoekers dat dergelijke episoden wel kunnen bijdragen aan het stellen van deze diagnose (Chun & Dunner, 2004) (O). Dit geldt ook voor patiënten bij wie na het staken van een antidepressivum voor het eerst manische verschijnselen optreden.

Daarom dienen alle behandeladviezen in deze richtlijn óók overwogen te worden bij dergelijke patiënten.

Indien manische en depressieve symptomen gelijktijdig voorkomen, spreekt men van een gemengde episode. De DSM-IV-TR-criteria voor een gemengde episode (het gelijktijdig of in snelle afwisseling voldoen aan de volledige criteria voor zowel een manische als een depressieve episode) zijn echter zeer restrictief, waardoor deze diagnose relatief weinig gesteld zal worden. Daarentegen komen minder uitgesproken mengbeelden zoals een depressieve episode met enkele manische symptomen (geagiteerde depressie), of een manische of hypomane episode met enkele depressieve symptomen (dysfore manie of hypomanie) veel vaker voor, en deze kunnen de diagnose bemoeilijken.

4 Differentiële diagnostiek

De grens tussen bipolaire stoornis en psychotische stoornissen is niet scherp. Indien het klinische beeld en het middellangetermijnbeloop kenmerken van beide stoornissen hebben, wordt wel de diagnose 'schizoaffectieve stoornis, bipolaire type' gesteld. Validiteit en betrouwbaarheid van deze diagnose zijn beperkt. Voor de behandeling van dergelijke patiënten kan deze richtlijn gebruikt worden; daarbij zullen vaker en langduriger antipsychotica toegepast worden.

De afgrenzing van de (recidiverende) unipolaire depressie is in paragraaf 1 en 2 al benoemd. Hierbij moet men dus standaard navraag doen naar (een voorgeschiedenis van) manische symptomen, bij enige verdenking ook door middel van een heteroanamnese (O). Het onderscheid tussen de (rapid cycling) bipolaire stoornis en de borderline persoonlijkheidsstoornis kan lastig zijn. Bij de borderlinepatiënt zal de problematiek zich echter niet beperken tot instabiele stemmingen, en bovendien zullen deze stemmingswisselingen zich vooral afspelen in het dysfoor-depressieve gebied. Er kan uiteraard ook sprake zijn van comorbiditeit van stemmingsstoornis en persoonlijkheidsstoornis. Bij diagnostische onduidelijkheid dient men er zorg voor te dragen dat de betrokken patiënt voor langere tijd door dezelfde behandelaar(s) gevolgd wordt, zodat zowel het beloop van de stemmingsverschijnselen als de overige aspecten van het (interpersoonlijk) functioneren in samenhang met elkaar beoordeeld kunnen worden (O). Alcohol- en drugsgebruik komen relatief veel voor bij patiënten met een bipolaire stoornis. Hierbij is het vaak moeilijk om vast te stellen welke stoornis primair is. Beide stoornissen beïnvloeden elkaars beloop en prognose. Voor de door alcohol of drugs geïnduceerde stemmingsepisode geldt hetzelfde als wat in paragraaf 3 is gesteld over de door antidepressiva geïnduceerde hypomanie (O).

Bipolaire stoornissen bij jongeren

- Het voorkomen van bipolaire stoornissen bij kinderen tot 12 jaar is controversieel. Het klinische beeld is veelal atypisch, met een ernstig geïrriteerde stemming, 'affectieve stormen', stemmingslabiliteit, ernstige driftbuien, angstsymptomen, hyperactiviteit, slechte concentratie, en impulsiviteit zonder dat er sprake is van periodiciteit. De differentiële diagnose met andere kinderpsychiatrische stoornissen die gepaard gaan met stemmingsinstabiliteit en impulsiviteit zoals ADHD en de oppositioneel-opstandige gedragsstoornis is moeilijk, en bovendien kan er sprake zijn van comorbiditeit. Geadviseerd wordt de diagnose alleen te stellen als er sprake is van duidelijke manische episoden met een eufore stemming (Reichart & Nolen, 2007). De diagnostiek bij kinderen kan overigens het beste worden overgelaten aan een kinder- en jeugdpsychiater met expertise op dit gebied.
 - De prevalentie van bipolaire stoornissen bij adolescenten is vergelijkbaar met die bij volwassenen, en ook het klinische beeld voldoet vaker aan de DSM-IV-TR-criteria (Reichart & Nolen, 2007). De stoornis begint vaak met een of meer depressieve episoden, en in het verloop ziet men relatief vaak gemengde episoden, psychotische verschijnselen en rapid cycling. Een (eerste) depressie op jonge leeftijd moet alert maken op latere verschijnselen van een bipolaire stoornis. Een familiale belasting met bipolaire stoornissen kan deze diagnose ondersteunen.
 - Vooral kinderen van ouders met een bipolaire stoornis lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van een stemmingsstoornis en in het bijzonder een bipolaire stoornis (Reichart & Nolen, 2007):
 - zowel zelfgerapporteerde stemmingsproblemen als depressieve stoornissen zijn voorspellend voor de ontwikkeling van bipolaire stoornissen. Daarom is het van het belang om kinderen van ouders met een bipolaire stoornis intensief te volgen, zeker wanneer ze stemmingsproblemen of een depressie krijgen;
 - na een eerste manische episode lijkt het, gezien de familiale belasting van deze kinderen, verstandig een onderhoudsbehandeling voor te stellen.
-

Bipolaire stoornissen bij ouderen

De diagnostiek van bipolaire stoornissen bij ouderen is gelijk aan die bij jongere volwassenen.

- Bij rond 10% van de bipolaire stoornis treedt de eerste episode op na het 50e levensjaar. Dit betekent dat bij de meeste oudere patiënten met een bipolaire stoornis deze op jongere leeftijd is begonnen.

- Indien er sprake is van een eerste manische of hypomane episode na het 50e jaar (*late-onset mania*) bestaat er een verhoogde kans dat somatische (endocriene of neurologische) aandoeningen of gebruikte medicatie daarbij een rol spelen. Daarom is bij dergelijke patiënten altijd nadere somatische diagnostiek geïndiceerd. In de differentiële diagnostiek van ‘maniform’ gedrag bij ouderen moeten daarnaast delier en dementie overwogen worden.

5 Comorbiditeit

Meer dan de helft van de patiënten met een bipolaire stoornis heeft tevens een andere psychiatrische stoornis (Van Zaane e.a., 2008). Daarbij gaat het vooral om misbruik of afhankelijkheid van alcohol (ongeveer driemaal zo vaak als in de algemene populatie) of drugs (ongeveer vijfmaal zo vaak) en angststoornissen (afhankelijk van het type ongeveer zes tot twintig maal zo vaak). Alcohol- en drugsmisbruik kunnen (verder) toenemen tijdens een stemmingsepisode. Een of meer persoonlijkheidsstoornissen werden in uiteenlopende studies gevonden bij ongeveer 20-60% van patiënten met een bipolaire stoornis. Ook eetstoornissen komen vaker voor, vooral boulimie en de vreetbuienstoornis. Al deze comorbide stoornissen kunnen de diagnostiek en behandeling compliceren, en het beloop van de bipolaire stoornis ongunstig beïnvloeden. De borderlinepersoonlijkheidsstoornis en ADHD kunnen bovendien problemen geven bij de differentiële diagnostiek. Het wordt aanbevolen om gericht onderzoek te doen naar deze stoornissen (middenmisbruik, angst-, persoonlijkheids- en eetstoornissen, borderlinepersoonlijkheidsstoornis, ADHD). Naast comorbiditeit met andere psychiatrische stoornissen is er ook vaak comorbiditeit met somatische aandoeningen.

6 Meetinstrumenten

Alle hierna genoemde meetinstrumenten zijn in het Nederlands vertaald en kosteloos beschikbaar via de volgende websites:

- www.kenniscentrumbipolairestoornissen.nl > Meetinstrumenten;
- www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl > Meetinstrumenten;
- www.alcohol-en-werk.nl;
- www.jellinek.nl > CAGE-test en AUDIT.

Ook is op deze websites nadere informatie te vinden over het gebruik van de meetinstrumenten.

6.1 Screening

Voor screening op het voorkomen van een bipolaire stoornis, vooral indien een patiënt bij de arts komt met een depressie, kan men gebruikmaken van de *mood disorder questionnaire*, een zelfinvullijst die in een Nederlandse vertaling beschikbaar is (MDQ-NL).

- Bij een positieve screening dient vervolgens uitgebreider onderzoek plaats te vinden (O).

6.2 Classificatie

Voor de classificatie van de bipolaire stoornis en de verschillende subtypen en beloopsvormen kan men gebruikmaken van gestructureerde en semigestructureerde interviews.

- Het *composite international diagnostic interview* (CIDI) (Robins e.a., 1988), vooral bedoeld voor epidemiologisch bevolkingsonderzoek, is geheel gestructureerd en kan door getrainde lekenonderzoekers (dat wil zeggen: zonder klinisch-psychiatrische ervaring) worden afgenomen. Het vindt geen toepassing in klinische populaties. De CIDI geeft zowel een DSM-IV- als een ICD-10-classificatie.
- Het *structured clinical interview for DSM-IV axis I* (SCID-I) (First e.a., 1996; Nederlandse vertaling: Van Groenestijn e.a., 1999) is een semigestructureerd interview dat door getrainde onderzoekers met klinische ervaring wordt afgenomen, waarbij het klinische oordeel ook de doorslag geeft bij het al dan niet vaststellen van een bepaald diagnostisch criterium.

6.3 Beloop

Bij patiënten met een bipolaire stoornis is het van belang het beloop op langere termijn in kaart te brengen, vooral wanneer er sprake is van instabiliteit (rapid cycling) en/of therapieresistentie. Hiertoe wordt de lifechartmethode (LCM) het meest geschikt geacht (A) (Kupka e.a., 1996). Bij LCM wordt een overzicht gemaakt van de stemmingsepisoden in samenhang met eventuele (medicamenteuze) behandelingen en belangrijke levensgebeurtenissen. De methode kan retrospectief worden toegepast, dus vanaf de eerste episode tot nu, en vergt dan veelal een aanzienlijke tijdsinvestering. De lifechartmethode kan echter een belangrijke bijdrage leveren aan het stellen van de diagnose, het beoordelen van het (partiële) effect van eerdere behandelingen, en bovendien het inzicht van de patiënt in zijn ziekte bevorderen. Een lifechart kan ook prospectief worden bijgehouden en vergt dan slechts enkele minuten per consult. Een prospectieve lifechart leent zich er goed voor om een lopende behandeling te evalueren en waar nodig bij te stellen.

6.4 Ernst

Het verdient aanbeveling om de ernst van symptomen c.q. van een episode vast te leggen met een meetinstrument (A).

- De meest eenvoudige manier om dit te doen is met behulp van de *clinical global impressions scale, bipolar version* (CGI-BP).

Daarnaast kan het zinvol zijn gebruik te maken van meetinstrumenten om de ernst van een episode meer gedetailleerd op symptoomniveau vast te leggen (O).

- Voor het bepalen van de ernst van een depressieve episode:
 - de *inventory for depressive symptoms* (IDS), beschikbaar in een observatorversie (IDS-C) en een zelfinvulversie (IDS-SR);
 - de *Hamilton rating scale for depression* (HRSD);
 - en de *Montgomery Åsberg depression rating scale* (MADRS).
- Voor het bepalen van de ernst van een (hypo)manische episode:
 - *Young mania rating scale* (YMRS);
 - *Bech-Rafaelsen mania scale* (BRMAS).

Ook kan het zinvol zijn de aanwezigheid en ernst van comorbide problemen vast te leggen (O). Hierbij kan gedacht worden aan de volgende symptomen.

- Angstsymptomen: *hospital anxiety and depression scale* (HADS); deze zelfinvulvragenlijst heeft twee subschalen: één voor angstsymptomen en één voor depressiesymptomen.
- Middelenmisbruik: voor alcohol de *CAGE-test* (*cut down, annoyed by criticism, guilty about drinking, eye-opener*) of *alcohol use disorders identification test* (AUDIT; eventueel ook in de korte driefragenversie, AUDIT-C); voor middelenmisbruik de *CAGE adapted to include drugs* (CAGE-AID).
- Patiënten met een bipolaire stoornis kunnen – ook in euthyme perioden – last houden van cognitieve stoornissen (onder andere concentratie, geheugen, planning, uitvoerende taken). Er is vooralsnog geen gevalideerd screeningsinstrument of gevalideerde testbatterij beschikbaar die specifiek hierop van toepassing is.

6.5 Zorgbehoefte

Voor het in kaart brengen van zorgbehoeften kan gebruik gemaakt worden van:

- de *Camberwell assessment of need* (CAN) (Phelan e.a., 1995);
- de zorgbehoeftenlijst (Kroon, 2003) (zie: www.trimbos.nl).

Meetinstrumenten bij jongeren

- Ter bepaling van ernst en beloop van een (mogelijke) bipolaire stoornis is voor kinderen onder de 12 jaar de *kiddie lifechart* (K-LCM) ontwikkeld (Fergus e.a., 2003), beschikbaar in het Nederlands (www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl). Vanaf 16 jaar kan de gewone lifechart gebruikt worden.
 - Vanaf 16 jaar kan voor meting van ernst van een manie de Young mania rating scale (YMRS; Young e.a., 1987) gebruikt worden. Er is ook een aangepaste versie voor kinderen (Youngstrom e.a., 2004); deze is in Nederland echter nog niet gevalideerd.
-

Literatuur

- APA. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Bijl, R.V., Zessen, G. van, & Ravelli, A. (1997). Psychiatrische morbiditeit onder volwassenen in Nederland, het NEMESIS-onderzoek: II Prevalentie van psychiatrische stoornissen. *Ned tijdschr geneeskd*, 141, 2453-2460.
- Chun, B.J., & Dunner, D.L. (2004). A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disord*, 6, 32-42.
- Fergus, E.L., Miller, R.B., Luckenbaugh, D.A., Leverich, G.S., Findling, R.L., Speer, A.M., & Post, R.M. (2003). Is there progression from irritability/dyscontrol to major depressive and manic symptoms? A retrospective community survey of parents of bipolar children. *J Affect Disord*, 77, 71-78.
- First, M.B., Spitzer, R.L., & Gibbon, M., e.a. (1996). *Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders: SCID-I/P (version 2.0)*. New York: Biometrics Research Department. (Nederlandse vertaling: Van Groenestijn e.a., 1999)
- Groenestijn, M.A.C. van, Akkerhuis, G.W., Schneider, N., Kupka, R.W. & Nolen, W.A. (1999). Gestructureerd klinisch interview voor de vaststelling van DSM-IV as I stoornissen (SCID-I/P DSM-IV). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Kroon, H. (2003). *De zorgbehoefte lijst: een vragenlijst voor het meten van zorg- en rehabilitatiebehoefte bij mensen met ernstige psychische stoornissen*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Kupka, R.W., Akkerhuis, G.W., Nolen, W.A., & Honig, A. (1996). De Life-chart methode voor de manisch-depressieve stoornis. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 39, 232-240.
- Phelan, M., Slade, M., Thornicroft, G., Dunn, G., Holloway, F., Wykes, T., e.a. (1995). The Camberwell Assessment of Need: the validity and reliability of an instrument to assess the needs of people with severe mental illness. *Br J Psychiatry*, 167, 589-595.
- Reichart, C.G., & Nolen, W.A. (2007). Bipolaire stoornis bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 151, 630-634.

- Robins, L.N., Wing, J., Wittchen, H.U., Helzer, J.E., Babor, T.F., Burke, J., e.a. (1988). The composite international diagnostic interview: An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry*, 45, 1069-1077.
- Spearing, M.K., Post, R.M., Leverich, G.S., Brandt, D., & Nolen, W. (1997). Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res*, 73, 159-171.
- Young, R.C., Biggs, J.T., & Ziegler, V.E. (1978). A rating scale for mania; reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 133, 429-435.
- Youngstrom, E.A., Findling, R.L., Calabrese, J.R., Gracious, B.L., Demeter, C., Bedoya, D.D., & Price, M. (2004). Comparing the diagnostic accuracy of six potential screening instruments for bipolar disorder in youths aged 5 to 17 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43, 847-858.
- Zaane, J. van, Visser, H., & Berg, B. van den. (2008). Comorbiditeit. In R.W. Kupka, E.A.M. Knoppert-van der Klein, & W.A. Nolen (Red.), *Handboek bipolaire stoornissen* (pp. 421-438). Utrecht: De Tijdstroom.

Hoofdstuk 4

Voorlichting en psycho-educatie

1 Voorlichting

Het is van belang dat de patiënt goed geïnformeerd wordt over zijn stoornis. Dit geldt – indien mogelijk – ook voor diegenen die direct betrokken zijn van de patiënt. De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (wGBO) schrijft voor dat een patiënt, alvorens een behandeling te ondergaan, adequate voorlichting over die behandeling en over eventuele alternatieven dient te krijgen (R). Dit kan zowel gebeuren in de vorm van voorlichtingsmateriaal als in de vorm van persoonlijke voorlichting (psycho-educatie), met een voorkeur voor een combinatie van beide.

- Voor aanbevolen folders en boeken, zie paragraaf 4 van dit hoofdstuk.

2 Psycho-educatie

Psycho-educatie omvat een systematisch uitgevoerd voorlichtingsprogramma waarin aandacht wordt besteed aan de symptomen, het beloop, vroege herkenning en preventie en het omgaan met en behandelen van de stoornis. In een dergelijk voorlichtingsprogramma dient sprake te zijn van een interactief proces tussen de hulpverlener en de patiënt, maar bij voorkeur ook met familieleden, verwanten of andere betrokkenen (zie ook de NVvP-richtlijn *Voorlichting patiënten geestelijke gezondheidszorg*). Dergelijke programma's zijn gebaseerd op gezins- en systeemtherapeutische, cognitieve of interpersoonlijke principes, dan wel op een combinatie hiervan.

Bij de behandeling van bipolaire stoornissen is gebleken dat psycho-educatie in de vorm van een cursus die 21 sessies omvat, een effectieve interventie is ter bevordering van therapietrouw (R) en ter voorkoming of beperking van terugval en recidieven (R) (Colom e.a., 2003). Geadviseerd wordt elke patiënt een psycho-educatiecursus aan te bieden. In Nederland is een op effectiviteit getoetste cursus van 6 sessies beschikbaar, opgezet in samenwerking met de Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (vMdB) (Hofman e.a., 1992) (A). Ervaringsdeskundige lotgenoten van de vMdB worden op veel locaties actief betrokken bij deze cursussen. Informatie en een overzicht van de instellingen die psycho-educatiecursussen aanbieden is te vinden op de websites van de vMdB (www.vmdb.nl) en

van het Kenniscentrum Bipolaire Stoornissen
(www.kenniscentrumbipolairestoornissen.nl).

Psycho-educatie bij jongeren

- Psycho-educatie bij jongeren kan bestaan uit min of meer dezelfde cursus als bij volwassenen, aangevuld met thema's die vooral in de adolescentie spelen zoals schoolopleiding, voor het eerst verliefd worden, enzovoort.
 - Het is van belang dat de groep alleen uit jongeren bestaat: onderlinge herkenning is belangrijk, de schaamte wordt minder en jongeren accepteren meer van elkaar.
 - Ook ouders en zo mogelijk ook eventuele broers en zussen dienen betrokken te worden bij jongere patiënten.
-

Psycho-educatie bij ouderen

- De richtlijncommissie is van mening dat psycho-educatie aan ouderen goed kan worden geïntegreerd met cursussen voor volwassenen.
 - Wel dient bij ouderen rekening te worden gehouden met verminderde concentratie, verminderd geheugen en gehoor en verminderde visus. Bij een aparte psycho-educatiecursus voor ouderen wordt daarom aanbevolen om de duur van de sessies te bekorten en daarmee samenhangend het aantal bijeenkomsten te vergroten (O).
-

3 Lotgenotencontact

Lotgenotencontact omvat vele vormen van hulp en steun die mensen met een vergelijkbare problematiek elkaar bieden. Zo organiseert de VMDB regionale huiskamerprojecten. Deze projecten bestaan veelal uit gesloten groepen van gemiddeld acht deelnemers die eens per zes weken gedurende 2-2,5 uur bijeenkomen (Croonen & Honig, 1999). Centraal thema is het zoeken van steun en herkenning via het uitwisselen van ervaringen. De huiskamerprojecten voorzien in een behoefte die de reguliere zorg niet kan vervullen. Positieve effecten hebben niet alleen betrekking op het omgaan met de stoornis, maar ook op de relatie met de hulpverlening. Naast de huiskamerprojecten worden er ook landelijke en regionale bijeenkomsten georganiseerd en er is op alle dagen van de week een lotgenotenlijn bereikbaar (0900-512 34 56, 9:00-21:00 uur). Deze vormen van lotgenotencontact kunnen een zinvolle vorm van aanvullende hulp zijn voor patiënten en hun directe omgeving (O).

4 Aanbevolen folders en boeken

4.1 Voorlichtingfolders

- *In gesprek over... manisch-depressieve stoornis*. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, Utrecht (te bestellen via www.nvvp.net).
- *In gesprek over... stemmingsstabilisatoren*. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, Utrecht (te bestellen via www.nvvp.net).
- *Manisch-depressieve stoornis: als stemmingen uit de hand lopen*. Fonds Psychische Gezondheid, Utrecht (te bestellen via www.fondspsychischegezondheid.nl).
- *Als u een manisch-depressieve (bipolaire) stoornis heeft: Wat u zelf kunt doen*. Vereniging voor Manisch Depressieve en Betrokkenen, Utrecht (www.vmdb.nl).
- *Manisch-depressief: Wat nu?* Met informatie over de Vereniging voor Manisch Depressieve en Betrokkenen, Utrecht (www.vmdb.nl).
- *U bent betrokken bij iemand die manisch-depressief is: Een handreiking*. Met informatie over de Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen, Utrecht (www.vmdb.nl).
- *De bipolaire stoornis voor patiënt en betrokkenen. Een leidraad*. Uitgave van de stichting LithiumPlus Werkgroep en de vMDB, herziene druk, Utrecht 2006.

4.2 Voorlichtingsboeken

- Kamp, H. (2005). *Als je geest een vuurpijl is: Alles over manisch-depressieve stoornis*. Wormer: Inmerc (ISBN13: 978 90 66114500).
- Jamison, K.R. (2003). *De onrustige geest: Een leven met manisch depressiviteit*. Amsterdam: Luitingh-Sijthoff (ISBN13: 978 90 24526413).
- Kragten, J. (2000). *Leven met een manisch-depressieve stoornis*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum (ISBN13: 978 90 31334322).
- Miklowitz, D.J. (2004). *Hulpvragen bij bipolaire stoornis: Alles wat jij en je omgeving moeten weten over manisch-depressiviteit*. Amsterdam: Nieuwezijds (ISBN13: 978 90 57121814).
- Scott, J. (2003). *Omgaan met stemmingsschommelingen: Zelfhulp op basis van cognitieve gedragstechnieken*. Lisse: Harcourt (ISBN13: 978 90 26517198).
- Stichting September. (2005). *Zorgboek Manisch-depressieve stoornis*. Amsterdam: Stichting September (verkrijgbaar via de apotheek en www.boekenoverzichten.nl).

Literatuur

- Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Reinares, M., Goikolea, J.M., Benabarre, A., e.a. (2003). 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*, 60, 402-407.
- Croonen, H.G.H.M., & Honig, A. (1999). Lotgenotencontactgroepen voor de manisch-depressieve stoornis: Een beschrijvend onderzoek. *Maandblad geestelijke volksgezondheid*, 5, 529-535.
- Hofman, A., Honig, A., & Vossen, M. (1992). Het manisch depressief syndroom; psycho-educatie als onderdeel van behandeling. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 34, 549-559.

Hoofdstuk 5

Zelfmanagement

1 Inleiding

Behandeling is niet alleen een zaak van de behandelaar, maar ook van de patiënt. Voor een effectieve behandeling is het wenselijk dat er een goede therapeutische relatie bestaat tussen de behandelaar en de patiënt, gekenmerkt door samenwerking en wederzijds vertrouwen. Van de kant van de patiënt wordt een eigen inbreng verwacht in de vorm van zelfmanagement. Zelfmanagement is het individuele vermogen om te gaan met symptomen, behandeling, lichamelijke en psychosociale consequenties en leefstijlveranderingen inherent aan het leven met een chronisch gezondheidsprobleem (Barlow e.a., 2002). Effectief zelfmanagement behelst de mogelijkheden om de eigen gezondheid te beoordelen en de cognitieve, gedragsmatige en emotionele reacties te beïnvloeden die nodig zijn om een bevredigende kwaliteit van leven te behouden. Het aanleren van zelfmanagementtechnieken, waarbij behandelaar of verpleegkundige en betrokkenen de patiënt kunnen ondersteunen, vindt bij voorkeur plaats tijdens de euthyme periode. Het proces omvat twee fasen:

- 1 zelfmanagementtaxatie;
- 2 zelfmanagementinterventies.

2 Zelfmanagementtaxatie

Als eerste dient een taxatie plaats te vinden: om een beeld te verkrijgen van het beloop van de ziekte, de vroege verschijnselen van een (beginnende) depressieve, manische of hypomane episode, de kwetsbaarheden en krachten van de patiënt, het sociale netwerk van de patiënt, de gevolgen van de ziekte voor de patiënt en voor de betrokkenen, en van de zorgbehoeften van de patiënt. Hiertoe zijn verschillende hulpmiddelen voorhanden:

- lifechartmethode (LCM);
- zorgbehoeftenpeiling (CAN en zorgbehoeftenlijst);
- noodplan.

2.1 Lifechartmethode (LCM)

Inzicht in het beloop van de stoornis is nodig om na te kunnen gaan welke situaties luxerend kunnen zijn voor de patiënt en welke specifieke prodromen aangeduid kunnen worden als eerste tekenen van instabiliteit. De lifechartmethode (LCM), zowel retrospectief als prospectief, is hierbij een goed hulpmiddel (zie hoofdstuk 3).

2.2 Zorgbehoeftenpeiling

Bij een aanzienlijk deel van de patiënten met een bipolaire stoornis blijken zorgbehoeften onvervuld (Goossens e.a., 2007). Onvervulde zorgbehoeften zijn gerelateerd aan een lagere kwaliteit van leven (Wiersma, 2006). Voor het in kaart brengen van zorgbehoeften kan gebruikgemaakt worden van:

- *Camberwell assessment of need (CAN)* (Phelan e.a., 1995; zie hoofdstuk 3);
- zorgbehoeftenlijst (Kroon, 2003; zie hoofdstuk 3).

Zorgbehoeftenmeting bij ouderen

Voor zorgbehoeftenmeting bij ouderen is de *Camberwell assessment of need for the elderly (CANE)* ontwikkeld en gevalideerd (Reynolds e.a., 2000).

2.3 Noodplan

Om patiënten te helpen een volgende episode te voorkomen, is het opstellen van een noodplan (ook wel genoemd signaleringsplan of crisispreventieplan) een effectieve methode. Het maken van een noodplan wordt daarom geadviseerd bij mensen die instabiel zijn (A).

- In het noodplan worden de omstandigheden en symptomen beschreven die aan eerdere episoden vooraf zijn gegaan. In een noodplan staat wat kan worden ondernomen – door de patiënt, door de behandelaar of eventueel door betrokkenen – om een terugval of recidief te voorkomen (Perry e.a., 1999).
- Voorbeelden van een noodplan zijn te vinden op www.kenniscentrumbipolairestoornissen.nl.

Overigens kunnen betrokkenen alleen bij een noodplan worden betrokken als de patiënt daarmee instemt.

2.4 Dag-en-nachtritme

De sociaalritmemeter (SRM) is een instrument wat wordt gebruikt binnen de interpersoonlijke en sociaalritmeth therapie IP/SRT (A) (Frank e.a., 2005; zie hoofdstuk 6). Dit instrument brengt in kaart: dag-en-nachtritme, dagelijkse activiteiten, sociale contacten en hoe men zich voelt. Ook deze

informatie kan gebruikt worden om luxerende momenten, kwetsbaarheden en prodromen van instabiliteit in kaart te brengen.

3 Zelfmanagementinterventies

Zelfmanagementinterventies omvatten de diverse interventies die de patiënt en diens betrokkenen kunnen toepassen en daarnaast uit de ondersteuning die de behandelaar of verpleegkundige daarbij kan bieden. De mate van ondersteuning is mede afhankelijk van de zorgbehoefte van de patiënt.

3.1 Handelen volgens het noodplan en incidentmanagement (A)

Op basis van de afspraken in het noodplan kan men actie ondernemen bij een (dreigende) manie of depressie. Hierbij is een laagdrempelige toegankelijkheid tot de psychiater, arts of casemanager van groot belang. Het gaat hierbij niet alleen om fysieke bereikbaarheid (telefonisch, via e-mail, face to face) maar ook om als persoon toegankelijk zijn (uitnodigend, geïnteresseerd, betrokken) (Goossens, 2008; Goossens e.a., 2008).

3.2 Onderhouden noodplan (O)

Het ziektebeloop is niet statisch. Met enige regelmaat (bijvoorbeeld jaarlijks) en na een terugval of recidief wordt aanbevolen na te gaan of het noodplan aangepast moet worden.

3.3 Bevordering van coping (O)

Coping helpt de patiënt zich aan te passen aan (veronderstelde) stressoren, veranderingen of bedreigingen die hem belemmeren in de vervulling van zijn taken of rollen. Er zijn drie benaderingen te onderscheiden.

- De proactieve benadering: interventies in de voorwaardenscheppende sfeer als reactie op voorspelbare gezondheidsproblemen (bijvoorbeeld het noodplan).
- De actieve benadering, waarbij de acties gericht zijn op het voorkomen van het ontstaan van problemen in een directe dialoog met de patiënt.
- Reactief probleemoplossend interveniëren.

3.4 Contragedrag (O)

Contragedrag is te omschrijven als stemmingstegengesteld gedrag gericht op het terugkeren naar de stabiele euthyme fase in het ziekteproces, bijvoorbeeld als de patiënt somber is toch afspraken maken, of als de patiënt hypomaan is juist afspraken afzeggen. In het noodplan wordt het contragedrag zo concreet mogelijk omschreven. Dergelijke afspraken kunnen worden opgenomen in het noodplan.

3.5 Organiseren van sociale steun en/of actief hulp zoeken/vragen (O)

Tijdens een episode en/of door cognitieve beperkingen kan het moeilijk zijn zelf problemen op te lossen, bijvoorbeeld tijdens een manie het doen van onverantwoorde uitgaven, tijdens een depressie de deur niet uitkomen, of tijdens een euthyme periode toch niet weten hoe bepaalde zaken te regelen. Uit de netwerkanalyse kan blijken welke mensen in het verleden tot steun geweest zijn of van wie de patiënt steun zou willen krijgen. Hier volgen enkele voorbeelden.

- Mensen waarmee regelmatig contact is, kan gevraagd worden alert te zijn op stemmings- of gedragsveranderingen.
- Er kunnen afspraken gemaakt worden waarin betrokkenen gevraagd wordt acties te ondernemen bij een manie of hypomanie, bijvoorbeeld het bankpasje van de patiënt tijdelijk in beheer nemen.
- Er kunnen afspraken gemaakt worden voor ondersteuning tijdens een depressie, bijvoorbeeld samen gaan wandelen of gezamenlijk de hond uitlaten.

Dergelijke afspraken kunnen worden opgenomen in het noodplan.

3.6 Leefstijl en omgaan met life events (O)

Leefstijl wordt gedefinieerd als een reeks van samenhangende gedragskeuzen die een sociale positie symboliseren en kenbaar maken. Tot de leefstijl worden gerekend: voeding, roken, alcoholgebruik, lichamelijke (in)activiteit, seksueel gedrag, drugsgebruik en reizen (De Bruin, 1995). Bij de bipolaire stoornis worden ook de regelmaat in het dagelijks leven en het slaap-waakritme tot leefstijl gerekend. Daarbij gelden de volgende adviezen.

- Vermijd overmatig gebruik van alcohol en drugs.
- Gebruik externe tijdmarkeringen. Dit zijn hulpmiddelen om het sociale ritme te versterken, zoals vaste afspraken (vaste tijden), werk of een andere invulling van de dag (Miklowitz, 2004).
- Slaaphygiëne: houd stress uit de slaapkamer; gun jezelf tijd om voor het slapen gaan te ontspannen; maak geen 'wedstrijd' van het inslapen; gebruik spierontspannende technieken.
- Neem maatregelen bij grote veranderingen in tijdzones (jetlag). Pas indien mogelijk al voorafgaand aan een intercontinentale reis het slaap-patroon aan, eventueel ondersteund met slaapmedicatie en/of melatonine (O).

De sociaalritmeth therapie (onderdeel van IP-SRT) is geschikt om ondersteuning te bieden bij het darritme en het slaap-waakritme (A) (zie hoofdstuk 6). Ook bijzondere gebeurtenissen (*life events*) kunnen een episode luxeren. Bekend zijn: aangaan of verbreken van relaties; kinderen krijgen, sterfgevallen in familie of kennissenkring, verandering van werkkring, verhuizen, verbouwen en vakanties. Tijdig interveniëren en anticiperen kun-

nen mogelijk preventief werken. Afspraken over aanpassingen in leefstijl en omgaan met life events kunnen worden opgenomen in het behandelplan of noodplan.

3.7 Bewaken van de somatische gezondheid (O)

Geadviseerd wordt gezonde voeding, voldoende lichaamsbeweging, en regelmatige controle van gewicht, bloeddruk, body mass index (BMI) en buikomvang in expiratie (eventueel ook door de patiënt zelf). De training Health 4U kan hierbij een goede aanzet geven (Appelo e.a., 2005).

- Afspraken over het bewaken van de somatische gezondheid kunnen worden opgenomen in het behandelplan.

3.8 Therapietrouw bevorderen (A)

De behandelaar of verpleegkundige kan op verschillende manieren aan de therapietrouw van patiënten bijdragen.

- Door het (niet veroordelend) signaleren van therapieontrouw en de redenen daarvan (bijwerkingen, geen vertrouwen in de medicatie, onvoldoende geïnformeerd zijn).
- Door ondersteuning van de therapietrouw (bijvoorbeeld door medicijndoos of sms-alert).
- Door contact met ervaringsdeskundigen en lotgenoten te stimuleren, bijvoorbeeld via de VMDB.

3.9 Rehabilitatie (O)

Op het werk kan de patiënt ook last hebben van symptomen en zal hij deze moeten leren managen. Bijvoorbeeld door zich tijdig terug te trekken of het werkschema te veranderen (bijvoorbeeld geen avond- en nachtdiensten). Overleg met bedrijfsarts en leidinggevenden kan hierin uitkomst bieden.

3.10 Stigmavermindering (O)

Slechts weinig patiënten hebben geen last van stigmaervaringen (Michalak e.a., 2007). Het kan helpen om binnen het werk een vertrouwenspersoon te hebben.

3.11 ACT-strategieën (A)

Als de patiënt problemen heeft op meerdere levensgebieden en het sociaal isolement groot is, kan *assertive community treatment* (ACT) ingezet worden. Een groter team kan 7 × 24 uur per dag voor de patiënt klaarstaan.

Literatuur

- Appelo, M., Louwerens, J.W., & Vries, I. de. (2005). Minder zwaar met psychofarmaca: Pilot study naar de effecten van een nieuw gezondheidsprogramma. *Maandblad geestelijke volksgezondheid*, 60, 411-427.
- Barlow, J., Wright, C., Sheasby, J., Tuner, A., & Hainsworth, J. (2002). Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Educ Couns*, 48, 177-187.
- Bruin, K.M. de, Jansen, J., & Verkleij, H. (1995). *Leefstijlfactoren en chronische ziek(t)en: naar een integratieve preventie-strategie* (rapportnummer 442003010). Bilthoven: RIVM.
- Frank, E., Kupfer, D.J., Thase, M.E., Mallinger, A.G., Swartz, H.A., Fagiolini, A.M., e.a. (2005). Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 996-1004.
- Goossens, P. (2008). *Nursing care for patients with bipolar disorders; a study of current practice needs, coping and quality of life*. Proefschrift, Radboud Universiteit Nijmegen.
- Goossens, P.J.J., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Kroon, H., Achterberg, & Th. van. (2007). Self-reported care needs of outpatients with a bipolar disorder in the Netherlands. *J Psychiatr Ment Health Nurs*, 14, 527-621.
- Goossens, P.J.J., Beentjes, T.A.A., Leeuw, J.A.M. de, Knoppert-van der Klein, E.A.M., Achterberg, Th. van. (2008). The nursing of patients with a bipolar disorder: What nurses actually do. *Arch Psychiatr Nurs*, 22, 3-11.
- Kroon, H. (2003). *De zorgbehoefte lijst: Een vragenlijst voor het meten van zorg- en rehabilitatiebehoefte bij mensen met ernstige psychische stoornissen*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Michalak, E.E., Yatham, L.N., Maxwell, V., Hale, S., & Lam, R.W. (2007). The impact of bipolar disorder upon work functioning: A qualitative analysis. *Bipolar Disord*, 9, 126-143.
- Miklowitz, D.J. (2004). *Hulpvelden bipolaire stoornis: Alles wat jij en je omgeving moeten weten over manisch-depressiviteit*. Amsterdam: Nieuwezijds.
- Morris, R. (2004). The early warning symptom intervention for patients with bipolar affective disorder. *Advances in Psychiatric Treatment*, 10, 18-26.
- Perry, A., Tarriner, N., Morriss, R., McCarthy, E., & Limb, K. (1999). Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ*, 318, 149-153.
- Phelan, M., Slade, M., Thornicroft, G., Dunn, G., Holloway, F., Wykes, T., e.a. (1995). The Camberwell Assessment of Need: The validity and reliability of an instrument to assess the needs of people with severe mental illness. *Br J Psychiatry*, 167, 589-595.
- Reynolds, T., Thornicroft, G., Abas, M., Woods, B., Hoe, J., Leese, M., & Orrell, M. (2000). Camberwell Assessment of Need for the Elderly (CANE): Development, validity and reliability. *Br J Psychiatry*, 176, 444-452.

Hoofdstuk 6

Psychotherapie

1 Inleiding

In de behandeling van de bipolaire stoornis heeft lang de nadruk gelegen op farmacotherapie, ook in het onderzoek. Sinds de vorige richtlijn (2001) zijn echter diverse studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van psychotherapie bij de bipolaire stoornis is onderzocht en bovendien is aangetoond (voor een overzicht: Van den Berg e.a., 2006; Blom & Van den Berg, 2008). In deze richtlijn worden alleen die psychotherapievormen beschreven (en aanbevolen) waarvan de werkzaamheid is aangetoond in gerandomiseerde, gecontroleerde studies:

- cognitieve (gedrags)therapie (CGT);
- interpersoonlijke en sociaalritmeth therapie (IP-SRT);
- gezinsgerichte therapie (*family focused treatment*, FFT).

Alle drie de therapievormen zijn effectief bevonden in de onderhoudsbehandeling en in de behandeling van bipolaire depressie (Van den Berg e.a., 2006; Blom & Van den Berg, 2008; Miklowitz e.a., 2007). Op grond daarvan kunnen CGT, IP-SRT en FFT – als additionele behandeling naast farmacotherapie – aanbevolen worden bij patiënten die onvoldoende baat hebben bij farmacotherapie alleen, zowel in de onderhoudsbehandeling als bij een bipolaire depressie (A). Onderzoek naar voorspellers voor respons op psychotherapie ontbreekt overigens; daarmee is onduidelijk wat de indicaties zijn voor psychotherapie. Geadviseerd wordt psychotherapie (CGT, IP-SRT en FFT) vooral te overwegen bij:

- patiënten die ondanks zowel medicatie als psycho-educatie onvoldoende stabiel zijn, of restsymptomen ondervinden (A);
- patiënten die lijden onder het ‘hebben’ van de diagnose bipolaire stoornis (O);
- patiënten die psychosociale problemen ondervinden (bijvoorbeeld bij relatieproblemen) (O).

Een en ander betekent overigens niet dat in individuele gevallen geen gebruik gemaakt kan worden van andere psychotherapievormen (O). In alle drie onderzochte psychotherapievormen neemt psycho-educatie een belangrijke plaats in. Psycho-educatie, toegevoegd aan farmacotherapie, is ook effectief gebleken in het voorkomen van recidieven (Colom e.a.,

2003; hoofdstuk 5). Er zijn nog geen studies verricht waarin psychotherapie is vergeleken met psycho-educatie.

In alle studies waarin psychotherapie (en ook psycho-educatie) is onderzocht, is psychotherapie toegevoegd aan farmacotherapie plus een standaardbehandeling (meestal bestaande uit medicatiecontroles, controle van symptomen en crisiscontacten). Over het algemeen ging het daarbij om patiënten die geen of onvoldoende baat hadden bij uitsluitend farmacotherapie. Een waarschijnlijk belangrijke mediërende factor in de effectiviteit van psycho-educatie en psychotherapie is het bevorderen van medicatietrouw.

2 Psychotherapievormen

2.1 Cognitieve gedragstherapie

Voor de bipolaire stoornis zijn aparte vormen van cognitieve gedragstherapie (CGT) ontwikkeld door Basco en Rush (2005) en Lam (1999). Hierbij wordt in 10-20 sessies naast voorlichting en psycho-educatie aandacht besteed aan het cognitieve model van de depressie en manie aan de hand van de volgende principes.

- Stemming, gedachten en gedrag zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden.
- De nadruk ligt op het vroeg herkennen van een beginnende episode: bij een beginnende manie op het weerstand bieden aan het steeds meer gaan doen; bij een beginnende depressie op het bestrijden van het nietsdoen (conform het contragedrag, zie hoofdstuk 5).
- Disfunctionele gedachten betreffende de bipolaire stoornis worden geïdentificeerd en uitgedaagd, bijvoorbeeld ideeën over stigmatisatie door de psychiatrische stoornis.
- Aandacht wordt besteed aan het veranderen van cognities die medicatietrouw negatief beïnvloeden, zoals negatieve gedachten over het verslavende effect van medicatie.
- Door middel van zelfmonitoring en zelfregulatietechnieken wordt aangeleerd om op effectieve wijze om te gaan met beginnende depressieve of manische symptomen.
- Er wordt gewerkt aan het beter leren omgaan met stress en het verbeteren van de tijdsindeling.
- Risicosituaties die tot terugval kunnen leiden, zoals teveel alcoholgebruik en/of middelenmisbruik, worden besproken en een passende strategie wordt gezocht om risicosituaties te vermijden.

Van de CGT bestaat ook een zelfhulpversie in een Nederlandse vertaling (Scott, 2003). Dit boek wordt ook aanbevolen als werkboek bij een individuele of groepsgerichte CGT.

2.2 Interpersoonlijke en sociaalritmeth therapie

Voor de behandeling van de bipolaire stoornis is een aparte vorm ontwikkeld van de interpersoonlijke psychotherapie (IPT): interpersoonlijke en sociaalritmeth therapie (IP-SRT) (Frank, 2005). Hierin wordt IPT gecombineerd met een therapie die erop gericht is een vast dag- en nachtritme en een vast patroon van sociale activiteiten te bevorderen. IP-SRT omvat vier fasen in de behandeling met een aflopend aantal sessies; de eerste 3-4 maanden wekelijks, daarna minderend tot uiteindelijk maandelijks 1 sessie, waardoor een acute behandeling uitkomt op 16-20 sessies. Daarmee sluit IP-SRT goed aan bij wat al vaak gebeurt in de klinische praktijk. Het doel is de acceptatie van de levenslang durende bipolaire stoornis te vergroten en de kans op recidieven te verminderen.

- Er worden verbanden gelegd tussen levensgebeurtenissen en stemmingswisselingen.
- Er wordt gestreefd naar een regelmatige dagstructuur. Hierbij wordt de sociaalritmemeter (SRM) gebruikt, een soort dagboek waarin een aantal vaste activiteiten op de dag zoals de maaltijden, het opstaan en naar bed gaan worden geregistreerd. Daarna wordt gewerkt aan het identificeren en leren hanteren van mogelijke factoren die verstoring van ritme geven.
- Er wordt gewerkt aan het identificeren en leren hanteren van vroege symptomen van een terugval.
- Net als in de oorspronkelijke IPT wordt ook een focus gekozen, een centraal thema waarover in de behandeling gesproken wordt (rouw, rolverandering, rolconflict, interpersoonlijke tekorten). Bij patiënten met een bipolaire stoornis is het thema vaak rouw over het feit dat er sprake is van een chronische psychiatrische ziekte ('het verlies van het gezonde zelf').
- In de beginfase vinden de sessies wekelijks plaats, tijdens de preventieve fase maandelijks.

2.3 Gezinsgerichte therapie

De gezinsgerichte therapie (*family focused therapy*, FFT) is gebaseerd op de hypothese dat een aversieve omgeving het beloop van de bipolaire stoornis negatief kan beïnvloeden (Miklowitz & Goldstein, 1997). FFT omvat 21 sessies psycho-educatie, communicatietraining en training in het oplossen van problemen. In de beginfase zijn de sessies wekelijks daarna maandelijks. Net als bij schizofrenie bleek ook bij de bipolaire stoornis dat een te kritische houding of overbetrokkenheid van gezinsleden van patiënten de kans op terugval vergroot. De therapie beoogt constructievere gezinsinteracties te bewerkstelligen om de kans op terugval te verkleinen.

Het voorkomen van terugval wordt aangepakt door nauwkeurige instructies te geven aan het gezin en een plan te maken waarin ieders rol duidelijk

wordt gemaakt. Doel is om het stabiel blijven niet zozeer het probleem van de patiënt te laten zijn, maar tot een gezamenlijke doelstelling te maken. Iedereen kan daaraan zijn of haar steentje bijdragen. Patiënt en familie kunnen denken dat zij schuldig zijn aan het optreden van de ziekte. Goede informatie hierover, bespreken van schuldgevoelens en delen van deze gevoelens met de andere leden van het gezin zijn daarbij belangrijke interventies. Er worden vier vaardigheden getraind om de onderlinge communicatie te verbeteren: uiten van positieve gevoelens, actief luisteren, op een positieve manier vragen om verandering en uiten van negatieve gevoelens. Doel daarbij is om de zogeheten *expressed emotions* te verminderen. Vaardigheden worden geoefend met rollenspelen en alle zittingen eindigen met een huiswerkopdracht. De training probleemoplossende vaardigheden moet een gemeenschappelijke onderneming zijn van het hele gezin. Na inventarisatie van belangrijke problemen worden mogelijke oplossingen bedacht en elke oplossing wordt op zijn merites bekeken. Na het kiezen van de beste oplossing wordt een implementatieplan bedacht.

- Van het in 2002 verschenen boek van Miklowitz is in 2004 de Nederlandse vertaling verschenen getiteld *Hulpgids bipolaire stoornis: Alles wat jij en je omgeving moeten weten over manisch-depressiviteit* (Miklowitz, 2004).

Psychotherapie bij jongeren

- Ook bij kinderen komen uitleg geven over de stoornis en ondersteuning van kind en gezin op de eerste plaats.
 - Voor jongeren is een aangepaste gezinstherapie ontwikkeld bestaande uit 21 sessies voor de jeugdige met het gezin (Miklowitz e.a., 2004). Deze behandeling liet in een ongecontroleerde studie een goed resultaat zien (Miklowitz e.a., 2006).
 - Een andere vorm van gezinstherapie specifiek voor de bipolaire stoornis bij kinderen, is ontwikkeld door Pavuluri e.a. (2004). Hierbij worden cognitief-gedragstherapeutische principes geïntegreerd met interpersoonlijke principes. Deze therapie bestaat uit 12 sessies met ouders en kinderen en helpt ouders zich bewust te worden van hun eigen, niet heilzame cognities en levert handvatten om als ‘coach’ op te treden voor ernstig onregelde kinderen. Ook deze behandeling liet in een ongecontroleerd onderzoek een goed resultaat zien (West e.a., 2007).
-

Literatuur

- Basco, M., & Rush, A.J. (2005). *Cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder*. New York: The Guilford Press.
- Berg, B. van den, Knoppert-van der Klein, E.A.M., & Zaane, J. van. (2006). Psychotherapeutische behandelmogelijkheden voor bipolaire stoornissen; een overzicht van gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, *12*, 905-913.
- Blom, M., & Berg, B. van den. (2008). Psychotherapie. In R.W. Kupka, E.A.M. Knoppert-van der Klein, & W.A. Nolen (Red.), *Handboek bipolaire stoornissen* (pp. 311-327). Utrecht: De Tijdstroom.
- Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Reinares, M., Goikolea, J.M., Benabarre, A., e.a. (2003). 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*, *60*, 402-407.
- Frank, E. (2005). *Treating bipolar disorder: A clinician's guide to interpersonal and social rhythm therapy*. New York: The Guilford Press.
- Lam, D.H., Jones, S.H., Hayward, P., & Bright, J.A. (1999). *Cognitive therapy for bipolar disorder: A therapist's guide to concepts, methods and practice*. Chichester, New York, Weinheim, Brisbane, Singapore & Toronto: John Wiley & Sons.
- Miklowitz, D.J. (2004). *Hulpguides bipolaire stoornis: Alles wat jij en je omgeving moeten weten over manisch-depressiviteit*. Amsterdam: Nieuwezijds.
- Miklowitz, D.J., & Goldstein, M.J. (1997). *Bipolar disorder: A family-focused treatment approach*. New York: Guilford Press.
- Miklowitz, D.J., George, E.L., Axelson DA, Kim EY, Birmaher B, Schneck C, e.a. (2004). Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord*, *82(Suppl. 1)*, S113-S128.
- Miklowitz, D.J., Biuckians, A., & Richards, J.A. (2006). Early-onset bipolar disorder: A family treatment perspective. *Dev Psychopathol*, *18*, 1247-1265.
- Miklowitz, D.J., Otto, M.W., Frank, E., Reilly-Harrington, N.A., Wisniewski SR, Kogan JN, e.a. (2007). Psychosocial treatments for bipolar depression: A 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry*, *64*, 419-426.
- Pavuluri, M.N., Graczyk, P.A., Henry, D.B., Carbray, J.A., Heidenreich, J, Miklowitz, D.J. (2004). Child- and family-focused cognitive-behavioral therapy for pediatric bipolar disorder: Development and preliminary results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *43*, 528-537.
- Scott, J. (2003). *Omgaan met stemmingsschommelingen: Zelfhulp op basis van cognitieve gedragstechnieken*. Lisse: Harcourt.
- West, A.E., Henry, D.B., & Pavuluri, M.N. (2007). Maintenance model of integrated psychosocial treatment in pediatric bipolar disorder: A pilot feasibility study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *46*, 205-212.

Hoofdstuk 7

Farmacotherapie

1 Inleiding

Sinds de vorige richtlijn (2001) is zeer veel onderzoek gedaan naar de farmacologische behandeling van bipolaire stoornissen. Dit heeft geleid tot diverse aanzienlijke aanpassingen van de adviezen in deze nieuwe versie. De adviezen voor de farmacotherapeutische behandeling zijn grotendeels gebaseerd op recente Canadese richtlijnen (Yatham e.a., 2005; Yatham e.a., 2006) en richtlijnen van het Britse National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2006), alsmede op enkele recente systematische overzichtsartikelen (Freeman e.a., 2006; Geddes e.a., 2004; Gijsman e.a., 2004; Perlis e.a., 2006; Smith e.a., 2007) en vier hoofdstukken uit het *Handboek bipolaire stoornissen* (Kupka e.a., 2008) over respectievelijk lithium (Knoppert-van der Klein e.a., 2008); anticonvulsiva (Hartong e.a., 2008); antipsychotica (Schulte & Nolen, 2008) en antidepressiva (Gijsman & Nolen, 2008). Voor de aanvullende wetenschappelijke onderbouwing wordt op diverse plaatsen verwezen naar specifieke literatuur. De adviezen zijn samengevat in diverse beslissobomen die de achtereenvolgende stappen in de behandeling aangeven. Waar nodig zal enige achtergrondinformatie of nuancering worden gegeven.

1.1 Uitgangspunten voor farmacotherapie

- Farmacotherapie vormt een essentieel onderdeel van de behandeling (R).
- Bij farmacotherapie, zowel klinisch als ambulant, wordt de behandeling afgestemd op de individuele patiënt. De verschillen tussen patiënten kunnen groot zijn. Velen zijn al bekend met een bipolaire stoornis, worden al begeleid op een polikliniek voor patiënten met bipolaire stoornissen en gebruiken al lithium of een ander middel voor de onderhoudsbehandeling. Anderen daarentegen zijn, al dan niet samenhangend met een recidief van een manie of depressie, of juist omdat het alweer zo'n lange tijd goed ging, gestopt met de onderhoudsbehandeling, of ze zijn er zelfs nog nooit mee begonnen. Bij de keuze voor een bepaalde behandeling moet men altijd rekening houden met deze, en andere, individuele aspecten. Daarom is het van belang om indien iemand eerder behandeld is geweest, informatie te hebben over die behandelingen

(duur, dosering), over de vraag of ze wel of niet effectief waren en of ze wel of niet goed verdragen werden (O).

- Ook is het van belang informatie over de familieanamnese te hebben: niet alleen betreffende het wel of niet voorkomen van bipolaire stoornissen bij eerste- en tweedegraads familieleden, maar ook over de eventuele respons van deze familieleden op bepaalde behandelingen (O).
- De aard van de stoornis (bipolaire I of II stoornis) kan de keuze voor de medicatie beïnvloeden. Sommige medicijnen werken beter tegen de manische dan de depressieve pool en omgekeerd. Bij een bipolaire II stoornis hebben de hypomanieën per definitie nog nooit tot disfuncties geleid. De meeste medicijnen zijn bovendien vooral bij de bipolaire I stoornis of gelijktijdig bij de bipolaire I en II stoornis onderzocht en niet apart bij de bipolaire II stoornis. Over het algemeen wordt overigens verondersteld dat medicatie die bij de bipolaire I stoornis werkt, ook effectief is bij de bipolaire II stoornis (O).
- In deze richtlijn worden diverse middelen besproken die niet formeel in Nederland voor toepassing bij de bipolaire stoornis zijn geregistreerd. De middelen die specifiek geregistreerd zijn voor toepassing bij de bipolaire stoornis, zijn alleen lithium (manie en onderhoudsbehandeling), carbamazepine (manie en onderhoudsbehandeling), aripiprazol (manie en vervolgbehandeling na manie), olanzapine (manie en vervolgbehandeling na manie), risperidon (manie), quetiapine (manie) alsmede klassieke antipsychotica (op basis van een groepsregistratie voor manie). De toepassing van alle andere middelen is 'off label'-gebruik, waarover de patiënt ook als zodanig geïnformeerd dient te worden.
- In deze richtlijn wordt uitsluitend gesproken over 'valproïnezuur'; er wordt in de tekst geen onderscheid gemaakt tussen valproaat, natriumvalproaat en valproïnezuur.
- In deze richtlijn wordt – conform de meeste andere internationale richtlijnen – de term stemmingsstabilisator niet meer gebruikt. Het belangrijkste argument hiervoor is dat er geen eenduidige definitie bestaat voor deze term. Besloten is de diverse middelen te bespreken wat betreft hun toepassing in de acute behandeling van de (hypo)manische en depressieve episode en in de onderhoudsbehandeling.
- Het eenmaal daags doseren van psychofarmaca heeft voordelen voor de therapietrouw (O) en bij lithium ook voor de nieren (A).

Farmacotherapie bij jeugdigen

- Er is nog maar weinig onderzoek verricht naar de farmacologische behandeling van de bipolaire stoornis bij patiënten onder de 18 jaar, en er is alleen gekeken naar de behandeling van acute manie en de onderhoudsbehandeling.
 - Het is verstandig alleen die jeugdigen (en kinderen) op medicatie in te stellen die voldoen aan de DSM-IV-TR-criteria van de bipolaire I stoornis (zie hoofdstuk 3).
 - Bij jeugdigen is het zaak extra alert te zijn op eventuele bijwerkingen, temeer daar van de meeste middelen bij jeugdigen de aard en incidentie van bijwerkingen nog niet goed bekend is.
-

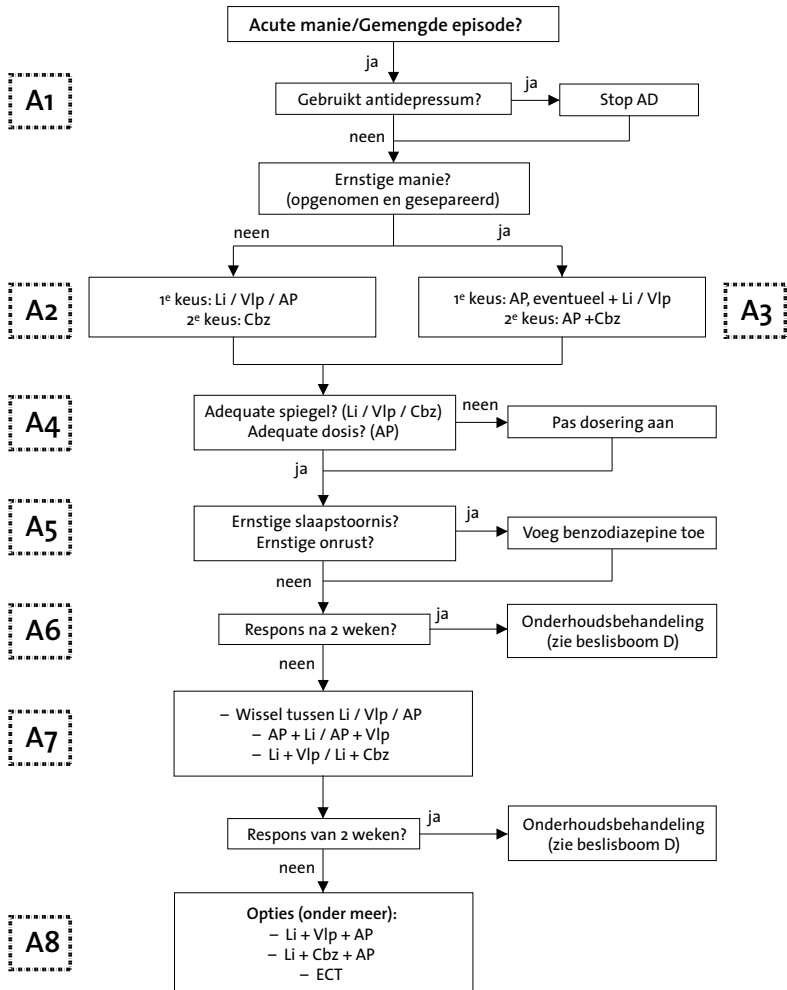
Farmacotherapie bij ouderen

- Ouderen hebben meer kans op interacties met andere geneesmiddelen, omdat ze deze geneesmiddelen vaker gebruiken. Dit geldt ook voor vrij verkrijgbare geneesmiddelen (bijvoorbeeld NSAID's bij lithium). Daarom is het zaak altijd te vragen naar het gebruik van andere geneesmiddelen, niet alleen bij het starten met een geneesmiddel, maar ook bij volgende medicatiecontroles.
 - Ouderen zijn over het algemeen gevoeliger voor het optreden van bijwerkingen. De werkzame doseringen (en spiegels) zijn bij ouderen over het algemeen echter niet lager; wel kan het moeilijker zijn optimale doseringen te bereiken.
 - Het adagium luidt daarom: 'Start low, go slow, but go all the way'.
 - Voor meer informatie wordt verwezen naar Oostervink en Van Gerven (2008).
-

2 Behandeling van acute manie en gemengde episode: achtereenvolgende stappen (beslisboom A)

Beslisboom A geeft de achtereenvolgende stappen weer in de behandeling van manie en de gemengde episode. Gerandomiseerde studies naar de behandeling van hypomanie ontbreken in de literatuur; derhalve is onduidelijk in hoeverre de adviezen over manie en gemengde episode ook kunnen opgaan voor de hypomanie.

Beslisboom A Behandeling van acute manie en gemengde episode



AD antidepressivum

ECT elektroconvulsietherapie

AP antipsychoticum

Li lithium

Cbz carbamazepine

Vlp valproïnezuur

A1

- Als tijdens gebruik van een antidepressivum een manie optreedt, dient dit antidepressivum te worden gestaakt (O).
- Of ook bij een hypomanie het antidepressivum dient te worden gestaakt, is minder duidelijk. Van belang hierbij is of er sprake is van een bipolaire I stoornis, dus of er eerder manieën zijn geweest, wat een argument kan zijn om te stoppen. De hypomanie zou namelijk een voorbode kunnen zijn van een nieuwe manie. Daarnaast is van belang of de hypomanie in duur (hooguit enkele weken) beperkt blijft, wat een reden kan zijn om nog niet te stoppen (O).

A2

- Een belangrijke vraag in de klinische praktijk is, wanneer men een acute manie met uitsluitend lithium, valproïnezuur of carbamazepine behandelt, en wanneer met een antipsychoticum, al dan niet in combinatie met lithium, valproïnezuur of carbamazepine.
- Uitgangspunt is dat lithium, valproïnezuur en de (atypische) antipsychotica geschikte eerstekeuzemiddelen zijn: ze zijn alle als monotherapie bewezen effectief gebleken (R). Carbamazepine wordt tweede keus beschouwd vanwege de grote kans op bijwerkingen en farmacokinetische interacties.

A3

- Een belangrijk aspect in de keuze is de ernst van de manie. Bij patiënten met een ernstige manie, bijvoorbeeld opgenomen patiënten die gesepareerd moeten worden, zijn zowel de atypische als de klassieke antipsychotica als monotherapie effectiever dan lithium (A), en mogelijk ook effectiever dan valproïnezuur (A). Ook kunnen ze worden gecombineerd met lithium, valproïnezuur of eventueel carbamazepine (R). Overigens zijn er aanwijzingen dat quetiapine en mogelijk ook aripiprazol en olanzapine bij acute manie iets minder effectief zijn dan haloperidol. (Voor een overzicht, zie Scherk e.a., 2007.)
- Een ander aspect is de gemengde episode (en dysfore manie). Er zijn aanwijzingen dat valproïnezuur hierbij effectiever is dan lithium (A). Van de atypische antipsychotica zijn over olanzapine en aripiprazol gunstige resultaten bij de gemengde episode gepubliceerd (R).
- De keuze wordt daarnaast bepaald door de mate waarin de middelen vervolgens toepasbaar zijn in de vervolgbehandeling, zowel wat betreft werkzaamheid als wat betreft tolerantie. De beste evidentie als monotherapie is er dan voor lithium en daarnaast voor olanzapine (zie beslisbomen D en E). Verder is er evidentie voor aripiprazol (Keck e.a., 2007) (A).

- Voor doseringsschema's – dat wil zeggen hoe een patiënt op de diverse middelen in te stellen – wordt verwezen naar hoofdstuk 8.
- In een acute situatie is het bij lichamelijk gezonde mensen veelal niet nodig laboratoriumonderzoek te verrichten alvorens te starten; dit onderzoek kan in de meeste gevallen ook de volgende (werk)dag geschieden. Starten met lithium, valproïnezuur of een antipsychoticum is dus ook mogelijk in de avonduren, 's nachts of in het weekend – momenten waarop laboratoriumfaciliteiten veelal niet beschikbaar zijn (O).
- In zeer ernstige situaties kan gekozen worden voor middelen die intramusculair toe te dienen zijn.
- Overigens kennen de diverse middelen verschillende contra-indicaties (zie hoofdstuk 7, paragraaf 7 Keuze tussen de diverse middelen, en hoofdstuk 8).

A4

- Belangrijk is adequaat doseren (zie hoofdstuk 8).
- Bij een antipsychoticum dient meteen of binnen enkele dagen een adequate dosering te worden bereikt.
- Bij lithium, valproïnezuur (of carbamazepine) dient snel een therapeutisch werkzame bloedspiegel te worden bereikt (A). Hierbij worden hogere spiegels aanbevolen dan in de onderhoudsbehandeling gebruikelijk is (O). Voor de hoogte van de bloedspiegels wordt verwezen naar beslisboom F.

A5

- Bij een ernstige slaapproornis of ernstige onrust kan als extra sederende medicatie – vanwege de kans op tolerantie en afhankelijkheid – tijdelijk een bij voorkeur kort werkende benzodiazepine (bijvoorbeeld lorazepam of temazepam) worden gegeven (A).

A6

- Wanneer lithium (R), valproïnezuur (A) of carbamazepine (A) effectief is, kan hiermee worden doorgedaan in de onderhoudsbehandeling. Wel dient de bloedspiegel te worden aangepast (zie beslisbomen D en F).
- Ook kan eventueel worden doorgedaan met een atypisch antipsychoticum, vooral olanzapine-monotherapie (R) maar ook aripiprazol-monotherapie (A) of quetiapine in combinatie met lithium of valproïnezuur (A). De atypische antipsychotica zijn echter vanwege de kans op metabole bijwerkingen, tardieve dyskinesie en/of beperkte evidentie van werkzaamheid voorsnog geen middelen van eerste keus. (Zie voor verder onderbouwing beslisboom D en paragraaf 7 Keuze tussen de diverse middelen.)

A7

- Wanneer een behandeling bij optimale dosering en bloedspiegel na twee weken niet tot verbetering leidt, kan tussen de verschillende eerstekeuzemiddelen (lithium, valproïnezuur, antipsychoticum) worden gewisseld (O).
- Een andere mogelijkheid is een combinatie van lithium of valproïnezuur met een antipsychoticum (A). Vooral de combinaties van olanzapine, risperidon en quetiapine met lithium of valproïnezuur zijn werkzaam gebleken (R).
- Een andere optie is de combinatie van lithium met valproïnezuur of carbamazepine (O). Carbamazepine is met de meeste antipsychotica moeilijker te combineren vanwege de farmacokinetische interacties (O). Overigens kunnen er uiteraard contra-indicaties bestaan voor deze stap; in dat geval kan direct overgegaan worden naar stap A8.

A8

- Wanneer combinaties van twee antimaniische middelen ineffectief zijn (of gecontra-indiceerd), resten er diverse andere mogelijkheden (in willekeurige volgorde):
 - een combinatie van drie middelen (lithium, een anticonvulsivum en een (atypisch) antipsychoticum (O);
 - elektroconvulsietherapie: is effectief bij patiënten met een al dan niet therapieresistente manie, en dient in elke stap overwogen te worden bij een ernstige manie met psychotische kenmerken en/of lichamelijke uitputting (A).
- Overige mogelijkheden zijn nog:
 - oxcarbazepine (Yatham, 2004) (A);
 - clonazepam (Curtin & Schulz, 2004) (A);
 - clozapine (Barbini e.a., 1997) (A);
 - fenytoïne (als additie; Mishory e.a., 2000) (A);
 - allopurinol (als additie; Akhondzadeh e.a., 2006) (A).

Bij deze mogelijkheden wordt geadviseerd de betreffende literatuur te raadplegen.

Behandeling acute manie bij jongeren

De stappen zijn overeenkomstig de behandeling van manie bij volwassenen, met een lichte voorkeur voor valproïnezuur.

- Op valproïnezuur verbeterde 53%, terwijl dit zowel op lithium als op carbamazepine 38% was (Kowatch e.a., 2000; Wagner e.a., 2006; Pavuluri e.a., 2005). Overigens lopen meisjes bij valproïnezuur het risico op polycysteuze ovaria (zie hoofdstuk 8).

- Atypische antipsychotica lijken, in ongecontroleerde studies, effectief te zijn bij de behandeling van acute manie bij kinderen en jeugdigen. Een groot probleem is echter de toename in gewicht.
-

3 Behandeling van acute bipolaire depressie: achtereenvolgende stappen (beslisboom B)

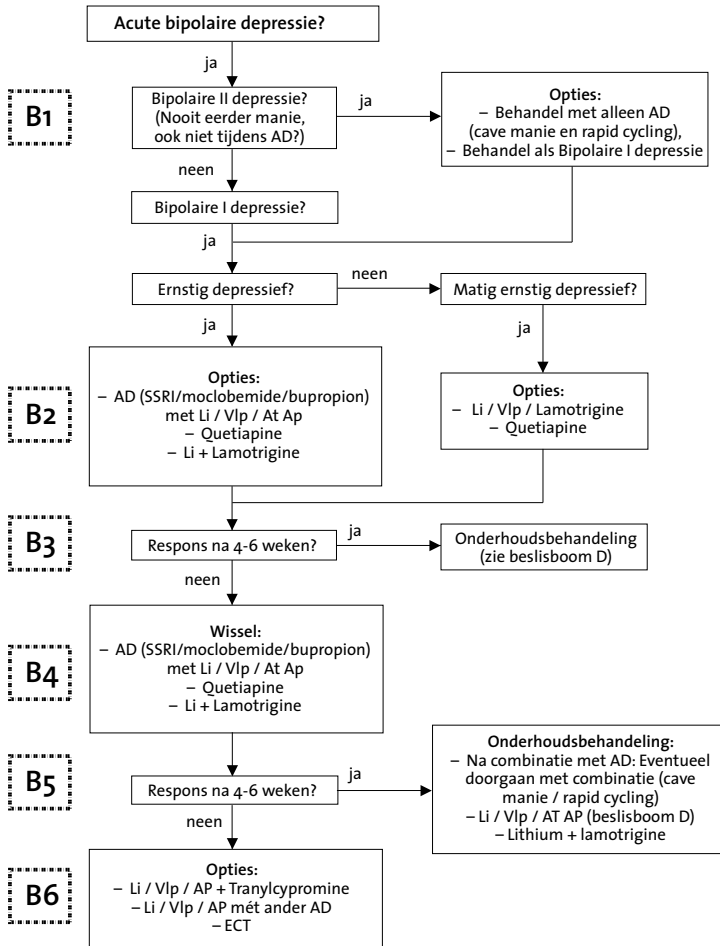
B1

- Er zijn diverse problemen bij de behandeling van de acute depressieve episode in het kader van een bipolaire stoornis (bipolaire depressie) met antidepressiva. Allereerst is er geen overtuigend bewijs van de werkzaamheid, noch als monotherapie, noch in combinatie met andere middelen (Gijsman e.a., 2004).
- Daarnaast is er het probleem dat er, vooral bij een tricyclisch antidepressivum (TCA) of gemengde heropnameremmer (venlafaxine), mogelijk een verhoogde kans bestaat op het induceren van een manie of hypomanie en van een rapidcyclingbeloop. Het harde bewijs hiervoor ontbreekt overigens.
 - Dit probleem is vooral relevant bij patiënten met een bipolaire I stoornis, omdat bij hen manische episoden – per definitie – gepaard gaan met disfunctioneren en/of de noodzaak van een klinische opname. Daarom wordt een antidepressivum als monotherapie bij iemand met een depressie in het kader van een bipolaire I stoornis (bipolaire I depressie) afgeraden (A).
 - Bij patiënten met een depressie in het kader van een bipolaire II stoornis (bipolaire II depressie) is echter – per definitie – alleen nog maar sprake geweest van hypomane episoden en (nog) nooit van manische episoden (episoden met disfunctioneren en/of klinische opname). Als zij ook nooit eerder een manische episode hebben ontwikkeld tijdens antidepressivagebruik, kan een antidepressivum als monotherapie juist wel overwogen worden. Er dient dan wel op gelet te worden of er niet alsnog een manische episode ontstaat en bovendien of er geen rapidcyclingpatroon ontstaat (zie beslisboom E) (O).

B2

- Bij de behandeling van een bipolaire I depressie dient onderscheid gemaakt te worden tussen een wel of niet ernstige depressie (met duidelijk disfunctioneren, of klinisch opgenomen). Bij een matig ernstige depressie kunnen lithium (R), quetiapine (R), valproïnezuur (A) en lamotrigine (A) als monotherapie geprobeerd worden.

Beslisboom B Behandeling van acute bipolaire depressie



AD	antidepressivum	ECT	elektroconvulsie therapie
AP	antipsychoticum	Li	lithium
At AP	atypisch antipsychoticum	Vlp	valproïnezuur
Cbz	carbamazepine		

- Bij een meer ernstige depressie komen naast quetiapine (R) in aanmerking: de combinatie van een antidepressivum met lithium (O), met valproïnezuur (O), of met een atypisch antipsychoticum (vooral fluoxetine met olanzapine (Tohen e.a., 2003) (A)) en de combinatie van lithium met lamotrigine (A).
- De werkzaamheid van antidepressiva is onvoldoende onderzocht. Uit de meta-analyse van Gijsman e.a. (2004) blijkt effectiviteit, maar deze analyse betrof een zeer heterogene groep van antidepressiva. Vooral de werkzaamheid van de toevoeging van antidepressiva aan onder andere lithium, valproïnezuur, carbamazepine of een (atypisch) antipsychoticum, is vooralsnog niet afdoende bewezen (Sachs e.a., 2007).
- Overigens – ervan uitgaande dat ze wel effectief zijn – worden de diverse antidepressiva als even effectief beschouwd. Wel lijken er verschillen te bestaan wat betreft het induceren van een manie of van rapid cycling. De kans hierop lijkt groter met de TCA's en de SNRI's (venlafaxine) dan met de moderne antidepressiva, vooral de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), moclobemide en bupropion (Gijsman e.a., 2004; Post e.a., 2006). Om deze reden worden de SSRI's, moclobemide en bupropion als eerste keus aanbevolen (A).
- Van de antipsychotica is vooralsnog alleen van quetiapine werkzaamheid bij de bipolaire I en II depressie afdoende aangetoond (Calabrese e.a., 2005a; Thase e.a., 2006) (R). Olanzapine was ook effectief, maar niet zo effectief als de combinatie van olanzapine met fluoxetine (Tohen e.a., 2003) en met een minder groot effect dan quetiapine (A). De plaats van de andere atypische antipsychotica is onduidelijk mede omdat onduidelijk is of het bij de antidepressieve werkzaamheid om een klasse-effect gaat. De klassieke antipsychotica zijn waarschijnlijk niet effectief bij de bipolaire depressie.
- Lamotrigine is als monotherapie waarschijnlijk werkzaam: in één studie was lamotrigine effectiever dan placebo, maar niet op de primaire uitkomstmaat; in vier andere studies werd geen verschil gevonden (A). Wel toonde een meta-analyse van alle vijf studies een – overigens bescheiden – effect (Geddes e.a., 2006). Daarnaast was lamotrigine in een andere studie minder snel werkzaam dan een combinatie van olanzapine en fluoxetine (Brown e.a., 2006). Een wel duidelijk positief effect van lamotrigine werd gevonden bij toevoeging aan lithium (Van der Loos e.a., 2008) (A). Ook de toevoeging van lamotrigine aan de combinatie van een antidepressivum plus lithium of valproïnezuur liet een effect zien (Nierenberg e.a., 2006) (O).

B3

- Indien monotherapie met lithium, quetiapine, valproïnezuur of lamotrigine effectief is, dan kan hetzelfde middel worden voortgezet als onderhoudsbehandeling, met de kanttekening dat daarin alleen van lithium en lamotrigine de werkzaamheid is aangetoond als monotherapie en daarnaast van quetiapine in combinatie met lithium of valproïnezuur (A) (zie verder de beslisbomen C en D).

B4

- Als een patiënt met een matig ernstige depressie na vier tot zes weken niet reageert op een monotherapie met lithium, valproïnezuur of quetiapine, of in het geval van een ernstige depressie op een van de opties in B2 (zie beslisboom), is een van de andere opties van B2 geïndiceerd (A).

B5

- Bij respons op de combinatie van een antidepressivum met lithium, valproïnezuur of een atypisch antipsychoticum, bestaat het risico van het induceren van een manie of het ontstaan of verergeren van een rapidcyclingpatroon. Daarom wordt na respons in sommige richtlijnen aanbevolen het antidepressivum enkele maanden na respons af te bouwen en uiteindelijk te staken, en de onderhoudsbehandeling zonder een antidepressivum te continueren. Dit lijkt vooral een optie wanneer eerder tijdens antidepressivagebruik sprake is geweest van het ontstaan van een manie (O).
- Een alternatieve optie is echter om het antidepressivum te continueren, bijvoorbeeld wanneer eerder bij staken van een antidepressivum een recidiefdepressie is ontstaan (O). In het eerste geval dient men extra alert te zijn op een terugkeer of recidiefdepressie, in het tweede geval op het ontstaan van een manie of hypomanie en rapid cycling (zie de beslisbomen C en D).

B6

- Bij onvoldoende respons op de combinatie van lithium, valproïnezuur of een atypisch antipsychoticum met een antidepressivum zijn er diverse alternatieve mogelijkheden (in willekeurige volgorde).
 - Een combinatie met tranylcypromine: deze klassieke MAO-remmer dient overwogen te worden, enerzijds omdat het middel in onderzoek bij de bipolaire depressie als monotherapie effectiever is gebleken dan een TCA, anderzijds omdat de indruk bestaat dat het wellicht ook minder tot manieën en rapid cycling leidt (A) (Gijsman e.a., 2004). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat tranylcypromine effectief is bij een medicatie-resistentie bipolaire depressie (O) (Nolen e.a., 2007).

- Na een SSRI, bupropion of moclobemide zou ook een combinatie met een ander antidepressivum (een TCA, een SNRI of mirtazapine) geprobeerd kunnen worden (O). Men moet dan echter wel extra bedacht zijn op het induceren van een manie, of het ontstaan of verergeren van rapid cycling.
- Elektroconvulsietherapie (R), vooral bij ernstige depressies, zoals een psychotische depressie (en dan eventueel ook eerder in de beslisboom).
- Overige mogelijkheden zijn nog (NB raadpleeg de betreffende literatuur):
 - pramipexol (als additie; Goldberg e.a., 2004; Zarate e.a., 2004) (A);
 - omega 3-vetzuren (EPA) (als additie; Frangou e.a., 2006; Keck e.a., 2006; Van Strater & Bouvy, 2007) (O);
 - inositol (als additie; Eden Evins e.a., 2006, Nierenberg e.a., 2006) (O);
 - lichttherapie (als additie), vooral in het geval van een bipolaire stoornis met een seizoensgebonden patroon (winterdepressie) (Rosenthal e.a., 1984; Wirz-Justice e.a., 2005) (O).

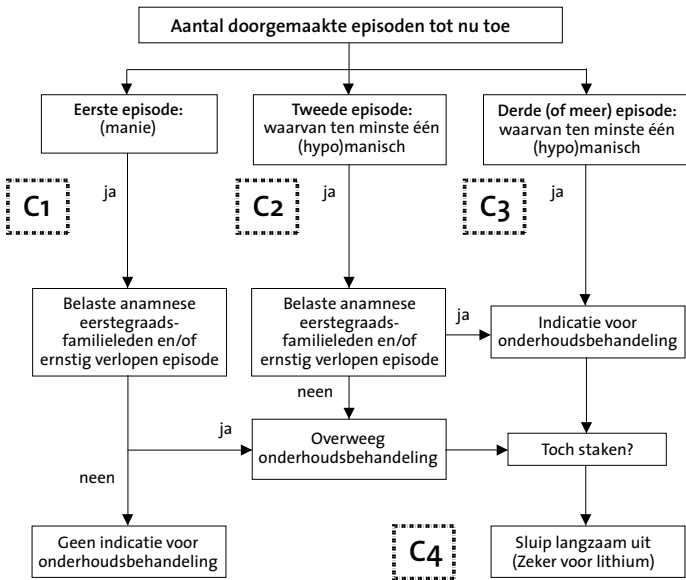
4 Onderhoudsbehandeling: indicatiestelling (beslisboom C)

Tot de jaren negentig van de vorige eeuw werd de indicatie voor een onderhoudsbehandeling (toen vooral lithium) nogal terughoudend gesteld. Pas wanneer de patiënt in de loop van vijf jaar ten minste drie episoden had doorgemaakt, kwam hij ervoor in aanmerking. Sinds aannemelijk is geworden dat de prognose van bipolaire stoornissen voor een belangrijk deel afhangt van de snelheid waarmee men tot een onderhoudsbehandeling besluit, wordt aanbevolen de indicatie te stellen wanneer iemand in zijn leven drie episoden heeft doorgemaakt en te overwegen na twee episoden, en eventueel zelfs al na één episode.

C1

- Over het algemeen is een onderhoudsbehandeling na één episode niet geïndiceerd. Men weet immers niet of – en zo ja wanneer – een volgende episode zal optreden. Bij een recidief (of dit nu na enkele maanden is, of pas na vele jaren) kan men dan ook niet beoordelen of de behandeling – eventueel partieel – effectief is geweest, omdat na één episode niet te beoordelen is of de cyclusduur verlengd is.
- Toch kunnen er patiënten zijn bij wie na één enkele manische episode wel al een onderhoudsbehandeling kan worden geadviseerd (O). Dit geldt bijvoorbeeld voor patiënten:
 - die een ernstige manie met psychotische kenmerken hebben doorgemaakt waarvoor opname noodzakelijk was;

Beslisboom C Indicatie voor onderhoudsbehandeling



- die lang manisch zijn geweest waardoor grote sociale schade is opgelopen;
- met een sterk belaste familieanamnese voor bipolaire stoornissen.

C2

- Na twee episodes (waarvan ten minste één manie) dient een onderhoudsbehandeling overwogen te worden (O).
- Indien ten minste een van deze episodes ernstig is verlopen, of indien er sprake is van een belaste familieanamnese voor bipolaire stoornissen, is een onderhoudsbehandeling geïndiceerd (O).

C3

- Na drie episodes (depressie en/of (hypo)manie) is een onderhoudsbehandeling geïndiceerd (R).

C4

- Bij een onderhoudsbehandeling met een juiste indicatie en gebleken effectiviteit wordt aanbevolen deze behandeling, mits goed verdragen, jarenlang en eventueel zelfs levenslang voort te zetten (A), om te voorkomen dat er nieuwe – ook sociale – schade optreedt.
- Er zijn in de literatuur enkele patiënten beschreven die – soms jarenlang

– stabiel waren bij een behandeling met lithium, dan de lithium stakten en een recidief kregen, en vervolgens niet meer reageerden op herstarten van de lithium (Oostervink e.a., 2000). Bij de meeste patiënten gaat herstarten echter wel goed (Coryell e.a., 1998).

- Wanneer desondanks besloten wordt een onderhoudsbehandeling te staken, wordt geadviseerd dit bij voorkeur niet in een stressvolle periode te doen. Verder wordt geadviseerd de medicatie niet acuut (namelijk niet binnen twee weken) te staken, maar de behandeling bij voorkeur over een langere periode (bijvoorbeeld drie maanden) uit te sluisen (O). Hiermee wordt niet alleen het risico van onthoudingsverschijnselen vermeden maar ook dat een snel recidief wordt geïnduceerd. Dit laatste geldt vooral voor lithium (Faedda e.a., 1993) (A).

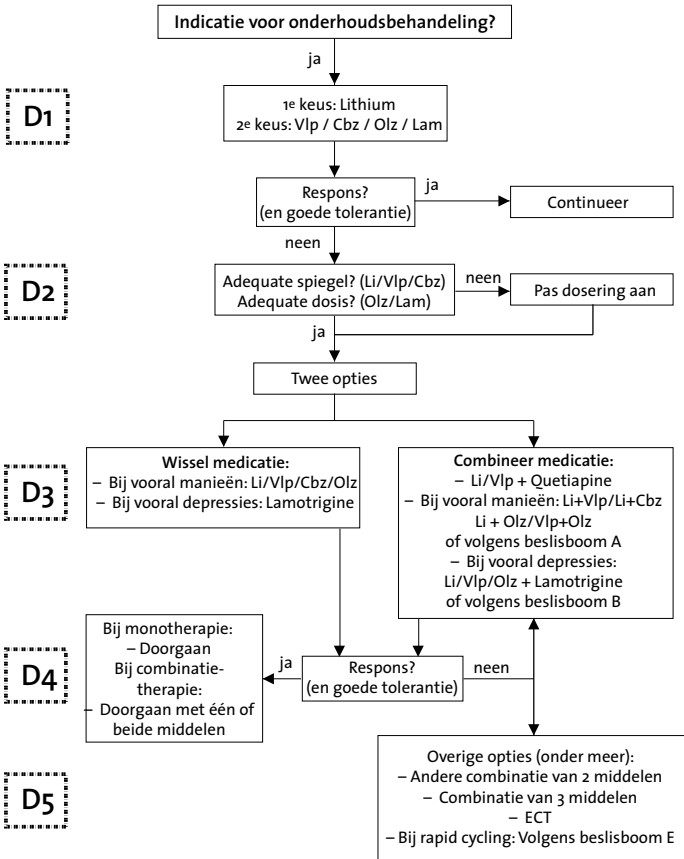
5 Onderhoudsbehandeling: achtereenvolgende stappen (beslisboom D)

De onderhoudsbehandeling bij de bipolaire stoornis dient bij voorkeur een middel te omvatten dat zowel manieën en hypomanieën als depressies kan voorkomen. De opties zijn lithium, valproïnezuur, carbamazepine, een atypisch antipsychoticum en lamotrigine. Van de atypische antipsychotica is vooralsnog alleen van olanzapine werkzaamheid in de onderhoudsbehandeling aangetoond. De diverse middelen hebben een verschillend profylactisch effect: lithium, valproïnezuur, carbamazepine en olanzapine voorkomen vooral manieën en hypomanieën. Lamotrigine voorkomt bijna uitsluitend depressies.

D1

- Lithium is het middel van eerste keus (R). Het is bewezen effectief (Geddes e.a. 2004) en bewezen effectiever dan carbamazepine (Hartong e.a., 2003). Er is daarnaast evidentie dat lithium suïcidepogingen en suïcides vermindert (Baldessarini e.a., 2006).
- De werkzaamheid van valproïnezuur is niet afdoende bewezen (O).
- De werkzaamheid van olanzapine als monotherapie is alleen bewezen bij patiënten die eerder in een manische episode goed op hetzelfde middel hadden gereageerd (R). Gezien het risico van metabole syndroom en tardieve dyskinesie wordt olanzapine echter niet beschouwd als middel van eerste keus (A).
- Ook voor het effect van aripiprazol bij het voorkomen van manieën is enige evidentie bij patiënten die eerder tijdens een manie of gemengde episode gunstig hadden gereageerd (Keck e.a., 2007) (A).
- De werkzaamheid van lamotrigine is alleen bewezen bij patiënten die eerst tijdens een acute (manische of depressieve) episode gunstig op

Beslisboom D Onderhoudsbehandeling



Cbz carbamazepine

Li lithium

ECT elektroconvulsietherapie

Olz olanzapine

Lam lamotrigine

Vlp valproïnezuur

toevoeging van hetzelfde middel hadden gereageerd, en het profylactische effect is beperkt tot het voorkomen van depressieve episoden (R).

- Voor de verdere argumenten op grond waarvan uit de diverse mogelijkheden gekozen kan worden (eventuele contra-indicaties en de kans op (ernstige) bijwerkingen), zie paragraaf 7 Keuze tussen de diverse middelen.

D2

- Bij onvoldoende respons (en wel goede tolerantie) wordt geadviseerd afdoende hoogtherapeutische spiegels (lithium, valproïnezuur of carba-

mazepine) dan wel een voldoende hoge dosering (olanzapine of lamotrigine) na te streven (A) (zie beslisboom F).

- Als bij respons op olanzapine metabole bijwerkingen optreden, kan behandeling met aripiprazol worden overwogen. (O).

D3

- Bij onvoldoende respons op één middel kan worden gekozen tussen twee mogelijkheden: ofwel wisselen van middel, ofwel toevoegen van een tweede middel (O).
- Bij wisseling van medicatie wordt geadviseerd om in elk geval van klasse te wisselen (lithium, een van de anticonvulsiva (valproïnezuur, carbamazepine of lamotrigine) of olanzapine) (O).
- Bij combinatie van twee middelen wordt geadviseerd om in eerste instantie niet twee anticonvulsiva met elkaar te combineren, maar een combinatie van middelen uit twee verschillende klassen (A).
- Werkzaamheid van quetiapine is gevonden in twee studies, voornamelijk alleen gepresenteerd als posters (Vieta e.a., 2007; Suppes e.a., 2008). In deze studies bij patiënten met een bipolaire I stoornis werd quetiapine toegevoegd aan lithium of valproïnezuur, zowel bij patiënten die eerder in een manische episode, als bij patiënten die eerder in een depressieve episode goed op toevoeging van quetiapine hadden gereageerd. Daarbij voorkwam quetiapine in beide groepen zowel manische episoden als depressieve episoden (A).
- Bij vooral recidiverende depressieve episoden is lamotrigine (eventueel in combinatie met een ander middel) een goede optie (O). Verder kan beslisboom B worden gevolgd.

D4

- Bij voldoende effectiviteit (en goede tolerantie) wordt in geval van monotherapie aangeraden om, bij juiste indicatie, langdurig en eventueel zelfs blijvend, met de behandeling door te gaan (O).
- In geval van een combinatiebehandeling kan geen uitspraak gedaan worden of, en zo ja hoe lang, het noodzakelijk is met beide middelen door te gaan dan wel of het verantwoord is een van beide af te bouwen en te staken.

D5

- Bij onvoldoende effectiviteit van twee middelen resteren er nog diverse mogelijkheden, in willekeurige volgorde:
 - een andere combinatie van twee middelen (O);
 - een combinatie van drie middelen (O);
 - elektroconvulsietherapie (O);
 - bij frequent recidiverende episoden: volgens de beslisboom van rapid cycling (beslisboom E).

- Overige mogelijkheden zijn nog (NB bij deze mogelijkheden de betreffende literatuur raadplegen):
 - clozapine (Suppes e.a., 1999) (A);
 - fenytoïne (als additie; Mishory e.a., 2003) (A);
 - omega 3-vetzuren (EPA) als additie (Stoll e.a., 1999) (A).

Onderhoudsbehandeling bij jongeren

- Er is geen voorkeur voor lithium of valproïnezuur op grond van effectiviteit. In een dubbelblind onderzoek gedurende 18 maanden naar de effectiviteit van valproïnezuur versus lithium werd geen verschil gevonden (Findling e.a., 2005).
 - Wel is bij jeugdigen veel ervaring met valproïnezuur (in de behandeling van epilepsie) en nauwelijks met lithium. Overigens lopen meisjes bij valproïnezuur het risico op polycysteuze ovaria (zie hoofdstuk 8).
-

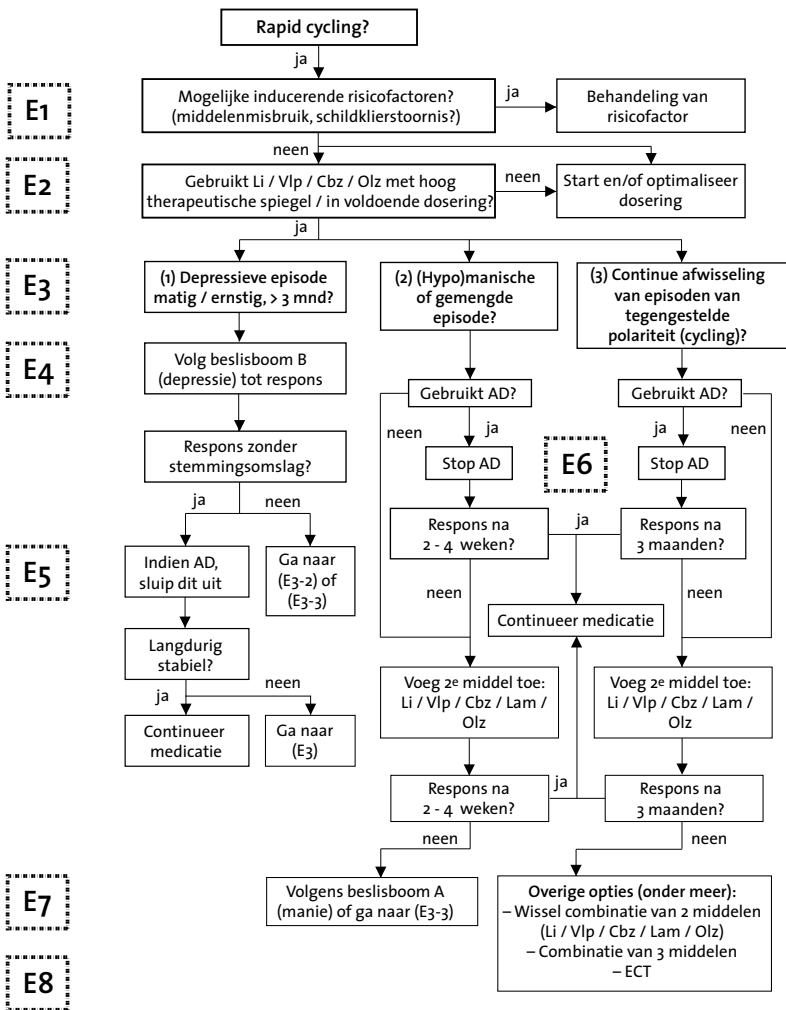
6 Rapid cycling bipolaire stoornis: achtereenvolgende stappen (beslisboom E)

- Men spreekt van een rapidcyclingbeloop indien er in het voorafgaande jaar ten minste vier episoden van een manie, hypomanie en/of depressie zijn voorgekomen. Rapid cycling is over het algemeen geen fenomeen dat over de jaren heen constant blijft.
- Wanneer een behandelaar met een patiënt met rapid cycling wordt geconfronteerd, is er veelal sprake van een zekere mate van therapieresistentie: de behandeling(en) die tot dat moment is (zijn) toegepast, is (zijn) onvoldoende effectief gebleken. Enerzijds zal moeten worden nagegaan of het mogelijk is de behandeling te optimaliseren, anderzijds of er behandelingen zijn toegepast die kunnen hebben bijgedragen aan het ontstaan van rapid cycling.
- Naast farmacotherapie wordt ook geadviseerd extra aandacht te hebben voor het handhaven van een vast dag-en-nachtritme, bijvoorbeeld via een sociaalritmetraining, al dan niet als onderdeel van een psychotherapie (CGT, IP-SRT of FFT, zie hoofdstuk 6) (O).

E1

- Als eerste stap wordt aanbevolen na te gaan of er sprake is van risicofactoren voor rapid cycling, zoals middelenmisbruik, vroege traumatisering of (wellicht) een schildklierstoornis (O) (Kupka e.a., 2003; Kupka e.a., 2005).

Beslisboom E Behandeling van rapid cycling



AD antidepressivum

Li lithium

Cbz carbamazepine

Olz olanzapine

ECT elektroconvulsie therapie

Vlp valproïnezuur

Lam lamotrigine

E2

- Bij het gekozen middel dient een (bij voorkeur) 'hoogtherapeutische' bloedspiegel (zie beslisboom F) of een voldoende hoge (maximale) dosering aangehouden te worden, voor zover deze hoge spiegel of dosering goed verdragen wordt (O).

E3

- Bij rapid cycling moet men onderscheid maken tussen het relatief frequent (tenminste vier maal per jaar) optreden van op zichzelf staande episoden die in eerste instantie als zodanig behandeld moeten worden, en een patroon zonder symptoomvrij interval waarin (relatief korte) depressieve episoden (vrijwel) direct overgaan in (relatief korte) manische, hypomane of gemengde episoden (cycling in engere zin).
- In de behandeling is het daarom van belang na te gaan of er sprake is van een relatief op zichzelf staande (1) depressieve episode of (2) (hypo)manische of gemengde episode, dan wel (3) van een continue afwisseling van episoden van tegenovergestelde polariteit (cycling in engere zin).
 - Bij rapid cycling met (1) een depressieve episode: behandel de depressie (zie E4).
 - Bij rapid cycling met (2) een (hypo)manie of gemengde episode stopt men als eerste met een eventueel gebruikt antidepressivum (zie E6).
 - Bij rapid cycling met (3) een continue afwisseling van episoden van tegenovergestelde polariteit behandelt men niet de afzonderlijke episoden maar het gehele patroon, waarbij het gebruik van antidepressiva wordt afgeraden (zie E6).

E4

- Bij (1) een matige/ernstige depressieve episode die relatief lang duurt (> 3 maanden, eventueel korter) wordt aanbevolen in eerste instantie beslisboom B (behandeling acute bipolaire depressie) te volgen tot er een duidelijke respons en uiteindelijk remissie optreedt (O).
- Als hierbij voor een antidepressivum wordt gekozen, wordt geadviseerd liever een SSRI, moclobemide of bupropion dan een TCA of SNRI te gebruiken (A) (Gijsman e.a., 2004) (beslisboom B-B4).
- Als alternatief kan lamotrigine geprobeerd worden, vooral bij patiënten met een bipolaire II stoornis die vooral depressieve episoden hebben (Calabrese e.a., 2000) (A).

E5

- Als behandeling volgens beslisboom B leidt tot remissie én er ook geen stemmingsomslag naar (hypo)manie volgt, wordt aanbevolen om indien er een antidepressivum werd toegepast, dit uit te sluisen (O) (beslisboom B-B5).
- Bij een stemmingsomslag naar (hypo)manie wordt geadviseerd (E3-2) te volgen.
- Als er een patroon van een continue afwisseling van episoden van tegenovergestelde polariteit (cycling in engere zin) persisteert, wordt geadviseerd (E3-3) te volgen (zie E6).

E6

- Een mogelijk belangrijke risicofactor voor het ontstaan (en daarmee ook het onderhouden) van (2) een (hypo)manie én van (3) een rapid-cyclingpatroon is het gebruik van een antidepressivum. Daarom is hier de eerste stap het afbouwen van een antidepressivum als dat gebruikt wordt (O).
- Geadviseerd wordt hiervan het effect te beoordelen:
 - bij (2) een (hypo)manie zonder zeer frequente episoden na 2-4 weken;
 - bij (3) frequente episoden na 3 maanden.
- Het effect van een behandeling op de episodefrequentie is alleen op lange termijn te beoordelen. Daarom wordt aangeraden niet binnen 3 maanden van strategie te wisselen, indien binnen deze periode tenminste geen verslechtering optreedt én de behandeling redelijk goed verdragen wordt (O).
- Bij respons kan dan de gebruikte medicatie worden gecontinueerd.
- Bij non-respons (toch weer nieuwe episoden) wordt geadviseerd een tweede middel (lithium, valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine, olanzapine) toe te voegen (O).
- Voor zover duidelijk zijn alle middelen die werkzaam zijn in de onderhoudsbehandeling dat ook bij patiënten met een rapidcyclingpatroon, zij het dat ze wel minder effectief zijn dan bij patiënten zonder een rapidcyclingpatroon. Er is dan ook geen duidelijke voorkeur voor een te gebruiken middel in de onderhoudsbehandeling bij een rapidcyclingpatroon. De klinische veronderstelling dat vooral de respons op lithium slechter zou zijn, is in elk geval niet bewezen (Calabrese e.a., 2005b) (A).
- Overigens wordt geadviseerd om ook hierbij ‘hoogtherapeutische’ bloedspiegels (zie ook beslisboom F) c.q. hoge doseringen aan te houden, voor zover deze hoge bloedspiegels c.q. doseringen goed verdragen worden (O).

E7

- Bij onvoldoende respons op twee middelen bij (2) een (hypo)manische episode wordt geadviseerd om na 2-4 weken beslisboom A (behandeling acute manie/gemengde episode) te volgen.

E8

- Bij onvoldoende respons op twee middelen bij (3) zeer frequente episoden resten na 3 maanden nog diverse mogelijkheden:
 - een andere combinatie van twee middelen (O);
 - een combinatie van drie middelen (O);
 - elektroconvulsietherapie (O).
- Overige mogelijkheden zijn nog (NB raadpleeg de betreffende literatuur):
 - de toevoeging van clozapine, aan één middel (of eventueel twee middelen), vooral wanneer manieën op de voorgrond staan (O) (Suppes e.a., 2004);
 - de toevoeging van schildklierhormoon (T₄), ook bij euthyreote patiënten (O) (Bauer & Whybrow, 1990);
 - een calciumantagonist (nimodipine) (O) (Pazzaglia e.a., 1998);
 - lichttherapie (als additie; Leibenluft e.a., 1995) (O).

7 Keuze tussen de diverse middelen

In deze paragraaf worden argumenten aangedragen, verdeeld over verschillende aspecten die kunnen helpen om een keuze te maken tussen de diverse middelen (lithium, valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine en atypische antipsychotica), vooral wat betreft de langdurige toepassing bij de bipolaire stoornis. Bij de meeste patiënten zijn tegelijkertijd diverse aspecten van belang. Bij elke patiënt zal daarom nagegaan dienen te worden welke aspecten relevant zijn.

Een bepaalde voorkeur voor één middel (of twee middelen) betekent over het algemeen niet dat een ander middel (of andere middelen) niet toegepast mag (mogen) worden. De aangegeven voorkeuren zijn in alle gevallen relatief. Dit biedt ook de mogelijkheid om een andere keuze te maken, na weging van de diverse aspecten. Uiteindelijk bepaalt de behandelaar in overleg met de patiënt welk middel het eerste geprobeerd zal worden.

7.1 Indicaties

- Wanneer iemand in een acute episode (manie of depressie) gunstig heeft gereageerd op een bepaald middel en dat middel ook goed verdraagt, ligt het voor de hand met hetzelfde middel door te gaan in de onderhoudsbehandeling (O). Voor diverse middelen geldt ook dat op

die manier de effectiviteit in de vervolg- of onderhoudsbehandeling is onderzocht (lithium, valproïnezuur, lamotrigine, olanzapine, aripiprazol, quetiapine).

- Patiënten met gemengde episoden reageren waarschijnlijk beter op valproïnezuur of olanzapine en patiënten met eufore manische episoden beter op lithium (A) (Swann e.a., 1997; Baker e.a., 2004).
- Ten slotte kan een duidelijke reactie van een eerste- of tweedegraadsfamilielid op een bepaald middel reden zijn om voor dat bepaalde middel te kiezen (O).

7.2 Toepasbaarheid

- Bij de acute manie hebben valproïnezuur (20 mg/kg lichaamsgewicht/dag) en olanzapine (15 mg/dag) het voordeel dat deze vanaf het begin van de behandeling adequaat te doseren zijn. Daarentegen moeten lithium (startdosis 400-800 mg/dag), carbamazepine (startdosis 200-600 mg), risperidon (startdosis 2 mg/dag) en quetiapine (startdosis 100 mg/dag) worden opgebouwd.
- Vooral lithium maar (in mindere mate) ook carbamazepine, valproïnezuur en de atypische antipsychotica vereisen meer laboratoriumcontroles dan lamotrigine.

7.3 Contra-indicaties en mogelijke complicaties

Bepaalde contra-indicaties kunnen een reden vormen om niet voor een bepaalde medicatie te kiezen. In dit overzicht noemen we contra-indicaties zoals vermeld in het *Farmacotherapeutisch Kompas* (2007). Daarnaast noemen we enkele belangrijke complicaties.

7.3.1 Lithium

- (Relatieve) contra-indicaties zijn een ernstig nierlijden (met nierfunctiestoornissen), een recent hartinfarct, een AV-blok, sommige neurologische en psycho-organische aandoeningen (zoals epilepsie), de ziekte van Addison en bepaalde huidafwijkingen (zoals acne en psoriasis).
- Mogelijke complicaties zijn intoxicatie (door de smalle therapeutische breedte), nierfunctiestoornissen, de kans op gewichtstoename en (overigens geringe) teratogeniteit.

7.3.2 Carbamazepine

- (Relatieve) contra-indicaties zijn een AV-blok of verlengd PQ-interval, porfyrie of eerdere bloedbeeldafwijkingen, zoals leukopenie.
- Mogelijke complicaties zijn neurocognitieve stoornissen, agranulocytose, ernstige huidafwijkingen (stevens-johnsonsyndroom) en teratogeniteit.

7.3.3 Valproïnezuur

- (Relatieve) contra-indicaties zijn lever- of pancreasfunctiestoornissen, hemorragische diathese, familieanamnese met aan gebruik van valproïnezuur toegeschreven leverbeschadiging, porfyrie.
- Mogelijke complicaties zijn polycysteuze ovaria (met kans op onvruchtbaarheid), agranulocytose, ernstige huidafwijkingen (stevens-johnson-syndroom) en teratogeniteit.

7.3.4 Lamotrigine

- (Relatieve) contra-indicaties voor lamotrigine worden niet vermeld.
- Mogelijke complicaties zijn ernstige huidafwijkingen (stevens-johnson-syndroom).

7.3.5 Atypische antipsychotica

- Als (relatieve) contra-indicaties wordt alleen bij olanzapine nauwekamerhoekglaucoom genoemd.
- Daarnaast is bij de meeste middelen voorzichtigheid geboden bij (onder meer) ouderen, bij hartgeleidingsproblemen (QTc-interval) en bij eerdere cardiovasculaire of cerebrale problemen.
- Mogelijke complicaties zijn gewichtstoename (met kans op metabole syndroom, diabetes mellitus en cardiovasculaire afwijkingen) en tardieve dyskinesie.

7.4 Interacties

Men dient altijd rekening te houden met interacties met andere farmaca, waardoor de behandeling kan worden bemoeilijkt. Hier volgen de belangrijkste interacties. (Waarschuwing: de lijst is niet volledig: raadpleeg de interactietabellen.)

7.4.1 Lithium

Lithium kent vele interacties, die gepaard kunnen gaan met een verhoging (en eventueel een intoxicatie) of juist verlaging van de lithiumspiegel. Voor een overzicht zie hoofdstuk 8.

7.4.2 Carbamazepine

Carbamazepine versnelt door inductie van CYP2C9 en CYP3A de afbraak van vele farmaca, waaronder diverse psychofarmaca, anticonvulsiva, anti-conceptiva, anticoagulantia en antibiotica.

7.4.3 Valproïnezuur

Valproïnezuur vertraagt door remming van CYP2C9 de afbraak van diverse farmaca, waaronder diverse psychofarmaca en lamotrigine. Tevens zijn er interacties met carbamazepine.

7.4.4 *Lamotrigine*

Lamotrigine heeft interacties met anticonvulsiva en anticonceptiva.

7.4.5 *Atypische antipsychotica*

Diverse middelen (carbamazepine, antidepressiva) kunnen de afbraak van bepaalde atypische antipsychotica versnellen of juist vertragen.

8 Aanbevolen bloedspiegels van lithium, carbamazepine en valproïnezuur (beslisboom F)

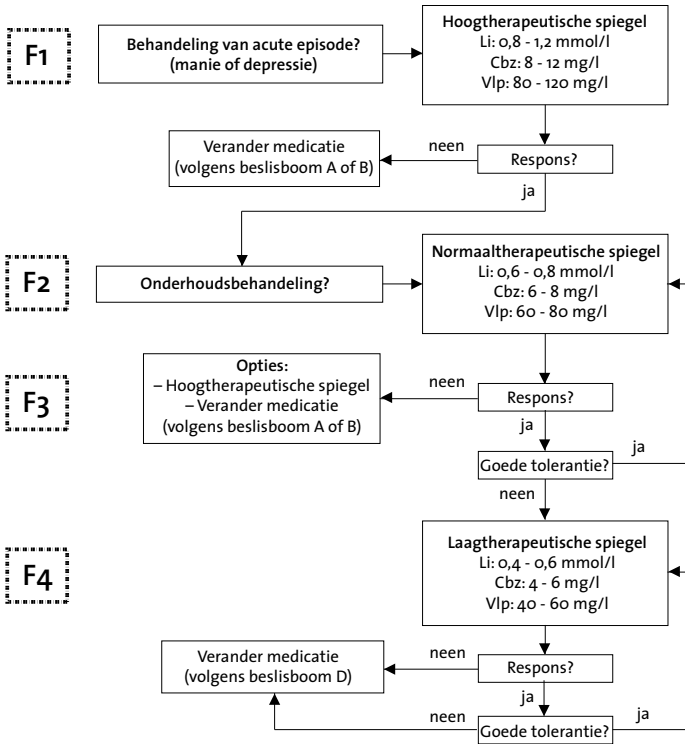
Beslisboom F geeft richtlijnen voor bloedspiegels van lithium, carbamazepine, en valproïnezuur. Over het algemeen gelden de onderwaarden als minimale spiegels om een therapeutisch effect te kunnen verwachten en de bovenwaarden als spiegels waarboven bijwerkingen verwacht kunnen worden.

- In wetenschappelijk onderzoek is alleen van lithium met afdoende zekerheid vastgesteld dat voor een therapeutisch effect over het algemeen een bloedspiegel nodig is van ten minste 0,60 mmol/l, terwijl bij sommige patiënten hogere spiegels, tot rond de 1,0 mmol/l, geïndiceerd zijn (R) (Severus e.a., 2005).
- De adviezen voor carbamazepine en valproïnezuur zijn minder goed onderbouwd, zeker wat betreft bloedspiegels in de onderhoudsbehandeling. Wel zijn er aanwijzingen dat voor valproïnezuur bij een acute manie de spiegel in elk geval boven 45 mg/l dient te liggen (A) (Bowden e.a., 1996).

F1

- Aan een onderhoudsbehandeling gaat vaak toepassing in een acute episode vooraf.
- In vergelijking met de onderhoudsbehandeling worden in de behandeling van de acute manie over het algemeen hogere minimale bloedspiegels gehanteerd: lithium 0,8 mmol/l, carbamazepine 8 mg/l, en valproïnezuur 80 mg/l (als ezelsbruggetje: 1:10:100).
- Of dezelfde bloedspiegels ook gelden bij de acute depressie is onduidelijk, maar bij voldoende tolerantie is er in elk geval geen argument om lagere spiegels aan te houden.
- De bovenwaarde bij de acute behandeling wordt grotendeels bepaald door het optreden van bijwerkingen, die in elk geval veelvuldig voorkomen bij bloedspiegels boven respectievelijk lithium 1,2 (max. 1,5) mmol/l, carbamazepine 12 mg/l, en valproïnezuur 120 mg/l. Overigens kunnen bijwerkingen uiteraard ook bij lagere spiegels voorkomen.

Beslisboom F Aanbevolen bloedspiegels van lithium, carbamazepine en valproïnezuur



Cbz carbamazepine
 Li lithium
 Vlp valproïnezuur

- Wanneer bij een hoogtherapeutische bloedspiegel geen respons optreedt, kan andere medicatie worden geprobeerd of toegevoegd.

F2

- Bij de onderhoudsbehandeling wordt in eerste instantie geadviseerd om een lagere bloedspiegel aan te houden dan in de acute behandeling: de ‘normaalterapeutische’ spiegel van respectievelijk lithium 0,6-0,8 mmol/l, carbamazepine 6-8 mg/l en valproïnezuur 60-80 mg/l. (Er is gekozen voor de term ‘normaalterapeutisch’ in plaats van ‘normaal’ omdat de normale bloedspiegel van een medicament 0 bedraagt.)

F3

- Wanneer bij een normaaltherapeutische bloedspiegel geen of onvoldoende respons optreedt, kan alvorens andere medicatie te proberen of toe te voegen, eerst worden geprobeerd of een hoogtherapeutische bloedspiegel wel effectief is en geen bijwerkingen geeft: respectievelijk lithium 0,8-1,0 mmol/l, carbamazepine 8-10 mg/l en valproïnezuur 80-100 mg/l.

F4

- Wanneer bij een normaaltherapeutische bloedspiegel een goede respons verkregen wordt maar ook bijwerkingen optreden, kan worden geprobeerd of een laagtherapeutische bloedspiegel ook effectief is en beter verdragen wordt: respectievelijk lithium 0,4-0,6 mmol/l, carbamazepine 4-6 mg/l en valproïnezuur 40-60 mg/l.
- Bij nog lagere bloedspiegels zal waarschijnlijk geen therapeutisch effect meer optreden. Daarom dient in het geval van bijwerkingen bij een laagtherapeutische spiegel overgegaan te worden op andere medicatie.

Literatuur

- APA. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Akhondzadeh, S., Milajerdi, M.R., Amini, H., Tehrani-Doost, M. (2006). Allopurinol as an adjunct to lithium and haloperidol for treatment of patients with acute mania: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord*, 8, 485-489.
- Baker, R.W., Brown, E., Akiskal, H.S., Calabrese, J.R., Ketter, T.A., Schuh, L.M., e.a. (2004). Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. *Br J Psychiatry*, 185, 472-478.
- Baldessarini, R.J., Tondo, L., Davis, P., Pompili, M., Goodwin, F.K., & Hennen, J. (2006). Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord*, 8, 625-839.
- Barbini, B., Scherillo, P., Benedetti, F., Crespi, G., Colombo, C., & Smeraldi, E. (1997). Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. *Int Clin Psychopharmacology*, 12, 109-112.
- Bauer, M.S., & Whybrow, P.C. (1990). Rapid cycling bipolar affective disorder II: Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry*, 47, 435-440.
- Bowden, C.L., Brugger, A.M., Swann, A.C., Calabrese, J.R., Janicak, P.G., Petty, F., e.a. (1994). Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania: The Depakote Mania Study Group. *JAMA*, 271, 918-924.

- Bowden, C.L., Janicak, P.G., Orsulak, P., Swann, A.C., Davis, J.M., Calabrese, J.R., e.a. (1996). Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry*, 153, 765-770.
- Brown, E.B., McElroy, S.L., Keck, P.E. Jr, Deldar, A., Adams, D.H., Tohen, e.a. (2006). A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry*, 67, 1025-1033.
- Calabrese, J.R., Suppes, T., Bowden, C.L., Sachs, G.S., Swann, A.C., McElroy, S.L., e.a. (2000). A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry*, 61, 841-850.
- Calabrese, J.R., Keck, P.E. Jr, Macfadden, W., Minkwitz, M., Ketter, T.A., Weisler RH, e.a. (2005a). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*, 162, 1351-1360.
- Calabrese, J.R., Shelton, M.D., Rapport, D.J., Youngstrom, E.A., Jackson, K., Bilali, S., e.a. (2005b). A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 162, 2152-2161.
- Coryell, W., Solomon, D., Leon, A.C., Akiskal, H.S., Keller, M.B., Scheftner, W.A., & Mueller T. (1998). Lithium discontinuation and subsequent effectiveness. *Am J Psychiatry*, 155, 895-898.
- Curtin, F., & Schulz, P. (2004). Clonazepam and lorazepam in acute mania: a Bayesian meta-analysis. *J Affect Disord*, 78, 201-208.
- Eden Evins, A., Demopulos, C., Yovel, I., Culhane, M., Ogutha, J., Grandin, L.D., e.a. (2006). Inositol augmentation of lithium or valproate for bipolar depression. *Bipolar Disord*, 8, 168-174.
- Faedda, G.L., Tondo, L., Baldessarini, R.J., Suppes, T., & Tohen, M. (1993). Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 448-455.
- Findling, R., McNamara, N., Youngstrom, E., Stansbrey, R., Gracious, B., Reed, M., e.a. (2005). A double blind 18 month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44, 409-417.
- Frangou, S., Lewis, M., & McCrone, P. (2006). Efficacy of ethyl-eicosapentanoic acid in bipolar depression: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*, 188, 46-50.
- Freeman, M.P., Hibbeln, J.R., Wisner, K.L., Davis, J.M., Mischoulon, D., Peet, M., e.a. (2006). Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*, 67, 1954-1967.

- Geddes, J.R., Burgess, S., Hawton, K., Jamison, K., & Goodwin, G.M. (2004). Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*, *161*, 217-222.
- Geddes, J., Huffman, R., Paska, W., Evoniuk, G., & Leadbetter, R. (2006). Lamotrigine for acute bipolar depression: Additional clinical trial data and a retrospective pooled analysis of response rates across all randomized trials conducted by GSK. *Bipolar Disord*, *8*(suppl.1), 38.
- Gijsman, H.J., Geddes, J.R., Rendell, J.M., Nolen, W.A., & Goodwin, G.M. (2004). Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*, *161*, 1537-1547.
- Gijsman, H.J., & Nolen, W.A. (2008). Antidepressiva. In R.W. Kupka, E.A.M. Knoppert-van der Klein, & W.A. Nolen (Red.), *Handboek bipolaire stoornissen* (pp. 285-296). Utrecht: De Tijdstroom.
- Goldberg, J.F., Burdick, K.E., & Endick, C.J. (2004). Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry*, *161*, 564-566.
- Hartong, E.G., Moleman, P., Hoogduin, C.A., Broekman, T.G., & Nolen, W.A.; LitCar Group. (2003). Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *J Clin Psychiatry*, *64*, 144-151.
- Hartong, E.G.Th.M., Loos, M. van der, & Nolen, W.A. (2008). Anticonvulsiva. In R.W. Kupka, E.A.M. Knoppert-van der Klein, & W.A. Nolen (Red.), *Handboek bipolaire stoornissen* (pp. 255-268). Utrecht: De Tijdstroom.
- Keck, P.E. Jr, Mintz, J., McElroy, S.L., Freeman, M.P., Suppes, T., Frye, M.A., e.a. (2006). Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, *60*, 1020-1022.
- Keck, P.E. Jr, Calabrese, J.R., McIntyre, R.S., McQuade, R.D., Carson WH, Eudicone, J.M., e.a.; Aripiprazole Study Group. (2007). Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry*, *68*, 1480-1491.
- Knoppert-van der Klein, E.A.M., Wilting, I., & Nolen, W.A. (2008). Lithium. In R.W. Kupka, E.A.M. Knoppert-van der Klein, & W.A. Nolen (Red.), *Handboek bipolaire stoornissen* (pp. 241-254). Utrecht: De Tijdstroom.
- Kowatch, R., Suppes, T., Carmody, T., Bucci, J., Huumes, J., Kormelis, M., e.a. (2000). Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *39*, 713-720.
- Kupka, R.W., Luckenbaugh, D.A., Post, R.M., Leverich, G.S., & Nolen, W.A. (2003). Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry*, *64*, 1483-1494.

- Kupka, R.W., Luckenbaugh, D.A., Post, R.M., Suppes, T., Altshuler, L.L., Keck PE Jr, e.a. (2005). Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry*, *162*, 1273-1280.
- Kupka, R.W., Knoppert-van der Klein, E.A.M., & W.A. Nolen (Red.). (2008). *Handboek bipolaire stoornissen*. Utrecht: De Tijdstroom.
- Leibenluft, E., Turner, E.H., Feldman-Naim, S., Schwartz, P.J., Wehr, T.A., Rosenthal, N.E. (1995). Light therapy in patients with rapid cycling bipolar disorder: preliminary results. *Psychopharmacol Bull*, *31*, 705-710.
- Loos, M. van der, Nolen, W.A., & Vieta, E. (2008). Lamotrigine as add-on to lithium in bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, in press.
- Macritchie, K., Geddes, J.R., Scott, J., Haslam, D., De Lima, M., & Goodwin, G. (2003). Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1), Article CD004052. Retrieved.The Cochrane Library Database.
- Mishory, A., Yaroslavsky, Y., Bersudsky, Y., & Belmaker, R. (2000). Phenytoin as an antimanic anticonvulsant: a controlled study. *Am J Psychiatry*, *157*, 463-465.
- Mishory, A., Winokur, M., & Bersudsky, Y. (2003). Propylactic effect of phenytoin in bipolar disorder: A controlled study. *Bipolar Disord*, *5*, 464-467.
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). (2006). *Bipolar disorder: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care*. Holborn: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- Nierenberg, A.A., Ostacher, M.J., Calabrese, J.R., Ketter, T.A., Marangell, L.B., Miklowitz, D.J., e.a. (2006). Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry*, *163*, 210-216.
- Nolen, W.A., Kupka, R.W., Helleman, G., Frye, M.A., Altshuler, L.L., Leverich, G.S., e.a. (2007). Tranylcypromine vs. lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: a failed but clinically useful study. *Acta Psychiatr Scand*, *115*, 360-365.
- Oostervink, F., Nolen, W.A., Hoenderboom, A.C.G. & Kupka, R.W. (2000). Het risico van lithiumresistentie na stoppen en herstart na langdurig gebruik. *Ned Tijdschr Geneesk*, *144*, 401-404.
- Oostervink, F. & Gerven, H. van. (2008). Ouderen. In R.W. Kupka, E.A.M. Knoppert-van der Klein, & W.A. Nolen (Red.), *Handboek bipolaire stoornissen* (pp. 379-397). Utrecht: De Tijdstroom.
- Pavuluri, M., Henry, D., Carbray, J., Naylor, M., & Janicak, P. (2005). Divalproex sodium for pediatric mixed mania: A 6-month prospective trial. *Bipolar Disord*, *7*, 266-273.
- Pazzaglia, P.J., Post, R.M., Ketter, T.A., Callahan, A.M., Marangell, L.B., Frye, M.A., e.a. (1998). Nimodipine monotherapy and carbamazepine augmentation in patients with refractory recurrent affective illness. *J Clin Psychopharmacol*, *18*, 404-413.

- Perlis, R.H., Welge, J.A., Vornik, L.A., Hirschfeld, R.M., & Keck, P.E. (2006). Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*, *67*, 509-516.
- Post, R.M., Altshuler, L.L., Leverich, G.S., Frye, M.A., Nolen, W.A., Kupka, R.W., e.a. (2006). Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry*, *189*, 124-131.
- Rosenthal, N.E., Sack, D.A., Gillin, J.C., Lewy, A.J., Goodwin, F.K., Davenport, Y., e.a. (1984). Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*, *41*, 72-80.
- Sachs, G.S., Nierenberg, A.A., Calabrese, J.R., Marangell, L.B., Wisniewski, S.R., Gyulai, L., e.a. (2007). Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*, *356*, 1711-1722.
- Scherk, H., Pajonk, F.G. & Leucht, S. (2007). Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry*, *64*, 442-455.
- Schulte & Nolen (2008). Antipsychotica. In R.W. Kupka, E.A.M. Knoppert-van der Klein, & W.A. Nolen (Red.), *Handboek bipolaire stoornissen* (pp. 269-284). Utrecht: De Tijdstroom.
- Suppes, T., Liu, S., Paulsson, B., & Brecher, M. (2008). Maintenance treatment in bipolar I disorder with quetiapine concomitant with lithium or divalproex: a North American placebo-controlled, randomized multicenter trial. Poster ACNP Congress Boca Raton Fla, 2008.
- Schulte, P.F.J., & Nolen, W.A (2008). Antipsychotica. In R.W. Kupka, E.A.M. Knoppert-van der Klein, & W.A. Nolen (Red.), *Handboek bipolaire stoornissen* (pp. 269-283). Utrecht: De Tijdstroom.
- Severus, W.E., Grunze, H., Kleindienst, N., Frangou, S., & Moeller, H.J. (2005). Is the prophylactic antidepressant efficacy of lithium in bipolar I disorder dependent on study design and lithium level? *J Clin Psychopharmacol*, *25*, 457-462.
- Smith, L.A., Cornelius, V., Warnock, A., Bell, A., & Young, A.H. (2007). Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord*, *9*, 394-412.
- Stoll, A.L., Severus, W.E., Freeman, M.P., e.a. (1999). Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, *56*, 407-412.
- Strater, A.C.P. van, & Bouvy, P.F. (2007). Omega-3-vetzuren bij de behandeling van stemmingsstoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, *49(2)*, 85-94.
- Suppes, T., Webb, A., & Paul, B. (1999). Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*, *156*, 1164-1169.
- Suppes, T., Ozcan, M.E., & Carmody, T. (2004). Response to clozapine of rapid cycling versus non-cycling patients with a history of mania. *Bipolar Disord*, *6*, 329-332.

- Swann, A.C., Bowden, C.L., Morris, D., Calabrese, J.R., Petty, F., Small, J., e.a. (1997). Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 37-42.
- Thase, M.E., Macfadden, W., Weisler, R.H., Chang, W., Paulsson, B., Khan, A., Calabrese, J.R.; BOLDER II Study Group. (2006). Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*, 26, 600-609.
- Tohen, M., Vieta, E., Calabrese, J., e.a. (2003). Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 1079-88.
- Vieta, E., Eggens, I., Persson, I., Paulsson, B., & Brecher, M. (2007). Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex as maintenance treatment for bipolar I disorder. Poster ECNP congress Wenen, 2007.
- Wagner, K., Kowatch, R., Emslie, G., Findling, R., Wilens, T., McCague, e.a. (2006). A double blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 163, 1179-1186.
- Wirz-Justice, A., Benedetti, F., Berger, M., Lam, R.W., Martiny, K., Terman, M., & Wu, J.C. (2005). Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med*, 35, 939-944.
- Yatham, L. (2004). Newer anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 65(Suppl. 10), 28-35.
- Yatham, L.N., Kennedy, S.H., O'Donovan, C., Parikh, S.V., MacQueen, G., McIntyre, R.S., Sharma, V., Beaulieu, S.; Guidelines Group, CANMAT. (2006). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord*, 8, 721-739.
- Yatham, L.N., Kennedy, S.H., O'Donovan, C., Parikh, S., MacQueen, G., McIntyre, R., e.a.; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. (2005) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord*, 7(Suppl.3), 5-69.
- Zarate, C.A., Payne, J.L., Singh, J., Quiroz, J.A., Luckenbaugh, D.A., Denicoff, K.D., e.a. (2004). Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry*, 56, 54-60.

Hoofdstuk 8

Somatische aspecten

Dit hoofdstuk bevat aandachtspunten die van belang zijn bij de farmacotherapie van de bipolaire stoornis met lithium, anticonvulsiva en atypische antipsychotica. Deze aandachtspunten zijn mede gebaseerd op de resultaten van een consensuswerkgroep van de International Society of Bipolar Disorders (Ng e.a., submitted 2008). Tabel 8.1 geeft een overzicht van de routinecontroles voor de verschillende psychofarmaca. In de rest van dit hoofdstuk volgt een toelichting.

Tabel 8.1 Schema routineonderzoeken bij psychofarmacagebruik bij bipolaire stoornissen

Algemeen	<ul style="list-style-type: none">• lengte; lichaamsgewicht; buikomvang; bloeddruk; pols• bij cardiale anamnese of boven 60 jaar: ECG
Bij alle patiënten vóór of meteen na het starten van (nieuwe) medicatie	<ul style="list-style-type: none">• bloed (nuchter)<ul style="list-style-type: none">– bloedbeeld (Hb, Ht, leukocyten, differentiatie, trombocyten)– elektrolyten (Na, K, Ca); nierfunctie (kreatinine, ureum, GFR volgens CG- of MDRD-formule)– leverfunctie (AF, ALAT, ASAT, gGT)– schildklierfunctie (TSH, FT4, TPO antilichamen)– glucose; lipidspectrum (triglyceriden, cholesterol, LDL, HDL)• urine (kwalitatief): albumine; sediment; soortelijk gewicht
Lithium	<ul style="list-style-type: none">• vooraf (of meteen na starten) – zie algemeen• 3 dagen na eerste dosis, en vervolgens 5-7 dagen – lithiumspiegel, 12 ± 1 uur na laatste (avond)inname• na elke dosisverandering• na starten/stoppen interacterende medicatie• na bereiken beoogde én stabiele spiegel: elke 3 maanden (minimaal elk half jaar)• 3 maanden na het begin van de behandeling<ul style="list-style-type: none">– (lithiumspiegel)– lichaamsgewicht– elektrolyten (Na, K, Ca)– nierfunctie (kreatinine, ureum)– schildklierfunctie (TSH, FT4)– leukocyten en differentiatie

Tabel 8.1 Vervolg

<ul style="list-style-type: none"> • minimaal elk half jaar 	<ul style="list-style-type: none"> – (lithiumspiegel) – elektrolyten (Na, K, Ca) – nierfunctie (kreatinine, ureum)
<ul style="list-style-type: none"> • jaarlijks 	<ul style="list-style-type: none"> – schildklierfunctie (TSH, FT4) – lichaamsgewicht en bloeddruk – leukocyten en differentiatie – GFR (indien niet standaard berekend)
<ul style="list-style-type: none"> • jaarlijks bij risicofactoren 	<ul style="list-style-type: none"> – buikomvang – nuchter glucose; lipidenspectrum
Carbamazepine• vooraf (of meteen na starten)	<ul style="list-style-type: none"> – zie algemeen
<ul style="list-style-type: none"> • 5-7 dagen na eerste dosis, en vervolgens 5-7 dagen na elke dosisverandering 	<ul style="list-style-type: none"> – bloedspiegel carbamazepine, 12 ± 1 uur na (avond)inname
<ul style="list-style-type: none"> • 4-6 weken na begin behandeling (i.v.m. effect van enzyminductie) 	
<ul style="list-style-type: none"> • na bereiken beoogde en stabiele spiegel vervolgens op indicatie (zie tekst) 	
<ul style="list-style-type: none"> • 1 en 2 maanden na het begin van de behandeling 	<ul style="list-style-type: none"> – (carbamazepinespiegel; controle effect enzyminductie) – bloedbeeld (Hb, Ht, leuko's, diff, trombo's) – elektrolyten (Na, K, Ca) – nierfunctie (kreatinine, ureum) – leverfuncties (AF, ALAT, ASAT, gGT)
<ul style="list-style-type: none"> • 3 maanden na het begin van de behandeling en vervolgens jaarlijks 	<ul style="list-style-type: none"> – lichaamsgewicht – bloedbeeld (Hb, Ht, leuko's, diff, trombo's) – elektrolyten (Na, K, Ca) – nierfunctie (kreatinine, ureum) – leverfuncties (AF, ALAT, ASAT, gGT)
<ul style="list-style-type: none"> • jaarlijks bij risicofactoren 	<ul style="list-style-type: none"> – schildklierfunctie (TSH, FT4) – buikomvang; bloeddruk – nuchter glucose, lipidenspectrum

Tabel 8.1 Vervolg

Valproïnezuur	<ul style="list-style-type: none"> • vooraf (of meteen na starten) • 5-7 dagen na eerste dosis, en vervolgens 5-7 dagen na elke dosisverandering • na bereiken beoogde en stabiele spiegel vervolgens op indicatie (zie tekst) • 3 maanden na het begin van de behandeling en vervolgens jaarlijks • jaarlijks bij risicofactoren 	<ul style="list-style-type: none"> – zie algemeen – bloedspiegel valproïnezuur, 12 ± 1 uur na (avond)inname – lichaamsgewicht – bloedbeeld (Hb, Ht, leuko's, diff, trombo's); – elektrolyten (Na, K, Ca) – leverfuncties (AF, ALAT, ASAT, gGT) – nierfunctie (kreatinine, ureum) – schildklierfunctie (TSH, FT4) – buikomvang; bloeddruk – nuchter glucose, lipidspectrum
Lamotrigine	<ul style="list-style-type: none"> • vooraf (of meteen na starten) • op indicatie (zie tekst) • jaarlijks • jaarlijks bij risicofactoren 	<ul style="list-style-type: none"> – zie algemeen – bloedspiegel lamotrigine, 12 ± 1 uur na (avond)inname – lichaamsgewicht; – bloedbeeld (Hb, Ht, leuko's, diff, trombo's) – elektrolyten (Na, K, Ca) – leverfuncties (AF, ALAT, ASAT, gGT) – nierfunctie (kreatinine, ureum) – schildklierfunctie (TSH, FT4) – buikomvang; bloeddruk – nuchter glucose, lipidspectrum
Antipsychotica	<ul style="list-style-type: none"> • vooraf (of meteen na starten) • na 1, 2, 3 en 6 maanden en vervolgens jaarlijks • na 3 maanden en vervolgens jaarlijks 	<ul style="list-style-type: none"> – zie algemeen – observatie bewegingsstoornissen – lichaamsgewicht; buikomvang; bloeddruk; pols – nuchter glucose, lipidspectrum

1 Algemeen somatisch onderzoek bij het begin van medische behandeling

Het algemene somatische onderzoek verricht u bij voorkeur voorafgaand aan de behandeling, anders zo spoedig mogelijk na het begin van de behandeling.

1.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek

Anamnese:

- algemene somatische anamnese: somatische voorgeschiedenis, somatische klachten;
- speciale aandacht voor:
 - schildklierandoeningen (lithium);
 - nierfunctiestoornissen (lithium);
 - cardiovasculaire stoornissen (lithium, carbamazepine);
 - hematologische aandoeningen (anticonvulsiva);
 - leverandoeningen (anticonvulsiva) en bij vrouwen voor de menstruatocycli (valproïnezuur);
- roken, alcohol en drugs.

Lichamelijk onderzoek:

- lengte;
- lichaamsgewicht;
- buikomvang, gemeten in expiratie net boven de bovenrand van het borstbeen;
- bloeddruk en pols.

1.2 Laboratoriumonderzoek: standaardbepalingen vooraf

Het algemene somatische onderzoek omvat de volgende laboratoriumbepalingen.

- Bloedbeeld: Hb, Ht, leukocyten, differentiatie, trombocyten.
- Elektrolyten: Na, K, Ca.
- Leverfuncties: AF, ALAT, ASAT, gGT.
- Schildklierfunctie: TSH, FT4, Thyreoperoxidase (TPO) -antistoffen.
- Nuchter glucose.
- Nuchter lipidenprofiel: triglyceriden, cholesterol, LDL, HDL.
- Kwalitatief urineonderzoek: albumine, sediment, SG.
- Nierfunctie: ureum; kreatinine; GFR (kreatinineklaring).
- GFR (glomerulaire filtratiesnelheid van kreatinine in ml/min).

1.2.1 GFR: Cockcroft en Gault versus MDRD

Veel laboratoria geven tegenwoordig naast de uitslag van het kreatininegehalte automatisch een GFR. Voor berekening van de GFR bestaan twee for-

mules: volgens Cockcroft en Gault (CG) of volgens de *modification of diet in renal disease*-studie (MDRD) (Verhage e.a., 2007).

- De Cockcroft-en-Gault-formule heeft overigens beperkte waarde bij sterk over- of ondergewicht en bij oudere patiënten door veranderde spiervetbalans.
- Ook de MDRD gaat uit van een gemiddelde lichaamsbouw en een redelijk stabiele nierfunctie.

Hier volgen de formules.

CG: geschatte GFR =

$$F \times (140 - \text{leeftijd in jaren}) \times (\text{gewicht in kg})$$

serumkreatinine in $\mu\text{mol/l}$

$$F = 1,23 \text{ (voor mannen) of } 1,05 \text{ (voor vrouwen)}$$

MDRD: geschatte GFR =

$$186 \times (\text{serumkreatinine in } \mu\text{mol/l} \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{leeftijd in jaren})^{-0,203} \times F^*$$

$$*F = 1 \text{ (voor mannen) of } 0,742 \text{ (voor vrouwen)}$$

1.3 Overig onderzoek

- Ecg: bij cardiale klachten in de anamnese of bij > 60 jaar.
- Zwangerschapstest: overwegen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Jongeren en ouderen

- Bij kinderen en adolescenten is er mogelijk een grotere kans op bijwerkingen zoals leverfunctiestoornissen, hyperprolactinemie, metabole stoornissen.
 - Bij ouderen is er een grotere kans op bijwerkingen zoals tremoren, cognitieve klachten en neurotoxiciteit, mede ook vanwege vaak voorkomende somatische comorbiditeit en (interacties met) comedicatie.
-

1.4 Follow-up

Naast de specifieke aanbevelingen voor lithium, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine en antipsychotica (zie paragraaf 2 tot en met 6), wordt aanbevolen om bij vervolgsconsulten regelmatig gericht te vragen naar (te verwachten) bijwerkingen, en naar hoe de patiënt hiermee omgaat. Zo kunnen vroegtijdig maatregelen genomen worden en wordt ook de therapietrouw bevorderd.

- Het wordt aanbevolen om de patiënt voor te lichten over potentieel gevaarlijke bijwerkingen en de eerste symptomen daarvan.

2 Lithium

2.1 Algemeen

Voor een volledig overzicht van preparaten, doseringen, bijwerkingen en interacties raadplege men het Farmacotherapeutisch Kompas: www.fk.cvz.nl. In het volgende worden de belangrijkste aandachtspunten besproken.

2.2 Voorkeurspreparaten

- Camcolit® 400 mg (lithiumcarbonaat; 10,8 mmol lithium per tablet van 400 mg; piekspiegel (T_{max}) 2-3 uur na inname).
- Priadel® 400 mg (lithiumcarbonaat; 10,8 mmol lithium per tablet van 400 mg; piekspiegel (T_{max}) 2-3 uur na inname).

NB de generieke lithiumcarbonaatpreparaten (tabletten of capsules van 100, 200, 300 of 400 mg) hebben niet de voorkeur:

- ze geven vaker een vieze smaak (en daardoor meer aanleiding tot slechte therapietrouw);
- de diverse doseringssterkten kunnen aanleiding geven tot vergissingen (en daardoor tot intoxicaties).

2.3 Doseringsschema

- Standaard: bij voorkeur eenmaal daags in de avond (vanwege verbeterde therapietrouw en het verminderen van het risico van nefrogene complicaties).
 - Bij zwangerschap 3-4 maal daags Priadel® of Camcolit®, ter voorkoming van hoge spiegels. [NB begin 2008 is besloten Litarex®, het enige lithiumpreparaat met echt vertraagde afgifte, uit de handel te halen.]
- Bepaling van lithiumspiegels is onontbeerlijk gezien de grote interindividuele verschillen in farmacokinetiek ($t_{1/2}$ is 12-48 uur bij normale nierfunctie).
 - Voor spiegels: zie hoofdstuk 7, beslisboom F.
- De dosering die nodig is om een bepaalde 12-uurs spiegel te bereiken, is mede afhankelijk van het doseringsschema.

- Bij 1× daags doseren bedraagt de benodigde dosering voor een bepaalde spiegel circa 0,8 ten opzichte van 2× daags doseren.
- Bij 3× daags doseren bedraagt de benodigde dosering voor een bepaalde spiegel circa 1,1 ten opzichte van 2 × daags doseren.
- Onduidelijk is of dit consequenties moet hebben voor de aan te houden bloedspiegels. De richtlijncommissie adviseert de aanbevolen bloedspiegels te hanteren, ongeacht de doseerfrequentie.
- Acute episode (NB bij kinderen en ouderen lager):
 - starten met 800 mg/dag;
 - na 3 dagen (eventueel 2 dagen) bloedspiegel bepalen; bij te hoge spiegel de dosis naar beneden bijstellen, bij te lage spiegel nog geen dosis bijstellen (na 3 dagen is er nog geen steadystatespiegel bereikt);
 - doseer verder op geleide van de bloedspiegels;
 - geadviseerde bloedspiegel: 0,8-1,2 mmol/l (hoogtherapeutisch).
- Snel instellen (NB bij kinderen en ouderen lager):
 - geef proefdosis 600 mg;
 - bepaal 24 (!) uur later de bloedspiegel: gewenste dosis = 200 mg × gewenste spiegel / 24-uurspiegel;
 - vervolgens dosisaanpassing op geleide van bloedspiegel als hiervoor vermeld.
- Onderhoudsbehandeling:
 - starten met 400-800 mg/dag, eenmaal daags in te nemen in de avond;
 - na 5-7 dagen bloedspiegel bepalen;
 - doseer verder op geleide van de bloedspiegels;
 - geadviseerde bloedspiegel: 0,6-0,8 mmol/l (normaaltherapeutisch).

2.4 Controles

Vooraf: zie tabel 8.1 voor standaardbepalingen.

- Bij een kreatinineklaring van < 30 ml/min verdient het de voorkeur om een ander middel te kiezen boven lithium.

Tijdens behandeling:

- lithiumspiegel (altijd dalspiegel 12 ± 1 uur na laatste inname):
 - bij instellen: na 3 dagen, vervolgens 5-7 dagen na elke dosisverandering;
 - onderhoudsbehandeling: herhalen tot dat twee achtereenvolgende metingen constante therapeutische bloedspiegels aantonen, vervolgens elke 3-6 maanden en na elke dosisverandering en na starten van interacterende medicatie.
- Leukocyten en differentiatie: 3 maanden na begin lithiumbehandeling, en vervolgens jaarlijks.
- Nierfunctie (kreatinine, ureum), elektrolyten (Na, K, Ca), schildklierfunctie (TSH, FT4): na 3 maanden, vervolgens 2 maal per jaar.
 - Indien de GFR niet standaard bij de kreatinine uitslag wordt vermeld,

dan deze ten minste eenmaal per jaar berekenen via de CG- of MDRD-formule (zie paragraaf 1.2.1).

- Gewichtscontrole en bloeddrukcontrole: minimaal jaarlijks.
- Buikomvang, nuchter glucose, lipidspectrum: jaarlijks bij risicofactoren.

2.5 Belangrijkste bijwerkingen

Vroeg optredende, veelal voorbijgaande bijwerkingen:

- diarree (6-30%);
- misselijkheid (5-10%).

Vroeg optredende, veelal aanhoudende bijwerkingen:

- gewichtstoename (11-65%);
- tremor (28-45%);
- cognitieve problemen (10-43%).

Laat optredende, veelal aanhoudende bijwerkingen:

- polyurie (15-40%); polydipsie (38-70%); nefrogene diabetes insipidus (12%);
- hypothyreoïdie (5-35%);
- hyperparathyreoïdie (12-25%);
- psoriasis, acne (7%);
- vieze smaak (25%);
- oedeem (10%).

2.6 Belangrijkste interacties

- Verminderde lithiumuitscheiding met toegenomen risico op intoxicatie door thiazidediuretica, RAS-remmers [angiotensine II (AT1) -antagonisten en angiotensine convertering enzym (ACE) -remmers], NSAID's, specifieke COX II-remmers.
 - Indien deze middelen niet te vermijden zijn, moet de lithiumdosis worden aangepast onder frequentere spiegelcontrole (bijvoorbeeld eenmaal per twee dagen tot een constante therapeutische spiegel is bereikt).
- Toegenomen lithiumuitscheiding door theofylline en acetazolamide.
- Toegenomen kans op neurotoxiciteit bij combinatie met haloperidol of carbamazepine.
- Toegenomen kans op serotoninesyndroom bij combinatie met SSRi's en MAO-remmers.

2.7 Hypothyreoïdie

- Lithium remt de opname van jodium in de schildklier en remt de afgifte van schildklierhormoon; dit wordt in de meeste gevallen gecompenseerd, blijkend uit een iets verhoogd schildklierstimulerend hormoon (TSH).

- Het risico van hypothyreoïdie is verhoogd bij vrouwen van middelbare leeftijd, pre-existente aanwezigheid van schildklier (TPO) -antistoffen en familiale hypothyreoïdie.
- Voorbijgaande hypothyreoïdie kan voorkomen in de eerste maanden na het instellen op lithium; het verdient aanbeveling om het laboratoriumonderzoek na enige tijd te herhalen alvorens een hypothyreoïdie te gaan behandelen, zeker als er geen klinische verschijnselen zijn (cave depressie).
- Hypothyreoïdie: verhoogd TSH (zie referentiewaarde laboratorium; meestal > 5 mU/l) en verlaagd FT4 (idem; meestal < 10 pmol/l), meestal met klinische verschijnselen; komt voor bij 10-15% van de met lithium behandelde patiënten.
- Subklinische hypothyreoïdie: verhoogd TSH en normaal FT4 (10-24 pmol/l); komt voor bij tot 25% van de met lithium behandelde patiënten.
- Andere oorzaken van verlaagde schildklierindices moeten worden nagegaan, eventueel in overleg met een internist of endocrinoloog.
- Thyroxinesuppletie (Kleiner e.a., 1999; Corssmit & Wiersinga, 2003; NHG-standaard (Wessels e.a., 2006)):
 - geïndiceerd: bij hypothyreoïdie en bij subklinische hypothyreoïdie met een TSH > 10 mU/l (met of zonder TPO-antistoffen);
 - overwegen: bij subklinische hypothyreoïdie met een TSH 5-10 mU/l en tevens TPO-antistoffen; en/of een verhoogd risico voor hart- en vaatziekten; en/of bij zwangerschap; en/of indien er cognitieve- of stemmingsverschijnselen zijn;
 - voorafgaand cardiale status nagaan;
 - suppletie beginnen met 25 microgram per dag in te nemen in de ochtend op een lege maag ten minste een halfuur voor het ontbijt; vervolgens met 25 microgram per 2 weken te verhogen tot 75 microgram per dag;
 - bij ouderen en patiënten met cardiale klachten beginnen met 12,5 microgram per dag; vervolgens in stappen van 12,5 microgram per 2 weken verhogen tot 50 microgram per dag;
 - 6 weken na de laatste dosisverandering opnieuw TSH en FT4 bepalen; eventueel de dosis aanpassen en daarbij streven naar een laag-normaal TSH en een hoog-normaal FT4;
 - suppletie moet ten minste worden voortgezet zolang lithium wordt gegeven, zeker bij patiënten met positieve TPO-antistoffen;
 - bij langdurig asymptomatische patiënten en afwezige TPO-antistoffen kan geleidelijke afbouw van thyroxine na 1-2 jaar worden overwogen.

2.8 Polyurie en polydipsie

- Lithium vermindert het urineconcentrerend vermogen van de nieren door remming van het effect van antidiuretisch hormoon (ADH), waardoor in de nefronen minder water wordt teruggesorbeerd. Hierdoor neemt de urineproductie toe (polyurie ≥ 3 liter/24u)), wat leidt tot dorst en veel drinken (polydipsie). Dit effect is deels reversibel na stoppen van lithium.
- In ernstige gevallen spreekt men van nefrogene diabetes insipidus (NDI: maximale urineosmolaliteit < 300 mosm/kg); dit verhoogt het risico op uitdroging en lithiumintoxicatie, vooral in situaties van inadequate compensatoire vochtintake.
 - Vooral ouderen hebben hierbij een verhoogd risico, mede omdat deze vaak ook minder goed drinken.
- Ernstige gevallen kunnen (paradoxaal) behandeld worden met diuretica, bij voorkeur thiazidediuretica of amiloride (verkrijgbaar als combinatiepreparaat (hydrochloorthiazide/amiloride (25/2,5mg of 50/5mg)).
 - Hierbij wordt aanbevolen om de lithiumdosis vooraf met een kwart tot een derde te verminderen na instellen op diuretica de lithiumbloedspiegel te controleren en op geleide hiervan de lithiumdosis bij te stellen.
 - Ook moet men alert zijn op het ontstaan van hyperkaliëmie.
 - NB bij staken of veranderen van de behandeling met een diureticum is ook extra controle van de lithiumbloedspiegel en eventueel aanpassen van de lithiumdosering aangewezen.

2.9 Verminderde nierfunctie

- Langdurig lithiumgebruik wordt geassocieerd met een verhoogde kans op achteruitgang van de nierfunctie, die bij een klein deel van de patiënten kan overgaan in een progressieve nierinsufficiëntie; de pathogenese hiervan is vooralsnog onbekend.
- Instellen op een zo laag mogelijke lithiumpiegel, eenmaal daags doseren van het lithium en het voorkómen van intoxicaties zijn waarschijnlijk belangrijke factoren om het risico op een nierbeschadiging te verminderen.
- Bij langdurig lithiumgebruik zijn een steeds lagere dosering die nodig is voor eenzelfde spiegel, en oplopende kreatinewaarden aanwijzingen voor een langzaam progressieve nierinsufficiëntie.
- Consultatie van een internist of nefroloog is geïndiceerd bij toenemende nierinsufficiëntie (kreatinineklaring van < 60 ml/min).
- Staken van lithiumprofylaxe moet overwogen worden bij kreatinewaarden >200 $\mu\text{mol/l}$ of een kreatinineklaring < 40 ml/min (een mogelijk *point of no return*).

2.10 Lithiumintoxicatie

Een lithiumintoxicatie is een ernstige en potentieel levensbedreigende toestand die onmiddellijk ingrijpen behoeft.

2.10.1 *Ontstaan*

- Acuut (bijvoorbeeld eenmalige inname van een hoge dosis bij lithiumnieuwe patiënt).
- Geleidelijk/chronisch: meest voorkomende vorm.
- Acute intoxicatie bij chronisch gebruik.

2.10.2 *Oorzaak*

- Acuut: auto-intoxicatie (tentamen suïcidii).
- Chronisch: te hoge dosering/of vergissing in dosering; een verstoorde water- en zoutbalans (bijvoorbeeld door overschakelen op een zoutarm dieet, door natriumverlies bij hevig transpireren (verblijf in de tropen!), bij hoge koorts, bij braken of diarree), bij te weinig eten en drinken, bij diureticagebruik, bij nierfunctiestoornissen.

2.10.3 *Intoxicatieverschijnselen*

Lithiumintoxicatieverschijnselen treden meestal op bij bloedspiegels boven 1,5-2,0 mmol/l, maar kunnen ook bij lagere en zelfs bij therapeutische spiegels voorkomen. Daarom moeten zowel de behandelaar als de patiënt en diens naastbetrokkenen goed op de hoogte zijn van (beginnende) intoxicatieverschijnselen.

- Vroege intoxicatieverschijnselen:
 - verminderde eetlust, misselijkheid, braken, diarree;
 - spierzwakte, grove tremor (handen!), spierschokjes, ataxie, dysartrie;
 - slaperigheid, sufheid en traagheid;
 - afname polsfrequentie, ecg-veranderingen (verkleining QRS-complex, afvlakking T-toppen).
- Late intoxicatieverschijnselen:
 - opwinding (cave verwarring met manie!);
 - hypertonie en fasciculaties van de spieren, hyperreflexie, nystagmus;
 - insulten;
 - bewustzijnsdaling tot (sub)coma;
 - oligurie tot anurie;
 - eeg-afwijkingen.

2.10.4 *Diagnostiek*

- Een acute intoxicatie bij chronisch gebruik en een chronische intoxicatie zijn potentieel ernstiger dan een eenmalige acute intoxicatie. Vanwege de reeds verzadigde intracellulaire depots en het langer bestaan van de

intoxicatie is de kans op ontstaan van mogelijk irreversibele cerebellaire toxiciteit verhoogd.

- Lithiumspiegel: houd rekening met moment van laatste inname. Kort na recente inname kan de spiegel nog verder stijgen. Te vroege bloedafname kan leiden tot vals-hoge spiegels en mogelijk onterecht starten van hemodialyse. Bij een spiegel langer dan 12 uur na inname kan ook bij ogenschijnlijk normaaltherapeutische spiegel toch sprake (zijn geweest) van een intoxicatie.
- Houd er bij een auto-intoxicatie ook rekening mee dat ook andere middelen kunnen zijn ingenomen.

2.10.5 *Behandeling*

- Onmiddellijk staken van lithium en interacterende medicatie.
- Bij vermoeden van een intoxicatie de patiënt insturen naar een algemeen ziekenhuis voor verdere diagnostiek en behandeling.
- Indien nog mogelijk (< 1 uur na inname) maagspoelen bij recente auto-intoxicatie (geen kool bij lithium mono-intoxicatie, wel bij vermoeden van een acute intoxicatie met meerdere middelen).
- Hierna somatisch onderzoek en controle van lithiumspiegel, water- en elektrolytenbalans.
- Bij lichte of beginnende intoxicatieverschijnselen door water- en zouttekort kunnen verschijnselen worden bestreden met stoppen van het lithium en het innemen van water en zout (bouillon drinken).
- Bij ernstige verschijnselen en/of bloedspiegel > 2,0 mmol/l kan ziekenhuisopname, infuusbehandeling en zelfs hemodialyse nodig zijn.
- Lithiumspiegels kunnen blijven stijgen door vrijkomen van intracellulair lithium en doorgaande opname vanuit de darm bij inname van grote hoeveelheden ineens (zeker bij een chronische intoxicatie), dus de behandeling niet te snel staken.
- Staken van hemodialyse indien 6-8 uur na de laatste hemodialyse de spiegel < 1,0 mmol/l bedraagt.
- Indien de lithiumspiegel weer stijgt door redistributie of doorgaande opname vanuit het GI-stelsel: opnieuw hemodialyse starten.

2.11 **Perioperatieve aanbevelingen**

Lithium is geen absolute contra-indicatie bij spoedeisende operaties. Om (vooral bij operaties met hemodynamische instabiliteit) een postoperatieve lithiumintoxicatie te vermijden, gelden (afgezien van kleine ingrepen onder lokaalanesthesie) de volgende aanbevelingen.

- Vanwege frequent voorkomende polydipsie bij lithium en voor het handhaven van een goede postoperatieve vochtbalans voorafgaande aan de operatie, de vochtintake meten.

- Vooraf de schildklierfunctie, en de natrium-, kalium- en kreatinineconcentratie controleren.
- De lithiuminname 72 uur voorafgaande aan electieve operaties staken en de volumestatus en elektrolytenhuishouding perioperatief bewaken.
- Zodra de water- en zouthuishouding stabiel is en de patiënt weer kan drinken, het lithium in de oorspronkelijke dosis hervatten, met een spiegelcontrole na 5-7 dagen. Daarbij is het dan van belang dat de patiënt ook voldoende water krijgt.

2.12 Gebruik tijdens zwangerschap en lactatie

Voor lithiumgebruik tijdens zwangerschap en lactatie, zie hoofdstuk 9.

3 Carbamazepine

3.1 Voorkeurspreparaat

Het voorkeurspreparaat voor carbamazepine is Tegretol CR Divitab® 200 mg of 400 mg (gereguleerde afgifte).

- NB de generieke carbamazepinetabletten hebben niet de voorkeur vanwege de snellere afgifte.

3.2 Doseringsschema

- Standaard: eenmaal daags in de avond.
- Voor spiegels: zie hoofdstuk 7, beslisboom F.
- Acute episode (NB bij kinderen en ouderen lager):
 - starten met 400-600 mg/dag;
 - na 5-7 dagen bloedspiegel bepalen;
 - doseer verder op geleide van de bloedspiegels;
 - geadviseerde bloedspiegel: 8-12 mg/l (hoogtherapeutisch).
- Onderhoudsbehandeling:
 - start met 200 mg/dag en bouw de dosis in enkele weken op tot een gemiddelde dagdosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht;
 - na 5-7 dagen bloedspiegel bepalen;
 - doseer verder op geleide van de bloedspiegels;
 - geadviseerde bloedspiegel: 6-8 mg/l (normaaltherapeutisch).

3.3 Controles

Vooraf: zie tabel 8.1 voor standaardbepalingen.

Tijdens behandeling:

- Carbamazepinespiegel (altijd dalspiegel 12 ± 1 uur na laatste inname):
 - bij instellen: na 5-7 dagen, vervolgens 5-7 dagen na elke dosisverandering;

- vervolgens 4-6 weken na begin behandeling vanwege mogelijke spiegel­daling door enzyminductie;
- de dosis is goed ingesteld als twee achtereenvolgende metingen con­stante therapeutische bloedspiegels aantonen;
- onderhoudsbehandeling: op indicatie (bij bijwerkingen, therapie­trouwproblemen, veranderingen van de dosis, enzovoort).
- Bloedbeeld (Hb, Ht, leucocyten, differentiatie, trombocyten); elektroly­ten (Na, K, Ca); leverfuncties (AF, ALAT, ASAT, gGT); nierfunctie (kreatinine, ureum): bij instellen maandelijks gedurende 3 maanden en vervolgens jaarlijks.
- Schildklierfunctie (TSH en FT4): jaarlijks.
- Gewicht: jaarlijks.
- Buikomvang, bloeddruk, nuchter: glucose, lipidspectrum: jaarlijks bij risicofactoren.

3.4 Belangrijkste bijwerkingen

- Vaak voorkomend, maar meestal mild en van voorbijgaande aard en/of dosisafhankelijk: misselijkheid, duizeligheid, sufheid; lichte leverfunctie­stoornissen door enzyminductie (vooral geïsoleerd verhoogd gGT).
- Minder vaak: allergische reactie, koorts, leukopenie, huidafwijkingen, haaruitval, hyponatriëmie.
- Intoxicatieverschijnselen: trillen, opwinding, krampen, bewustzijnsdaling of coma.

3.5 Belangrijkste interacties

- Vele interacties door inductie van leverenzymen CYP2C9 en CYP3A4 (zie Farmacotherapeutisch Kompas).
- Onder andere verminderde betrouwbaarheid van laag gedoseerde orale anticonceptie (dit altijd nagaan en bespreken!).
- Versnelt de afbraak van lamotrigine.
- Vermindert onder meer de werkzaamheid van haloperidol en valproïne­zuur.
- Kan de neurotoxiciteit van lithium verhogen.

3.6 Gebruik tijdens zwangerschap

Voor het gebruik van carbamazepine tijdens de zwangerschap, zie hoofd­stuk 9.

4 Valproïnezuur

4.1 Voorkeurspreparaat

- Natriumvalproaat of Valproïnezuur Chrono 300 mg of 500 mg.
- Depakine Chrono® 300 mg of 500 mg (met gereguleerde afgifte).
- Orfiril®-capsule 150 mg of 300 mg, sachets 500 mg (met gereguleerde afgifte).
 - NB de generieke valproïnezuurtabletten hebben vanwege de snellere afgifte niet de voorkeur.

4.2 Doseringsschema

- Standaard: eenmaal daags in de avond.
- Voor spiegels: zie hoofdstuk 7, beslisboom F.
- Acute episode: (NB bij kinderen en ouderen lager):
 - starten met oplaaddosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht. Alternatief: starten met 300 mg/dag, bouw de dosis geleidelijk op tot een gemiddelde dagdosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht;
 - na 5-7 dagen bloedspiegel bepalen;
 - doseer verder op geleide van de bloedspiegels;
 - geadviseerde bloedspiegel: 80-120 mg/l (hoogtherapeutisch).
- Onderhoudsbehandeling: (NB bij kinderen en ouderen lager):
 - starten met 300 mg/dag, bouw de dosis in 2-4 weken op tot een gemiddelde dagdosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht;
 - bepaal dan 5-7 dagen na de laatste dosisverhoging de bloedspiegel en pas zo nodig de dosis aan;
 - geadviseerde bloedspiegel: 60-80 mg/l (normaaltherapeutisch).

4.3 Controles

Vooraf: zie tabel 8.1 voor standaardbepalingen.

Tijdens behandeling:

- Valproïnezuurspiegel (altijd dalspiegel 12 ± 1 uur na laatste inname):
 - instellen: na 5-7 dagen, vervolgens 5-7 dagen na elke dosisverandering;
 - de dosis is goed ingesteld als twee achtereenvolgende metingen constante therapeutische bloedspiegels aantonen;
 - onderhoudsbehandeling: op indicatie (bij bijwerkingen, therapietrouwproblemen, veranderingen van de dosis, enzovoort).
- Bloedbeeld (Hb, Ht, leucocyten, differentiatie, trombocyten); elektrolyten (Na, K, Ca); leverfuncties (AF, ALAT, ASAT, gGT); nierfunctie (kreatinine, ureum); schildklierfunctie (TSH en FT4): na 3 maanden en vervolgens jaarlijks.
- Gewicht: na 3 maanden en vervolgens jaarlijks.
- Nuchter glucose, lipidspectrum, buikomvang, bloeddruk: jaarlijks bij risicofactoren.

4.4 Belangrijkste bijwerkingen

- Vaak voorkomend, maar meestal mild en van voorbijgaande aard en/of dosisafhankelijk: sufheid, buikkoliken; gewichtstoename.
- Minder vaak: trillen, loopstoornissen, verhoogde bloedingsneiging (trombopenie), koorts, keelpijn, ontstekingen (leukopenie), haaruitval.
- Intoxicatieverschijnselen: slaperigheid, overgaand in coma.
- Een mogelijk verhoogd risico op polycysteuze ovaria.

4.5 Belangrijkste interacties

- Remt de werking van leverenzymen, onder andere CYP2C9 (zie Farmacotherapieutisch Kompas).
- Versterkt de werking van onder andere antipsychotica, benzodiazepinen, MAO-remmers en antidepressiva.
- Vertraagt de afbraak van lamotrigine.

4.6 Gebruik tijdens zwangerschap

Voor het gebruik van valproïnezuur tijdens de zwangerschap, zie hoofdstuk 9.

5 Lamotrigine

5.1 Doseringsschema

- Acute en onderhoudsbehandeling: de dosis moet zeer geleidelijk worden opgebouwd om het risico van ernstige huidafwijkingen (stevens-johnsonsyndroom) te minimaliseren:
 - week 1 en 2: 25 mg/dag;
 - week 3 en 4: 50 mg/dag;
 - week 5 en 6: 100 mg/dag;
 - week 7 en 8: 200 mg/dag;
 - eventueel verder verhogen tot maximaal 400 mg/dag.
- Interacties:
 - in combinatie met valproïnezuur: dosis halveren, ook in het opbouwschema;
 - in combinatie met carbamazepine: dosis verdubbelen, ook in het opbouwschema;
 - in combinatie met lithium: dosis als bij monotherapie.

5.2 Controles

Vooraf: zie paragraaf tabel 8.1 voor standaardbepalingen.

Tijdens behandeling:

- bloedspiegelbepaling op indicatie (altijd dalspiegel 12 ± 1 uur na laatste inname):

- er zijn geen referentiewaarden bekend voor psychiatrische toepassing;
- eventueel referentiewaarden neurologie (2-15 mg/l) aanhouden om de relatie tussen orale dosis en bloedspiegel en therapietrouw in te schatten;
- bloedbeeld (Hb, Ht, leucocyten, differentiatie, trombocyten); elektrolyten (Na, K, Ca); leverfuncties (AF, ALAT, ASAT, gGT); nierfunctie (kreatinine, ureum); schildklierfunctie (TSH en FT4): jaarlijks;
- gewicht: jaarlijks;
- nuchter glucose, lipidenspectrum, buikomvang, bloeddruk: jaarlijks bij risicofactoren.

5.3 Belangrijkste bijwerkingen

- Vaak voorkomend: (benigne) huiduitslag, hoofdpijn, wazig zien, dubbel zien.
- Minder vaak: prikkelbaarheid, slaperigheid slapeloosheid, maagdarmlachten, tremor, duizeligheid, vermoeidheid.
- Zelden (schatting: 1 op 5000 behandelde epilepsiepatiënten): stevens-johnsonsyndroom; suspect hiervoor zijn huidrupties in het gelaat en aan de slijmvliezen; de kans hierop is waarschijnlijk iets hoger bij snelle dosisverhoging (zie paragraaf 5.5).
- intoxicatieverschijnselen zijn meestal mild (sufheid, overgeven): zelden: coma, ademhalingsdepressie.

5.4 Belangrijkste interacties

- Met valproïnezuur en carbamazepine:
 - Zie paragraaf 5.1.
- Met orale gecombineerde (oestrogeen-progestageen-) anticonceptiva:
 - Deze doen de lamotriginespiegel tot de helft dalen (in een pilvrije week stijgen de spiegels weer). Daarom alleen een continu oraal anticonceptivum (zonder pilvrije week) adviseren. Mogelijk heeft lamotrigine tevens een remmend effect op de werkzaamheid van orale anticonceptiva.

5.5 Richtlijn huidafwijkingen

Verdacht voor ernstige huidafwijkingen zijn snel ontstane confluërende erupties over een groot oppervlak, vooral in het gelaat, de nek en het bovenste deel van de romp, in de buurt van de slijmvliezen, vast aanvoelend, met bijkomend algemene malaise, koorts, lymfeklierzwellen en afwijkende laboratoriumuitslagen (bloedbeeld, levenfuncties, ureum, kreatinine); elk van deze kenmerken afzonderlijk is suspect.

- In deze gevallen lamotrigine onmiddellijk stoppen, evenals valproïnezuur en carbamazepine indien combinatietherapie.

- Bloedbeeld, lever- en nierfunctie vervolgen; eventueel de patiënt in het ziekenhuis opnemen.
- Indien een goedaardige huiduitslag wordt vermoed (dat wil zeggen geen van de in deze paragraaf genoemde kenmerken):
 - eventueel lamotriginedosis verlagen of niet verder verhogen;
 - de patiënt instrueren te waarschuwen bij verergering;
 - nadat de huiduitslag onder controle is, is een langzame hernieuwde toepassing te overwegen met nog geleidelijker dosisverhogingen.

5.6 Gebruik tijdens zwangerschap

Voor het gebruik van lamotrigine tijdens de zwangerschap, zie hoofdstuk 9.

6 Antipsychotica

Voor een volledig overzicht van preparaten, doseringen en doseringsschema's raadplege men het Farmacotherapeutisch Kompas. Clozapine kent aparte voorzorgsmaatregelen, vooral vanwege de kans op agranulocytose (zie richtlijn www.clozapinepluswerkgroep.nl).

6.1 Controles

Vooraf: zie tabel 8.1 voor standaardbepalingen; tevens overwegen prolactine te bepalen.

Tijdens behandeling:

- na een, twee, drie en zes maanden en vervolgens jaarlijks controle op bewegingsstoornissen;
- na drie maanden en vervolgens jaarlijks gewicht en buikomvang, bloeddruk, pols, nuchtere glucose en lipidenprofiel. Bij gewichtstoename frequenter;
- prolactine bij klachten van hyperprolactinemie (borstgroei, tepelvoed, menstruatiestoornissen, seksuele klachten, osteoporose) en/of gebruik van middelen met grote kans hierop;
- ecg op indicatie.

6.2 Belangrijkste bijwerkingen

- Extrapiramidale bijwerkingen op korte termijn: acute dystonie, parkinsonisme en acathisie.
- Extrapiramidale bijwerkingen op langere termijn: tardieve dyskinesie en tardieve dystonie.
- Extrapiramidale bijwerkingen lijken bij de klassieke antipsychotica meer voor te komen dan bij de atypische middelen.
- Metabole complicaties: overgewicht (intra-abdominale obesitas), hypertensie, verhoogde nuchtere lipiden en glucose (eventueel diabetes)

mellitus, diabetische ketoacidose). Deze lijken bij de meeste atypische antipsychotica (vooral olanzapine en clozapine) meer voor te komen dan bij de klassieke middelen.

- Cardiale bijwerkingen: verlenging QT-tijd op het ecg met een iets verhoogde kans op aritmieën in samenhang met andere cardiale risicofactoren.

6.3 Belangrijkste interacties

Zie voor de belangrijkste interacties het Farmacotherapeutisch Kompas. Vooral clozapine kent klinisch belangrijke interacties (zie richtlijn www.clozapinepluswerkgroep.nl).

6.4 Gebruik tijdens zwangerschap

Zie hoofdstuk 9 voor adviezen over het gebruik van antipsychotica tijdens de zwangerschap.

Literatuur

- Calabrese, J.R., Sullivan, J.R., Bowden, C.L., Suppes, T., Goldberg, J.F., Sachs, G.S., e.a. (2002). Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry*, 3, 1012-1019.
- Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas. www.fk.cvz.nl.
- Corssmit, E.P.M., & Wiersinga, W.M. (2003). Subklinische schildklierfunctiestoornissen. *Ned Tijdschr Geneesk*, 147, 1162-1167.
- Gerven, H.A. van, & Boer, W.H. (2006). Chronische nierfunctiestoornissen bij lithiumgebruik. *Ned Tijdschr Geneesk*, 150, 1715-1718.
- Gerven, H.A. van, & Boer, W.H. (2006). Polyurie en polydipsie door renale diabetes insipidus bij gebruik van lithium. *Ned Tijdschr Geneesk*, 150, 1707-1709.
- Huysse, F.J., Touw, D.J., Strack van Schijndel, R.J.M., Lange, J.J. de, & Slaets J.P.J. (2007). Maatregelen bij patiënten die psychofarmaca gebruiken en die een electieve operatie moeten ondergaan. *Ned Tijdschr Geneesk*, 151, 353-357.
- Kleiner, J., Altshuler, L., Hendrick, V., Hershman, J.M. (1999). Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry*, 60, 249-255.
- Ng, F., Berk, M., Sachs, G.S., Wilting, I., Ferrier, I.N., Cassidy, F., e.a. (2008). The International Society of Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for safety monitoring of bipolar disorder treatments. Manuscript submitted for publication.

- Verhage, J.C., Wetzels, J.F.M., Bakker, S.J.L., & Gansevoort, R.T. (2007). Schatting van de nierfunctie met behulp van formules. *Ned Tijdschr Geneesk*, *151*, 1002-1004.
- Wessels, P., Rijswijk, E. van, Boer, A.M., & Lieshout, J. van. (2006). NHG-standaard schildklierandoeningen. *Huisarts en wetenschap*, *49*, 361-373.

Hoofdstuk 9

Kinderwens, zwangerschap, bevalling en kraambedperiode

De zwangerschap en de postpartumperiode zijn voor vrouwen met een bipolaire stoornis een risicovolle periode. In tegendeel tot wat vaak gedacht wordt, beschermt een zwangerschap over het algemeen niet tegen een manische of depressieve episode. Vrouwen met een bipolaire stoornis die vanwege zwangerschap – al dan niet voorafgaand aan de conceptie – met de medicatie stoppen, hebben rond 50% kans om een recidief te krijgen, zowel in de periode voorafgaande aan de zwangerschap als tijdens de zwangerschap (Viguera e.a., 2000). Bij veel vrouwen met een bipolaire stoornis vormde achteraf een postpartumpsychose (of een postpartumdepressie) de eerste episode van hun bipolaire stoornis. Daarnaast hebben vrouwen die reeds een bipolaire stoornis hebben, na een zwangerschap een verhoogde kans om in de postpartumperiode een volgende episode door te maken, zeker als ze gestopt zijn met medicatie: met onderhoudsmedicatie rond 25%, zonder onderhoudsmedicatie rond 70% (Viguera e.a., 2000). Vooral als vrouwen eerder een psychose en/of opname hebben doorgeemaakt, is het risico hoog (Harlow e.a., 2007).

- Daarom wordt geadviseerd om iedere vrouw met een bipolaire stoornis als zij in de vruchtbare levensfase is, voorlichting en begeleiding aan te bieden bij kinderwens en anticonceptie, over wat te doen tijdens een eventuele zwangerschap en wat te doen na een eventuele bevalling (O).

1 Kinderwens

Uitgangspunt is dat de uiteindelijke beslissing over al of niet zwanger worden ligt bij de patiënte, waarbij zij haar partner kan betrekken. De behandelaar heeft als taak de vrouw en haar partner of betrokkenen informatie te verschaffen en begeleiding te bieden in dit beslissingsproces. Daarin kunnen achtereenvolgens globaal drie stappen met elk een eigen vraag onderscheiden worden:

- 1 Wel of niet zwanger worden?
- 2 Wel of niet stoppen met psychofarmaca?
- 3 Wat te doen bij een zwangerschap?

2 Wel of niet zwanger worden?

Bij deze vraag zijn twee aspecten van belang.

- Risico voor het kind: de bipolaire stoornis is deels erfelijk bepaald. De prevalentie van de bipolaire stoornis in de bevolking bedraagt ongeveer 2% en bij kinderen van een ouder met een bipolaire stoornis 10-20%, dus 5-10 keer verhoogd (Hillegers e.a., 2005).
- Risico voor de moeder: de zwangerschap en vooral de postpartumperiode zijn perioden met een verhoogde kans op terugval. Ter inschatting van de kans kunnen diverse risicofactoren gewogen worden (kader 9.1).

Kader 9.1 Risicofactoren voor terugval bij zwangerschap en na bevalling

- Aanwezigheid van klachten en (rest)symptomen van de bipolaire stoornis.
 - Indien geen klachten of symptomen: nog slechts kort (minder dan 1 jaar) in remissie.
 - Comorbiditeit (bijvoorbeeld angststoornis, middelenmisbruik of persoonlijkheidsstoornis).
 - Gestoord ziektebesef en ziekte-inzicht.
 - Gestoorde of wisselende werkrelatie met de psychiatrische hulpverlening (bijvoorbeeld conflicten en/of veel wisselende hulpverleners).
 - Tijdens eerdere zwangerschap(pen): psychiatrische problematiek.
 - Na eerdere zwangerschap(pen): problemen met de kinderen, bijvoorbeeld blijkend uit contacten met Jeugdzorg of uithuisplaatsing.
 - Bij eerdere psychiatrische problematiek: vooral ernstige problematiek, bijvoorbeeld blijkend uit een psychose of de noodzaak van een (gedwongen) opname.
 - Suïcidaal gedrag.
 - Beperkte kwaliteit en/of stabiliteit van het aanwezige steunsysteem.
-

3 Wel of niet stoppen met psychofarmaca?

Na de eventuele beslissing om wél te proberen zwanger te worden, volgt de vraag wat te doen met de medicatie die gebruikt wordt. Het is van belang om met de vrouw en haar partner en/of betrokkenen de voor- en nadelen van het wel of niet doorgebruiken van medicatie tijdens de zwangerschap te bespreken. Hierbij kan kader 9.2 een leidraad zijn.

Kader 9.2 Voor- en nadelen van het doorgebruiken van psychofarmaca tijdens zwangerschap en in de postpartumperiode

Voordelen voor moeder en kind:

- kleinere kans op een recidief tijdens de zwangerschap;
- kleinere kans op slechte zelfverzorging van de moeder en zorg voor het ongeboren kind;
- kleinere kans op een recidief post partum;
- betere mogelijkheid om een goede band met de pasgeborene op te bouwen (veilige hechting).

Nadelen voor de moeder:

- grotere kans op schuldgevoelens als zich problemen voordoen met het (ongeboren) kind;
- meer medische controles noodzakelijk, zoals prenataal onderzoek en spiegelcontroles;
- meer kans op problemen met de medicatie (bijwerkingen) ten gevolge van veranderingen in het lichaam door de zwangerschap.

Nadelen voor het kind:

- mogelijke teratogeniteit van sommige geneesmiddelen, vooral tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap;
 - gevaar van neonatale toxiciteit en onthoudingsverschijnselen na de bevalling;
 - borstvoeding wordt bij sommige psychofarmaca afgeraden;
 - onbekendheid wat betreft eventuele problemen op lange termijn.
-

Een belangrijke vraag hierbij is of er al dan niet sprake is van remissie en hoe lang de eventuele remissie al bestaat:

- als er nog klachten en/of symptomen zijn, is de kans op verergering daarvan bij stoppen van de medicatie hoog. Daarom wordt in deze situatie geadviseerd medicatie te blijven gebruiken, maar dan wel bij een eventuele zwangerschap die medicatie te gebruiken die het meest veilig wordt geacht als verandering (nog) mogelijk is;
- als er sprake is van remissie, kan men eventueel proberen de medicatie af te bouwen. Voorlichting over het verhoogde risico op een volgende episode na het staken van de medicatie is hierbij geboden.

3.1 Stoppen met medicatie voor en tijdens de zwangerschap

- Als een vrouw die nog niet zwanger is, met de medicatie wil stoppen, wordt geadviseerd dit voorafgaand aan de conceptie te doen. Daarbij wordt dan geadviseerd niet ineens met de medicatie te stoppen, maar over een langere periode (bijvoorbeeld drie maanden) uit te sluipen.
- Als de vrouw al wel zwanger is, is het van belang om met de vrouw en haar partner en/of betrokkenen alsnog – liefst zo snel mogelijk – te spreken over de risico's van het wel of niet doorgebruiken van de medicatie

(kader 9.3). Als besloten wordt om met de medicatie te stoppen, dan is ineens stoppen niet verstandig, of het nu buiten of tijdens de zwangerschap is. Het risico op een recidief is waarschijnlijk groter bij ineens staken, vooral bij lithium (Viguera e.a., 2000). Geadviseerd wordt wanneer er in een ziektevrije episode de wens bestaat om te stoppen met de medicatie, dit over weken tot bij voorkeur een maand te doen.

3.2 Doorgaan met medicatie tijdens de zwangerschap

Indien besloten wordt met medicatie door te gaan tijdens de zwangerschap, is het van belang die medicatie te adviseren of voor te schrijven die het meest veilig wordt geacht. Voor hulp bij de keuze van medicatie ten behoeve van een (onderhouds)behandeling bij zwangeren (en kraamvrouwen) met een bipolaire stoornis wordt verwezen naar www.rivm.nl/preventie/zwangerschap (alwaar verwezen wordt naar telefoonnummer (030) 274 20 17 voor adviezen), naar een uitgave van de stichting Health Base (Van Buren, 2007) en naar www.poppoli.nl. Adviezen in deze bronnen verschillen overigens wel op enkele punten, samenhangend met de wijze waarop de beschikbare gegevens zijn gewogen. In kader 9.3 worden de belangrijkste adviezen samengevat.

Kader 9.3 Belangrijkste adviezen voor medicatiegebruik tijdens en na zwangerschap

- Voor de onderhoudsbehandeling heeft lithium de voorkeur boven carbamazepine en valproïnezuur en mogelijk ook boven lamotrigine en atypische antipsychotica. Daarnaast is lithium waarschijnlijk ook effectief bij de postpartumpsychose (Stewart e.a., 1991) (O).

Lithium

- Bij lithium is er een geringe kans op een ernstige congenitale hartafwijking (ebsteinanomalie).
- Als lithium wordt doorgebruikt tijdens de zwangerschap, wordt geadviseerd om al tijdens de periode van het zwanger proberen te worden (en tijdens de zwangerschap) over te schakelen op een lithiumpreparaat met een gereguleerde afgifte: Priadel® of Camcolit®, 3-4 keer/dag gedoseerd en met een voorkeurs twaalfuurs-bloedspiegel van 0,5-0,7 mmol/l (www.kenniscentrumbipolairestoornissen.nl).
- Tijdens de zwangerschap dient de bloedspiegel elke 2-4 weken te worden gecontroleerd en vanaf de 32e week nog frequenter omdat tegen het einde van de zwangerschap de lithiumklaring vermindert en dus minder lithium nodig is voor eenzelfde bloedspiegel.
- Bij start van de weeën wordt geadviseerd de lithium te staken en direct na de partus de lithium weer te starten in dezelfde (of zelfs iets hogere) dosering als voor de zwangerschap (en met het oorspronke-

lijke lithiumpreparaat) en daarna verder te doseren op geleide van de bloedspiegel.

Carbamazepine en valproïnezuur

- Carbamazepine en in nog sterkere mate valproïnezuur hebben een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen (vooral spina bifida) en cognitieve problemen bij het kind (valproïnezuur).
- Bij carbamazepine wordt geadviseerd: Tegretol CR Divitab®, 3-4 keer/dag gedoseerd.
- Bij valproïnezuur wordt geadviseerd: Depakine Chrono® of Orfiril®, 3-4 keer/dag.

Lamotrigine

- Van lamotrigine is nog weinig bekend over de veiligheid bij zwangerschap. Mogelijk is het geassocieerd met schisis.

Atypische en klassieke antipsychotica

- Van olanzapine (en de andere atypische antipsychotica) is nog weinig bekend over de veiligheid bij zwangerschap.
- De beperkte gegevens lijken echter gunstig, wat inhoudt dat men niet zonder meer hoeft over te gaan op haloperidol (McKenna e.a., 2005).
- Wat betreft de klassieke antipsychotica wordt haloperidol het meest veilig geacht.

Antidepressiva

- Van de antidepressiva worden de SSRI's citalopram, fluoxetine en sertraline en de TCA's imipramine, nortriptyline en amitriptyline relatief veilig geacht (Verduijn & Bijl, 2007).
- De SSRI's zijn overigens vanaf de 20e week mogelijk geassocieerd met pulmonale hypertensie en paroxetine mogelijk met cardiale afwijkingen.

Benzodiazepinen

- De benzodiazepinen worden niet volledig veilig geacht, maar het meest veilig lijken lorazepam, oxazepam en temazepam (Moleman, 2005).
- In het begin van de zwangerschap is er een toegenomen kans op diverse vormen van congenitale afwijkingen.
- Aan het einde van de zwangerschap of bij het geven van borstvoeding kunnen benzodiazepinen het floppy-infant syndroom veroorzaken.

3.3 Beperkt gebruik van medicatie

Als besloten is om medicatie te gebruiken, kan nog overwogen worden het gebruik hiervan te beperken. Daarbij zijn er globaal drie opties.

- Gebruik gedurende de gehele zwangerschap en post partum. Hierbij wordt de ongeboren vrucht ook gedurende het eerste trimester blootgesteld aan medicatie.
- Gebruik vanaf drie maanden zwangerschap en post partum. Hierbij

Tabel 9.1 Middelen gebruikt in de onderhoudsbehandeling en nemen maatregelen bij zwangerschap, bevalling en borstvoeding

	<i>Lithium</i>	<i>Carbamazepine</i>	<i>Valproaat</i>	<i>Lamotrigine</i>	<i>Atypische antipsychotica</i>
Remmende invloed op orale anti-conceptie	Nee	Ja	Nee	Ja	Nee
Voorkeurspreparaat tijdens zwangerschap	Priadel* of Camcolit*	Tegretol CR*	Depakine Chrono* Orfiril*	-	-
Dosering	3-4dd	3-4 dd	3-4 dd		
Foliumzuur-additie	0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg
Teratogeniteit	Ebstein-anomalie	Spina bifida	Spina bifida	Schisis?	Onbekend
Prenataal onderzoek*	Geadviseerd	Geadviseerd	Geadviseerd	Geadviseerd	Geadviseerd
Gebruik staken vóór bevalling	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee
Verschijselen pasgeborene	Floppy-infant syndroom	Onttrekkings-verschijselen	Onttrekkings-verschijselen	Onttrekkings-verschijselen	Bewegingsstoornissen?
Borstvoeding geven	Nee?	Ja	Ja	Nee?	Nee?
Vitamine K-suppletie	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee
Schildklierfunctie controleren**	Tijdens zwangerschap en post partum	Post partum	Post partum	Post partum	Post partum

* Voor iedere vrouw die zwanger wil worden, wordt foliumzuur geadviseerd: 0,4-0,5 mg/dag vanaf 4 weken vóór de conceptie tot en met ten minste 8 weken na de conceptie vermindert de kans op een kind met een spina bifida (Lumley e.a., 2002). Foliumzuur beschermt waarschijnlijk ook tegen andere aangeboren aandoeningen, zoals aangeboren hartaandoeningen, ontbreken van (delen van) ledematen, urine-wegaandoeningen en schisis (De Walle e.a., 2003).

** In verband met verhoogde kans op post-partumthyreoïditis zijn controles van schildklierfunctie nodig post partum, los van gebruikte medicatie; ook vóór de zwangerschap dient een uitgangswaarde te worden bepaald

wordt het gebruik in het eerste trimester vermeden. Het eerste trimester is de periode waarin alle organen bij de vrucht worden aangelegd, en waarbij de kans op teratogeniteit het grootst is. Noodzakelijk hierbij is de medicatie al voor de conceptie te staken.

- Geen gebruik tijdens de zwangerschap, maar alleen vanaf de bevalling. Hierbij wordt medicatie voor de zwangerschap gestaakt en wordt de medicatie meteen na de bevalling herstart om een recidief episode in het kraambed te voorkomen. Dit omdat de postpartumperiode de meest kwetsbare periode is voor een recidief.

3.4 Preventieve maatregelen

Als besloten is om medicatie te gebruiken, dienen diverse maatregelen genomen te worden. Hiervoor zij verwezen naar www.kenniscentrumbiopolarestoornissen.nl, Yonkers e.a. (2004) en Knoppert-van der Klein e.a. (2008). In tabel 9.1 zijn de belangrijkste adviezen samengevat.

4 Wat te doen bij een zwangerschap?

Zodra een zwangerschap is geconstateerd (en eventueel, of zo mogelijk, al daarvoor) wordt geadviseerd om een behandelplan en noodplan op te stellen, samen met de vrouw en haar partner en/of betrokkenen, voor de periode van zwangerschap en de periode na de bevalling. Hierbij is het wenselijk dat ook de verloskundige en/of gynaecoloog en huisarts een kopie krijgen van het noodplan (zie verder hoofdstuk 5).

4.1 Verwijzing en overleg

Zodra een zwangerschap is geconstateerd (en eventueel, of zo mogelijk, al daarvoor), is verwijzing naar een gynaecoloog aangewezen voor adviezen over eventuele prenatale diagnostiek, over zwangerschapsbegeleiding in de eerste lijn (verloskundige) of tweede lijn (gynaecoloog) en over eventuele klinische bevalling en klinisch kraambed.

Indien besloten is om tijdens zwangerschap en/of na bevalling psychofarmaca te gebruiken, is het van belang in overleg met de gynaecoloog en kinderarts afspraken te maken over het gebruik van medicatie rond en na de bevalling (wanneer starten, wanneer onderbreken, welke doseringen, welke controles bij het kind) (zie ook tabel 9.1).

4.2 Recidief tijdens de zwangerschap

Als tijdens de zwangerschap geen medicatie wordt gebruikt en toch een recidief optreedt dan kan overwogen worden deze niet-medicamenteus te behandelen middels steunende gesprekken, psychotherapie.

- Als medicatie toch aangewezen is, wordt aanbevolen zo mogelijk die medicatie te geven die in het verleden effectief was, mits die natuurlijk als (relatief) veilig kan worden beschouwd. Voorkeursmiddelen zijn daarbij lithium, haloperidol, een SSRI of een TCA, vooral in de eerste drie maanden (zie kader 9.3).
- Bij ernstige stemmingsepisoden kan ook ECT worden overwogen, hoewel dit op basis van case-reports niet als geheel veilig kan worden beschouwd (DeBattista e.a., 2003; Pinette e.a., 2007). Er moeten dan ook speciale voorzorgsmaatregelen genomen worden in samenwerking met anesthesist en gynaecoloog, waaronder het monitoren van de foetale hartslag (APA, 2001). Afspraken hierover kunnen worden opgenomen in het behandelplan en/of noodplan.

4.3 Borstvoeding

Betreffende de veiligheid van borstvoeding bij medicatiegebruik wordt aangeraden een kinderarts te consulteren voor de afweging van voor- en nadelen. Voor informatie over de diverse geneesmiddelen wordt verwezen naar www.rivm.nl/preventie/zwangerschap (alwaar verwezen wordt naar telefoonnummer (030) 274 20 17 waar adviezen kunnen worden verkregen), naar een uitgave van de stichting Health Base (Van Buren, 2007) en naar www.poppoli.nl. Wanneer tot voortzetting van de medicatie bij borstvoeding wordt besloten, dan moeten afspraken gemaakt worden over hoe het kind te controleren bij borstvoeding. Hierbij dient ook mogelijke verstoring van het dag-en-nachtritme door het geven van borstvoeding te worden meegewogen. Het gebruik van bromocriptine als remmer van borstvoeding wordt ontraden vanwege het risico op de inductie van manie en psychose.

5 Aandacht voor de partner

Voor de partner van de vrouw met een bipolaire stoornis én zeker ook voor de vader als die zelf een bipolaire stoornis heeft, kan de periode van kinderwens, zwangerschap, bevalling en de postpartumperiode een stressvolle periode zijn met verstoringen van het dag-en-nachtritme. Ook de partner en/of vader met een bipolaire stoornis verdient dus preventieve aandacht.

- Hierbij dienen stresspreventie, voorkomen van slaaptkort, bewustwording van rol- en structuurveranderingen in het gezin en het ontstaan van manische maar eventueel ook depressieve gevoelens als gevolg van het vaderschap herkend en besproken te worden. Ook kan het nodig zijn nadere afspraken te maken die kunnen worden opgenomen in het behandelplan of noodplan.

Literatuur

- APA. Committee on Electroconvulsive Therapy. (2001). *The practice of electroconvulsive therapy, recommendations for treatment, training, and privileging: A task force report of the American Psychiatric Association* (2nd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- DeBattista, C., Cochran, M., Barry, J.J., & Brock-Utne, J.G. (2003). Fetal heart rate decelerations during ECT-induced seizures: is it important? *Acta Anaesthesiol Scand*, 47, 101-103.
- Buren, H.C.S. van (Ed.). (2007). *Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding 2007* (4e dr.). Houten: Stichting Health Base.
- Harlow, B.L., Vitonis, A.F., Sparen, P., Cnattingius, S., Joffe, H., & Hultman, C.M. (2007). Incidence of hospitalization for postpartum psychotic and bipolar episodes in women with and without prior prepregnancy or prenatal psychiatric hospitalizations. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 42-48.
- Hillegers, M.H., Reichart, C.G., Wals, M., Verhulst, F.C., Ormel, J., & Nolen, W.A. (2005). Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*, 7, 344-350.
- Knoppert-van der Klein, E.A.M., Stevens, A.W.M., & Kölling, P. (2007). Vrouwen met een bipolaire stoornis. In R.W. Kupka, E.A.M. Knoppert-van der Klein, & W.A. Nolen (Red.), *Handboek bipolaire stoornissen* (pp. 399-419). Utrecht: De Tijdstroom.
- Lumley, J., Watson, L., Watson, M., & Bower, C. (2002). Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2002(4)*. Article CD001056. The Cochrane Library Database.
- McKenna, K., Koren, G., Tetelbaum, M., Wilton, L., Shakir, S., Diav-Citrin, O., e.a. (2005). Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: A prospective comparative study. *J Clin Psychiatry*, 66, 444-449.
- Moleman, P. (2005). *Praktische psychofarmacologie*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Pinette, M.G., Santarpio, C., Wax, J.R., & Blackstone, J. (2007). Electroconvulsive therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 110(2 Pt 2), 465-466.
- Stewart, D.E., Klompenhouwer, J.L., Kendell, R.E., & Hulst, A.M. van. (1991). Prophylactic lithium in puerperal psychosis. The experience of three centres. *Br J Psychiatry*, 158, 393-397.
- Verduijn, M.M., & Bijl, D. (2007). Antidepressiva tijdens zwangerschap en borstvoeding. *Geneesmiddelenbulletin*, 41, 59-67.
- Viguera, A.C., Nonacs, R., Cohen, L.S., Tondo, L., Murray, A., & Baldessarini, R.J. (2000). Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry*, 157, 179-184.

- Walle, H. de, Reefhuis, J., & Cornel, M.C. (2003). Folic acid prevents more than neural tube defects: a registry-based study in the northern Netherlands. *Eur J Epidemiol*, 18, 279-280.
- Yonkers, K.A., Wisner, K.L., Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, e.a. (2004). Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry*, 161, 608-620.

Bijlage

Mogelijk strijdige belangen van de commissieleden

Prof.dr. W.A. Nolen heeft subsidies voor onderzoek ontvangen van NWO, ZonMw, Stanley Medical Research Institute, AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmith-Kline en Wyeth. Tevens heeft hij honoraria als spreker/voorzitter ontvangen van AstraZeneca, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Pfizer, Servier en Wyeth en als lid van adviesraden van AstraZeneca, Cyberonics, Eli Lilly, GlaxoSmith-Kline, Johnson & Johnson, Pfizer en Servier.

Dr. R.W. Kupka heeft als spreker/voorzitter en als lid van adviesraden honoraria ontvangen van EliLilly, AstraZeneca en Janssen-Cilag.

Dr. P.F.J. Schulte heeft honoraria als spreker ontvangen van AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck en Wyeth.

Dr. E.A.M. Knoppert-van der Klein heeft honoraria als spreker ontvangen van AstraZeneca en Eli Lilly en als lid van adviesraden van AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly en Janssen-Cilag.

Dr. P.J.J. Goossens heeft honoraria als spreker ontvangen van Schering Plough/ Organon Nederland.

De overige commissieleden (dr. A. Honig, dr. C.G. Reichart, P. Daemen en dr. D.P. Ravelli) hebben geen mogelijk strijdige belangen.

