

Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen

Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen

Derde, herziene versie, 2015

*Ralph Kupka (voorzitter), Peter Goossens (vice-voorzitter),
Mischa van Bendegem, Paul Daemen, Thea Daggenvoorde, Martine
Daniels, Annemieke Dols, Manon Hillegers, Anneke Hoogelander,
Elisabeth ter Kulve, Tim Peetoom, Raphael Schulte en Anja Stevens
(richtlijnwerkgroep), Daniëlle van Duin (projectleider)*

Deze multidisciplinaire richtlijn is geautoriseerd door:
Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)
Vereniging voor Manisch-Depressieven en Betrokkenen (VMDB)
Landelijk Platform GGZ (LPGGZ)
Trimbos-instituut

Derde, herziene druk, 2015

© 2015 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 Reprerecht, Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp. 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 beredeneerd, afgeweken worden. Ze zijn bedoeld om rationeel klinisch handelen te ondersteunen.

Deze richtlijn is ook beschikbaar via www.ggzrichtlijnen.nl en via de website van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie: www.nvvp.net.

ISBN 978 90 5898 275 9
NUR 875

Inhoud

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding – 11

- 1 Kenmerken en classificatiecriteria van bipolaire stoornissen — 11
- 2 Epidemiologie — 12
- 3 Differentiële diagnostiek — 13
- 4 Comorbiditeit — 13
- 5 Beloop — 16
- 6 Diagnostiek — 17
- 7 Behandeling — 17
- 8 Deze richtlijn — 18
- 9 Van richtlijn naar behandeling — 19

Hoofdstuk 2 Methodologische inleiding – 21

- 1 Inleiding — 21
- 2 Doelstelling — 21
- 3 Afbakening — 22
- 4 Richtlijngebruikers — 22
- 5 Uitgangsvragen — 23
- 6 Status van de richtlijn — 27
- 7 Werkgroep en werkwijze — 28
- 8 Methode wetenschappelijke onderbouwing — 30
- 9 Methode health economics — 38
- 10 Implementatie — 41
- 11 Herziening — 41

Hoofdstuk 3 Organisatie van zorg – 43

- 1 Inleiding — 43
- 2 Organisatievormen — 47
- 3 Basiszorg versus gespecialiseerde zorg — 57
- 4 Continuïteit van zorg — 60
- 5 Naastbetrokkenen, triade en ervaringsdeskundigheid — 63
- 6 Kwaliteitstoetsing — 69

Hoofdstuk 4 Screening en diagnostiek bij volwassenen – 71

- 1 Inleiding — 71
- 2 Screening bij volwassenen — 72
- 3 Diagnostiek bij volwassenen — 74

Hoofdstuk 5 Zelfmanagement bevorderen – 85

- 1 Inleiding — 85
- 2 Zelfmanagementtaxatie — 87
- 3 Zelfmanagementondersteunende interventies — 89

Hoofdstuk 6 Psychosociale en psychologische interventies – 101

- 1 Inleiding — 101
- 2 De interventies — 102
- 3 Gemeenschappelijke kenmerken van de interventies — 108
- 4 Wetenschappelijke onderbouwing — 109
- 5 Samenvatting klinisch bewijs — 109
- 6 Kosteneffectiviteit — 110
- 7 Overige overwegingen — 110
- 8 Aanbevelingen — 116

Hoofdstuk 7 Farmacotherapie acute episoden – 121

- 1 Inleiding — 121
- 2 Manie — 124
- 3 Bipolaire depressie — 132
- 4 Rapid cycling — 139

Hoofdstuk 8 Farmacotherapie onderhoudsbehandeling – 145

- 1 Inleiding — 145
- 2 Wetenschappelijke onderbouwing — 148
- 3 Overige overwegingen — 151
- 4 Aanbevelingen — 152

Hoofdstuk 9 Overige biologische behandelingen – 157

- 1 Elektroconvulsieve therapie — 157
- 2 Lichttherapie bij de bipolaire stoornis — 164

Hoofdstuk 10 Somatische aspecten – 167

- 1 Inleiding — 167
- 2 Specifiek somatisch onderzoek — 174
- 3 Lithium — 177
- 4 Carbamazepine — 189
- 5 Valproïnezuur — 191
- 6 Lamotrigine — 193
- 7 Antipsychotica — 195
- 8 Antidepressiva — 197
- 9 Behandelen van bijwerkingen van lithium en anticonvulsiva — 200

Hoofdstuk 11 Kinderwens, zwangerschap en postpartumperiode – 205

- 1 Inleiding — 205
- 2 Kinderwens — 206
- 3 Zwangerschap — 208
- 4 Postpartumperiode — 215

Hoofdstuk 12 Diagnostiek en behandeling bij kinderen en adolescenten – 217

- 1 Inleiding — 217
- 2 Differentiële diagnostiek bij adolescenten — 219
- 3 Behandeling bij adolescenten — 220
- 4 Farmacotherapie van manie bij adolescenten — 221
- 5 Farmacotherapie van de bipolaire depressie bij adolescenten — 225
- 6 Farmacotherapie in de onderhoudsbehandeling bij adolescenten — 227
- 7 Psychosociale en psychologische interventies bij adolescenten — 229
- 8 Transitie naar volwassenenbehandelsetting — 231

Hoofdstuk 13 Diagnostiek en behandeling bij ouderen – 235

- 1 Inleiding — 235
- 2 Screening en diagnostiek — 236
- 3 Organisatie van zorg voor ouderen met een bipolaire stoornis — 237
- 4 Psychologische interventies — 237
- 5 Farmacotherapie — 238
- 6 Somatische aspecten — 242
- 7 Cognitief functioneren — 242

Literatuur – 245

- Hoofdstuk 1 Algemene inleiding — 245
- Hoofdstuk 2 Methodologische inleiding — 247
- Hoofdstuk 3 Organisatie van zorg — 247
- Hoofdstuk 4 Screening en diagnostiek — 250
- Hoofdstuk 5 Zelfmanagement bevorderen — 254
- Hoofdstuk 6 Psychosociale en psychologische interventies — 257
- Hoofdstuk 7 Farmacotherapie acute episoden — 268
- Hoofdstuk 8 Farmacotherapie onderhoud — 286
- Hoofdstuk 9 Overige biologische interventies — 300
- Hoofdstuk 10 Somatische aspecten — 303
- Hoofdstuk 11 Kinderwens en zwangerschap — 312
- Hoofdstuk 12 Diagnostiek en behandeling bij kinderen en adolescenten — 316
- Hoofdstuk 13 Diagnostiek en behandeling bij ouderen

Appendices en overige bijlagen

De appendices bij de hoofdstukken en de overige bijlagen vindt u op www.ggzrichtlijnen.nl en www.nvvp.net.

Appendices

De appendices bevatten de wetenschappelijke onderbouwing per hoofdstuk.

Appendix Hoofdstuk 4, Screening en diagnostiek bij volwassenen

Appendix Hoofdstuk 5, Zelfmanagement bevorderen

Appendix Hoofdstuk 6, Psychosociale en psychologische interventies

Appendix Hoofdstuk 7a, Farmacotherapie bij manie

Appendix Hoofdstuk 7b, Farmacotherapie bij bipolaire depressie

Appendix Hoofdstuk 7c, Kosteneffectiviteit van interventies voor manie en bipolaire depressie

Appendix Hoofdstuk 8, Farmacotherapie onderhoudsbehandeling

Appendix Hoofdstuk 9, Elektroconvulsieve therapie

Appendix Hoofdstuk 10, Somatische aspecten

Appendix Hoofdstuk 11, Kinderwens, zwangerschap en postpartumperiode

Appendix Hoofdstuk 12, Diagnostiek en behandeling bij kinderen en adolescenten

Appendix Hoofdstuk 13, Diagnostiek en behandeling bij ouderen

Bijlagen

De bijlagen bevatten de verantwoording en protocollen van samenwerkingspartij NICE, kenmerken van de geïncludeerde onderzoeken, en aanvullende informatie.

Bijlage 1 Afbakening voor de richtlijn (*scope for the development of the clinical guideline*, NICE)

Bijlage 2 Reviewprotocollen per uitgangsvraag (*review protocols and questions*, NICE)

Bijlage 3 Zoekstrategieën klinisch onderzoek (*search strategies for the identification of clinical studies*, NICE)

Bijlage 4 Zoektermen voor de economische searches (*search strategies for the identification of health economics evidence*, NICE)

Bijlage 5 Mogelijke belangenverstrengeling leden richtlijnwerkgroep Bipolaire stoornissen

Bijlage 6 Lijst van speciaal adviseurs (*special advisors to the Guideline Development Group*, NICE)

-
- Bijlage 7 Partijen die data hebben geleverd (*stakeholders who responded to early requests for evidence*, NICE)
- Bijlage 8 Partijen en experts die commentaar hebben geleverd (*stakeholders and experts who submitted comments in response to the consultation draft of the guideline*, NICE)
- Bijlage 9 Partijen die nog ongepubliceerde data hebben geleverd (*researchers contacted to request information about unpublished or soon-to-be published studies*, NICE)
- Bijlage 10 Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek (*research recommendations*, NICE)
- Bijlage 11 Screening en diagnostiek: kenmerken van de geïncludeerde onderzoeken
- Bijlage 12 Farmacotherapie bij manie: kenmerken van de geïncludeerde onderzoeken
- Bijlage 13 Interventies voor manie: forest plots
- Bijlage 14 Interventies voor manie: GRADE-profielen
- Bijlage 15 Interventies voor acute depressie: netwerkmeta-analyseplots
- Bijlage 16 Farmacotherapie bij acute depressie: kenmerken van de geïncludeerde onderzoeken
- Bijlage 17 Interventies voor acute depressie: *risk of bias*-tabel
- Bijlage 18 Interventies voor acute depressie: GRADE-profielen
- Bijlage 19 Farmacotherapie onderhoudsbehandeling: kenmerken van de geïncludeerde onderzoeken
- Bijlage 20 Medicamenteuze behandeling onderhoud: *risk of bias*-tabel
- Bijlage 21 Medicamenteuze behandeling onderhoud: forest plots
- Bijlage 22 Medicamenteuze behandeling onderhoud: GRADE-profielen
- Bijlage 23 Psychosociale en psychologische interventies: kenmerken van de geïncludeerde onderzoeken
- Bijlage 24 Psychologische en psychosociale interventies: *risk of bias*-tabel
- Bijlage 25 Psychologische en psychosociale interventies: forest plots
- Bijlage 26 Psychologische en psychosociale interventies: GRADE-profielen
- Bijlage 27 Interventies voor kinderen en adolescenten: kenmerken van de geïncludeerde onderzoeken
- Bijlage 28 Interventies voor kinderen en adolescenten: *risk of bias*-tabel
- Bijlage 29 Interventies voor kinderen en adolescenten: forest plots
- Bijlage 30 Interventies voor kinderen en adolescenten: GRADE-profielen

-
- Bijlage 31 Health economics: methodologische checklists voor economische evaluaties (*methodology checklists for economic evaluations*, NICE)
- Bijlage 32 Health economics: evidencetabellen (*evidence tables*, NICE)
- Bijlage 33 Health economics: economische-evidenceprofielen (*economic evidence profiles*, NICE)
- Bijlage 34 Geëxcludeerde onderzoeken
- Bijlage 35 Tabel dataextractie
- Bijlage 36 Medicamenteuze behandeling voor manie: sensitiviteitsanalyse

Hoofdstuk 1

Algemene inleiding

1 Kenmerken en classificatiecriteria van bipolaire stoornissen

Bipolaire stoornissen zijn recidiverende stemmingsstoornissen die zich veelal in de vroege volwassenheid aandienen en waarbij depressieve, manische, hypomanische en gemengde episoden optreden, afgewisseld met symptoomvrije perioden (Goodwin & Jamison, 2007; Kupka e.a., 2008). Als synoniem wordt soms de oudere term ‘manisch-depressieve stoornis’ gebruikt, hoewel deze term oorspronkelijk zowel de recidiverende depressies als de manisch-depressieve stoornis in engere zin omvatte (Kraepelin, 1899). Het onderscheid unipolair (depressief) versus bipolair (afwisselend manisch en depressief) stamt uit de jaren zestig van de vorige eeuw en heeft nadien ingang gevonden vanaf de classificatiesystemen DSM-III (in 1980) en ICD-10 (in 1992).

Deze richtlijn gaat uit van de bipolaire stoornissen zoals gedefinieerd in de DSM-classificatie, aangezien dit het beste aansluit bij de gangbare Nederlandse praktijk (zie ook paragraaf 9, Van richtlijn naar behandeling). Thans maakt de DSM-5 (APA, 2013; 2014) binnen de bipolaire stoornissen een onderscheid tussen de bipolaire-I-stoornis (manie, meestal in combinatie met depressie), de bipolaire II-stoornis (depressie in combinatie met hypomanie, maar nooit met een manie), de cyclothyme stoornis (wisselende milde depressieve en hypomanische symptomen, zonder ooit volledige stemmingsepisoden), stemmingsepisoden door lichamelijke ziekte of het gebruik van (genees)middelen, en twee restgroepen die aangeduid worden als ‘andere gespecificeerde bipolaire stoornis’ en ‘ongespecificeerde bipolaire stoornis’.

De afgrenzing van al deze categorieën is niet scherp. Soms worden de grenzen van de bipolaire stoornis nog wat ruimer getrokken; men spreekt ook wel van ‘bipolaire-spectrumstoornissen’ (Akiskal, 2005; Goodwin & Jamison, 2007). Ook de afgrenzing van enerzijds de bipolaire stoornissen en anderzijds de recidiverende unipolaire depressies en de schizofrene en schizoaffectieve psychosen is zowel klinisch als etiopathogenetisch verre van eenduidig. Schizoaffectieve stoornissen, ook die van het bipolaire type, vallen buiten de reikwijdte van deze richtlijn.

De ernst en duur van de stemmingsepisoden, de frequentie waarin zij optreden, het patroon waarin dit gebeurt en de mate waarin tijdens het

interval herstel optreedt, vertonen grote individuele verschillen. Bij een depressie is er sprake van remming met een gedaalde stemming, een negatieve kijk op zichzelf en een verminderde activiteit en vitaliteit. Bij een manie ziet men juist ontremming met een verhoogde, expansieve stemming, zelfoverschatting en een toegenomen activiteit en vitaliteit. Zowel een manie als een depressie kan gepaard gaan met psychotische verschijnselen. Een lichte vorm van manie wordt hypomanie genoemd: een toestand die geen grote beperkingen in het relationele, sociale of beroepsmatige functioneren met zich meebrengt, en waarbij geen psychotische symptomen voorkomen. Manische en depressieve symptomen kunnen ook gelijktijdig voorkomen (episoden met gemengde kenmerken). De 'gemengde episode' uit DSM-IV-TR heeft plaatsgemaakt voor de manische, hypomanische en depressieve episode 'met gemengde kenmerken' (DSM-5) waarmee verschillende soorten mengbeelden van manische en depressieve symptomen worden aangeduid. De DSM-5-criteria voor de verschillende stemmingsepisoden staan vermeld in tabel 1.1.

Veel van de in deze richtlijn besproken onderzoeken hebben gebruikgemaakt van de classificatie volgens de vorige versies van de DSM: de DSM-III (1980), de DSM-III-R (1987), de DSM-IV (1994) of de DSM-IV-TR (2000). Omdat de DSM-5 op het gebied van de bipolaire stoornissen voor volwassenen nauwelijks verschilt van deze voorafgaande versies, zijn de bevindingen in hoge mate overdraagbaar naar de nieuwe classificatie.

2 Epidemiologie

In het meest recente epidemiologische onderzoek in Nederland, NEMESIS-2 (De Graaf e.a., 2010), bedraagt de lifetimeprevalentie van de in de DSM-IV-TR (APA, 2000) omschreven bipolaire I- en bipolaire II-stoornis in de bevolking (18 tot 64 jaar) bij mannen 1,2% en bij vrouwen 1,4%.

De 12-maandsprevalentie bedroeg respectievelijk 0,7% en 1,0%. In een recent Amerikaans onderzoek, de National Comorbidity Survey Replication (NCS-R: Merikangas e.a., 2007) was de lifetimeprevalentie van de bipolaire I-stoornis onder 9.282 personen van 18 jaar en ouder 1,0% (mannen 0,8%; vrouwen 1,1%) en van de bipolaire II-stoornis 1,1% (mannen 0,9%; vrouwen 1,3%).

Bipolaire-stemmingsstoornissen kunnen zich op elke leeftijd manifesteren, maar beginnen het vaakst in de adolescentie en de jonge volwassenheid, dus tussen het 15e en 25e levensjaar. Het voorkomen van bipolaire stoornissen vóór de puberteit is een onderwerp van veel controverse. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen *very early onset* (voor het 12e jaar), *early onset* (tussen het 12e en 50e jaar) en *late onset* (na het 50e jaar) van bipolaire stoornissen (Kupka & Hillegers, 2012), waarbij vaak de grens met

laat begin doorgaans enigszins arbitrair bij de leeftijd van 50 jaar wordt getrokken (Depp & Jeste, 2004).

3 Differentiële diagnostiek

De belangrijkste differentiaaldiagnose voor bipolaire stoornissen is de recidiverende unipolaire depressie. Indien een patiënt komt met klachten van een depressie, moet altijd ook aan een bipolaire stoornis worden gedacht. Dit geldt niet alleen bij een eerste depressie, maar ook in een latere fase van de recidiverende depressieve stoornis. Niet altijd herinnert de patiënt zich eerder doorgemaakte manische of hypomanische episoden, laat staan dat een patiënt deze spontaan meldt.

Een ander veelvoorkomend diagnostisch dilemma is de vraag of er sprake is van een bipolaire stoornis of van een borderline-persoonlijkheidsstoornis. Manische symptomen differentiëren beter dan depressieve symptomen (Gunderson e.a., 2006). Bij een patiënt met een borderline-persoonlijkheidsstoornis zijn de stemmingswisselingen overwegend negatief gekleurd (depressie, dysforie, prikkelbaarheid, boosheid en angst), treden deze veelal op in reactie op omgevingsfactoren (vooral interpersoonlijke stress) en duren ze meestal slechts enkele uren.

De schizoaffectieve stoornis kan worden beschouwd als een overgangscategorie van de bipolaire stoornis met stemmingsincongruente psychotische kenmerken naar de groep van schizofrene psychosen, of als een mengvorm van deze stoornissen. De psychotische kenmerken, zoals stemmingsincongruente wanen en hallucinaties, verdwijnen dan niet als de stemming genormaliseerd is. Ook kunnen er 'negatieve symptomen' blijven bestaan, die onderscheiden moeten worden van depressieve restverschijnselen. Dergelijke beelden duiden op een aanzienlijke overlap tussen bipolaire-stemmingsstoornissen en schizofrene psychosen (Craddock & Owen, 2005).

4 Comorbiditeit

De bipolaire stoornis heeft een zeer hoge comorbiditeit. Uit het Amerikaanse onderzoek National Comorbidity Survey (NCS-R: Merikangas e.a., 2007) in de algemene populatie bleek dat 92% van de patiënten met een bipolaire stoornis type I, II of 'niet anderszins omschreven' (NAO) minstens 1 andere psychiatrische stoornis had gedurende hun leven, van wie 70% minstens 3 andere psychiatrische stoornissen tijdens hun leven. De meest voorkomende waren angststoornissen (bij 75%; oddsratio 6,5 ten opzichte van de algemene populatie), impulscontrolestoornissen zoals ADHD (63%;

Tabel 1.1 Criteria voor de depressieve, manische en hypomanische episode

<i>Soort episode</i>	
Depressieve episode De symptomen duren minstens 2 weken en veroorzaken significant lijden of beperkingen van het functioneren.	Kernsymptomen (minstens 1) Bijkomende symptomen (4 of meer)
Manische episode De symptomen duren minstens 1 week (of elke duur, indien opname in een ziekenhuis noodzakelijk is) en veroorzaken significant lijden of beperkingen van het functioneren.	Kernsymptomen (beide aanwezig) Bijkomende symptomen (3 of meer)
Hypomanische episode	
Specificeer de actuele episode Met gemengde kenmerken Met rapid cycling Met stemmingscongruente psychotische kenmerken Met stemmingsincongruente psychotische kenmerken Met katatonie Met begin peri partum Met seizoensgebonden patroon	

OR 5,6) en misbruik of afhankelijkheid van alcohol en drugs (42%; OR 4,2). Patiënten met een bipolaire stoornis vertonen veel vaker dan de algemene populatie misbruik of afhankelijkheid van alcohol. In Nederland waren de OR's respectievelijk 2,1 en 3,4 (Ravelli e.a., 1998). Overmatig alcoholgebruik is geassocieerd met een ongunstiger ziektebeloop, blijkend uit ernstiger

volgens DSM-5 (APA, 2013; 2014)*Kenmerken*

Sombere stemming
 Verminderd(e) interesse of plezier
 Significante(e) gewichtsverlies of -toename, of toe- of afgenomen eetlust
 Insomnia of hypersomnia
 Psychomotorische agitatie of vertraging
 Vermoeidheid of verlies van energie
 Gevoelens van waardeloosheid of schuld
 Verminderde concentratie of besluiteloosheid
 Doodsgedachten of suïcidedachten

Abnormaal en persisterend verhoogde, expansieve of prikkelbare stemming
 Abnormaal en persisterend verhoogde doelgerichte activiteit of energie
 Opgeblazen gevoel van eigenwaarde of grandiositeit
 Verminderde slaapbehoefte
 Spreekdrang
 Gedachtevlucht
 Verhoogde afleidbaarheid
 Toegenomen activiteit of psychomotorische agitatie
 Activiteiten met sociaal pijnlijke gevolgen

Kernsymptomen en bijkomende symptomen als bij een manische episode, maar er zijn geen psychotische verschijnselen en opname is niet noodzakelijk. De symptomen duren minstens 4 dagen, en gaan gepaard met een onmiskenbare en waarneembare verandering van het functioneren, maar veroorzaken geen significante beperkingen van het functioneren. Met angstige spanning

symptomen, meer gemengde episoden en rapid cycling, een chronisch beloop en een verhoogd suïciderisico. Alcoholgebruik neemt vaak toe tijdens een manische of depressieve fase. Ook de aanwezigheid van een persoonlijkheidsstoornis voorspelt een ongunstig beloop (Fan & Hassell, 2008).

5 Beloop

Het beloop van de bipolaire stoornis vertoont sterke interindividuele variatie. Meestal begint de stoornis met een of meer depressieve episoden. Men schat dat 10% van de patiënten met de diagnose ‘unipolaire depressie’ na kortere of langere tijd een eerste manie of hypomanie doormaakt. In dat geval dient de diagnose te veranderen in ‘bipolaire stoornis’.

Sommige patiënten hebben in de loop van hun leven slechts enkele episoden van (hypo)manieën en depressies. Zij functioneren tussendoor zonder problemen. Andere patiënten maken juist frequenter recidieven door, tot zelfs verscheidene episoden per jaar, of een haast onafgebroken reeks van stemmingsepisoden (rapid cycling). Bij de meeste patiënten overheersen de depressieve episoden in frequentie en duur. Geschat wordt dat zonder behandeling manische episoden gemiddeld ongeveer twee maanden duren, depressieve episoden twee tot vijf maanden en gemengde episoden vijf tot twaalf maanden. Kortere episoden (uren tot dagen), maar ook langere (van verscheidene jaren) zijn echter zeker geen uitzondering. Niet altijd treedt er na de episode een volledig symptomatisch en functioneel herstel op. Sommige patiënten houden depressieve restverschijnselen, comorbide psychiatrische aandoeningen (zoals angststoornissen en middelenmisbruik) en/of bijwerkingen van de medicatie. Vrouwen met een bipolaire stoornis zijn in de postpartumperiode bijzonder kwetsbaar voor een recidief. In alle gevallen zijn dan een verhoogde waakzaamheid en vaak ook een preventieve behandeling aangewezen.

Sommige patiënten vertonen cognitieve stoornissen die ook tussen de episoden aanwezig blijven en waarschijnlijk inherent zijn aan de stoornis. Het gaat daarbij vooral om stoornissen in verbaal geheugen, werkgeheugen, tempo van informatieverwerking, en planningstaken. Zij kunnen hiervan hinder ondervinden in het werk, en in het huishouden en het interpersoonlijke functioneren. Ook medicatievrije euthyme patiënten kunnen dit patroon van cognitieve stoornissen vertonen (Arts e.a., 2008).

Geschat wordt dat 25-50% van de patiënten met een bipolaire stoornis minstens eenmaal een suïcidepoging doet. Risicofactoren zijn een familieanamnese met suïcide, een vroeg begin van de bipolaire stoornis, veel depressieve symptomen, gemengde episoden, rapid cycling, toenemende ernst van de episoden in de loop van de tijd, de aanwezigheid van comorbide psychiatrische stoornissen en misbruik van alcohol of drugs (Hawton e.a., 2005). Het suïciderisico bij patiënten met een bipolaire stoornis is volgens recent onderzoek naar schatting 5%. Suïcide bij patiënten met een bipolaire stoornis komt vaker voor tijdens een depressieve of gemengde episode dan tijdens een manische episode. Vroeg in het beloop van de aandoening en kort na ontslag uit het ziekenhuis is het risico verhoogd.

6 Diagnostiek

De diagnose bipolaire stoornis staat of valt met het ooit hebben doorgemaakt van minstens één manische of hypomanische episode, plus in de meeste gevallen verscheidene depressies. De diagnostiek berust geheel op de anamnese en het psychiatrische onderzoek. Reconstructie van het voorafgaande ziektebeloop is essentieel bij dit onderzoek.

Tijdens een eufore manische episode is het stellen van de diagnose relatief eenvoudig, doordat de kernsymptomen duidelijk herkenbaar zijn en sterk contrasteren met het normale gedrag van de persoon in kwestie. Bij een manie met bijkomende depressieve symptomen (gemengde kenmerken) kan de diagnostiek veel moeilijker zijn. Ook kan de werkelijke ernst van een manische toestand sterk worden onderschat in de gestructureerde omgeving van de spreekkamer. Een nauwkeurige heteroanamnese over het gedrag in de eigen omgeving is dan ook een essentiële aanvulling op de anamnese en het onderzoek van de patiënt zelf.

Als psychotische symptomen op de voorgrond staan of als er sprake is van een gemengde episode (het gelijktijdig vóórkomen van manische en depressieve verschijnselen), kan de differentiatie met respectievelijk een acute psychose en een geagiteerde depressie moeilijk zijn. De diagnostiek van een beginnende manie of een hypomanie is vaak lastig. Een opvallend toegenomen activiteit (vooral ook in de nacht of vroege ochtend) is vaak een betrouwbaarder kenmerk dan een verhoogde stemming. Als de patiënt bij de arts komt met een depressie, wordt de diagnose bipolaire stoornis gesteld indien er eerder manische of hypomanische episoden zijn opgetreden.

7 Behandeling

Het doel van de behandeling is verminderen van de frequentie en de ernst van de stemmingsepisoden, het voorkómen van medische, psychosociale en relationele complicaties tijdens de episoden (inclusief suïcide), en het optimaliseren van het herstel van het (interepisodische) functioneren. Men onderscheidt drie fasen in de behandeling: acute behandeling van de manische of depressieve episoden, voortgezette behandeling om terugval te voorkomen, en een onderhoudsbehandeling om nieuwe episoden te voorkomen of de frequentie en ernst van toekomstige episoden te beperken, opdat de patiënt ondanks zijn aandoening zo goed mogelijk kan functioneren (Tohen e.a., 2009; zie ook figuur 7.1). Farmacotherapie, psychoeducatie en de bevordering van zelfmanagement vormen de hoekstenen van de behandeling in elke fase van de bipolaire stoornis, naast ondersteunende begeleiding en coaching, en op indicatie psychotherapie.

De behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis vindt, zeker in eerste instantie, veelal plaats binnen de specialistische geestelijke gezondheidszorg. De behandeling wordt in principe multidisciplinair uitgevoerd. Een sleutelfiguur uit de naaste omgeving van de patiënt (in deze richtlijn aangeduid als naastbetrokkenen, veelal de partner of een familielid) wordt altijd meer of minder intensief bij de behandeling betrokken.

8 Deze richtlijn

Deze herziene richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van bipolaire stoornissen vervangt de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) uit 2008 (Nolen e.a., 2008). De richtlijn heeft een meer multidisciplinair karakter gekregen: de richtlijnwerkgroep bestond uit vertegenwoordigers van de beroepsverenigingen van psychiaters, verpleegkundigen en psychologen, en uit vertegenwoordigers van de patiëntenvereniging. Deze richtlijn is tot stand gekomen in samenwerking met het Britse NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Wel kunnen de overwegingen en aanbevelingen in deze Nederlandse richtlijn verschillen van de Britse richtlijn, omdat wij andere accenten leggen. De aanbevelingen zijn waar mogelijk gebaseerd op de beschikbare evidence uit wetenschappelijk onderzoek, aangevuld met consensus vanuit de klinische praktijk. Een aantal beslisbomen is na actualisering overgenomen uit de vorige richtlijn. Over de farmacotherapie zijn ook inzichten vanuit enkele recente andere internationale richtlijnen meegewogen, vooral die van de Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), die van de International Society for Bipolar Disorders (ISBD) (Yatham e.a., 2013), die van de World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (Grunze e.a., 2012), en de ISBD-consensus over het gebruik van antidepressiva (Pacchiarotti, 2013). Al deze richtlijnen hebben een verschillende methodiek en invalshoek. Het is aan te raden om regelmatig ook andere richtlijnen op het gebied van de bipolaire stoornissen te raadplegen. Aparte vermelding verdient in dit verband de *Adviesnota rijgeschiktheid bij stemmingsstoornissen, ADHD, en schizofrenie en psychose* (Brons e.a., 2014).

9 Van richtlijn naar behandeling

Alle mensen die behandeld worden vanwege een bipolaire stemmingsstoornis, zijn verschillend. Deze richtlijn heeft in de eerste plaats betrekking op wat zij met elkaar delen: de diagnose bipolaire stoornis, in alle varianten en stadia van ontwikkeling. De evidence waarop de aanbevelingen

zijn gebaseerd, komt voort uit wetenschappelijk onderzoek van groepen patiënten, en ook de consensus is gebaseerd op het totaal van ervaringen met vele patiënten. De invloed van comorbide aandoeningen, persoonlijkheidskenmerken en persoonlijke omstandigheden vallen grotendeels buiten het kader van deze richtlijn.

Vertaling van de richtlijn naar behandeling vergt zorgvuldig maatwerk, en gaat onvermijdelijk gepaard met een weloverwogen trial-and-error. Het is aan de behandelaar om de diagnose bipolaire stoornis inzichtelijk en passend te maken voor de patiënt en de naastbetrokkene die tegenover hem zitten, en de behandeling zo vorm te geven dat die aansluit bij hun behoeften, profiteert van hun ervaringen met eerdere behandelingen, en maximaal gebruikmaakt van hun sterke kanten en hun veerkracht.

Hoofdstuk 2

Methodologische inleiding

1 Inleiding

Deze richtlijn is ontwikkeld door de richtlijnwerkgroep Bipolaire stoornissen, op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) en de beroepsvereniging Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (v&vn). Het is een multidisciplinaire richtlijn die aanwijzingen geeft voor screening, diagnostiek en behandeling van bipolaire stoornissen. De ontwikkeling is gefinancierd vanuit het gealloceerde budget van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Methodologisch en organisatorisch is de richtlijnontwikkeling ondersteund door het Trimbos-instituut. De ontwikkeling vond plaats in nauwe samenwerking met het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH), het uitvoeringsorgaan van National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) voor onderwerpen in de geestelijke gezondheidszorg (ggz) (vanaf hier gebruiken we 'NICE' om NCCMH aan te duiden). NICE ontwikkelde gelijktijdig de Britse richtlijn *Bipolar disorder* (NICE, 2014). Zowel voor de afbakening van de richtlijn als voor de uitgangsvragen van de richtlijn heeft de Nederlandse richtlijnwerkgroep grotendeels de keuzen gevolgd die gemaakt zijn door NICE. Dit was noodzakelijk om een nauwe samenwerking tussen beide partijen mogelijk te maken. In een toekomstige update van deze Nederlandse richtlijn kan worden besloten of de afbakening en uitgangsvragen aangepast dienen te worden voor de Nederlandse situatie.

2 Doelstelling

Deze richtlijn is ontwikkeld als hulpmiddel. De richtlijn geeft aanbevelingen en handelingsinstructies voor de screening, diagnostiek en behandeling van zowel kinderen als adolescenten, volwassenen en ouderen met een bipolaire stoornis. De aanbevelingen zijn bedoeld ter ondersteuning van de praktijkvoering van alle professionals die betrokken zijn bij de zorgverlening voor deze groepen patiënten. De richtlijn geeft een overzicht van goed ('optimaal') handelen volgens de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en overige overwegingen, als waarborg voor kwalitatief hoogwaardige

zorg. De richtlijn kan tevens richting geven aan de onderzoeksagenda voor wetenschappelijk onderzoek naar bipolaire stoornissen.

Het doel is een leidraad bieden voor screening, diagnostiek en behandeling van een bipolaire stoornis. De multidisciplinaire ontwikkelprocedure was bedoeld om de multidisciplinaire samenwerking in de dagelijkse praktijk te bevorderen. Daarnaast kan deze richtlijn vertaald worden naar monodisciplinaire richtlijnen van afzonderlijke beroepsgroepen. De richtlijn is dan te beschouwen als een moederrichtlijn voor de richtlijnen van die beroepsgroepen, waarin men aanknopingspunten kan vinden voor lokale zorgprogramma's en protocollen. Het opstellen van lokale zorgprogramma's en protocollen op basis van deze richtlijn moedigt de richtlijnwerkgroep aan, omdat dat bevorderlijk is voor de implementatie van de in deze richtlijn beschreven optimale zorg.

Indien de aanbevelingen uit deze richtlijn in de concrete situatie niet aansluiten bij de wensen of behoeften van de patiënt met een bipolaire stoornis, moet het in principe mogelijk zijn beredeneerd af te wijken van de richtlijn, tenzij de wensen of behoeften van de patiënt naar de mening van de behandelaar hem of haar kunnen schaden, dan wel geen nut hebben.

3 Afbakening

Deze richtlijn betreft de diagnostiek en behandeling van jeugdigen (12 tot 23 jaar), volwassenen en ouderen (60 jaar of ouder) bij wie er sprake is van (of er een vermoeden is van) een bipolaire stoornis. In de richtlijn is gezocht naar oorspronkelijke onderzoeken zonder begindatum, en tot en met maart 2014. In sommige gevallen zijn gepubliceerde aanvullende reviews van recenter datum geraadpleegd. Nog niet gepubliceerde onderzoeken zijn niet meegenomen (wel onderzoeken 'in press'). Zie voor meer informatie over de afbakening van de richtlijn: bijlage 1 (*scope for the development of the clinical guideline*, NICE). Zie voor meer informatie per uitgangsvraag over de reviewstrategie: bijlage 2 (*review protocols and questions*, NICE). (Bijlagen: www.ggzrichtlijnen.nl.)

4 Richtlijngebruikers

De ontwikkeling van de multidisciplinaire richtlijnen voor de ggz geschiedt primair vanuit een inhoudelijke invalshoek ten behoeve van de verbetering van de kwaliteit van de zorgverlening. De gebruikers van de richtlijn zijn doorgaans allen professioneel betrokken bij de zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis of voor patiënten bij wie men die aandoening vermoedt.

In de werkgroep waren ook patiënten- en familieverenigingen vertegenwoordigd, waarmee het perspectief van de patiënten met een bipolaire stoornis en diens betrokkenen in de richtlijn een plaats gekregen heeft. Daardoor kunnen ook niet-professionele zorgverleners en/of belangenverenigingen tot de gebruikers van de richtlijn kan behoren.

5 Uitgangsvragen

Deze richtlijn is ontwikkeld op geleide van uitgangsvragen die gebaseerd zijn op knelpunten die de disciplines ervaren bij screening, diagnostiek en behandeling van volwassenen met een bipolaire stoornis. Deze uitgangsvragen zijn vastgesteld door NICE, op basis van een knelpuntenanalyse uitgevoerd in Groot-Brittannië. Om nauwe samenwerking met NICE mogelijk te maken, heeft de Nederlandse richtlijnwerkgroep deze Britse uitgangsvragen grotendeels overgenomen voor de huidige richtlijn. Om aan te sluiten bij de bestaande monodisciplinaire *Richtlijn bipolaire stoornissen* (Nolen e.a., 2008), heeft de Nederlandse werkgroep daarnaast drie eigen uitgangsvragen geformuleerd: over zwangerschap bij bipolaire stoornissen, zelfmanagement, en organisatie van zorg (zie tabel 2.1). De werkgroep heeft tijdens het ontwikkelingsproces besloten om ook een overzicht te geven van eventuele benodigde aanpassingen in de diagnostiek en behandeling van kinderen en adolescenten, en van ouderen. Dit is respectievelijk opgenomen in hoofdstuk 12, Diagnostiek en behandeling bij kinderen en adolescenten, en hoofdstuk 13, Diagnostiek en behandeling bij ouderen. Dit is een aanvulling op de uitgangsvragen van NICE. De richtlijn is geen leerboek waarin zo veel mogelijk beschikbare kennis over een onderwerp wordt opgenomen, maar een document met praktische aanbevelingen over knelpunten uit de praktijk. Dat betekent dat praktijkproblemen zo veel mogelijk uitgangspunt zijn van de teksten in de richtlijn. Dat betekent ook dat de wijze waarop die praktijkproblemen worden opgelost, meer aandacht krijgt dan de vraag welke discipline de problemen dient aan te pakken of op te lossen. De richtlijn is een document waarin staat hoe optimale screening, diagnostiek en behandeling er inhoudelijk uitzien. Indien mogelijk wordt ook beschreven in welke vorm een interventie het beste aangeboden kan worden. Daarnaast worden in een apart hoofdstuk aanbevelingen gedaan voor de organisatie van zorg. In deze richtlijn worden de 'klinische uitgangsvragen' (tabel 2.1) behandeld in de verschillende hoofdstukken.

Tabel 2.1 Uitgangsvragen

<i>Hoofdstuk</i>	<i>Uitgangsvragen</i>
Hoofdstuk 3 Organisatie van zorg	<ul style="list-style-type: none"> • Welke organisatievormen zijn geschikt voor patiënten met een bipolaire stoornis? • Binnen welke organisatievormen dienen diagnostiek en behandeling van een patiënt met een bipolaire stoornis (gekoppeld aan de verschillende fasen van de behandeling) plaats te vinden? • Op welke wijze dient de continuïteit van zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis gewaarborgd te worden? • Op welke wijze dient ervaringsdeskundigheid en samenwerking in de triade patiënt-professional-familie georganiseerd te worden? • Hoe dient kwaliteitstoetsing georganiseerd te worden?
Hoofdstuk 4 Screening en diagnostiek bij volwassenen	<ul style="list-style-type: none"> • Welke screeningsinstrumenten zijn voldoende klinisch bruikbaar (met een goede sensitiviteit en specificiteit) en betrouwbaar, in vergelijking met een diagnose volgens de gouden standaard (gebaseerd op DSM- of ICD-criteria), voor volwassenen bij wie men een bipolaire stoornis vermoedt? • Wat zijn de belangrijkste onderdelen of is de meest effectieve structuur voor een diagnostisch assessment voor patiënten bij wie men een bipolaire stoornis vermoedt?
Hoofdstuk 5 Zelfmanagement	<ul style="list-style-type: none"> • Op welke wijze kunnen de patiënt en de naastbetrokkene ondersteund worden bij het bevorderen van zelfmanagement? • Welke interventies en hulpmiddelen kan men het beste daarbij inzetten?
Hoofdstuk 6 Psychosociale en psychologische interventies	<ul style="list-style-type: none"> • Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van de volgende interventies bij volwassenen? <ul style="list-style-type: none"> – Psychologische en psychosociale interventies voor acute manie, hypomanie en gemengde episoden. – Gecombineerde psychologische en farmacologische interventies voor acute manie, hypomanie en gemengde episoden. – Psychologische en psychosociale interventies voor acute depressie. – Gecombineerde psychologische en farmacologische interventies voor acute depressie. – Psychologische en psychosociale interventies voor onderhoudsbehandeling. – Gecombineerde psychologische en farmacologische interventies voor onderhoudsbehandeling.

Tabel 2.1 Uitgangsvragen (vervolg)

<i>Hoofdstuk</i>	<i>Uitgangsvragen</i>
Hoofdstuk 7 Farmacotherapie voor de acute episode	<ul style="list-style-type: none"> • Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van farmacologische interventies voor acute manie, hypomanie en gemengde episoden bij volwassenen met een bipolaire stoornis? • Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van farmacologische interventies voor een acute depressie bij volwassenen met een bipolaire stoornis?
Hoofdstuk 8 Farmacotherapie voor onderhouds- behandeling	<ul style="list-style-type: none"> • Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van farmacologische interventies voor onderhoudsbehandeling bij volwassenen met een bipolaire stoornis?
Hoofdstuk 9 Overige biologische behandeling	<ul style="list-style-type: none"> • Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van elektroconvulsieve therapie (ECT) bij volwassenen met een (behandelresistente) bipolaire stoornis? • Zijn er afwijkende effecten en bijwerkingen van ECT bij volwassenen met een (behandelresistente) bipolaire stoornis bij de volgende groepen of omstandigheden? <ul style="list-style-type: none"> – Patiënten in een depressieve, manische of gemengde episode. – Volwassenen (18 tot 60 jaar) versus ouderen (60+). • Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van lichttherapie bij volwassenen met een bipolaire stoornis?
Hoofdstuk 10 Somatische aspecten	<ul style="list-style-type: none"> • Hoe dient algemeen somatisch onderzoek bij patiënten met een bipolaire stoornis vormgegeven te worden? • Op welke wijze kan men lithium veilig voorschrijven en met welke bijwerkingen dient men rekening te houden? • Op welke wijze kan men carbamazepine veilig voorschrijven en met welke bijwerkingen dient men rekening te houden? • Op welke wijze kan men valproïnezuur veilig voorschrijven en met welke bijwerkingen dient men rekening te houden? • Op welke wijze kan men lamotrigine veilig voorschrijven en met welke bijwerkingen dient men rekening te houden? • Op welke wijze kan men antipsychotica veilig voorschrijven en met welke bijwerkingen dient men rekening te houden? • Op welke wijze kan men antidepressiva veilig voorschrijven en met welke bijwerkingen dient men rekening te houden?

Tabel 2.1 Uitgangsvragen (vervolg)

<i>Hoofdstuk</i>	<i>Uitgangsvragen</i>
Hoofdstuk 11 Kinderwens en zwangerschap	<ul style="list-style-type: none"> • Hoe beïnvloedt een zwangerschap de voor de bipolaire stoornis specifieke uitkomsten bij vrouwen met een bipolaire stoornis, zowel tijdens de zwangerschap als na de geboorte? • Wat zijn veilige en effectieve behandelinterventies voor vrouwen met een bipolaire stoornis die zwanger willen worden, zwanger zijn, of borstvoeding geven? En welke negatieve gevolgen kunnen deze interventies hebben voor het (ongeboren) kind? • Wat is het (directe of indirecte) bewijs dat onbehandelde episoden van een bipolaire stoornis tijdens de zwangerschap schadelijk kunnen zijn voor het ongeboren kind?
Hoofdstuk 12 Diagnostiek en behandeling bij kinderen en adolescenten	<ul style="list-style-type: none"> • Welke screeningsinstrumenten zijn voldoende klinisch bruikbaar (met een goede sensitiviteit en specificiteit) en betrouwbaar, in vergelijking met een diagnose volgens de gouden standaard (gebaseerd op DSM- of ICD-criteria), voor kinderen en adolescenten (van 12 tot 23 jaar) bij wie men een bipolaire stoornis vermoedt? • Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van de volgende interventies bij kinderen en adolescenten (12-23 jaar)? • Bij manie: <ul style="list-style-type: none"> – farmacologische interventies voor acute manie, hypomanie en gemengde episoden; – psychologische en psychosociale interventies voor acute manie, hypomanie en gemengde episoden; – gecombineerde psychologische en farmacologische interventies voor acute manie, hypomanie en gemengde episoden. • Bij depressie: <ul style="list-style-type: none"> – farmacologische interventies voor acute depressie; – psychologische en psychosociale interventies voor acute depressie; – gecombineerde psychologische en farmacologische interventies voor acute depressie. • Bij onderhoudsbehandeling: <ul style="list-style-type: none"> – farmacologische interventies voor acute onderhoudsbehandeling; – psychologische en psychosociale interventies voor onderhoudsbehandeling; – gecombineerde psychologische en farmacologische interventies voor onderhoudsbehandeling.

Tabel 2.1 Uitgangsvragen (vervolg)

<i>Hoofdstuk</i>	<i>Uitgangsvragen</i>
Hoofdstuk 13 Diagnostiek en behandeling bij ouderen	<ul style="list-style-type: none"> • In hoeverre zijn er aanpassingen nodig bij ouderen bij wie men een bipolaire stoornis vermoedt, vergeleken met andere volwassenaanpak, voor de volgende aspecten? <ul style="list-style-type: none"> – Diagnostiek van bipolaire stoornissen. – Diagnostiek en behandeling van comorbiditeit. – Organisatie van zorg. – Psychologische interventies, psycho-educatie en zelfmanagement. – Farmacologische behandeling. – Voorschrijven van lithium. – Voorschrijven van anticonvulsiva. – Voorschrijven van antipsychotica. – Zorg voor somatische aspecten. – Zorg voor cognitief functioneren.

DSM = Diagnostic and statistical manual of mental disorders (classificatiehandboek).

ICD = International Classification of Diseases (classificatiehandboek).

Indien van toepassing is voor de uitgangsvragen in tabel 2.1 gekeken in hoeverre aanpassingen nodig zijn voor:

- verschillen in culturele en etnische groepen;
- man-vrouwverschillen;
- verschillen in levensfase.

6 Status van de richtlijn

De professionaliteit van hulpverleners in de gezondheidszorg brengt met zich mee dat zij (mede door het hanteren van een richtlijn) zo veel mogelijk evidence-based handelen, volgens de laatste stand van de wetenschap. Wanneer richtlijnen door en binnen de beroepsgroep zijn opgesteld, normeren zij het medisch professionele handelen en zijn zij een uitwerking van de medisch professionele standaard (Gevers & Aalst, 1998).

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar zo veel mogelijk op bewijs gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan hulpverleners, organisaties, zorgverleners, beleidsmakers, inhoudelijk adviseurs en mensen met een psychiatrische diagnose kennis kunnen ontleen om kwalitatief hoogwaardige zorg te verlenen en te waarborgen. De doelgroep van de richtlijn kan, als zij dat nodig acht, op basis van de eigen professionele autonomie afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie dat vereist, zelfs noodzakelijk. Er is wel een plicht dit schriftelijk

vast te leggen. Dit betekent dat richtlijnen niet bindend zijn, een richtlijn is dus geen voorschrift (een voorschrift is wel bindend).

7 Werkgroep en werkwijze

De *Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen* is ontwikkeld door de richtlijnwerkgroep Bipolaire stoornissen bij volwassenen, in opdracht van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) en de beroepsvereniging Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (v&vn). De richtlijnwerkgroep, onder voorzitterschap van prof.dr. Ralph Kupka, hoogleraar bipolaire stoornissen, bestond uit psychiaters, psychologen, verpleegkundigen, belangenbehartigers en ervaringsdeskundigen, allen door de beroepsverenigingen uitgenodigd en op persoonlijke titel aan het project verbonden.

Voorafgaande aan het ontwikkeltraject zijn kennismakingsgesprekken gevoerd met verscheidene kandidaat-leden voor de werkgroep. Uit deze groep belangstellenden zijn de huidige werkgroepleden geselecteerd. Naast de richtlijnwerkgroep is een adviesgroep samengesteld, die is gevraagd voorafgaand aan de commentaarfase schriftelijk te reageren op de conceptteksten. Leden van de adviesgroep kon tevens worden gevraagd om tijdens een werkgroepbijeenkomst mee te denken over een specifieke uitgangsvraag. De richtlijnwerkgroep is methodologisch en organisatorisch ondersteund door het technische team van het Trimbos-instituut. Dit technische team bestond uit een projectleider, een informatiespecialist, twee literatuurreviewers, een gezondheidseconoom, een notulist en een projectassistent. De tabellen 2.2, 2.3 en 2.4 geven een overzicht van de samenstelling van de richtlijnwerkgroep, de klankbordgroep en het ondersteunende technische team.

In totaal kwam de richtlijnwerkgroep voorafgaand aan de commentaarfase 9 keer bijeen in een periode van 17 maanden (november 2012 - maart 2014). In deze periode werden, in samenwerking met NICE, de stappen van de methodiek voor evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO) doorlopen.

De informatiespecialisten van NICE en van het Trimbos-instituut verrichtten in overleg met de werkgroepleden op systematische wijze literatuuronderzoek en maakten een selectie in de gevonden onderzoeken (zie voor informatie over de zoekstrategie en de selectiecriteria: het reviewprotocol, bijlage 2). De reviewers van NICE en van het Trimbos-instituut beoordeelden de kwaliteit en inhoud van de aldus verkregen literatuur en verwerkten deze in evidencetabellen, beschrijvingen van de wetenschappelijke onderbouwing en wetenschappelijke (gewogen) conclusies. Leden

Tabel 2.2 Leden werkgroep

	<i>Naam</i>	<i>Organisatie</i>	<i>Beroep</i>
1.	Prof.dr. Ralph Kupka (voorzitter)	GGZ inGeest; VUmc; Altrecht	Psychiater
2.	Dr. Peter Goossens (vicevoorzitter)	Dimence (geestelijke gezondheidszorg in Oost-Nederland)	Verpleegkundig specialist ggz
3.	Mischa van Bendegem MANP	Mediant	Verpleegkundig specialist ggz
4.	Paul Daemen	VMDB	Cliëntvertegenwoordiger
5.	Thea Daggenvoorde MSc	Dimence (geestelijke gezondheidszorg in Oost-Nederland)	Sociaalpsychiatrisch verpleegkundige
6.	Drs. Martine Daniels	Arkin Amsterdam (per 1 januari 2015 werkzaam bij GGZ Noord-Holland-Noord)	GZ-psycholoog (per 1 januari 2015: gios)
7.	Dr. Annemieke Dols	GGZ inGeest; VUmc	Psychiater
8.	Dr. Manon Hillegers	UMC Utrecht	Psychiater
9.	Anneke Hoogelander, BBA	VMDB	Familievertegenwoordiger
10.	Drs. Elisabeth ter Kulve	VMDB	Cliëntenvertegenwoordiger
11.	Drs. Tim Peetoom	GGZ Noord-Holland- Noord	Klinisch psycholoog
12.	Dr. Raphael Schulte	GGZ Noord-Holland- Noord	Psychiater en psycho- therapeut
13.	Drs. Anja Stevens	Dimence (geestelijke gezondheidszorg in Oost-Nederland)	Psychiater

gios = gezondheidszorgpsycholoog in opleiding tot specialist. MANP = master in advanced nursing practice (titel). MSc = Master of Science (mastertitel). VMDB = Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen.

van de richtlijnwerkgroep gingen op basis van de gevonden literatuur met elkaar in discussie over praktijkoverwegingen en aanbevelingen. De werkgroepleden schreven samen met het technische team van het Trimbos-instituut de conceptrichtlijntekst, die ter becommentariëring openbaar is gemaakt. De ontvangen commentaren zijn verwerkt in een commentaartabel, die tijdens een werkgroepbijeenkomst is besproken. Na het doorvoeren van op deze bijeenkomst voorgestelde wijzigingen is de definitieve richtlijn aangeboden aan de opdrachtgever (Nederlandse Vereniging

Tabel 2.3 Leden adviesgroep

	<i>Naam</i>	<i>Organisatie</i>	<i>Beroep</i>
1.	Prof.dr. Max Stek	GGZ inGeest; VUmc	Psychiater
2.	Prof.dr. Pascal Sienaert	UPC Leuven	Psychiater
3.	Prof.dr. Willem Nolen	UMC Groningen	Psychiater
4.	Dr. Catrien Reichart	Curium	K&J Psychiater
5.	Dr. Elise Knoppert-van der Klein	GGZ Rivierduinen	Psychiater
6.	Helga Schurink	GGNet	Verpleegkundige
7.	Thea van Troost MANP	PsyQ	Verpleegkundig specialist ggz
8.	Dr. Sigfried Schouws	GGZ inGeest; VUmc	Klinisch neuropsycholoog
9.	Dr. Nienke Jabben	Riagg Maastricht; Universiteit Maastricht	GZ-psycholoog
10.	Prof.dr. Carlo Gaillard	UMC Groningen	Internist en nefroloog
11.	Dr. Ingeborg Wilting	UMC Utrecht	Ziekenhuisapotheker
12.	Dr. Harm van Marwijk	VUmc, vakgroep huisartsgeneeskunde	Huisarts

K&J = kind en jeugd. MANP = master in advanced nursing practice.

voor Psychiatrie (NVvP) en Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)). Hierop volgden autorisatie door de beroepsverenigingen, druk en verspreiding.

8 Methode wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is ontwikkeld volgens de methodiek van de evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO).

8.1 Wetenschappelijke onderbouwing per hoofdstuk

Deze multidisciplinaire richtlijn is een herziening van de *Richtlijn bipolaire stoornissen* (Nolen e.a., 2008). Bepaalde hoofdstukken in deze nieuwe richtlijn zijn overgenomen uit de richtlijn uit 2008 en de inhoud is geactualiseerd. Dit geldt voor de hoofdstukken: Organisatie van zorg (hoofdstuk 3), Zelfmanagement bevorderen (hoofdstuk 5), Somatische aspecten (hoofdstuk 10) en Kinderwens, zwangerschap, bevalling en kraambedperiode (hoofdstuk 11). In deze hoofdstukken is voor de wetenschappelijke onderbouwing de methode gebruikt uit de richtlijn van 2008, die afwijkt van de methode in de rest van de nieuwe richtlijn uit 2015. In deze hoofdstukken is relevante literatuur beschrijvend samengevat (er is geen meta-analyse

Tabel 2.4 Methodologische ondersteuning

<i>Naam</i>	<i>Organisatie</i>	<i>Functie, beroep</i>
1. Drs. Daniëlle van Duin	Trimbos-instituut	Projectleider en richtlijnadviseur
2. Drs. Matthijs Oud	Trimbos-instituut	Reviewer
3. Dr. Marleen Hermens	Trimbos-instituut	Reviewer
4. Angita Peterse	Trimbos-instituut	Informatiespecialist
5. Joran Lokkerbol	Trimbos-instituut	Gezondheidseconoom
7. Nelleke van Zon-Vermeer	Trimbos-instituut	Projectassistent en notulist

gemaakt) en zijn de zoekstrategie, de selectiecriteria en de beoordelingscriteria naar aanleiding waarvan onderzoeken zijn geïncludeerd en meegewogen in de conclusies en aanbevelingen, niet expliciet beschreven. Wel is zo veel mogelijk aangegeven op welk onderzoek of welke onderzoeken de conclusies en aanbevelingen gebaseerd zijn.

De werkgroep heeft tijdens het ontwikkelingsproces besloten een specifiek hoofdstuk over ouderen toe te voegen. Dit hoofdstuk bevat een overzicht van eventuele benodigde aanpassingen in de diagnostiek en behandeling van ouderen (hoofdstuk 13). Voor dit onderwerp is geen systematische literatuurreview (inclusief systematische search, selectie en beoordeling van onderzoeken) uitgevoerd. De opbouw van dit hoofdstuk verschilt derhalve van de hoofdstukken waarvoor een specifieke literatuurreview is gemaakt. Per paragraaf wordt inleidende informatie gegeven, waarin waar mogelijk een (niet-systematische) wetenschappelijke onderbouwing en praktijkoverwegingen zijn opgenomen. Deze inleidende informatie wordt, indien van toepassing, gevolgd door aanbevelingen voor de klinische praktijk.

Tabel 2.5 vat samen welke methoden per hoofdstuk zijn toegepast voor het vaststellen van de wetenschappelijke evidence.

8.2 Systematische wetenschappelijke onderbouwing volgens EBRO-methode

In de hoofdstukken waarvan de wetenschappelijke onderbouwing is gebaseerd op het hoofdstuk in de vorige, monodisciplinaire richtlijn (de hoofdstukken 3, 5, 10 en 11), staat in de inleiding van elk hoofdstuk beschreven op welke wijze de conclusies en aanbevelingen tot stand zijn gekomen. Deze geactualiseerde hoofdstukken zijn dus niet volledig volgens de EBRO-methode tot stand gekomen, evenals een van de nieuwe hoofdstukken: hoofdstuk 13.

Hier volgt een beschrijving van de methoden die zijn toegepast in de hoofdstukken met een systematische wetenschappelijke onderbouwing volgens de EBRO-methode (hoofdstuk 4, 6, 7, 8, 9 en 12).

Tabel 2.5 Methoden voor vaststellen evidence per hoofdstuk

<i>Methode</i>	<i>Hoofdstuk</i>
De onderbouwing is een actualisatie van de onderbouwing in de vorige richtlijn (niet volledig volgens de EBRO-methode)	Hoofdstuk 3 Organisatie van zorg Hoofdstuk 5 Zelfmanagement Hoofdstuk 10 Somatische aspecten Hoofdstuk 11 Kinderwens en zwangerschap
Systematische onderbouwing volgens EBRO-methode	Hoofdstuk 4 Screening en diagnostiek bij volwassenen Hoofdstuk 6 Psychosociale en psychologische interventies Hoofdstuk 7 Farmacotherapie voor acute episoden Hoofdstuk 8 Farmacotherapie voor onderhoudsbehandeling Hoofdstuk 9 Overige biologische behandeling Hoofdstuk 12 Diagnostiek en behandeling bij kinderen en adolescenten
Gebaseerd op de overige hoofdstukken en aangevuld met een niet-systematisch literatuuroverzicht (niet volledig volgens de EBRO-methode)	Hoofdstuk 13 Diagnostiek en behandeling bij ouders

EBRO = evidence-based richtlijnonwikkeling.

Zoekstrategie

Om de klinische uitgangsvragen te kunnen beantwoorden, is door de informatiespecialisten van NICE, in overleg met de werkgroepleden op systematische wijze literatuuronderzoek verricht en is een selectie gemaakt binnen de gevonden onderzoeken volgens vooraf vastgestelde selectiecriteria. Er is gezocht naar bestaande (buitenlandse) evidence-based richtlijnen voor de zorg voor volwassenen met een bipolaire stoornis, systematische reviews en oorspronkelijke onderzoeken. In de literatuursearches is gezocht naar literatuur in de Engelse, Nederlandse, Franse en Duitse taalgebieden. Voor het zoeken naar publicaties is gebruikgemaakt van de volgende informatiebronnen.

- Allied and Complementary Medicine (AMED).
- Applied Social Services Index and Abstracts (ASSIA).
- Australian Education Index (AEI).
- British Education Index (BEI).
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).
- Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE).

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL).
- Education Resources in Curriculum (ERIC).
- Excerpta Medica database (Embase).
- Health Management Information Consortium (HMIC).
- Health Technology Assessment (HTA) database.
- International Bibliography of Social Science (IBSS).
- MEDLINE; MEDLINE In-Process.
- PsycBOOKS.
- PsycEXTRA.
- Psychological Information Database (PsycINFO).
- Social Services Abstracts.
- Sociological Abstracts.

Selectiestrategie

Bij de selectie van artikelen zijn de volgende criteria gehanteerd.

- Geeft het gevonden onderzoek voldoende antwoord op de uitgangsvraag (evalueert het onderzoek de essentiële en belangrijke uitkomsten volgens GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)? Zie voor meer informatie over GRADE verderop in deze paragraaf, onder Beoordeling van de kwaliteit van het bewijs (met tabel 2.6).
- Sluit de doelgroep van het gevonden onderzoek voldoende aan bij de doelgroep van de richtlijn (kinderen, adolescenten, volwassenen, en volwassenen ouder dan 60 jaar met een van de bipolaire-stemmingsstoornissen, of bij wie men een van die stoornissen vermoedt)? (Literatuur gezocht over kinderen vanaf 12 jaar.)
- Is de bestudeerde groep voldoende groot? (Aantal wisselt per uitgangsvraag.)
- Is er sprake van een *randomised controlled trial* (RCT), een cohortonderzoek, een crosssectioneel onderzoek, een patiënt-controleonderzoek of een wetenschappelijk verantwoord kwalitatief onderzoek (waaronder gedegen observationeel onderzoek en caseseries)?
 - Bij een longitudinaal onderzoek: is er sprake van een voldoende lange follow-upperiode?
- Zie voor meer informatie over de zoekstrategie bijlage 3 en voor meer informatie over de selectiecriteria per uitgangsvraag de reviewprotocollen in bijlage 2.

Extrapolatie

In deze richtlijn is extrapolatie toegepast wanneer de richtlijnwerkgroep de klinische uitgangsvraag belangrijk achtte, maar er geen primaire data over adolescenten of volwassenen met een bipolaire stoornis beschikbaar waren

Tabel 2.6 GRADE-factoren voor downgraden en upgraden Het niveau van welke mate van vertrouwen men heeft in de schatting van het effect van een

<i>Upgraden versus downgraden Factor</i>	
<p><i>Downgraden</i></p> <p>We downgraden het niveau van de kwaliteit van bewijs van onderzoeken met een hoge uitgangspositie (RCT's) bij:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Beperkingen in de onderzoeksopzet of de uitvoering (<i>study limitations</i>) 2. Inconsistentie van de resultaten (<i>inconsistency</i>) 3. Indirect bewijs (<i>indirectness</i>) 4. Onnauwkeurigheid van de resultaten (<i>imprecision</i>) 5. Kans op selectieve publicatie (<i>publication bias</i>)
<p><i>Upgraden</i></p> <p>We upgraden het niveau van de kwaliteit van bewijs van observationele onderzoeken bij:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Een groot effect (<i>large magnitude of effect</i>) 2. Mogelijke confounders die het 'ware' effect verminderd hebben (<i>plausible confounding</i>) 3. Bewijs van een verband tussen de dosering en de repons (<i>dose-response gradient</i>)

BI = betrouwbaarheidsinterval. GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

of deze onvoldoende werden geacht. Per klinische uitgangsvraag heeft de richtlijnwerkgroep besloten of geëxtrapoleerd kon worden vanuit literatuur over volwassenen met een bipolaire stoornis en vanuit literatuur over een populatie met schizofrenie. Wanneer werd besloten om te extrapoleren, hield de werkgroep in de gaten of de extrapolatiepopulatie op bepaalde algemene kenmerken overeenkwam met de populatie in de richtlijn (zoals op leeftijd, sekse, ernst van de stoornis) en dat andere aspecten van het

de kwaliteit van het bewijs (zeer laag, laag, matig en hoog) geeft weer behandeling

Toelichting

Hierbij gaat het om de methodologische kwaliteit. Voorbeelden zijn dat de randomisatieprocedure niet optimaal was, dat beoordelaars van subjectieve uitkomsten niet blind werkten, dat er selectief is gerapporteerd over de uitkomsten en dat er veel uitvallers waren

Hierbij gaat het om heterogeniteit van de resultaten van verschillende onderzoeken. Er kunnen beperkingen zijn als er een grote variatie is in de schattingen van het effect van een behandeling of als er nauwelijks overlap is tussen de 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI's)

Er zijn twee soorten indirect bewijs te onderscheiden. Enerzijds gaat het om indirecte vergelijkingen, bijvoorbeeld wanneer er alleen interventies met een placebo worden vergeleken en geen interventies met elkaar worden vergeleken

Anderzijds gaat het om verschillen tussen de beschikbare onderzoeken en de uitgangsvraag die in deze richtlijn wordt gesteld: verschillen in de patiëntenpopulaties, in de inhoud van de interventies, of in de keuzes van de uitkomstmaten

Hierbij gaat het om de onzekerheid van de uitkomst, bijvoorbeeld als de 95%-BI's heel breed zijn vanwege kleine patiëntenaantallen

Dit betreft onderzoeken of uitkomstmaten. Een voorbeeld van een beperking is wanneer niet alle onderzoeken gepubliceerd worden, bijvoorbeeld kleine onderzoeken die geen effecten ten gunste van de interventie konden aantoonden

Hiervan is sprake als er in de resultaten een groot effect of een sterk bewijs van associatie gevonden wordt. Dit kan tot uitdrukking komen in de hoogte van het relatieve risico (RR)

Hiervan kan sprake zijn als er een achterliggende variabele is, zoals de ernst van de aandoening van de patiënten die met het onderzoek meedoen, die van invloed is op het effect van de interventie

Hiervan kan sprake zijn als stijgende doseringen van een bepaald medicijn meer effect geven

probleem (zoals bijwerkingen) en uitkomsten (zoals verbeterde toegang tot diensten) gelijk waren. Extrapolatie werd alleen toegepast wanneer de kwaliteit van de data gelijkwaardig was. Hoofdstukken waarin extrapolatie is toegepast zijn: hoofdstuk 3, Organisatie van zorg; hoofdstuk 12, Diagnostiek en behandeling van kinderen en adolescenten; en hoofdstuk 13, Diagnostiek en behandeling van ouderen.

Beoordeling van de kwaliteit van het bewijs

Onderzoeken werden door twee personen beoordeeld op het risico op bias met behulp van de Cochrane Collaboration Risk of Bias Assessment Tool (Higgins e.a., 2008). Verschil in beoordeling werd met een derde persoon besproken en opgelost door middel van consensus. Elk onderzoek werd beoordeeld op:

- randomisatie en toewijzing;
- blinding van de deelnemers, beoordelaars, en therapeuten;
- gehanteerde methode om met uitval van deelnemers om te gaan;
- of alle uitkomsten zijn gerapporteerd.

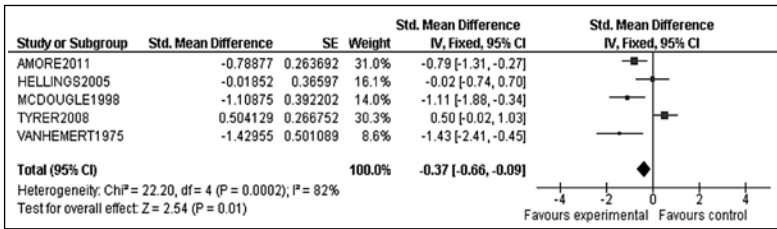
Risico op bias kon worden beoordeeld als hoog (serieuze kans op beïnvloeding van het resultaat), laag (waarschijnlijk geen invloed op het resultaat), of onduidelijk.

Voor het bewijs over interventies is daarna het bewijs van de onderzoeken per uitkomstmaat gegradeerd met behulp van Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). De kwaliteit van het bewijs kent daarbij vier niveaus: zeer laag, laag, matig en hoog. Het onderzoeksdesign bepaalt de uitgangspositie van de kwaliteit van bewijs. Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) hebben over het algemeen meer bewijskracht dan observationele onderzoeken. Daarom is hun uitgangspositie hoog, terwijl de uitgangspositie van observationele onderzoeken laag is. De kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat wordt, behalve door de methodologische kwaliteit van de individuele onderzoeken, ook bepaald door andere factoren, zoals de mate van consistentie van de gevonden resultaten uit de verschillende onderzoeken, en de precisie van de gevonden uitkomst (zie tabel 2.6). GRADE is niet toegepast bij vragen over screening en diagnostiek. De belangrijkste reden hiervoor is dat GRADE momenteel nog vooral geschikt is voor interventieonderzoeken.

Samenvatten van de resultaten

Van elk onderzoeksartikel is een samenvatting gemaakt in een zogeheten evidencetabel, waarin de belangrijkste kenmerken van individuele onderzoeken zijn opgenomen (bij een RCT zijn dat bijvoorbeeld het doel van het onderzoek, het onderzoeksdesign, de patiëntkenmerken, de interventies, de uitkomstmaten en de resultaten). De resultaten van onderzoeken naar organisatie van zorg, screening en diagnostiek, somatische aspecten, diagnostiek en behandeling ouderen, en kinderwens en zwangerschap zijn op beschrijvende wijze samengevat (een narratieve review). Bij de uitgangsvragen over interventies was het oorspronkelijke doel om voor elke uitkomstmaat een meta-analyse uit te voeren, om de omvang van het klinisch effect van de interventie samen te vatten. De data uit oorspronkelijke onderzoeken worden hiervoor verwerkt in een *forest plot*, die een

Figuur 2.1 Voorbeeld van een forest plot met toelichting



De verticale lijn is de lijn van geen effect.

Elke blokje geeft de puntschatting van het interventie-effect van een onderzoek aan.

De grootte van het blokje correspondeert met het gewicht van het onderzoek binnen de meta-analyse.

De horizontale lijn is een weergave van het betrouwbaarheidsinterval (95%-BI).

De diamant is een weergave van het overalleffect (gemiddeld gewogen effect).

De significantie van het overalleffect wordt onderaan de plot gegeven (Z-score en P-waarde).

grafische weergave van de meta-analyse geeft (zie figuur 2.1 voor een voorbeeld van een forest plot).

Wanneer er onvoldoende data beschikbaar waren om een meta-analyse uit te voeren, stelden de reviewers een narratieve (beschrijvende) review van het beschikbare bewijs op. Bij de interventieonderzoeken is de waardering van de kwaliteit van het bewijs met behulp van de GRADE-methodiek in deze narratieve reviews opgenomen. De kwaliteitsbeoordeling en een samenvattende beschrijving van de verschillende onderzoeken worden voor elke uitgangsvraag beschreven onder het kopje ‘wetenschappelijke onderbouwing’.

Aanbevelingen

Aanbevelingen kunnen gegradeerd worden als sterk of zwak (voorwaarde-lijk). Wanneer de kwaliteit van het bewijs voor de positieve en negatieve effecten van een interventie hoog is, kan dit leiden tot een sterke aanbeveling, en omgekeerd: wanneer de bewijskracht laag tot zeer laag is, kan dit een zwakke aanbeveling opleveren. Een zwakke aanbeveling geeft meer ruimte om af te wijken en aandacht te schenken aan alternatieven die passen bij de behoeften van de patiënt, terwijl bij een sterke aanbeveling die ruimte beperkt is.

Echter, de kracht van het wetenschappelijke bewijs is niet de enige factor die de sterkte van de aanbevelingen bepaalt. De aanbevelingen zijn gebaseerd op enerzijds wetenschappelijk bewijs, en anderzijds op overige over-

Tabel 2.7 Bepaling van sterkte van aanbeveling volgens GRADE

<i>Sterkte van aanbeveling</i>	<i>Kwaliteit wetenschappelijk bewijs: graad van evidence</i>
1A = sterke aanbeveling	Hoge graad evidence: RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidence van observationele onderzoeken
1B = sterke aanbeveling	Matige graad evidence: RCT's met beperkingen of sterke evidence vanuit observationele onderzoeken
1C = sterke aanbeveling	Lage of zeer lage graad evidence: Uitkomsten van observationele onderzoeken of caseonderzoeken of RCT's met veel beperkingen
2A = zwakke aanbeveling	Hoge graad van evidence: RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidence van observationele onderzoeken
2B = zwakke aanbeveling	Matige graad van evidence: RCT's met beperkingen of sterke evidence vanuit observationele onderzoeken
2C = zwakke aanbeveling	Lage of zeer lage graad evidence: Uitkomsten van observationele onderzoeken of caseonderzoeken of RCT's met veel beperkingen

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

RCT = *randomised controlled trial*.

wegingen, zoals: praktijkervaringen van de werkgroepleden, ervaringen en voorkeuren van patiënten met een bipolaire stoornis en familie, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) en organisatorische aspecten. Deze laatste zijn opgenomen onder het kopje 'Overige overwegingen' (zie tabel 2.7).

9 Methode health economics

Het doel van *health economics* is om bij te dragen aan de ontwikkeling van richtlijnen: door bewijs te leveren over de kosteneffectiviteit van interventies voor volwassenen met een bipolaire stoornis. Dit is bereikt door:

- systematische literatuursearch naar bestaand economisch bewijs;
- beslissingsanalytisch economisch modelleren.

Systematische literatuursearches naar economisch bewijs zijn uitgevoerd voor alle gebieden die aan bod komen in de richtlijn. Het economisch

<i>Overige overwegingen</i>	<i>Implicaties</i>
Onder andere: voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	Sterke aanbeveling: kan worden toegepast bij de meeste mensen met een psychiatrische diagnose en in de meeste omstandigheden
Onder andere: voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of de risico's	Sterke aanbeveling: kan worden toegepast bij de meeste mensen met een psychiatrische diagnose en in de meeste omstandigheden
Onder andere: voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of de risico's	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidence beschikbaar komt
Onder andere: evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	Zwakke aanbeveling: de beste actie kan verschillen afhankelijk van de omstandigheden, de individuele patiënt, of de maatschappelijke waarden
Onder andere: evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	Zwakke aanbeveling: de beste actie kan verschillen afhankelijk van de omstandigheden, de individuele patiënt, of de maatschappelijke waarden
Onder andere: onzekerheid over voor- of nadelen; evenwicht tussen beide is mogelijk	Zeer zwakke aanbeveling: alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn

modelleren (modelleren is het op grond van modellen nabootsen van de werkelijkheid met, in dit geval, als doel om de kosten en effecten van interventies te voorspellen) heeft plaatsgevonden op gebieden waarop belangrijke implicaties voor de benodigde middelen werden verwacht, waarop de huidige mate van onzekerheid over de kosteneffectiviteit significant was, en van een economische analyse werd verwacht dat deze de onzekerheid zou kunnen verminderen.

Deze economische modellering vond plaats volgens *The guidelines manual* (NICE, 2012). De rationale voor prioritering van bepaalde klinische uitgangsvragen voor het economisch modelleren was beschreven in een economisch plan, opgesteld in overeenstemming met NICE, de richtlijnwerkgroep, de gezondheidseconoom en andere leden van het technische team. Op basis hiervan is een economisch model ontwikkeld om de kosteneffectiviteit te bepalen van medicatie bij volwassenen met een bipolaire stoornis in een acute depressieve episode.

Zoekstrategie

Er is een systematische literatuurzoekstrategie uitgevoerd om al het relevante bewijs op te sporen. De zoekstrategieën zijn beperkt tot economische onderzoeken en *health technology assessment reports*, en zijn uitgevoerd in de volgende databanken:

- EconLit (the American Economic Association's electronic bibliography);
- Health Technology Assessment- (HTA-) database;
- Embase;
- MEDLINE; MEDLINE In-Process;
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED);
- PsycINFO.

Daarnaast werden Google en Google Scholar doorzocht op onderzoeken die mogelijk waren gemist door de elektronische databanken. Verder werd literatuur in eerdere richtlijnen gecontroleerd. Enig relevant bewijs vanuit de klinische literatuursearch werd in deze periode aan de gezondheidseconomie beschikbaar gesteld. De zoektermen voor de economische searches zijn opgenomen in bijlage 4.

Selectiestrategie

De volgende selectiecriteria zijn toegepast om vanuit de resultaten van economische searches onderzoeken te selecteren voor nadere evaluatie.

- Er zijn alleen onderzoeken geïncludeerd van Organisation for Economic Co-operation en ontwikkelde landen (Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), omdat het doel van de review was om economische informatie op te sporen die toepasbaar is op de Nederlandse en Britse context.
- Selectiecriteria voor soorten klinische condities, gebruikers van zorg en interventies die worden beoordeeld waren identiek aan die in de klinische literatuurreviews.
- Een voorwaarde voor inclusie van onderzoeken was dat deze voldoende details beschreven over methoden en resultaten en dat de gegevens en de resultaten van het onderzoeken extraheerbaar waren. Dit om het mogelijk te maken om de methodologische kwaliteit van het onderzoeken te beoordelen. Posterpresentaties en abstracts werden geëxcludeerd.
- Zowel volledige economische evaluaties die twee of meer opties vergeleken en die kosten en consequenties beoordeelden, zijn meegenomen, als eenvoudige kostenanalyses.
- Economische onderzoeken zijn meegenomen wanneer ze gegevens over klinische effectiviteit gebruikten vanuit een RCT, een cohortonderzoek, een systematische review en meta-analyse, of klinische onderzoeken.

Beoordelingsstrategie

Alle economische artikelen die voldeden aan de inclusiecriteria, zijn beoordeeld op hun toepasbaarheid en kwaliteit met behulp van de methodologische checklist voor economische evaluaties van NICE, die is opgenomen in bijlage 31 van deze richtlijn. De methodologische checklist voor economische evaluaties werd ook toegepast op het economische model dat specifiek voor deze richtlijn is ontwikkeld. Onderzoeken die volledig of gedeeltelijk voldeden aan de criteria voor toepasbaarheid en kwaliteit zoals beschreven in de methodologische checklist, werden nader beschouwd tijdens het proces van richtlijnontwikkeling, samen met de resultaten van het economisch model. Ook de ingevulde methodologische checklists voor alle economische evaluaties die voor deze richtlijn zijn bestudeerd, zijn opgenomen in bijlage 31.

Beschrijving van de resultaten en conclusies

Het economische bewijs dat is geëvalueerd voor deze richtlijn, is weergegeven in de verschillende hoofdstukken, volgend op het relevante klinische bewijs. Methoden en resultaten van de economische modellering zijn opgenomen in appendix hoofdstuk 7c. Kenmerken en resultaten van alle geëvalueerde onderzoeken zijn samengevat in economische bewijsprofielen, samen met bijbehorende klinische bewijsprofielen volgens GRADE in bijlage 32 en 33.

10 Implementatie

Recent onderzoek laat zien dat er bij richtlijntrajecten voornamelijk aandacht is voor de ontwikkeling van de richtlijn. Planmatige opgezette en onderbouwde invoering komt maar heel beperkt van de grond. Hierop dient gericht te worden aangestuurd door financiers, zodat hier al bij de start geld voor beschikbaar is. De Regieraad voor richtlijntrajecten (de Regieraad Kwaliteit van Zorg te Den Haag) onderschrijft dan ook een programmatische aanpak van de ontwikkeling, invoering én evaluatie van richtlijnen inclusief (financiële en organisatorische) middelen, om het gebruik van de richtlijnen te stimuleren, te monitoren en te evalueren (Fleuren e.a., 2010). TNO, het CBO en het Trimbos-instituut besloten deze opdracht samen uit te voeren, met als doel de complementaire inzichten en expertise te vertalen in een gemeenschappelijke visie op richtlijnen. Dit heeft geresulteerd in een praktisch instrument voor een analyse van richtlijntrajecten: Kwaliteit Richtlijnontwikkeling, Invoering en Evaluatie (KRIE).

11 Herziening

Uiterlijk in 2020 bepaalt het netwerk kwaliteitsontwikkeling GGZ in samenspraak met de betrokken partijen of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen wanneer nieuwe ontwikkelingen ertoe aanleiding geven om een vervroegd herzieningsstraject te starten.

Hoofdstuk 3

Organisatie van zorg

1 Inleiding

De volgende uitgangsvragen worden in dit hoofdstuk beantwoord.

- Welke organisatievormen zijn geschikt voor patiënten met een bipolaire stoornis?
- Binnen welke organisatievormen dienen diagnostiek en behandeling van een patiënt met een bipolaire stoornis (gekoppeld aan de verschillende fasen van de behandeling) plaats te vinden?
- Op welke wijze dient de continuïteit van zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis gewaarborgd te worden?
- Op welke wijze dient ervaringsdeskundigheid en samenwerking in de triade patiënt-professional-familie georganiseerd te worden?
- Hoe dient kwaliteitstoetsing georganiseerd te worden?

De bipolaire stoornis wordt gekenmerkt door een zeer heterogeen beloop, dat enerzijds wordt bepaald door de verschillende fasen van de aandoening (manie, hypomanie, depressie en symptoomarm interval; (zie figuur 7.1 in paragraaf 1 van hoofdstuk 7) en anderzijds door een grote interindividuele variatie in frequentie, ernst en duur van de episoden. Daarnaast worden de ziektelast en het niveau van functioneren beïnvloed door comorbide psychiatrische en somatische aandoeningen, persoonlijkheidsfactoren en een veelheid aan psychosociale factoren.

Dit brengt met zich mee dat de behandeling een wisselende intensiteit heeft: hoogintensief bij de acute manie en depressie (acute behandeling), matig intensief in de eerste tijd na symptomatische remissie (voortgezette behandeling), en relatief weinig intensief tijdens het interval (onderhoudsbehandeling). Samen vormen de acute en voortgezette behandeling de behandeling van de stemmingsepisode (curatief), terwijl de onderhoudsbehandeling primair gericht is op preventie. De grenzen tussen deze verschillende fasen van behandeling zijn uiteraard niet scherp te trekken.

We onderscheiden acute, voortgezette en onderhoudsbehandeling. Het doel van de acute behandeling is het bereiken van symptomatische remissie en het voorkómen c.q. beperken van psychiatrische, medische, psychologische, relationele, materiële en sociale complicaties. Het doel van de voortgezette behandeling is terugval voorkomen, medicamenteuze behandeling optimaliseren, leren omgaan met de bipolaire stoornis (zelfmanagement), functioneel herstel bereiken, en re-integratie in de sociale rollen. Het

doel van de onderhoudsbehandeling is een primair recidief voorkomen, de optimale medicamenteuze behandeling continueren, subsyndromale klachten minimaliseren, eventuele comorbide aandoeningen behandelen, en waar mogelijk het psychosociale functioneren verbeteren. De aard en de intensiteit van de onderhoudsbehandeling worden in hoge mate beïnvloed door de mate van restsymptomen (vooral depressieve klachten), cognitieve en functionele beperkingen, en de genoemde bijkomende factoren. In de onderhoudsbehandeling kan de focus daardoor meer op zaken komen te liggen die niet primair met de bipolaire stoornis te maken hebben.

Het langetermijnbeloop van de bipolaire stoornis kan worden beschreven in termen van stadiëring, ervan uitgaande dat de aandoening voor veel patiënten een progressief verloop heeft: van prodromaal naar syndromaal naar recidiverend of zelfs chronisch, en dat het functioneren tussen de ziekte-episoden meer of minder verstoord kan zijn. Er bestaan momenteel twee modellen voor stadiëring van bipolaire stoornissen, die elk een iets andere invalshoek kiezen. Het model van Berk e.a. (2007) gaat uit van het recidiveren van ziekte-episoden, het model van Kapczinski e.a. (2009) van het niveau van interepisodisch functioneren. De stadiumindeling is in tabel 3.1 samengevat. Deze stadiëringsmodellen kunnen helpen om de zorgbehoefte in individuele gevallen in te schatten (Kupka & Hillegers, 2012). De zeer vroege stadia (voordat er een eerste stemmingsepisode is opgetreden) vallen buiten het bestek van deze richtlijn, omdat er in deze stadia nog geen diagnose bipolaire stoornis kan worden gesteld.

Tabel 3.2 geeft in hoofdlijnen aan wat de potentiële rol is van de onderdelen van de zorgorganisatie in de verschillende fasen van de behandeling. Uiteraard zijn uitzonderingen mogelijk afhankelijk van de lokale organisatie en de individuele situatie van de patiënt.

Dit alles vergt een organisatie van zorg die enerzijds is toegesneden op het episodische (fasegebonden) karakter van de bipolaire stoornis, en anderzijds op de persoonlijke eigenschappen en omstandigheden van de patiënt. Goed georganiseerde zorg biedt zowel flexibiliteit als continuïteit. Bij de organisatie van de zorg voor mensen met een bipolaire stoornis gelden de volgende algemene uitgangspunten.

- De behandeling is over het algemeen langdurig.
- De intensiteit van de behandeling kan (snel) wisselen naargelang de fase van de aandoening.
- De bipolaire stoornis gaat vaak gepaard met psychiatrische en somatische comorbiditeit, die dan een hoge zorgintensiteit vergen.
- De (langetermijn-) behandeling vindt veelal plaats in de specialistische ggz (SGGZ); zie paragraaf 3.
- De behandeling wordt bij voorkeur multidisciplinair en multimethodisch uitgevoerd.
- Naastbetrokkenen hebben een actieve rol bij de behandeling.

Tabel 3.1a Stadiëringsmodel volgens Berk e.a. (2007)

Stadium	Volgens Berk e.a. (2007): nadruk op stemmingsepisoden
0	Verhoogd risico voor bipolaire stoornis, zonder symptomen
1a	Lichte of specifieke symptomen
1b	Prodromale kenmerken van stemmingsstoornis, ultrahoog risico
2	Eerste depressieve, manische of hypomanische episode
3a	Terugkeer van subsyndromale stemmingssymptomen
3b	Eerste recidiefepisode
3c	Multipele recidieven
4	Persisterende, chronische ziekte

Tabel 3.1b Stadiëringsmodel volgens Kapczinski e.a. (2009)

Stadium	Volgens Kapczinski e.a. (2009): nadruk op interepisodisch functioneren
0	Verhoogd risico, lichte symptomen
I	Tussen de episoden geheel normale stemming en terugkeer naar premorbid functioneren
II	Psychiatrische symptomen tussen de episoden
III	Duidelijke cognitieve en functionele beperkingen tussen de episoden
IV	Niet meer zelfstandig kunnen leven door ernstige cognitieve en functionele beperkingen

Andere aspecten die verband houden met de organisatie van zorg, zoals continuïteit van zorg, samenwerking met naastbetrokkenen, en kwaliteitstoetsing van de behandeling, worden eveneens binnen dit hoofdstuk besproken. Bij het opstellen van deze richtlijn was de organisatie van de ggz en de bevoegdheden van de verschillende disciplines landelijk sterk in beweging, zodat niet in detail op deze ontwikkelingen kon worden ingegaan. De organisatie van zorg zal verder worden uitgewerkt in de *Zorgstandaard Bipolaire stoornissen*.

1.2 Methode wetenschappelijke onderbouwing

Dit hoofdstuk is een herziening van een hoofdstuk uit de *Richtlijn bipolaire stoornissen* (Nolen e.a., 2008). Daarom is voor de wetenschappelijke onderbouwing de methode gebruikt uit de richtlijn van 2008, die afwijkt van de methode uit de andere hoofdstukken van deze nieuwe richtlijn. In dit hoofdstuk is relevante literatuur beschrijvend samengevat (er is geen meta-analyse gemaakt) en zijn de zoekstrategie, de selectiecriteria en de beoordelingscriteria naar aanleiding waarvan onderzoeken zijn geïncludeerd en meegewogen in de conclusies en aanbevelingen, niet expliciet beschreven. Wel is zo veel mogelijk aangegeven op welk onderzoek of welke onder-

Tabel 3.2 De potentiële rol van de onderdelen van de zorgorganisatie in

Onderdeel zorgorganisatie	Acute behandeling hoogintensief	Acute behandeling matig intensief
Fase van de bipolaire stoornis	Manie Depressie	Manie Depressie
Symptoomniveau	Ernstige episode	Lichte tot matig ernstige episode
Niveau van functioneren	Ernstige beperkingen	Matige tot ernstige beperkingen
Huisarts + poh-ggz	D	D
Basis-ggz	-	-
Vrijgevestigde psychiater	D	D/K
Algemene polikliniek*	D	K
Gespecialiseerde polikliniek*	D/K	K
FACT*	D	K
Crisisdienst**	D/K	D/K
Dagbehandeling	-	K
Opnameafdeling	K	K
Opname of langdurig	-	-

* of vergelijkbare vormen van zorg

** inclusief vergelijkbare vormen van ambulante crisiszorg zoals intensieve psychiatrische thuiszorg, *intensive home treatment*

FACT Functie- of Flexibele assertive community treatment

poh-ggz praktijkondersteuner huisartsenzorg geestelijke gezondheidszorg

- geen actieve rol in de diagnostiek of behandeling

D rol bij diagnostiek, triage of doorverwijzing

K actieve rol in deze behandelingsfase, korte termijn (weken tot maanden)

(K) op indicatie als ontslag nog niet mogelijk is

L actieve rol in deze behandelingsfase, lange termijn (maanden tot jaren)

(L) rol in de langetermijnbehandeling bij langdurige stabiliteit en geen complexe medicatie

zoeken de conclusies en de aanbevelingen gebaseerd zijn.

De aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn daarnaast in hoge mate gebaseerd op consensus en klinische ervaring, omdat er relatief weinig onderzoek is gedaan naar organisatie van de zorg, en dit bovendien internationale verschillen vertoont. Ook zijn recente inzichten over stadiëring en ziekteprogressie, en de invloed daarvan op de behandeling en daarmee de organisatie van de zorg, om dezelfde reden slechts zeer beperkt meegewogen.

de verschillende fasen van de behandeling

<i>Voortgezette behandeling matig tot laagintensief</i>	<i>Onderhoudsbehandeling hoogintensief</i>	<i>Onderhoudsbehandeling matig tot laagintensief</i>
Manie	Interval met restsymptomen of comorbiditeit;	Symptoomarm interval na herstel van episode
Depressie in (partiële) remissie	(rapid) cycling	
Lichte tot matige restverschijnselen	Aanzienlijke restsymptomen of (rapid) cycling	Symptomatische remissie
Lichte tot matige beperkingen	Matige tot ernstige beperkingen	Geen of lichte beperkingen
-	-	(L)
-	-	(L)
K	L	L
K	-	L
K	L	L
K	K/L	L
-	-	-
K	K	-
(K)	-	-
-	-	-

2 Organisatievormen

2.1 Inleiding

De afgelopen jaren zijn er binnen de ggz aanzienlijke veranderingen geweest in de visie op zorg en de organisatie van zorg. Naast het curatieve perspectief is er meer aandacht gekomen voor preventie, zelfmanagement, herstelgerichte zorg en rehabilitatie. Hier sluit het aanbod van zorgactiviteiten op aan, waarbij steeds meer wordt gewerkt volgens evidence-based practice zoals vastgelegd in behandelrichtlijnen. Binnen deze richtlijn zal de evidence voor de effectiviteit van bepaalde organisatievormen zoals beschreven in andere richtlijnen, worden meegewogen voor zover deze van toepassing is voor het zorgaanbod aan patiënten met een bipolaire stoornis.

Bij de zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis en hun naastbetrokkenen zijn verschillende disciplines en organisaties betrokken. Ambulante zorg vindt vaak plaats binnen een (meer of minder in stemmingsstoornissen gespecialiseerde) poliklinische setting, een sociaalpsychiatrische setting (bijvoorbeeld een team voor Functie- of Flexibele assertive community treatment [FACT-team]), dagbehandeling, of inzet van psychiatrische thuiszorg. Klinische zorg vindt plaats in open of gesloten (crisis)afdelingen

van algemene en psychiatrische ziekenhuizen, en op afdelingen waarin de nadruk ligt op stabilisatie en rehabilitatie. Daarnaast zijn er psychiatrische woonvoorzieningen binnen en buiten het ziekenhuis.

Deze paragraaf behandelt een aantal organisatievormen die in Nederland ruim voorhanden zijn: de poliklinische zorg, de sociaalpsychiatrische zorg zoals FACT, de crisisdienst en (open en gesloten) opnameafdelingen. Van belang is dat er effectieve en efficiënte zorg wordt verleend, waarbij er sprake is van flexibiliteit en continuïteit. De ambulante setting heeft bij voorkeur de regiefunctie in de behandeling. Vanuit deze regiefunctie houdt men zicht op wat een patiënt op elk moment nodig heeft aan zorg, waarbij er aandacht moet zijn voor een optimale transitie tussen de verschillende zorgorganisaties. Er dient ook aandacht te zijn voor de samenwerking en de communicatie met de huisarts tijdens alle fasen van de behandeling (Van Hasselt e.a., 2014a; 2014b).

2.2 Poliklinische zorg

De behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis vindt voor het overgrote deel binnen een ambulante setting plaats, zoals in een polikliniek (zie tabel 3.2 in paragraaf 1). De laatste jaren zijn er in steeds meer ggz-instellingen ambulante gespecialiseerde zorgprogramma's ontwikkeld voor patiënten met een bipolaire stoornis. Het zorgaanbod is een geïntegreerd behandelprogramma uitgevoerd door een multidisciplinair behandelteam van psychiaters, verpleegkundig specialisten en/of sociaalpsychiatrisch verpleegkundigen, en op indicatie psychologen en/of psychotherapeuten. Gegeven het soms grillige verloop van de aandoening en het wisselende ziekte-inzicht is een actieve follow-up noodzakelijk wanneer patiënten uit beeld dreigen te raken.

Wetenschappelijke onderbouwing

De informatie in deze wetenschappelijke onderbouwing is gebaseerd op literatuur uit het *Handboek bipolaire stoornissen* (Kupka e.a., 2008) en hoofdstuk 6, Psychosociale interventies, uit deze richtlijn, aangevuld met kennis en ervaring van de werkgroepleden. In Nederland is nog geen onderzoek gepubliceerd naar het effect van behandeling binnen een gespecialiseerde ambulante setting op het beloop van de aandoening of terugval bij behandeling.

Uit onderzoek elders komen wel positieve resultaten naar voren over afname van symptomen, minder terugval, verbeterd niveau van functioneren, en betere kwaliteit van leven. Uit onderzoek naar het Collaborative Care-model (Bauer, 2006a; 2006b; Van der Voort e.a., 2015) komt naar voren dat het belangrijk is om de zorg als een samenhangend geheel aan te bieden. Binnen het Collaborative Care-model heeft de verpleegkundige een centrale rol. Fagiolini e.a. (2009) vonden vooral een gunstig effect van

een gestandaardiseerde behandeling bij kinderen en jongeren van 12 tot 17 jaar. Onderdelen van de behandeling waren psycho-educatie over de stoornis en medicatie, sociaal-ritmetherapie, herkenning en signaleren van prodromen, zelfmanagement, 24 uursbereikbaarheid van de hulpverlening en aandacht voor de naastbetrokkenen. Kessing e.a. (2013) vonden bij patiënten die waren opgenomen vanwege een eerste, tweede of derde manische episode, dat ambulante vervolgbehandeling van twee jaar in een gespecialiseerde setting vergeleken met gebruikelijke behandeling resulteerde in minder klinische opnamen gedurende een vervolgperiode van maximaal zes jaar, en dat de tevredenheid over de geboden zorg groter was. Bovendien bleek de gespecialiseerde zorg kosteneffectiever te zijn dan gebruikelijke zorg. Simon e.a. (2005) vonden dat een systematisch specialistisch behandelprogramma voor patiënten met een bipolaire stoornis vooral een positieve invloed heeft op het voorkómen van (hypo)manische episoden. Kilbourne e.a. (2008; 2012b) vonden aanwijzingen dat gerichte somatische zorg voor bipolaire patiënten de kwaliteit van leven verhoogt en het risico op hart- en vaatziekten doet afnemen. Van der Voort e.a. (2015) voegden Problem Solving Treatment toe aan het Collaborative Care-programma en toonden aan dat dit een gunstig effect had op de duur en de ernst van depressieve episoden.

Overwegingen van de werkgroep

De wetenschappelijke onderbouwing voor het effect van een systematische multidisciplinaire behandeling in een ambulante gespecialiseerde setting is vooralsnog beperkt. Uit het beschikbare onderzoek komt een tendens naar voren dat er een gunstig effect is op symptomatische remissie, recidiefkans, niveau van functioneren en kwaliteit van leven.

Naar het oordeel van de richtlijncommissie dient de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis aan een aantal organisatorische voorwaarden te voldoen, waarbij ingezet wordt op continuïteit, flexibiliteit en beschikbaarheid van zorg. Er wordt rekening gehouden met het gegeven dat de zorgbehoefte tussen patiënten sterk kan verschillen en bij een bepaalde patiënt snel kan veranderen als er een episode optreedt.

De behandeling van de patiënt met een bipolaire stoornis heeft bij voorkeur een multidisciplinair karakter, waarbij de specifieke competenties van de verschillende behandelaars worden geëxpliciteerd en zo veel mogelijk complementair zijn. Bij voorkeur is er naast continuïteit van zorg zo veel mogelijk continuïteit van behandelaar. Noodzakelijke onderdelen van de behandeling zijn: diagnostiek; voorlichting en psycho-educatie; farmacotherapie met monitoring van het effect: zowel op psychiatrische als op somatische parameters; bevordering van zelfmanagement en terugvalpreventie; crisisinterventie; en interventies gericht op het herstel van functioneren.

Aanbevelingen

Bij elke aanbeveling staat tussen vierkante haken de sterkte van de aanbeveling volgens GRADE (zie hoofdstuk 2, paragraaf 8.2).

- Patiënten met een bipolaire stoornis (of bij wie men een bipolaire stoornis vermoedt) worden bij voorkeur behandeld in een ambulante setting (polikliniek) met een specifieke expertise op het gebied van (bipolaire) stemmingsstoornissen. [1C]
- De behandeling dient multidisciplinair te zijn. Daarbij dienen minstens de volgende zaken aangeboden te worden (met verwijzing naar het desbetreffende hoofdstuk uit deze richtlijn). [1C]
 - Diagnostiek (hoofdstuk 4).
 - Voorlichting en psycho-educatie (hoofdstuk 5; hoofdstuk 6).
 - Psychologische behandeling bij voortdurende symptomen of bijkomende problemen (hoofdstuk 6).
 - Medicamenteuze behandeling van acute episoden en ter preventie van nieuwe episoden (hoofdstuk 7; hoofdstuk 8).
 - Somatische monitoring, deels samenhangend met farmacotherapie (hoofdstuk 10).
 - Behandelen van interepisodische (rest)symptomen, en het beperken van de gevolgen daarvan voor de patiënt en diens omgeving (hoofdstuk 6; hoofdstuk 8).
 - Systematische terugvalpreventie op middellange en lange termijn (hoofdstuk 5; hoofdstuk 8).
 - Interventies gericht op het integreren van de aandoening in het dagelijks leven en het leren omgaan met (tijdelijke of permanente) beperkingen (zelfmanagement, zie hoofdstuk 5).
 - Hulp bij het herstel van functioneren in sociale en maatschappelijke rollen (hoofdstuk 5; hoofdstuk 6).
- Door het sterk wisselende verloop van de bipolaire stoornis moet de zorg flexibel kunnen worden aangeboden, waarbij de continuïteit in behandeling (en waar mogelijk in behandelaar) moet worden gewaarborgd. [1C]
- Een actieve follow-up is noodzakelijk wanneer patiënten uit beeld dreigen te raken, waarbij het mogelijk moet zijn om gedurende een beperkte periode outreachende zorg (zorg die naar de patiënt toe komt, in plaats van wachten tot de patiënt zelf om hulp vraagt) aan te bieden om de behandelrelatie in stand te houden. Eventueel kan deze taak op van tevoren vastgestelde wijze tijdelijk worden gedelegeerd naar andere onderdelen van de zorgorganisatie, zoals psychiatrische intensieve thuiszorg of vergelijkbare organisatie van zorg. [1C]

2.3 F-ACT en vergelijkbare vormen van zorg

Een deel van de patiënten met een bipolaire stoornis heeft langdurige intensieve zorg vanwege de ernst van de klachten, het sterk recidiverende karakter van de episoden en/of het niveau van interepisodisch functioneren (zie tabel 3.2 in paragraaf 1). Delespaul e.a. (2013) schatten in dat 40% van de patiënten met een bipolaire stoornis of een psychotische depressie een ernstige psychiatrische aandoening (EPA) heeft; naar schattig is dit 10% van de totale groep EPA-patiënten. De zorg voor deze groep patiënten wordt in Nederland veelal ambulante en outreachende vanuit een sociaalpsychiatrische setting aangeboden.

Er is een aantal varianten van outreachende zorg bekend, waarvan ACT en F-ACT de bekendste zijn. De belangrijkste verschillen binnen de varianten zitten in de coherentie van de (team)organisatie, de tijdsduur van de interventie, de (shared) caseload, beschikbaarheid bij crisis, het leveren van praktische hulp gericht op overleving en rehabilitatie en de multidisciplinaire samenstelling van het team.

Assertive community treatment (ACT) is een evidence-based behandelvorm voor mensen met ernstige, meervoudige psychiatrische problematiek. ACT wordt gekenmerkt door een lage caseload, teambenadering, actieve en desnoods ongevraagde hulp en een geïntegreerde behandeling van crisisinterventie, rehabilitatie en casemanagement. ACT richt zich vooral op intensief zorgbehoeftige patiënten. Omdat bij een groot aantal patiënten het ziektebesef en -inzicht ontbreken en de aandoening gepaard gaat met ernstige negatieve symptomen, desorganisatie en cognitieve functiestoornissen, is de zorg meestal actief outreaching (aan huis). De doelen zijn: continu en langdurig een vinger aan de pols houden; snel en adequaat op zorgbehoeften reageren; het bereiken van een optimaal sociaal functioneren en kwaliteit van leven; en het terugdringen van opname(dagen).

Niet alle patiënten hebben deze intensieve behandeling nodig. Om in dergelijke gevallen continuïteit van zorg te behouden, is een Nederlandse variant ontwikkeld, FACT (Functie- of Flexibele ACT). FACT integreert in één team de community-mental-health-teamaanpak met de ACT-functie bij crisis en voorts, vanwege een multidisciplinaire aanpak, ook (arbeids-)rehabilitatie-inspanningen en de aanpak van verslavingsproblematiek. In Nederland wordt deze FACT-zorg veelal verleend aan patiënten met een psychose, maar vaak ook aan andere ambulante patiënten met een langdurige psychiatrische aandoening en complexe, wisselende zorgvragen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor zover bekend bij de richtlijnwerkgroep is er geen specifiek onderzoek gedaan naar de effectiviteit van (F)ACT of vergelijkbare zorg op het functioneren en de kwaliteit van leven van de patiënt met een bipolaire stoornis.

Het is echter aannemelijk dat dit voor de EPA-groep in hoge mate overeen zal komen met de uitkomsten zoals gegeven binnen de *Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie* (Van Alphen e.a., 2012). Aangetoond is dat ACT vergeleken met standaardzorg het aantal opnamedagen in het ziekenhuis kan verminderen bij patiënten die al veel gebruikmaken van ziekenhuiszorg (Burns e.a., 2007) en dat het aannemelijk is dat er 10% minder verlies van patiëntencontact met de geestelijke gezondheidszorg bij behandeling is volgens ACT in plaats van standaardzorg (Sytema e.a., 2007). Voor meer achtergronden en informatie verwijzen wij naar de *Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie* (Van Alphen e.a., 2012).

Overwegingen van de werkgroep

Er is nog geen evidence beschikbaar naar de effecten van (F)ACT specifiek bij patiënten met een bipolaire stoornis. Het is echter aannemelijk dat actief outreachende, intensieve zorg zoals die binnen (F)ACT (of vergelijkbare vormen van zorg) geboden wordt, zinvol is voor die patiënten met een bipolaire stoornis die tot de EPA-groep behoren. Dit zijn vooral die patiënten met een bipolaire stoornis die aanzienlijke (interepisodische) beperkingen hebben, en bij wie de motivatie voor behandeling beperkt is. Ook patiënten met een schizoaffectieve stoornis van het bipolaire type kunnen meer gebaat zijn bij deze vorm van zorg.

Aanbevelingen

Bij elke aanbeveling staat tussen vierkante haken de sterkte van de aanbeveling volgens GRADE (zie hoofdstuk 2, paragraaf 8.2).

- Outreachende sociaalpsychiatrische zorg, die met flexibele intensiteit ingezet kan worden, wordt aanbevolen voor patiënten met een bipolaire stoornis (of een schizoaffectieve stoornis van het bipolaire type) met daarbij problematiek op meerdere levensgebieden, zeker voor hen die moeilijk in zorg te houden zijn. [1C]
- De richtlijncommissie adviseert om deze vorm van zorg deel te laten uitmaken van het aanbod voor alle patiënten met een bipolaire stoornis die daarvoor in aanmerking komen. [1C]

2.4 Crisisdienst

Mensen met ernstige, acute psychische problemen kunnen terecht bij de crisisdienst van een specialistische ggz-instelling. Als er sprake is van een bipolaire stoornis, zullen dit veelal patiënten zijn met een acute manie of met een ernstige bipolaire depressie, vooral indien er sprake is van sterk verstorend gedrag of suïcidaliteit.

De crisisdienst is zeven dagen per week en 24 uur per dag bereikbaar. Een van de kerntaken van de crisisdienst is het beoordelen van het acute psychiatrische toestandsbeeld. Er is geen recent onderzoek naar gedaan

in Nederland, maar uit de praktijk is bekend dat crisisdiensten vaak betrokken zijn bij crisissituaties waarin de patiënt acuut verward is vanuit een psychotische of manische episode. Dit zal in een aantal gevallen leiden tot een opname in een psychiatrische instelling. Omdat er veelal sprake is van ontbrekend ziekte-inzicht, is een vrijwillige opname niet altijd mogelijk en dan is een inbewaringstelling (ibs) of een rechterlijke machtiging (RM) onvermijdelijk. Achteraf blijkt dat het voor de patiënt en zijn omgeving zeer schadelijk kan zijn als in dergelijke gevallen niet doortastend wordt ingegrepen middels een (eventueel gedwongen) opname.

De behandeling in de crisisdienst wordt uitgevoerd door een team van psychiaters, verpleegkundig specialisten en/of sociaalpsychiatrisch verpleegkundigen. In de huidige praktijk wordt de crisiszorg uitgebreid met speciale teams die tijdelijk ambulante zorg in acute situaties verleent, zoals intensieve psychiatrische thuiszorg of *intensive home treatment*.

Zo veel mogelijk wordt het gezin of de familie van de patiënt daarbij betrokken. Voor de rol van de naastbetrokkenen tijdens een crisisperiode wordt verder verwezen naar paragraaf 5.

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de selectie van onderzoeken in deze wetenschappelijke onderbouwing is gebruikgemaakt van kennis van de leden van de werkgroep.

Voor zover bekend bij de werkgroep zijn er nauwelijks wetenschappelijke gegevens beschikbaar over de effecten van hulp door crisisdiensten bij patiënten met een bipolaire stoornis. Penterman en Nijman (2009) vonden bij 7% van 499 crisiscontacten een manisch/ontremd toestandsbeeld, en bij 51% een depressief/suïcidaal toestandsbeeld.

Borg e.a. (2011) geven inzicht in patiëntenervaringen met crisis bij psychiatrische problematiek. Het is van belang dat de behandelaar zich ervan bewust is welk een grote impact een crisissituatie en de daarbij toegepaste interventies hebben op de patiënt en diens omgeving.

Overwegingen van de werkgroep

Als er sprake is van een bipolaire stoornis, zal de crisisdienst in de meeste gevallen ingeschakeld worden bij situaties waarbij beoordeling gevraagd wordt bij patiënten met een ernstige manie of met een ernstige bipolaire depressie, vooral indien er sprake is van verstoring gedrag of suïcidaliteit. Indien mogelijk zal bij een crisis gericht thuis worden behandeld, waarna de behandeling zo spoedig mogelijk (weer) wordt overgenomen door een gespecialiseerde polikliniek of sociaalpsychiatrische setting. In veel gevallen zal een (gedwongen) opname echter niet te voorkomen zijn. Door niet in te grijpen kan er aanzienlijke schade ontstaan voor de patiënt en de personen in diens omgeving.

De beoordeling, doorgaans in de thuissituatie of op een politiebureau, vraagt veel specialistische kennis en vaardigheid van de behandelaar. Door het ontbreken van ziekte-inzicht bij de patiënt of niet aanspreekbaar zijn zal de hulpvraag veelal vanuit de omgeving komen. Bij het inschatten van de ernst van een manische episode is informatie van naastbetrokkenen en/of vaste behandelaars over recente gedragsveranderingen essentieel, omdat tijdens het relatief korte moment van beoordeling de gedragsstoornis van de patiënt onzichtbaar kan blijven, en omdat de patiënt op het moment van crisis veelal onvoldoende ziekte-inzicht heeft. Hierdoor kunnen de ernst en consequenties van het toestandsbeeld sterk worden onderschat. Naastbetrokkenen kunnen informatie geven over hoe de patiënt er daadwerkelijk aan toe is, hoe de crisis is ontstaan en wat mogelijk in het verleden heeft geholpen om een eerdere acute stemmingsepisode te behandelen. Ook spelen zij een grote rol in het kunnen handhaven van de patiënt in de thuissituatie. Voorlichting over de aard van de klachten en het te verwachten beloop, en het verdere verloop van de behandeling, is daarbij van belang.

Aanbevelingen

Bij elke aanbeveling staat tussen vierkante haken de sterkte van de aanbeveling volgens GRADE (zie hoofdstuk 2, paragraaf 8.2).

- Crisisdiensten dienen een belangrijke rol te spelen bij de detectie en behandeling van de acute manie en de ernstige bipolaire depressie met suïcidaliteit. [1C]
- Om de continuïteit van zorg te waarborgen, dienen de vaste behandelaars en de crisisdienst nauw samen te werken. [1C]
- De beoordeling van het psychiatrisch toestandsbeeld is altijd gebaseerd op zowel de presentatie van de patiënt tijdens het crisiscontact, als op alle informatie van naastbetrokkenen en vaste behandelaars over diens recente gedrag en de risico's daarvan, en over het verloop in eventuele eerdere episoden. [1C]
- Bij het instellen van een acuut behandelbeleid (inclusief opname) moeten het beloop tijdens eerdere episoden, de toen gebleken veiligheidsrisico's, en de effecten van eerdere interventies worden meegewogen. [1C]
- Indien mogelijk zal de crisis gericht thuis worden behandeld, waarna de regie en de behandeling zo spoedig mogelijk overgenomen dienen te worden door een polikliniek of een sociaalpsychiatrische behandelsetting met specialistische kennis van de bipolaire stoornis. [1C]
- Er dient (vaak in een later stadium) aandacht te zijn voor het bespreken van de vaak grote impact van de doorgemaakte crisissituatie op zowel patiënt als naastbetrokkenen. Dan kan ook een bestaand signaleringsplan geëvalueerd en eventueel aangepast worden. [1C]

2.5 Opnameafdeling

Patiënten met een bipolaire stoornis zullen voornamelijk opgenomen worden tijdens een manische episode, of een ernstige depressieve episode. Het gevaar voor de patiënt of voor zijn omgeving maakt een opname soms onvermijdelijk. Al naargelang de intensiteit van de zorg die op dat moment gevraagd wordt, zal beoordeeld moeten worden of dit op een medium-care- (of open) of high- of intensiverecare- (of gesloten) afdeling van een specialistische ggz-instelling zal moeten plaatsvinden.

Bij gevaar moet ook gedacht worden aan lichamelijke uitputting, ernstige zelfverwaarlozing (waaronder mijden van somatische zorg, drugsgebruik en ondervoeding, dan wel vitaminedeficiënties), financiële schade of reputatieschade (in de woonomgeving, op het werk, in de familie). Andere factoren die meespelen bij opname, zijn uitputting van de naastbetrokkenen, en de noodzaak om toezicht te houden op de medicamenteuze behandeling. Voor de rol van de naastbetrokkenen na of tijdens opname wordt verwezen naar paragraaf 5.

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de selectie van onderzoeken in deze wetenschappelijke onderbouwing is gebruikgemaakt van kennis van de leden van de werkgroep. Voor zover bekend bij de werkgroep is nauwelijks wetenschappelijk onderzoek gedaan naar (verpleegkundige) zorg voor patiënten met een acute manie op afdelingen. Een review van verpleegkundige hulpverleningsprocessen en hun wetenschappelijke evidence (Goossens e.a., 2007) leverde vijf kwantitatieve, zes kwalitatieve en veertien beschrijvende artikelen op over patiënten met een bipolaire stoornis. Slechts één artikel (Hummelvoll & Severinsson, 2002) gaat over kwalitatief onderzoek naar verpleegkundige zorg aan patiënten in een manische fase op een afdeling. Geformuleerde verpleegkundige interventies zijn: observeren van gedrag, het gesprek aangaan (ook over indirecte signalen), als verpleegkundig team eensgezind optreden mede vanuit kennis over het psychiatrische beeld, houvast bieden voor de patiënt door informatie en duidelijkheid geven, en een samenwerkingsrelatie opbouwen, veiligheid bieden. Strong (2004) beschrijft in een overzicht van de rol van antipsychotica bij het terugkeren naar een stabiel sociaal functioneren, dat verpleegkundige zorg voor patiënten in een manische fase zich richt op het bieden van een veilige omgeving en het beschermen tegen schade. Tevens is het van belang om patiënten te helpen bij hun behoeften wat betreft algemene dagelijkse levensverrichting (ADL), zodat patiënten zo spoedig mogelijk weer een normaal niveau van functioneren bereiken. In een ander, kwalitatief, etnografisch onderzoek van Hem e.a. (2008) wordt beschreven dat verpleegkundigen in het begrenzen van een patiënt met een manie onvermijdelijk de persoonlijke grenzen van de patiënt overschrijden. De verpleegkundige dient over professionele vaar-

digheden te beschikken om hiermee adequaat en respectvol om te gaan. Vanuit het perspectief van patiënt en betrokkenen schrijven Van Bentum en Van Ree (2008) in het *Handboek bipolaire stoornissen*:

‘Degenen waar de patiënt het meeste mee te maken heeft, zijn de verpleegkundigen. De ideale verpleegkundige is ervaren en getalenteerd, biedt duidelijkheid, structuur en rust en is consequent, kalmeert iemand met een grapje en geeft oprechte aandacht’ (Bentum & Van Ree, 2008, p. 487).

Overwegingen van de werkgroep

Bij gebrek aan wetenschappelijke evidence over de rol van een opname bij patiënten met een bipolaire stoornissen zijn de aanbevelingen van de werkgroep voornamelijk gebaseerd op ervaring vanuit de praktijk.

In het begin van de opname staan medicamenteuze behandeling en het waarborgen van de veiligheid van de patiënt, medepatiënten en de staf voorop. Daarnaast is het van belang dat er een gericht somatisch onderzoek plaatsvindt, aangezien lichamelijke factoren een rol kunnen spelen bij het ontstaan van een maniform toestandsbeeld, vooral als de patiënt niet al een diagnose bipolaire stoornis had. Er dient (zo snel mogelijk) informatie van de huisarts te worden opgevraagd.

De patiënt op een afdeling heeft het meeste contact met verpleegkundigen. Verpleegkundige interventies zijn vooral gericht op het beperken van de schade van manisch gedrag, het bijsturen van gedrag, het voorkomen van suïcide, het structureren van activiteiten, en het in stand houden van een dagstructuur met een goede balans tussen rust en activiteit. Daarnaast dienen gesprekken om het ziekte-inzicht, de therapietrouw en het zelfmanagement te bevorderen.

Er moet tijdig aandacht worden besteed aan een goede overgang tussen de verschillende behandelsettings opdat het ingezette behandelbeleid voortgezet wordt. Het tijdelijk inschakelen van een vorm van psychiatrische thuiszorg kan wenselijk zijn om de overgang van afdeling naar thuissituatie goed te laten verlopen. Mocht er dagbehandeling beschikbaar zijn dan kan ook die dienen om deze overgang te overbruggen.

Aanbevelingen

Bij elke aanbeveling staat tussen vierkante haken de sterkte van de aanbeveling volgens GRADE (zie hoofdstuk 2, paragraaf 8.2).

- Een opname is een tijdelijke onderbreking van een ambulante behandeltraject. De behandeling op een afdeling heeft als doelen een zo snel mogelijke remissie van symptomen van de stemmingsepisode met behulp van medicatie, en het bieden van een veilige, rustige, prikkelarme omgeving. [1C]

- Het is van belang dat er somatisch onderzoek plaatsvindt om somatische oorzaken uit te sluiten, vooral als de patiënt niet al een diagnose bipolaire stoornis had. [1C] Het wordt aanbevolen om daarover met de huisarts te overleggen.
- Op een afdeling zijn vooral verpleegkundigen betrokken bij de behandeling en begeleiding van patiënten die in crisis worden opgenomen. Het is belangrijk dat het team eenduidig optreedt vanuit kennis over het psychiatrische toestandsbeeld. Coaching en interventie om dit proces te sturen en te evalueren worden aanbevolen, vanwege de impact dat het gedrag van een manische patiënt kan hebben op een afdeling. [1C]
- Er dienen maatregelen te worden getroffen om de veiligheid van de acuut manische of depressieve patiënt en diens omgeving te waarborgen. De patiënt dient te worden beschermd tegen het nemen van beslissingen die verstrekende gevolgen kunnen hebben, en eventueel dient de patiënt hiervan actief weerhouden te worden. [1C]
- Er dient tijdig aandacht te worden besteed aan een goede overgang tussen de verschillende behandelsettings. Het tijdelijk inschakelen van een vorm van psychiatrische thuiszorg kan wenselijk zijn om de overgang van afdeling naar thuissituatie goed te laten verlopen. Mocht er dagbehandeling beschikbaar zijn, dan kan ook die dienen om deze overgang te overbruggen. [1C]
- Ook tijdens een opnameperiode moet er vanuit het behandelend team voldoende aandacht zijn voor de naastbetrokkenen (zie ook paragraaf 5). [1C]
- Er is behoefte aan verder wetenschappelijk onderzoek om de effecten van de klinische zorg op een open of gesloten afdeling te kunnen bepalen. [1C]

3 Basiszorg versus gespecialiseerde zorg

3.1 Inleiding

Vanaf 2014 is door beslissingen van het ministerie van vws de keten van de curatieve ggz anders georganiseerd. Een deel van de curatieve ggz is overgeheveld naar de eerstelijnszorg door versterking van de financieringsmodule voor het aanstellen van een praktijkondersteuner huisartsenzorg ggz (poh-ggz). Een ander deel van de curatieve ggz wordt overgeheveld naar de nader in te richten 'generalistische basis-ggz' (BGGZ). Een deel van de patiënten uit de specialistische ggz (SGGZ) zal naar verwachting worden overgedragen aan enerzijds de huisarts en de poh-ggz en anderzijds de generalistische basis-ggz.

De huisarts en de poh-ggz herkennen, behandelen en verwijzen patiënten met psychische klachten. De essentiële criteria die daarbij gewogen

worden, zijn: het vermoeden van een DSM-geclassificeerde stoornis; de ernst van de problematiek; en het risico, de complexiteit en het beloop van de klachten. Daarbij houdt de huisarts altijd rekening met de omgeving (context) van de patiënt, de mogelijkheden voor zelfmanagement en de impact van de klachten op het dagelijks functioneren. Bij de afweging om al dan niet te verwijzen gaat het steeds om de combinatie waarin deze aspecten zich voordoen (Bakker & Jansen, 2013).

3.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de selectie van onderzoeken in deze wetenschappelijke onderbouwing is gebruikgemaakt van kennis van de leden van de werkgroep. Voor zover bekend bij de werkgroep is er op dit moment geen wetenschappelijk bewijs voorhanden dat de effecten van de behandeling enkel binnen de basiszorg in kaart brengt. Kilbourne e.a. (2012a) geven aan hoe patiënten met een bipolaire stoornis volgens een Collaborative Care-model ook behandeld zouden kunnen worden in de eerste lijn.

3.3 Overige overwegingen

Gegeven de complexiteit van de bipolaire stoornis en de daarvoor nodige zorg, en de risico's samenhangend met medicatiegebruik dient verder uitgewerkt te worden hoe in de verschillende fasen van de aandoening de zorg verantwoord vormgegeven kan worden in de samenwerking tussen huisartsenzorg, de generalistische basis-ggz (BGGZ) en de specialistische ggz (SGGZ). Daarbij moet wisseling van behandelaar zo veel mogelijk beperkt blijven opdat de patiënt optimaal wordt behandeld in een bekende context van zijn (biografische) voorgeschiedenis, en vroege signalen van terugval tijdig worden herkend. Het Kenniscentrum Bipolaire Stoornissen heeft op basis van consensus een voorlopig standpunt ingenomen over het behandelen van patiënten met een bipolaire stoornis bij de huisarts (en de poh-ggz) en de generalistische basis-ggz; dit is in de volgende aanbevelingen meegenomen.

3.4 Aanbevelingen

Bij elke aanbeveling staat tussen vierkante haken de sterkte van de aanbeveling volgens GRADE (zie hoofdstuk 2, paragraaf 8.2).

- Diagnostiek en behandeling van een bipolaire stoornis dienen in eerste instantie te gebeuren binnen de specialistische ggz (SGGZ). [1C]
- De patiënt die wordt behandeld in de specialistische ggz, wordt minstens eenmaal per jaar gezien door een psychiater. [1C]
- De psychiater stelt het behandelplan vast. [1C]
- De psychiater onderzoekt de patiënt minimaal eenmaal per jaar als deze ook door een andere professional wordt behandeld. [1C]

- Er dient minimaal jaarlijks overleg/berichtgeving aan de huisarts te zijn over de voortgang van de behandeling. [1C]
- Indien wordt overwogen om de behandeling aan de huisarts (en de poh-ggz) of de generalistische basis-ggz over te dragen, dient men de volgende factoren bij deze overweging te betrekken. [2C]
 - De stemming is minimaal twee jaar stabiel (de patiënt heeft geen manische, hypomanische of depressieve episode doorgemaakt en er is geen aan de stoornis gerelateerde progressieve verslechtering van het psychosociale of cognitieve functioneren).
 - Om dit te bereiken zijn in deze periode geen belangrijke interventies nodig geweest zoals een significante verandering van de onderhoudsmedicatie, het toevoegen van acute medicatie vanwege een dreigende episode, het starten van een op de stoornis gerichte psychotherapie, of het intensiveren van de verpleegkundige begeleiding.
 - Halfjaarlijkse onderhoudscontacten zijn in het afgelopen jaar voldoende gebleken om de toestand van de patiënt stabiel te houden.
 - Ziekte-inzicht en zelfmanagement zijn voldoende aanwezig om ontregeling tijdig te signaleren en hulp te vragen, en er is een actueel signaleringsplan.
 - Er is geen sprake van psychiatrische comorbiditeit die duidelijk van invloed is op het welbevinden en functioneren van de patiënt (zoals angststoornis, middelenmisbruik, een persoonlijkheidsstoornis).
 - Er is geen sprake van psychosociale problemen die begeleiding vanuit specialistische ggz (SGGZ) behoeven (bijvoorbeeld voor de relatie of het netwerk, kinderen, werk, dagbesteding, wonen, financiën).
 - De patiënt gebruikt geen complexe medicatie, zoals lithium, clozapine, tranylcypromine of fenelzine.
 - Zowel de patiënt als eventuele naastbetrokkene(n), en de huisarts zijn akkoord met de overdracht.
- Een patiënt met een bipolaire stoornis die uitsluitend wordt behandeld in de generalistische basis-ggz of door de huisarts (en de poh-ggz), wordt terugverwezen naar de specialistische ggz (SGGZ) indien er sprake is van: [1C]
 - non-respons of partiële respons op de behandeling;
 - toenemende beperkingen in functioneren;
 - problematische therapietrouw;
 - een vermoeden van comorbiditeit (zoals alcohol- en drugsproblematiek);
 - de wens van de patiënt om de medicatie te stoppen of af te bouwen na een periode van relatieve stabiliteit in stemming en functioneren;
 - een kinderwens of zwangerschap.
- Binnen de specialistische ggz (SGGZ) wordt samen met de patiënt een signaleringsplan opgesteld met vroege signalen voor een stem-

mingsepisode en hoe te handelen in geval van dreigende terugval en/of crisis. Binnen de eerstelijnszorg dient hier aandacht aan geschonken te worden en moet men zich ervan bewust zijn dat zorg flexibel en snel toegankelijk moet zijn voor de patiënt en diens naastbetrokkene. Alle bij de behandeling betrokkenen, inclusief de huisarts, dienen van dit signaleringsplan op de hoogte te zijn. [1C]

- Ook binnen de huisartsenzorg of de generalistische basis-ggz (BGGZ) moeten bij elke patiënt de somatische controles verricht worden zoals aanbevolen binnen deze richtlijn. [1C]
- Bij de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis wordt aanbevolen dat er samenwerking en kennisuitwisseling plaatsvindt tussen enerzijds de huisartsenzorg of generalistische basis-ggz (BGGZ) en anderzijds de specialistische ggz (SGGZ). [1C]

4 Continuïteit van zorg

4.1 Inleiding

De richtlijncommissie gaat er voorsnog van uit dat de meeste zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis geboden zal worden binnen de specialistische ggz (SGGZ). Continuïteit van zorg wordt door patiënten en naastbetrokkenen als belangrijk ervaren. Er dient daarom tijdens zowel ambulante als klinische behandeling een eenduidig behandelbeleid gevoerd te worden. Het heeft daarbij ook de voorkeur om te streven naar continuïteit van behandelaren.

4.2 Overwegingen vanuit de werkgroep

Toegankelijkheid van zorg

Gezien de aard van de aandoening is het van belang dat er snel en laagdrempelig zorg geleverd kan worden aan patiënten bij (het vermoeden van) een bipolaire stoornis. Als patiënten al in zorg zijn bij een instelling, moet de intensiteit van de behandeling snel aangepast kunnen worden.

Medische verantwoordelijkheid

De diagnostiek en de medicamenteuze behandeling worden uitgevoerd door een psychiater, een verpleegkundig specialist, of een arts onder supervisie van een psychiater (zie hoofdstuk 4). Naast de contacten met andere behandelaren dient de psychiater binnen de specialistische ggz (SGGZ) de patiënt minimaal eenmaal per jaar zelf te onderzoeken om de voortgang van de behandeling adequaat te kunnen beoordelen.

De psychiater, de arts of de verpleegkundig specialist is tevens verantwoordelijk voor de somatische aspecten van de behandeling van de psychia-

trische stoornis, inclusief de laboratoriumcontroles betreffende gebruikte medicatie. De somatische zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis vindt bij voorkeur plaats in nauwe samenwerking met de huisarts, de internist of een andere medisch specialist, een diëtist en het laboratorium. Voor de farmacotherapie is ook een goede samenwerking met de apotheek van belang (zie ook hoofdstuk 10).

Samenwerking tussen de verschillende disciplines (regiefunctie)

Bij de behandeling kunnen hulpverleners van verschillende disciplines betrokken zijn, zoals psychiaters, artsen, verpleegkundigen, psychologen, psychotherapeuten, vaktherapeuten en maatschappelijk werkenden. Bij een behandeling binnen de specialistische ggz (SGGZ) waarbij meerdere disciplines betrokken zijn, is de psychiater de hoofdbehandelaar. Daarnaast moeten er duidelijke afspraken worden gemaakt en vastgelegd wie de coördinerende functie heeft (de psychiater, de arts of de verpleegkundige).

Overgang van kinder- en jeugdpsychiatrie naar volwassenenpsychiatrie

De behandeling van adolescenten met een bipolaire stoornis betreft het gehele gezin, dus inclusief ouders en broers en/of zussen. De behoeften van adolescenten die de overgang naar volwassenheid doormaken, is zeer wisselend. Hierbij is een goede balans tussen zorgbehoefte en drang naar autonomie van groot belang. De transitie vanuit de jeugdpsychiatrie naar de volwassen behandelsetting vindt plaats in een zeer kwetsbare fase. Op verschillende levensdomeinen wordt een appel gedaan op de eigen verantwoordelijkheid. Gebrek aan continuïteit van zorg kan ertoe leiden dat juist in deze crisisgevoelige periode geen adequate hulpverlening aanwezig is. Het is dan ook van belang dat de transitie van de kinder- en jeugdpsychiatrie naar de volwassenenpsychiatrie zorgvuldig en in samenspraak met alle betrokkenen wordt voorbereid opdat de continuïteit van zorg voor de adolescent en zijn gezin is gewaarborgd (Lindgren e.a., 2014).

Overgang van volwassenenpsychiatrie naar ouderenpsychiatrie

De psychiatrische problematiek van de oudere patiënt is complexer als gevolg van enerzijds de leeftijdsspecifieke prevalentie van somatische, cognitieve en andere psychiatrische stoornissen en anderzijds de afgenomen functionele mogelijkheden, de sociale inbedding en de flexibiliteit. Dit maakt dat oudere psychiatrische patiënten specifieke zorg nodig hebben die het best geleverd kan worden door een team binnen de specialistische ggz (SGGZ) met een ouderenpsychiater. Hoewel de levensverwachting nog steeds toeneemt en de pensioenleeftijd opschuift, geldt voor psychiatrisch patiënten dat zij eerder oud worden (Rizzo e.a., 2014). De leeftijd waarop een patiënt naar de ouderenpsychiatrie wordt overgedragen, is tussen de 60 en 65 jaar; op indicatie gebeurt dit eerder (bij cogni-

tieve stoornissen en bij multiële somatische comorbiditeit).

Dilemma's binnen de behandeling

Bij de zorgverlening komt men regelmatig voor dilemma's te staan, vooral in crisissituaties. Zo kan men worden geconfronteerd met verschillen tussen de wensen van de patiënt en die van naastbetrokkenen, die bijvoorbeeld terecht meer problemen signaleren dan de patiënt zelf. Ook kan het opbouwen en handhaven van een vertrouwensrelatie op gespannen voet staan met de noodzaak om met drang- en dwangmiddelen in te grijpen. Ook het omgaan met beroepsgeheim kan in acute crisissituaties tot dilemma's leiden. Daarbij moet men ervan uitgaan dat de behandelaar openstaat voor elke informatie van derden, maar slechts in zeer beperkte mate zelf informatie mag verstrekken aan derden. Een complicerende factor hierbij kan zijn dat de patiënt met een bipolaire stoornis, al naargelang zijn stemming, hierin wisselende keuzes maakt. Het is de verantwoordelijkheid van elke behandelaar om op de hoogte te blijven van de regels en wetten voor het medisch beroepsgeheim en gegevensuitwisseling. Op de site www.ggz nederland.nl zijn veel handreikingen terug te vinden (www.ggz nederland.nl/themas/zorg-en-recht).

4.3 Aanbevelingen

Bij elke aanbeveling staat tussen vierkante haken de sterkte van de aanbeveling volgens GRADE (zie hoofdstuk 2, paragraaf 8.2).

- De behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis dient in principe multidisciplinair te zijn. [1C]
- Vanwege de aard van de aandoening dient de zorg snel en laagdrempelig toegankelijk te zijn. [1C]
- De psychiater binnen de specialistische ggz (SGGZ) dient de patiënt minimaal eenmaal per jaar zelf te onderzoeken om de voortgang van de behandeling adequaat te kunnen beoordelen. [1C]
- Er moeten duidelijke afspraken worden gemaakt en vastgelegd over wie in de behandeling de coördinerende functie heeft. [1C]
- Het wordt aanbevolen om de somatische zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis in nauwe samenwerking met de huisarts, de internist of een andere medisch specialist, de diëtist en het laboratorium te organiseren. [1C]
- Behandelaren moeten de patiënt en zijn naastbetrokkenen gedurende langere tijd kunnen begeleiden, om zodoende de continuïteit van zorg te waarborgen en ervaringen uit eerdere fasen van de behandeling optimaal te kunnen inzetten. [1C]

5 Naastbetrokkenen, triade en ervaringsdeskundigheid

5.1 Inleiding

Naastbetrokkenen spelen een belangrijke rol in de zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis. Het kunnen familieleden, partners of goede vrienden zijn. Naastbetrokkenen hebben vaak verschillende rollen. Ze kennen de patiënt goed en hebben dus veel ervaring in de omgang met hem of haar. Hierdoor zijn ze vaak een informatiebron voor de hulpverlener (Van Veen e.a., 2008). Deze ervaringskennis is van groot belang bij de diagnostiek, de vroegsignalering en de behandeling van de patiënt met een bipolaire stoornis. Van Veen e.a. (2008) beschrijven verder de naastbetrokkene als mantelzorger. Zij krijgen soms (tijdelijk) de rol van primaire zorgverlener, waar men niet altijd op is voorbereid en voor is toegerust. De rol van primaire zorgverlener kan wisselen in intensiteit als gevolg van verandering van het beloop van de stoornis, de zorgbehoefte en afhankelijk van het overige aanwezige steunsysteem. Een naastbetrokkene kan zelf problemen ontwikkelen en hulp nodig hebben als zijn draagkracht overschreden wordt. Ze krijgen dan de rol van hulpvrager (Kwekkeboom, 2000; Van Wijngaarden, 2003).

Door de aard van de bipolaire stoornis kan samenwerken voor de patiënt (tijdelijk) moeilijk of zelfs onmogelijk zijn. Het is dus noodzakelijk dat naastbetrokkene(n) en hulpverlener(s) de patiënt hierin zo goed mogelijk ondersteunen en stimuleren. De naastbetrokkene kan de patiënt tot steun zijn bij het verwerven van ziekte-inzicht, acceptatie en therapietrouw, en bij vroegsignalering. Er is Nederland een aantal familie-interventies ontwikkeld, maar er bestaat nog weinig inzicht in de aard en de ervaringen met deze interventies in de praktijk. Van Erp e.a. (2009) beschrijven een aantal van deze interventies en hebben het effect ervan beschreven in hun rapport *Familie in de Langdurige GGz, deel 1: Interventies*. De richtlijncommissie neemt aan dat een groot deel van de uitkomsten ook van toepassing is op de zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis en hun naastbetrokkenen. Zonder in te gaan op alle afzonderlijke interventies, noemen we de conclusie uit het rapport: dat in de Nederlandse ggz de samenwerking tussen hulpverleners en familie nog in de kinderschoenen staat. Verpleegkundigen lijken het meest bereid om de ervaringsdeskundigheid van naastbetrokkenen te erkennen.

Familie-interventies laten vooral gunstige resultaten zien voor patiënten: terugval wordt uitgesteld, er zijn minder heropnamen en de medicatietrouw neemt toe. Over de effecten voor de naastbetrokkenen zelf is minder eenduidig bewijs gevonden. Psycho-educatiecursussen die aan patiënten en naastbetrokkenen gezamenlijk worden aangeboden, individuele gezinsondersteuning en de Triadekaart (onderzocht bij de behandeling van schizofrenie) hebben aangetoonde meerwaarde. In contact komen met lotgenoten ervaren zowel patiënten als naastbetrokkenen veelal als positief. Er dient aandacht te zijn voor (ook volwassen) kinderen van een ouder met een bipolaire stoornis, en voor broers en zussen, vanwege de impact die de gevolgen van de stoornis binnen het gezin kan hebben. Kinderen van ouders met een psychiatrische stoornis hebben een verhoogd groot risico op geestelijke-gezondheidsproblemen. Er is ook een aanzienlijke kans op verslaving aan drugs of alcohol. Om ouders en hun kinderen te beschermen tegen de negatieve gevolgen van dergelijke problemen, kan gebruik worden gemaakt van gezinsinterventies, opvoedingsondersteuning, richtlijnen voor een gezonde leefstijl, en online groepscursussen (bijvoorbeeld hulpverlening voor KOPP: kinderen van ouders met psychische problemen).

Behandelaars zijn sinds de invoering van de Wet verplichte meldcode (2013) verplicht een 'kindcheck' uit te voeren om de veiligheid van aanwezige kinderen in het gezin te onderzoeken. Bij twijfels hierover kan contact worden opgenomen met het Advies- en Meldpunt Kindermishandeling voor consultatie.

5.2 Triade

De triade is de samenwerking op gelijkwaardige basis tussen patiënten, naastbetrokkenen en behandelaars. Deze samenwerking vraagt van elk van deze drie partners een open en positieve houding en specifieke vaardigheden. Er moeten daarbij duidelijke afspraken worden gemaakt tussen patiënt, naastbetrokkene(n) en behandelaar(s). Deze kunnen worden vastgelegd in het signaleringsplan en in de Triadekaart. De richtlijncommissie verwijst naar de publicatie van Van Erp e.a. (2009) voor uitgebreide informatie over onderzoek naar de verschillende interventies.

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de selectie van onderzoeken in deze wetenschappelijke onderbouwing is gebruikgemaakt van onderzoeken uit de *Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie* (Van Alphen e.a., 2012) en van kennis van de leden van de werkgroep.

Tranvog en Kristoffersen (2008) hebben de ervaringen van een achttal naastbetrokkenen in kaart gebracht en van daaruit aanbevelingen gedaan voor de hulpverlening. Hieruit komt naar voren dat de naastbetrokkenen

de zorg voor en het samenleven met een patiënt met een bipolaire stoornis soms als een last ervaren. Busschbach e.a. (2009) vonden dat de tevredenheid van familieleden met de Triadekaart groot is en dat ze de ondersteunende taken als minder belastend ervaren. Het is aannemelijk dat de Triadekaart eenzelfde functie en meerwaarde kan hebben als hulpmiddel tussen de hulpverlening en de naastbetrokkenen van een patiënt met een bipolaire stoornis.

Uit onderzoek van Van der Voort e.a. (2009) blijkt dat de stoornis effect heeft op diverse levensgebieden. Naastbetrokkenen ervaren soms beperkingen in hun eigen leefruimte of bij het ondernemen van hun eigen activiteiten. Daarnaast kunnen er gevoelens van onveiligheid, schaamte en schuld bestaan. Uit verschillende kwalitatieve onderzoeken kwam naar voren dat het voor naastbetrokkenen belangrijk is dat er tijd en aandacht aan hen wordt besteed, zodat er een vertrouwensband kan ontstaan. Erkenning en op waarde schatten van de ervaringen van de naastbetrokkene vergroot de tevredenheid over de hulpverlening en vermindert de spanning bij naastbetrokkenen. Het betreft dan gevoelens zoals angst, twijfel, rouw en machteloosheid, en ook angst voor of ervaringen met stigmatisering. Uit deze onderzoeken kwam ook naar voren dat naastbetrokkenen waarde hechten aan ondersteuning bij het leren omgaan met de stoornis van de patiënt, zoals in psycho-educatiegroepen of lotgenotengroepen.

Naastbetrokkenen hebben behoefte aan voorlichting over de bipolaire stoornis en de behandeling. Het is belangrijk dat de hulpverlener uitdraagt dat de naastbetrokkene een belangrijke, proactieve rol in de behandeling kan spelen bij preventie, vroegsignalering, opstelling van het signaleringsplan, ondersteuning en activering. Dit geldt voor zowel de acute en de voortgezette behandeling als voor de onderhoudsbehandeling. Laagdrempelige beschikbaarheid van de hulpverleners is belangrijk voor de naastbetrokkene, bijvoorbeeld ook om advies te krijgen over hoe zelf om te gaan met de patiënt. De naastbetrokkene moet zich daarbij kunnen wenden tot één centraal aanspreekpunt (persoon in plaats van instelling) (Van der Voort e.a., 2009).

Uit onderzoek van Dixon e.a. (2001) blijkt dat de volgende elementen van belang zijn voor hulpverleners die met naastbetrokkenen werken.

- Zorg ervoor dat behandeling en begeleiding op elkaar zijn afgestemd en dat dezelfde doelen worden nagestreefd.
- Besteed aandacht aan behoeften van de patiënt.
- Zorg voor goed medicatiemanagement.
- Luister naar familieleden en betrek hen op voet van gelijkwaardigheid bij de behandeling en begeleiding.
- Verken de verwachtingen van patiënten en familieleden over het behandelprogramma.

- Onderzoek de mogelijkheden en beperkingen van de familie in de zorg voor de patiënt.
- Probeer conflicten op te lossen door aandacht te besteden aan emoties binnen het gezin.
- Erken gevoelens van verlies.
- Geef adequate informatie aan patiënten en familieleden.
- Zorg voor een signaleringsplan en crisiskaart en professionele ondersteuning in crisissituaties.
- Probeer de communicatie tussen familieleden te verbeteren.
- Train familieleden in probleemoplossende technieken.
- Moedig familieleden aan om hun netwerk uit te breiden (bijvoorbeeld via een familieorganisatie).
- Wees flexibel om tegemoet te kunnen komen aan de behoeften van familieleden.
- Zorg ervoor dat een andere hulpverlener beschikbaar is voor het geval dat het contact met familieleden stagneert, en breng de huisarts hiervan op de hoogte.

5.3 Inzet van ervaringsdeskundigen

Onderzoeken over de inzet van ervaringsdeskundigen in F-ACT-teams zijn samengevat in de *Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie* (Van Alphen, 2012, p. 242). Er is vooralsnog geen wetenschappelijke evidence voor de meerwaarde van het inzetten van ervaringsdeskundigen (patiënten en naastbetrokkenen) binnen een multidisciplinair team voor behandeling van bipolaire stoornissen. Wel zijn de eerste praktijkervaringen hiermee positief. Ervaringsdeskundigen kunnen bijvoorbeeld een rol spelen bij psycho-educatiecursussen, het geven van voorlichting, het ondersteunen van lotgenotengroepen, en als contactpersoon voor patiëntenverenigingen.

5.4 Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB)

Behalve de professionele zorg kan een patiëntenvereniging als de Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB) een belangrijke rol spelen bij de verankering van de triade. Binnen de VMDB is veel ervaringskennis beschikbaar van zowel patiënten als naastbetrokkenen. Dit kan het proces van herkenning, erkenning en acceptatie stimuleren. Hierdoor kan zowel de patiënt als de naastbetrokkene in moeilijke situaties zorg delen met ervaringsdeskundigen binnen de VMDB en zich de noodzakelijke kennis eigen maken. De patiëntenvereniging beschikt over voorlichtingsmateriaal en een groot literatuur aanbod voor niet-professionals. Een persoonlijk gesprek met een ervaringsdeskundige is altijd direct mogelijk via de lotgenotenlijn. Zie ook www.vmdb.nl.

De vMdB heeft de volgende speerpunten:

- voorlichting, steun en belangenbehartiging van patiënten en betrokkenen;
- informatie geven over de behandelmogelijkheden van de bipolaire stoornis;
- lotgenotencontact stimuleren;
- ervaringsdeskundige inbreng bij psycho-educatie, voorlichting en lotgenotencontact;
- isolement en taboes doorbreken;
- samenwerking met behandelaars;
- nationale en internationale contacten;
- stimuleren van wetenschappelijk onderzoek;

5.5 Dilemma's

Om de samenwerking tussen de patiënt, de naastbetrokkenen en de behandelaar effectief te laten verlopen, hebben zij allen specifieke vaardigheden en competenties nodig. Van de behandelaar wordt verwacht dat hij deze belangrijke samenwerking tot stand brengt en op gang houdt. Hiertoe zal soms zowel de patiënt als de naastbetrokkene actief gemotiveerd moeten worden. Behalve dat de patiënt niet altijd zal willen meewerken, wil of kan ook niet iedere naastbetrokkene zich zo intensief verbinden aan de behandeling. Het opbouwen en handhaven van een vertrouwensrelatie tussen de drie partijen kunnen op gespannen voet komen te staan met de noodzaak om drang en dwangmiddelen toe te passen als de patiënt in crisis is of dreigt te geraken. Zorgvuldigheid, openheid en overleg met de patiënt en de naastbetrokkenen zijn altijd van belang, evenals de evaluatie achteraf van deze moeilijke situaties.

Er kunnen allerlei zaken spelen vanwege het medische beroepsgeheim, zeker in een tijd dat het beroepsgeheim steeds meer onder druk staat en zorginstanties bijvoorbeeld verplicht worden om medewerking te verlenen aan het verstrekken van medische gegevens over de patiënt ten behoeve van de financiering van de zorg. Het is in de praktijk voor artsen en verpleegkundigen soms lastig om te beoordelen wanneer wel en wanneer niet informatie mag worden verstrekt aan derden of externe instanties. Indien de patiënt wilsbekwaam is en er geen andere belemmerende factoren zijn, is hiervoor zijn of haar schriftelijke toestemming nodig. Implementatie van de Triadekaart en goede afspraken binnen de triade kunnen hierbij nuttig zijn.

5.6 Aanbevelingen

Bij elke aanbeveling staat tussen vierkante haken de sterkte van de aanbeveling volgens GRADE (zie hoofdstuk 2, paragraaf 8.2).

- De richtlijncommissie beveelt aan om de naastbetrokkene(n) in alle gevallen bij de behandeling te betrekken en de patiënt hiervoor te motiveren. [1C]
- Behandelaren moeten laagdrempelig beschikbaar zijn voor naastbetrokkenen. [1C]
- Psycho-educatiecursussen die aan patiënten en naastbetrokkenen gezamenlijk worden aangeboden, individuele gezinsondersteuning (ook al bestaat hier geen vast format voor) en de Triadekaart (onderzocht bij de behandeling van schizofrenie) hebben bewezen meerwaarde als hulpmiddel bij het bevorderen van samenwerking binnen de triade (patiënt-naastbetrokkenen-hulpverlening). [1C]
- Er zijn in Nederland meerdere familie-interventies ontwikkeld die verschillen in opzet, doelgroep, duur en aantal bijeenkomsten. Er bestaat nog weinig inzicht in de aard, de ervaringen met, en de effectiviteit van deze interventies. Meer onderzoek hiernaar is nodig. [1C]
- Er dient aandacht voor te zijn dat de naastbetrokkenen niet overbelast raken door de zorg die ze bieden. [1C]
- De volgende elementen zijn van belang voor hulpverleners die met naastbetrokkenen werken. [1C]
 - Zorg ervoor dat behandeling en begeleiding op elkaar zijn afgestemd en dat de verschillende partijen dezelfde doelen nastreven.
 - Besteed aandacht aan sociale en klinische behoeften van de patiënt.
 - Zorg voor goed medicatiemanagement.
 - Luister naar naastbetrokkenen en betrek hen op voet van gelijkwaardigheid bij de behandeling en begeleiding.
 - Verken de verwachtingen van de patiënt en naastbetrokkenen over het behandelprogramma.
 - Onderzoek de mogelijkheden en beperkingen van de familie in de zorg voor de patiënt.
 - Probeer conflicten op te lossen door aandacht te besteden aan emoties van patiënt en naastbetrokkenen tegenover elkaar.
 - Erken gevoelens van verlies.
 - Geef adequate informatie aan de patiënt en de naastbetrokkenen.
 - Stimuleer en begeleid, in samenspraak met patiënt en naastbetrokkenen, het maken van een signaleringsplan en biedt professionele ondersteuning in crisissituaties.
 - Probeer de communicatie tussen de naastbetrokkenen te verbeteren.
 - Train naastbetrokkenen in probleemoplossende technieken.
 - Moedig naastbetrokkenen aan om hun netwerk uit te breiden (bijvoorbeeld via een familieorganisatie).
 - Wees flexibel in het tegemoetkomen aan de behoeften van naastbetrokkenen.

- Zorg ervoor dat een andere hulpverlener beschikbaar is voor het geval dat het contact met naastbetrokkenen stagneert.
- Er dient aandacht te zijn voor de eventuele kinderen van een patiënt met een bipolaire stoornis, vanwege de impact die het hebben van de stoornis binnen het gezin kan hebben. [1C] Bied aanvullende zorg (bijvoorbeeld hulpverlening voor KOPP: kinderen van ouders met psychische problemen) actief aan.
- De richtlijncommissie beveelt aan naastbetrokkenen en patiënten te informeren over het bestaan en het werk van de VMDB (www.vmdb.nl). [1C]
- De werkgroep beveelt aan om de inzet van ervaringsdeskundige naastbetrokkenen in multidisciplinaire teams te overwegen. [1C]

6 Kwaliteitstoetsing

6.1 Inleiding

Het is van belang om samen met de patiënt regelmatig het effect van de behandeling te toetsen, evenals de kwaliteit van de geboden zorg. Dit kan zowel in de vorm van een gesprek als met behulp van (zelfinvul-) meetinstrumenten gebeuren. Daarnaast wordt er ook op afdelings- of instellingsniveau getoetst, maar dit is niet rechtstreeks herleidbaar tot de individuele behandeling.

6.2 Overwegingen van de richtlijnwerkgroep

Hier volgen suggesties voor kwaliteitsindicatoren op afdelingsniveau van de zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis.

- Indicatoren voor de kwaliteit van de zorg:
 - het percentage patiënten met een vaste behandelaar (psychiater of verpleegkundige);
 - het percentage patiënten bij wie regelmatig contact is met naastbetrokkenen;
 - het percentage patiënten bij wie gebruik wordt gemaakt van meetinstrumenten zoals een life-chart en gevalideerde stemmingsvragenlijsten (YMRS, MADRS, IDS, HDRS, CGI-BP);
 - het percentage patiënten dat een psycho-educatiecursus heeft gevolgd;
 - het percentage patiënten met een actueel signaleringsplan;
 - het percentage patiënten die zijn ingesteld op farmacotherapie in de onderhoudsfase conform de richtlijn;
 - er is regelmatig contact met een vertegenwoordiger van de patiëntenvereniging (VMDB).

- 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 life-chart);
 - ernst van (rest)symptomen en comorbide problemen (gemeten met een meetinstrument);
 - aantal opnamedagen per patiënt.

Deze kwaliteitsindicatoren zijn vanzelfsprekend ook een richtsnoer bij het evalueren van individuele behandelingen.

In de *Kernset prestatie-indicatoren 2013 geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg* (Stuurgroep Zichtbare Zorg GGZ/vz, 2013) staat beschreven hoe te evalueren op ernst, tevredenheid voor de verschillende groepen en organisatievormen. Daarnaast worden ook thema's aangegeven om te meten, zoals 'effectiviteit van zorg': bijvoorbeeld somatische screening; 'veiligheid': bijvoorbeeld informatie over bijwerkingen medicatie; en 'cliëntervaring': bijvoorbeeld continuïteit van zorg.

6.2 Aanbevelingen

Bij elke aanbeveling staat tussen vierkante haken de sterkte van de aanbeveling volgens GRADE (zie hoofdstuk 2, paragraaf 8.2).

- De individuele behandeling dient regelmatig met de patiënt geëvalueerd te worden, aan de hand van het behandelplan, en bij voorkeur (ook) met behulp van meetinstrumenten. [1C]
- Het wordt aanbevolen om op afdelingsniveau het effect van de behandelingen en de kwaliteit van de geboden zorg regelmatig te toetsen met een expliciete set van kwaliteitsindicatoren. [1C]

Hoofdstuk 4

Screening en diagnostiek bij volwassenen

1 Inleiding

Dit hoofdstuk behandelt zowel screening als diagnostiek. Screening is een eerste oriënterend onderzoek naar mogelijke symptomen van een bipolaire stoornis (vooral bij risicogroepen), diagnostiek is het daarop volgende proces van het vaststellen van een bipolaire stoornis. Tijdige screening en diagnostiek zijn van belang voor een adequate behandeling en preventie van nieuwe ziekte-episoden. Daarnaast dienen bipolaire stoornissen te worden gedifferentieerd van andere psychiatrische en somatische aandoeningen: differentiële diagnostiek.

Uit verschillende onderzoeken blijkt dat er een periode van gemiddeld tien jaar zit tussen het optreden van de eerste stemmingsverschijnselen en het stellen van de diagnose bipolaire stoornis (Hirschfeld e.a., 2003b). De diagnose wordt om verschillende redenen niet eerder gesteld. Veel patiënten hebben aanvankelijk alleen last van depressieve klachten of episoden, waardoor alleen de diagnose depressieve stoornis gesteld kan worden.

Bovendien worden wel aanwezige (hypo)manische verschijnselen vaak niet als zodanig herkend en worden deze niet spontaan gemeld (Bruchmüller & Meyer, 2009; Dunner, 2003; Hirschfeld & Vornik, 2004). Ook patiënten met een reeds vastgestelde bipolaire stoornis hebben veel vaker last van depressieve dan van (hypo)manische symptomen of episoden (Kupka e.a., 2007). Veel patiënten hebben behoefte aan zorg tijdens een depressieve episode; bij een (hypo)manische episode hebben patiënten dit veelal niet, of zien zij hier de noodzaak niet van in.

Dit hoofdstuk behandelt de volgende uitgangsvragen.

- Welke screeningsinstrumenten zijn voldoende klinisch bruikbaar (met een goede sensitiviteit en specificiteit) en betrouwbaar, in vergelijking met een diagnose volgens de gouden standaard (gebaseerd op DSM- of ICD-criteria), voor volwassenen bij wie men een bipolaire stoornis vermoedt?
- Wat zijn de belangrijkste onderdelen of is de meest effectieve structuur voor een diagnostisch assessment voor patiënten bij wie men een bipolaire stoornis vermoedt?

2 Screening bij volwassenen

2.1 Inleiding

Screening op een bipolaire stoornis omvat een eerste oriënterend onderzoek naar de aanwezigheid van symptomen van een bipolaire stoornis. Screening heeft tot doel het zo vroeg mogelijk herkennen van ziekte. Bij een positieve screeningsuitkomst is een uitgebreid diagnostisch onderzoek nodig (zie paragraaf 3). Screening op een bipolaire stoornis is vooral van belang bij patiënten met depressieve klachten en/of stemmingswisselingen. Deze patiënten komen zowel naar huisartsenpraktijken als naar eerste- en tweedelijns ggz-voorzieningen. De screening zal in deze settings plaats moeten vinden. De beschikbare screeningsinstrumenten zullen in deze paragraaf worden besproken.

Er zijn verschillende screeningsinstrumenten en zelfinvulvragenlijsten ontwikkeld voor het screenen op een bipolaire stoornis (Picardi, 2009). Momenteel wordt voor screening op bipolaire stoornissen vooral gebruikgemaakt van de Mood Disorder Questionnaire (MDQ) (Hirschfeld e.a., 2000). De MDQ is een zelfinvullijst die beschikbaar is in het Nederlands (MDQ-NL: Postma & Schulte, 2008) en ook in andere talen beschikbaar is. De MDQ heeft drie onderdelen: deel A bestaat uit dertien ja/nee-vragen over de symptomen van de manische of hypomanische episode van een bipolaire stoornis volgens de DSM-IV; deel B be vraagt het al dan niet gelijktijdig voorkomen van deze symptomen; en deel C be vraagt in welke mate de eerdergenoemde symptomen geleid hebben tot disfunctioneren (geen, enige, aanzienlijke en ernstige beperkingen). Bij een positieve screening dient vervolgens uitgebreider diagnostisch onderzoek plaats te vinden (zie paragraaf 3). Er zijn in toenemende mate technische hulpmiddelen beschikbaar voor screening via applicaties (apps) voor de mobiele telefoon of de (tablet-) computer.

2.2 Wetenschappelijke onderbouwing

De literatuurreview voor de wetenschappelijke onderbouwing is uitgevoerd in samenwerking met het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH), het uitvoeringsorgaan van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Voor de wetenschappelijke onderbouwing, zie de appendix bij hoofdstuk 4.

2.3 Conclusies en samenvatting

Slechts een paar onderzoeken hebben evidence opgeleverd over de sensitiviteit en specificiteit van screeningsinstrumenten voor een bipolaire stoornis. Slechts één instrument, de Mood Disorder Questionnaire (MDQ), is geëvalueerd in meerdere onderzoeken. Geen van deze onderzoeken is uitgevoerd in Nederland.

De MDQ is een zelfbeoordelingsinstrument met dertien items met een ja/nee-antwoord, plus nog twee die een clustering van symptomen in de tijd en functionele beperkingen beoordelen (op een vierpuntsschaal). Uit het wetenschappelijke onderzoek blijkt dat de MDQ een minder geschikt instrument is voor screening van de algemene bevolking.

2.4 Overige overwegingen

Vanwege de beperkte sensitiviteit in grote samples is de Mood Disorder Questionnaire (MDQ) niet geschikt als screeningsinstrument voor bipolaire stoornissen in de algemene bevolking.

De MDQ is wel geschikt voor het screenen op een bipolaire stoornis bij volwassenen die zich melden met depressieve symptomen, of bij wie reeds de diagnose depressieve stoornis is gesteld. Op basis van de MDQ kan echter niet de diagnose bipolaire stoornis worden gesteld.

Een positieve uitslag op de MDQ geeft geen uitsluitel over het bestaan van een bipolaire stoornis, en betekent dat er nader diagnostisch onderzoek nodig is voor het al dan niet stellen van de diagnose (zie paragraaf 3). Een negatieve uitslag geeft daarentegen wel een goede indicatie dat er geen sprake is van een bipolaire stoornis.

Indien op basis van screening of klinische verschijnselen een bipolaire stoornis wordt vermoed, moet een diagnostisch onderzoek worden verricht door een psychiater (zie paragraaf 3).

2.5 Aanbevelingen

Bij elke aanbeveling staat tussen vierkante haken de sterkte van de aanbeveling volgens GRADE (zie hoofdstuk 2, paragraaf 8.2).

- Indien volwassenen zich melden met depressieve klachten, dient men altijd te vragen naar eerdere perioden van verhoogde stemming, toegenomen activiteit en/of ontremd gedrag. [1C]
- De Mood Disorder Questionnaire (MDQ) kan gebruikt worden voor screening op een bipolaire stoornis. Een positieve screening op de MDQ geeft geen uitsluitel over de diagnose bipolaire stoornis, en is een indicatie voor nader diagnostisch onderzoek. Een negatieve uitslag geeft daarentegen wel een goede indicatie dat er geen sprake is van een bipolaire stoornis. [1B]
- Bij een positieve uitslag op de MDQ is het noodzakelijk om nader psychiatrisch onderzoek te doen. Dit onderzoek is gebaseerd op zowel de anamnese als een heteroanamnese, en somatisch onderzoek (zie hoofdstuk 10, Somatische aspecten). [1C]

3 Diagnostiek bij volwassenen

3.1 Inleiding

De diagnostiek van bipolaire stoornissen berust op anamnese, hetero-anamnese, familieanamnese, een interview gericht op de stemmingsklachten, een reconstructie van het eventuele voorafgaande ziektebeloop, en somatisch onderzoek. Bij het multidisciplinaire diagnostische proces zijn psychiaters, psychologen en verpleegkundig specialisten, sociaal-psychiatrisch verpleegkundigen of gespecialiseerd verpleegkundigen betrokken. De informatie van naastbetrokkenen (zoals partners, ouders, broers of zusters) wordt zo veel mogelijk meegenomen in het diagnostische proces. Voor de classificatie van bipolaire stoornissen wordt voor dit moment nog uitgegaan van de DSM-IV-TR-criteria (APA, 2000). In de loop van 2015 is de Mood Disorder Questionnaire, 5 items (MDQ-5) ook in Nederland in gebruik genomen. Voor de bipolaire stoornissen zijn de criteria voor het vaststellen van een manische, hypomanische of depressieve episode niet essentieel gewijzigd, behoudens het vervallen van het concept gemengde episode, dat heeft plaatsgemaakt voor de aanduiding 'gemengde kenmerken' (zie hoofdstuk 1). Daarnaast is toegenomen activiteit naast een verhoogde stemming een verplicht kenmerk geworden van hypomanie en manie.

Binnen de stemmingsstoornissen worden bipolaire stoornissen onderscheiden van unipolaire depressies. De diagnose 'bipolaire stoornis' kan uitsluitend gesteld worden indien de patiënt een manische, een gemengde of een hypomanische 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 één 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 hypomanische episode.

Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat er gemiddeld tien jaar zit tussen het optreden van de eerste stemmingsverschijnselen en het stellen van de diagnose bipolaire stoornis (Hirschfeld e.a., 2003b). 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.

3.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor diagnostiek bij bipolaire stoornissen; er is derhalve geen zoekstrategie uitgevoerd. De diagnostiek bij bipolaire stoornissen is gebaseerd op consensus van specialisten op het gebied van bipolaire stoornissen.

3.3 Het bipolaire spectrum

Indien men de bipolaire stoornis ruimer definieert dan volgens de strikte DSM-IV-TR-criteria voor bipolaire-I en -II-stoornissen (namelijk: de beperkte duur, en het beperkte aantal manische verschijnselen), neemt de prevalentie van bipolair getinte stemmingsstoornissen toe ten koste van unipolaire depressies. De prevalentie van deze bipolaire-spectrumstoornissen 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 (Akiskal & Akiskal, 2005). 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 (2000) dan wel de DSM-5-criteria (APA, 2013; 2014).

3.4 Het stellen van de diagnose

Het stellen van de diagnose is gebaseerd op de anamnese en een hetero-anamnese, de huidige observatie van symptomen en gedragingen. Daarnaast wordt gebruikgemaakt van vragenlijsten en meetinstrumenten. Gegeven het recidiverende beloop is het van belang om een reconstructie te maken van de wisselende stemmingen en daaraan gerelateerde klachten en verschijnselen in de loop van de tijd.

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 episode met gemengde kenmerken (het gelijktijdige voorkomen van manische en depressieve verschijnselen), kan de diagnose echter moeilijker te stellen zijn.

Tijdens een hypomanische 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 in zijn of haar normale functioneren kent, en een vergelijking kan maken. Een heteroanamnese is dan onontbeerlijk.

Tijdens een depressieve episode moet men de diagnose 'bipolaire stoornis' stellen op basis van de voorgeschiedenis, waarbij ook een heteroanamnese van belang is. Bij sommige manische en hypomanische episoden houdt het begin ervan verband met behandeling met een antidepressivum terwijl er verder geen spontane manische of hypomanische episoden zijn opgetreden. Volgens de DSM-IV-TR mag dit verschijnsel niet leiden tot de diagnose 'bipolaire stoornis', de DSM-5 is daarin genuanceerder. De richtlijncommissie deelt de mening van veel onderzoekers dat dergelijke episoden wel kunnen bijdragen aan het stellen van deze diagnose (Chun & Dunner, 2004). 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, of een manische of hypomane episode met enkele depressieve symptomen (dysfore manie of hypomanie) veel vaker voor, en deze kunnen de diagnose bemoeilijken. In DSM-5 is de 'gemengde episode' daarom komen te vervallen, en heeft dit concept plaatsgemaakt voor de specificatie 'met gemengde kenmerken', die zowel bij de manische, hypomanische als depressieve episode kan worden toegepast. Er zijn enkele onderzoeken bekend die aantonen dat de diagnose bipolaire stoornis soms ten onrechte wordt gesteld of verworpen (Ghaemi e.a., 2002; Stensland e.a., 2010; Zimmerman e.a., 2008).

3.5 Diagnostiek bij kinderen, adolescenten en ouderen

Voor de diagnostiek bij kinderen, adolescenten en ouderen, zie hoofdstuk 12 (kinderen en adolescenten) en hoofdstuk 13 (ouderen).

3.6 Differentiële diagnostiek bij volwassenen

De grens tussen de bipolaire stoornis en psychotische stoornissen is niet scherp. Indien het klinische beeld en het middellangetermijnbeloop kenmerken van beide stoornissen hebben, wordt wel de diagnose 'schizo-affectieve stoornis, bipolaire type' (DSM-IV en DSM-5) gesteld. De validiteit en de betrouwbaarheid van deze diagnose zijn beperkt. De afgrenzing van de (recidiverende) unipolaire depressie is al eerder benoemd. Hierbij moet men dus standaard navraag doen naar (een voorgeschiedenis van) manische symptomen, bij enig vermoeden ook via een heteroanamnese. Het onderscheid tussen de (rapid-cycling-)bipolaire stoornis en de borderline-persoonlijkheidsstoornis kan lastig zijn. Beide diagnoses worden gekenmerkt door stemmingswisselingen. Bij de patiënt met een borderline-persoonlijkheidsstoornis zal de problematiek zich echter niet beperken tot instabiele stemmingen, en bovendien zullen deze stemmingswisselingen zich vooral afspelen in het dysfoor-depressieve gebied. Patiënten met een borderline-persoonlijkheidsstoornis worden gekenmerkt door problemen met instabiele relaties, door suïcidale gestes, door problemen met hun zelfbeeld, en door gevoelens van leegte. Een belangrijk verschil is dat bij de bipolaire stoornis de stemmingsepisoden in de regel langer aanhouden (meerdere dagen) en veelal geen duidelijke aanleiding hebben. Bij patiënten met een borderline-persoonlijkheidsstoornis daarentegen zijn de stem-

mingswisselingen veelal korter durende intense emotionele reacties op hoe deze patiënten menen dat anderen met hen omgaan of hen evalueren (Zimmerman e.a., 2010). Er kan uiteraard ook sprake zijn van comorbiditeit van een stemmingsstoornis met een persoonlijkheidsstoornis. Differentiaaldiagnostisch onderzoek kan meer duidelijkheid verschaffen.

Bij diagnostische onduidelijkheid heeft het de voorkeur dat de patiënt gedurende enige tijd door dezelfde behandelaar(s) gevolgd wordt, zodat zowel het beloop van de stemmingsverschijnselen als de overige aspecten van het (interpersoonlijke) functioneren in samenhang met elkaar beoordeeld kunnen worden.

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 3.4 is gesteld over de door antidepressiva geïnduceerde hypomanie.

3.7 Differentiële diagnostiek bij kinderen, adolescenten en ouderen

Voor de differentiële diagnostiek bij kinderen, adolescenten en ouderen, zie hoofdstuk 12 (kinderen en adolescenten) en hoofdstuk 13 (ouderen).

3.8 Comorbiditeit

Meer dan de helft van de patiënten met een bipolaire stoornis heeft daarnaast 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 twintigmaal zo vaak).

Alcohol- en drugsmisbruik kunnen (verder) toenemen tijdens een stemmingsepisode. Bij diagnostiek van de bipolaire stoornis en middelen- en alcoholafhankelijkheid heeft het in de klinische praktijk de voorkeur dit te doen in een periode van abstinentie van middelen. Eén of meer persoonlijkheidsstoornissen werden in uiteenlopende onderzoeken gevonden bij ongeveer 20-60% van patiënten met een bipolaire stoornis. Ook eetstoornissen komen vaker voor, vooral boulimie en de eetbuienstoornis.

Al deze comorbide stoornissen kunnen de diagnostiek en behandeling compliceren, en het beloop van de bipolaire stoornis ongunstig beïnvloeden. De borderline-persoonlijkheidsstoornis en ADHD kunnen bovendien problemen geven bij de differentiële diagnostiek. Het wordt aanbevolen om gericht onderzoek te doen naar comorbide stoornissen (zoals: angststoornissen; misbruik of afhankelijkheid van middelen; persoonlijkheidsstoornissen; eetstoornissen; ADHD; impulscontrolestoornissen; en autismespectrumstoornissen). Naast comorbiditeit met andere

psychiatrische stoornissen is er ook vaak comorbiditeit met somatische aandoeningen.

3.9 Meetinstrumenten

Verschillende meetinstrumenten zijn in het Nederlands vertaald en zijn kosteloos beschikbaar via de volgende websites. Op de eerste twee websites is ook nadere informatie te vinden over het gebruik van de meetinstrumenten.

- www.kenniscentrumbipolairestoornissen.nl > Meetinstrumenten.
- www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl > Meetinstrumenten.
- www.jellinek.nl > signaleringstest alcohol (www.jellinek.nl/test-uw-kennis-of-gebruik/test-uw-gebruik/test-uw-alcoholgebruik) (dit is de AUDIT).

Screening

Voor het gebruik van de Mood Disorder Questionnaire (MDQ), zie paragraaf 2.

De HCL-32 (Hypomania Checklist, 32 items) is een screeningsinstrument om manische symptomen bij mensen met een bipolaire stoornis te kunnen ontdekken. Het instrument kan gebruikt worden als een checklist voor het screenen op manische symptomen, waarmee een bipolaire stoornis echter nog niet is vastgesteld.

Diagnose en classificatie

Voor de diagnose en classificatie van de bipolaire stoornis en de verschillende subtypen alsook voor comorbide stoornissen en beloopsvormen kan men gebruikmaken van gestructureerde en semigestructureerde interviews. Deze interviews zijn ontworpen voor de gangbare classificatie volgens de DSM-IV-TR (2000) en/of de ICD-10. Er zijn bij het opstellen van deze richtlijn nog geen (Nederlandse) interviews beschikbaar voor de DSM-5 (APA, 2013; 2014).

- Het Composite International Diagnostic Interview (CIDI, versie 2.1: Ter Smitten e.a., 1997) is een uitgebreid diagnostisch interview dat voor Nederland is vertaald en bewerkt door Ter Smitten e.a. (1997). Het instrument is bedoeld om diagnoses vast te stellen volgens het ICD-10-en het DSM-IV-systeem.
- 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 de doorslag geeft bij het al dan niet vaststellen van een afzonderlijk diagnostisch criterium.
- Het Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) Plus 5.0.0 R werd gebruikt voor de screening van As-1-stoornissen volgens de DSM-

IV-criteria (Sheehan e.a., 1998). De MINI-Plus, een gedetailleerdere versie van de MINI, kan in ongeveer 30 minuten worden afgenomen. De Nederlandse vertaling kan door een onderzoeker met de computer worden afgenomen (Van Vliet & De Beurs, 2007). De MINI-Plus is een uitgebreide versie van de MINI, met een voldoende betrouwbaarheid. De MINI kan gebruikt worden als aanvulling op de klinische diagnostiek.

- De Structured Clinical interview for DSM-IV axis I personality disorders (SCID-II) is een algemeen geaccepteerd en veelvuldig gebruikt diagnostisch instrument voor het vaststellen van persoonlijkheidsstoornissen volgens DSM-IV-R-classificatie. De SCID-II onderscheidt zich van andere semigestructureerde interviews doordat de vragen gegroepeerd zijn naar diagnose. Hierdoor is het mogelijk om onderzoek te doen naar de aanwezigheid van een specifieke persoonlijkheidsstoornis.

Ernst van de symptomen

Het verdient aanbeveling om de ernst van symptomen c.q. van een episode vast te leggen met een meetinstrument. Het is hierbij belangrijk om hierbij ook de mening van naasten te kunnen betrekken, omdat een patiënt zelf de ernst van een episode moeilijk kan inschatten, vooral vanuit een manie. De eenvoudigste manier om de ernst van de symptomen of van een episode te meten, 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.

- Voor het bepalen van de (veranderingen in) ernst van een depressieve episode:
 - Inventory for Depressive Symptoms (IDS), beschikbaar in een observatorversie (IDS-C: IDS-Clinician) en een zelfinvulversie (IDS-SR: IDS-Self Report). De IDS heeft dertig items die gescoord worden op een vierpuntsschaal. Alle depressieve, melancholische en atypische kenmerken worden geïnventariseerd. Gebruik van de interviewversie heeft de voorkeur, zodat de hulpverlener volgens de informatie van de patiënt zijn eigen beoordeling kan invullen;
 - Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Nederlandse vertaling (QIDS-NL). De QIDS-NL is een vragenlijst met zestien items om snel de (veranderingen in) ernst van depressieve symptomen te meten (www.ids-qids.org/translations/dutch/QIDS-SR-NL.pdf);
 - Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD);
 - 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 de ernst van comorbide psychiatrische problematiek vast te leggen. Raadpleeg hiervoor de meest recente richtlijnen over de betreffende stoornis.

Patiënten met een bipolaire stoornis kunnen – ook in euthyme perioden – last houden van cognitieve stoornissen (onder andere in concentratie, geheugen, planning, uitvoerende taken). Er is vooralsnog geen gevalideerd screeningsinstrument beschikbaar specifiek hiervoor.

Tabel 4.1 Ernstgradaties volgens depressieschalen

<i>Ernstgraad</i>	<i>Schalen</i>			
	<i>HRSD-17</i> ^{1,2,3} (0-52)	<i>MADRS</i> ³ (0-60)	<i>IDS-C/SR</i> (0-84)	<i>QIDS-C/SR</i> (0-27)
Niet depressief	0-7	0-8	0-13	0-5
Licht depressief	8-13	9-18	14-25	6-10
Matig depressief	14-19	19-26	26-38	11-15
Ernstig depressief	20-25	27-34	39-48	16-20
Zeer ernstig depressief	26-52	35-60	49-84	21-27

1 Rush e.a., 2000

2 Bech e.a., 1986

3 Muller e.a., 2000

HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression. IDS-C/SR = Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician/Self Report. MADRS = Montgomery Åsberg Depression Rating Scale. QIDS-C/SR = Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician/Self Report.

Tabel 4.2 Ernstgradaties volgens manieschalen

<i>Ernstgraad</i>	<i>Schalen</i>	
	<i>YMRS</i> ¹ (0-60)	<i>BR-MAS</i> ² (0-44)
Niet manisch	< 8	< 6
Licht manisch (hypomanie)	Gemiddeld 13-20	6-14
Matig/ernstig manisch	Gemiddeld 26-38	> 15

1 Rush e.a., 2000

2 Bech e.a., 1986

BR-MAS = Bech-Rafaelsen Mania Scale. YMRS = Young Mania Rating Scale.

Longitudinaal beloop van de stoornis

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 life-chartmethode (LCM) het meest geschikt geacht (Kupka e.a., 1996). Bij de 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. Dit vergt veelal een aanzienlijke tijdsinvestering, afhankelijk van het doel (globale oriëntatie of wetenschappelijk onderzoek als uitersten) en daarmee de mate van detail die men daarbij nastreeft.

De LCM kan een belangrijke bijdrage leveren aan het stellen van de diagnose en het beoordelen van het effect van eerdere behandelingen. Het kan bovendien het inzicht van de patiënt in zijn ziekte bevorderen. Om inzicht te krijgen over het longitudinale beloop van de stoornis en het effect van de behandeling daarop zijn meer frequente metingen nodig. Dit wordt ook wel 'tracking' genoemd. De LCM biedt voor tracking van de patiënt met een bipolaire stoornis de meeste accurate mogelijkheid.

De LCM kan ook prospectief worden bijgehouden, en vergt dan slechts enkele minuten per consult. Een prospectieve LCM leent zich er goed voor om een lopende behandeling te evalueren en waar nodig bij te stellen. Er zijn tegenwoordig verschillende versies van dergelijke stemmingsgrafieken beschikbaar, zowel in papieren als in digitale formats.

Voor de verdere richtlijninformatie over de life-chartmethode, zie hoofdstuk 5, Zelfmanagement, paragraaf 2.2 en 3.3.

Monitoren

Monitoren bij bipolaire stoornissen is het meten van:

- het aantal, de ernst en de duur van de episoden;
- de duur van het symptoomvrije interval;
- de subsyndromale symptomen in de interepisodische periode;
- de kwaliteit van leven;
- de invloed van de stoornis op het psychosociale en cognitieve functioneren.

Met behulp van monitoren meet men naast het symptomatische beloop op langere termijn van de bipolaire stoornis, het niveau van functioneren van de patiënt en de kwaliteit van leven. Er is onderscheid te maken in metingen die op van tevoren bepaalde vaste tijden worden uitgevoerd, en metingen die plaatsvinden tijdens manische en depressieve episoden. Een voormeting en een eindmeting dan wel een jaarlijkse meting maken niet inzichtelijk wat er in de tussenliggende periode is gebeurd. Er kan op vaste meetmomenten immers sprake zijn van een euthyme stemming, c.q. geen

episode, terwijl er in de tussenliggende periode een manische of depressieve episode kan zijn geweest.

De life-chartsmethode (LCM) biedt voor het monitoren van de patiënt met een bipolaire stoornis de beste mogelijkheden. Een alternatief is om de symptomatische toestand frequent (bijvoorbeeld bij elk consult) vast te leggen met de Clinical Global Impressions scale, Bipolar version (CGI-BP). Ook de andere genoemde meetinstrumenten kunnen voor monitoring van de bipolaire stoornis worden gebruikt.

Zorgbehoefte

Voor het in kaart brengen van zorgbehoeften kan gebruikgemaakt worden van:

- de Camberwell Assessment of Need (CAN) (Phelan e.a., 1995);
- de Zorgbehoeftenlijst (Kroon, 2003) (zie: www.trimbos.nl).

3.10 Wetenschappelijke onderbouwing

De literatuurreview voor de wetenschappelijke onderbouwing is uitgevoerd in samenwerking met het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH), het uitvoeringsorgaan van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Voor de wetenschappelijke onderbouwing, zie de appendix bij hoofdstuk 4.

3.11 Conclusies en samenvatting

De werkgroep kon geen wetenschappelijk bewijs van hoge kwaliteit vinden dat gerelateerd was aan diagnostiek bij mensen met een bipolaire stoornis. De aanbevelingen zijn dan ook tot stand gekomen door consensus op basis van klinische kennis en ervaring.

3.12 Overige overwegingen

Het niet tijdig stellen van de diagnose wordt geassocieerd met negatieve gevolgen voor de patiënt, zijn naastbetrokkenen en de maatschappij. Dit kan voortkomen uit het ontbreken van behandeling of het instellen van een niet adequate behandeling. Zo is er bij patiënten bij wie de diagnose nog niet is gesteld, een verhoogd risico en op hogere gezondheidszorgkosten en verminderde arbeidsproductiviteit (Revicki e.a., 2005) en op suicide (Shi e.a., 2004).

Indien een vermoeden bestaat dat een volwassen patiënt een bipolaire stoornis heeft, zijn bij de nadere diagnostiek de aandachtspunten van belang zoals geformuleerd in de aanbevelingen (paragraaf 3.13).

Het (differentieel-) diagnostische onderzoek naar een bipolaire stoornis wordt bij voorkeur uitgevoerd door een psychiater. Indien een diagnostisch onderzoek door een psychiater geen uitsluitsel geeft over de diagnose

bipolaire stoornis, wordt aanbevolen om de patiënt voor verdere diagnostiek te verwijzen naar een specialistisch centrum voor (bipolaire-) stemmingsstoornissen.

3.13 Aanbevelingen

Bij elke aanbeveling staat tussen vierkante haken de sterkte van de aanbeveling volgens GRADE (zie hoofdstuk 2, paragraaf 8.2).

- De richtlijncommissie adviseert om het (differentieel-) diagnostisch onderzoek naar een bipolaire stoornis te laten verrichten door een psychiater. [1C]
- Indien een vermoeden bestaat dat een volwassen patiënt een bipolaire stoornis heeft, zijn bij de nadere diagnostiek de volgende aandachtspunten van belang. [1C]
 - Een volledig psychiatrisch onderzoek, inclusief een gedetailleerde voorgeschiedenis over perioden van veranderde stemming, toegenomen activiteit en ontremd gedrag, symptomen tussen de episoden, uitlokkende factoren van eerdere episoden en patronen van terugval.
 - Psychiatrische familieanamnese, vooral depressieve en bipolaire stoornissen, en suïcide.
 - De anamnese moet, indien mogelijk, worden aangevuld met een heteroanamnese van een naastbetrokkene.
 - Psychiatrische en somatische comorbide stoornissen.
 - Niveau van sociaal, beroepsmatig en interpersoonlijk functioneren.
 - Actuele psychosociale stressfactoren en onderhoudende (leefstijlgerelateerde) factoren.
 - Behandelgeschiedenis inclusief medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies die effectief dan wel ineffectief zijn gebleken.
 - Huidige medicamenteuze behandeling en de balans tussen effectiviteit en bijwerkingen.
 - Verwachtingen van de patiënt over de diagnose en de behandeling.
 - Differentiële diagnostiek van vooral recidiverende unipolaire depressieve stoornissen, psychotische stoornissen, persoonlijkheidsstoornissen, middelenmisbruik en ADHD.
 - Somatische oorzaken voor een veranderde stemming dienen zeker bij een eerste episode te worden uitgesloten (zie hoofdstuk 10).
- Indien een diagnostisch onderzoek door een psychiater geen uitsluitel geeft over de diagnose bipolaire stoornis, wordt aanbevolen om de patiënt voor verdere diagnostiek te verwijzen naar een specialistisch centrum voor (bipolaire-) stemmingsstoornissen. Het wordt aanbevolen om het beloop van de bipolaire stoornis te volgen met behulp van meetinstrumenten, zowel voor de ernst van de actuele symptomatische toestand als voor het longitudinale beloop. [1C]

- Bij diagnostiek van een mogelijke bipolaire stoornis en comorbide middelen- en alcoholafhankelijkheid heeft het de voorkeur om diagnostiek naar bipolaire stoornissen te verrichten in een periode van abstinentie van middelen. [1C]

Hoofdstuk 5

Zelfmanagement bevorderen

1 Inleiding

Van patiënten die lijden aan een chronische aandoening, wordt verwacht dat zij, zo veel als mogelijk en haalbaar is, actief zijn in het onderhouden en bevorderen van hun eigen gezondheidstoestand. Zelfmanagement is een proces waarin patiënten zelf verantwoordelijkheid nemen voor het veranderen van hun gezondheidsgedrag, kennis verwerven over hun aandoening en de behandeling daarvan, en de symptomen en fysieke en psychosociale gevolgen van hun aandoening managen. Het gaat over zelf regie voeren over het leven met een aandoening en de behandeling daarvan. Hierdoor blijft de patiënt autonoom, wat kan leiden tot een betere kwaliteit van leven.

Dit hoofdstuk behandelt de volgende uitgangsvragen.

- Op welke wijze kunnen de patiënt en de naastbetrokkene ondersteund worden bij het bevorderen van zelfmanagement?
- Welke interventies en hulpmiddelen kan men het beste daarbij inzetten?

Zelfmanagement is het individuele vermogen tot omgaan met symptomen, behandeling, lichamelijke en psychosociale consequenties en leefstijlveranderingen, inherent aan het leven met een chronisch gezondheidsprobleem (Barlow e.a., 2002). Adequaat 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.

Zelfmanagement is derhalve iets wat de patiënt zelf doet. Zelfmanagement is onlosmakelijk verbonden met het hebben van een chronische ziekte.

Het gaat om de inspanningen die een persoon met een chronische ziekte levert om een zo goed mogelijk compromis te vinden tussen de eisen van de ziekte en de eisen van het leven (Grypdonck, 1999). Zelfmanagement is onlosmakelijk verbonden met persoonlijk herstel en vormt hiervan een belangrijk onderdeel. Immers, als de patiënt beter in staat is om zijn symptomen te managen, komt er daadwerkelijk meer ruimte voor persoonlijke groei, zelfregie en betekenisgeving. Anthony (1993) definieert herstel als een:

'zeer persoonlijk en uniek proces waarin iemands opvattingen, waarde, gevoelens, doelen en/of rollen veranderen. Het leidt tot een leven met meer voldoening, waarin hoop een plaats heeft en men kan geven en nemen ondanks de beperkingen die de aandoening veroorzaakt. Herstel heeft te maken met het ontstaan van een nieuwe betekenis en zin in het leven terwijl men over de gevolgen van een psychiatrische aandoening heen groeit' (Anthony, 1993).

Adequaat zelfmanagement is geen vanzelfsprekendheid. Men kan stellen dat iedereen met een chronische ziekte aan zelfmanagement doet. Sommige mensen slagen daar echter beter in dan andere. Vanuit het patiëntenperspectief is zelfmanagement adequaat wanneer dit leidt tot een betekenisvol en goed leven. Wat dit inhoudt, is voor iedere persoon verschillend. Adequaat zelfmanagement heeft een empowerende werking. Men ervaart dat men in staat is zelf invloed uit te oefenen op de eigen gezondheid en het eigen welzijn. Er ontstaat minder afhankelijkheid van hulpverleners.

Het aanleren van zelfmanagementvaardigheden, waarbij het behandelend team en naastbetrokkenen de patiënt kunnen ondersteunen, vindt bij voorkeur plaats tijdens de euthyme periode. Het ondersteunen van zelfmanagementvaardigheden vindt echter plaats op elk moment in de behandeling wanneer daar behoefte aan is; dit kan ook tijdens acute episoden geïndiceerd zijn.

Adequaat zelfmanagement is geen garantie dat de ziekte ook te allen tijde beheersbaar is. Veel factoren zijn van invloed op het beloop van de stoornis. Te veel nadruk op zelfmanagement kan de illusie wekken dat het niet anders dan tot een goed resultaat kan leiden. Men dient een zorgvuldige inschatting van draaglast en draagkracht te maken en de verwachtingen zorgvuldig af te stemmen op de realiteit. Zo kan men zelfstigmatisering in het geval van minder succesvol zelfmanagement helpen voorkomen.

Professionals hebben een belangrijke rol in het bevorderen van het zelfmanagement van de patiënt en in het aanleren van de benodigde vaardigheden. Hiervoor is een aantal hulpmiddelen beschikbaar. Om zelfmanagement tot een succes te maken, hebben de patiënt en zijn omgeving inzicht en kennis nodig over de aandoening en de behandelmogelijkheden. De professional dient zich een aantal vaardigheden eigen te maken in het gebruik van hulpmiddelen. Tevens is het belangrijk dat de patiënt en de naastbetrokkene erop leren vertrouwen dat men zelf succesvol een bijdrage kan leveren aan het (leren) omgaan met de chronische ziekte, en daarmee aan de kwaliteit van leven.

De samenwerking in de triade professional-patiënt-naastbetrokkene is hierbij vanzelfsprekend van groot belang, zie hoofdstuk 3, paragraaf 5.2: Triade; 5.5: Dilemma's; en 5.6: Aanbevelingen.

Het proces van aanleren van zelfmanagementvaardigheden omvat twee elementen, die onlosmakelijk met elkaar verbonden zijn, die de professional ook tegelijkertijd kan inzetten:

- zelfmanagementtaxatie;
- interventies die zelfmanagement ondersteunen.

1.1 Methode wetenschappelijke onderbouwing

Dit hoofdstuk is een herziening van een hoofdstuk uit de *Richtlijn bipolaire stoornissen* (Nolen e.a., 2008). Daarom is voor de wetenschappelijke onderbouwing de methode gebruikt uit de richtlijn van 2008, die afwijkt van de methode uit de andere hoofdstukken van deze nieuwe richtlijn. In dit hoofdstuk is relevante literatuur beschrijvend samengevat (er is geen meta-analyse gemaakt) en zijn de zoekstrategie, de selectiecriteria en de beoordelingscriteria naar aanleiding waarvan onderzoeken zijn geïncludeerd en meegewogen in de conclusies en aanbevelingen, niet expliciet beschreven. Wel is zo veel mogelijk aangegeven op welk onderzoek of welke onderzoeken de conclusies en de aanbevelingen gebaseerd zijn.

Janney e.a. (2014) geven een overzicht over recente (2011-2014) middelen zoals werkboeken, websites en internetinstrumenten die zelfmanagement kunnen ondersteunen, en waar beschikbaar de bijbehorende wetenschappelijke literatuur.

2 Zelfmanagementtaxatie

Als eerste stap voor het aanleren van zelfmanagementvaardigheden dient een taxatie plaats te vinden: wat weten de patiënt en de naastbetrokkenen al over de aandoening? Hoe heeft men zich geïnformeerd, en is deze informatie juist geïnterpreteerd?

Daarnaast dient een beeld verkregen te worden van het beloop van de ziekte, de vroege verschijnselen van een (beginnende) depressieve, manische of hypomane episode, de kwetsbaarheden en de krachtige kanten van de patiënt, het sociale netwerk van de patiënt, de gevolgen van de ziekte voor de patiënt en voor de naastbetrokkenen, en van de zorgbehoeften van de patiënt. Hiertoe zijn verschillende hulpmiddelen voorhanden:

- de life-chartmethode (LCM);
- zorgbehoeftenpeiling (de CAN (Camberwell Assessment of Need) en de Zorgbehoeftenlijst);
- een signaleringsplan;
- de Sociaal Ritme Meter (SRM).

2.1 Bestaande kennis inventariseren

Nu vrijwel iedereen toegang heeft tot internet, is het van belang om zorgvuldig te controleren welke kennis de patiënt en diens naastbetrokkenen al hebben verworven over de stoornis in de breedste zin van het woord. Ga na over welke kennis zij beschikken, waar zij deze kennis hebben verworven en of de informatie correct is geïnterpreteerd. Motiveer de patiënt en diens naastbetrokkenen om deel te nemen aan een groeps-psycho-educatiecursus.

2.2 Life-chartmethode (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 life-chartmethode (LCM), zowel retrospectief als prospectief, is hierbij een goed hulpmiddel. Ook andere (online) stemmingsmonitoringssystemen kunnen gebruikt worden.

2.3 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:

- de Camberwell Assessment of Need (CAN) (Phelan e.a., 1995);
- de Zorgbehoeftenlijst (Kroon, 2003).

Zorgbehoeftenmeting bij ouderen

Voor zorgbehoeftenmeting bij ouderen is de Camberwell Assessment of Need for the Elderly (CANE) ontwikkeld en gevalideerd (Reynolds e.a., 2000).

2.4 Signaleringsplan

Om patiënten te ondersteunen om een eventuele volgende episode zo vroeg mogelijk te reguleren, is het opstellen van een signaleringsplan een effectieve methode. Het advies is daarom om een signaleringsplan te maken, om zo goed mogelijk voorbereid te zijn op de verschillende voor komende episoden.

In het signaleringsplan worden de omstandigheden, vroege signalen en symptomen beschreven die aan eerdere episoden vooraf zijn gegaan. Tevens staat vermeld welke omstandigheden eerder een episode uitlokten, en wat beschermd tegen het ontstaan van een episode. In het signaleringsplan staat wat kan worden ondernomen – door de patiënt, door naastbetrokkenen of door de behandelaar – om een terugval of recidief te voorkomen (Perry e.a., 1999). Het verdient aanbeveling om tijdens het

opstellen van een signaleringsplan samen met de patiënt en diens naastbetrokkenen een analyse te maken van het steunsysteem, en om de actieve rol van de naastbetrokkenen bij vroege signalen te bespreken en vast te leggen. De crisiskaart wordt afgeleid uit het signaleringsplan en bevat alle acties en wensen hoe te handelen bij het daadwerkelijk optreden van een crisissituatie. Meer informatie over het gebruik van de crisiskaart is te vinden op www.crisiskaartggz.nl/crisiskaart.

Voorbeelden van een signaleringsplan en een toelichting op het gebruik ervan zijn te vinden op www.kenniscentrumbipolairestoornissen.nl (onder Meetinstrumenten).

2.5 Sociaal Ritme Meter

De Sociaal Ritme Meter (SRM) is een instrument dat wordt gebruikt binnen de interpersoonlijke en sociaal-ritmeth therapie (IP-SRT) (Frank e.a., 2005). Dit instrument brengt in kaart: dag-nachtritme, dagelijkse activiteiten, sociale contacten, en hoe men zich voelt. Ook deze informatie kan gebruikt worden om luxerende momenten, kwetsbaarheden en prodromen in kaart te brengen, die vervolgens weer vermeld worden in het signaleringsplan.

3 Zelfmanagementondersteunende interventies

Zelfmanagementinterventies omvatten de diverse interventies die door professionals ingezet worden met het doel de patiënt te helpen zelfmanagementvaardigheden te ontwikkelen of te vergroten. De professional betreft tevens de naastbetrokkenen van de patiënt bij dit leerproces. De mate van ondersteuning is medeafhankelijk van de zorgbehoeften van de patiënt.

3.1 Interventies

Deze paragraaf behandelt de volgende interventies die kunnen worden toegepast om het zelfmanagement te ondersteunen:

- psycho-educatie;
- gebruik van het signaleringsplan ondersteunen;
- actieve coping bevorderen;
- contragedrag bevorderen;
- sociale steun en hulp organiseren;
- leefstijladvies en helpen omgaan met stressvolle levensgebeurtenissen;
- de somatische gezondheid bewaken;
- zelfhulpmogelijkheden stimuleren.

Psycho-educatie

Psycho-educatie is een belangrijke basis waarop de patiënt adequate zelfmanagementvaardigheden kan ontwikkelen. Deze wordt individueel of

in een groep gegeven, bij voorkeur gevolgd door de patiënt samen met naastbetrokkenen. Naast informatie en het bevorderen van ziekte-inzicht biedt een psycho-educatiecursus vaak de eerste gelegenheid voor patiënt en naastbetrokkenen om in contact te komen met lotgenoten. Meer informatie over psycho-educatie kunt u vinden in hoofdstuk 6 van deze richtlijn.

Gebruik van het signaleringsplan ondersteunen

Het signaleringsplan vormt de basis van zelfmanagementondersteuning. Op basis van de afspraken in het signaleringsplan kan de patiënt en/of naastbetrokkene actie ondernemen bij een (dreigende) manie of depressie. Echter, niet alle patiënten zijn even adequaat in staat signalen van terugval te herkennen. Contact met naastbetrokkenen is dan erg belangrijk (Goossens e.a., 2010). Hierbij is een laagdrempelige toegankelijkheid tot de professionals van het behandelend team 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 e.a., 2008).

Niet alleen het gebruik van het signaleringsplan ondersteunen is belangrijk, maar ook het onderhouden ervan. Het ziektebeloop is niet statisch. Met enige regelmaat (bijvoorbeeld jaarlijks) en na een terugval of recidief wordt aanbevolen na te gaan, samen met de patiënt en de naastbetrokkene, of het signaleringsplan aangepast moet worden (Goossens e.a., 2010).

Actieve coping bevorderen

Coping is de manier waarop iemand omgaat met problemen en gebeurtenissen, alsmede omgaat met hevige gedachten of gevoelens. Iemand kan een actieve of passieve copingstijl hebben. Mensen met een actieve copingstijl hebben over het algemeen minder last van stress en beschikken over een betere geestelijke gezondheid. 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 signaleringsplan).
- 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.

Onderzoek van Goossens e.a. (2008) wijst uit dat patiënten met een bipolaire stoornis een minder actief reactiepatroon en een meer vermijdende copingstijl hanteren dan niet-patiënten. Murray e.a. (2011) verrichtten

kwalitatief onderzoek bij een groep patiënten met een bipolaire stoornis die (in algemene zin benoemd) goed functioneerden, wat benoemd wordt als ‘coping well with their bipolar disorder’. In de resultaten van dit onderzoek worden verschillende gebieden benoemd waar het toepassen van zelfmanagementvaardigheden door de patiënt van belang zijn:

- slaap, dieet, rust en beweging;
- voortdurende monitoring;
- reflectieve en mediatieve bezigheden;
- het begrijpen van de bipolaire stoornis en aan anderen uitleggen;
- betekenisvolle contacten met anderen hebben;
- een signaleringsplan maken.

Contragedrag bevorderen

Contragedrag is te omschrijven als stemmingstegengesteld gedrag gericht op het terugkeren naar de euthyme fase in het ziekteproces. Bijvoorbeeld: als de patiënt somber is, onderneemt hij toch activiteiten, of als de patiënt hypomaan is, vermindert hij juist het aantal activiteiten. In het signaleringsplan wordt het contragedrag zo concreet mogelijk omschreven als acties die de patiënt zelf uitvoert.

Sociale steun en hulp organiseren

Een interventie om zelfmanagement te ondersteunen, is sociale steun organiseren en/of actief hulp zoeken of vragen. 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 een netwerk-analyse kan blijken welke mensen in het verleden tot steun geweest zijn of van wie de patiënt steun zou willen krijgen. Dit kan leiden tot concrete afspraken, die in het signaleringsplan opgenomen worden. Hier volgen enkele voorbeelden.

- Mensen met wie regelmatig contact is, kan gevraagd worden alert te zijn op stemmings- of gedragsveranderingen.
- Er kunnen afspraken gemaakt worden waarin naastbetrokkenen gevraagd wordt acties te ondernemen bij een manie of hypomanie, bijvoorbeeld het bankpasje van de patiënt tijdelijk in beheer te nemen, of de hulpverlener inschakelen.
- Er kunnen afspraken gemaakt worden voor ondersteuning tijdens een depressie, bijvoorbeeld samen gaan wandelen of gezamenlijk de hond uitlaten.
- Lotgenotencontact kan erkenning, herkenning en acceptatie bevorderen.

Leefstijladvies en helpen omgaan met stressvolle levensgebeurtenissen

Twee interventies om zelfmanagement te ondersteunen, zijn leefstijladvies geven, en helpen omgaan met stressvolle levensgebeurtenissen. 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 e.a., 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 slaappatroon aan, eventueel ondersteund met slaapmedicatie en/of melatonine.
- De sociaal-ritmeth therapie (onderdeel van *interpersonal and social rhythm therapy*: IP-SRT) is geschikt om ondersteuning te bieden bij het dagritme en het slaap-waakritme (hoofdstuk 6, paragraaf 2.4).
- Ook bijzondere gebeurtenissen (levensgebeurtenissen) kunnen een episode luxeren. Bekend zijn: het aangaan of verbreken van relaties; kinderen krijgen, sterfgevallen in de familie of de kennissenkring, verandering van werkkring, verhuizen, verbouwen en vakanties. Tijdig interveniëren en anticiperen kunnen mogelijk preventief werken. Afspraken over aanpassingen in leefstijl en omgaan met levensgebeurtenissen worden opgenomen in het behandelplan en/of het signaleringsplan.

De somatische gezondheid bewaken

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 meeste ggz-instellingen hebben inmiddels mogelijkheden voor patiënten die langdurig psychofarmaca gebruiken, om ondersteuning te bieden op dit gebied. Het is belangrijk voor patiënten om gebruik te maken van deze mogelijkheid: naast de gezondheidscontrole worden dan gericht adviezen en hulp gegeven over het op peil houden van de somatische gezondheid en de conditie. Zie ook de *Richtlijn leefstijl bij patiënten met een ernstige psychische aandoening (EPA)* (Meeuwissen e.a., 2015). Daarbij kunnen hulpverleners gebruikmaken van Health4U, een trainingsmethode

om een gezonde leefstijl te ontwikkelen, speciaal voor mensen die psychische klachten hebben en daarvoor medicatie gebruiken. Deze methode kan een goede aanzet geven (Appelo e.a., 2005).

Zelfhulpmogelijkheden stimuleren

Er zijn goede zelfhulpboeken beschikbaar waarin de patiënt en zijn naastbetrokkenen betrouwbare informatie over de aandoening en de behandeling kunnen vinden, alsmede aanbevelingen over hoe de patiënt kan leren leven met de ziekte. Op de website van de Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB: www.vmdb.nl) is een overzicht en korte beschrijving van een selectie zelfhulpboeken beschikbaar. Als behandelaar kun je ervoor kiezen om een zelfhulpboek als leidraad te gebruiken om voorlichting te geven door de patiënt en zijn naastbetrokkenen te vragen voor ieder consult een hoofdstuk of een aantal hoofdstukken te lezen en vragen hierover voor te bereiden.

De VMDB faciliteert huiskamergruppen. In deze huiskamergruppen participeren patiënten en naastbetrokkenen. Ondersteuning door lotgenoten in het omgaan met de ziekte is het doel. Informatie over huiskamergruppen is te vinden op de website van de VMDB (www.vmdb.nl). Patiënten kunnen ook gebruikmaken van beschikbare applicaties (apps) op de mobiele telefoon of de tablet voor het monitoren van stemming, of pscho-educatie (Janney e.a., 2014).

Zelfmanagementprogramma's aanbieden

Diverse bredere programma's zijn ontwikkeld ten bate van ondersteuning bij zelfmanagement, zoals Illness Management & Recovery (IMR) (Mueser e.a., 2006) en het Wellness Recovery & Action Plan (WRAP) (Copeland & Mead, 2004).

IMR is een herstelgerichte methodiek die patiënten leert om persoonlijke strategieën te ontwikkelen waarmee zij hun psychische klachten kunnen beheersen en hun dagelijks leven kunnen oppakken. Het programma bestaat uit elf modules en kan individueel of in groepsverband worden aangeboden door professionele of ervaringsdeskundige trainers. Er wordt doelgericht gewerkt met cognitieve gedragstechnieken, motiverende gespreksvoering en educatietechnieken (Goossens e.a., 2013).

WRAP (Wellness Recovery Action Plan) is een zelfhulpinstrument met een heldere structuur en sterk geworteld in het herstelconcept. Het ondersteunt mensen om weer greep te krijgen (en te houden) op het leven wanneer dat ontregeld raakt door ernstige gebeurtenissen. De WRAP is een plan dat mensen zelf maken voor herstel in hun eigen leven. Dit proces wint sterk aan kracht door ervaringsdeskundige ondersteuning en uitwisseling (Boertien e.a., 2013).

3.3 Wetenschappelijke onderbouwing

Zoekstrategie

Er is geen systematische review uitgevoerd naar de effectiviteit van interventies van hulpverleners om zelfmanagementvaardigheden te vergroten, of naar de effectiviteit van het toepassen van zelfmanagementvaardigheden door patiënten. Zelfregie als uitkomstmaat van zelfmanagement is zelden meegenomen in onderzoeken naar de effectiviteit van zelfmanagementvaardigheden. Veelal is er gemeten op 'harde' uitkomstmaten zoals terugval, aantal terugvallen, duur van opnamen, en andere. Per interventie ter ondersteuning van zelfmanagement wordt de bestaande evidence beschreven.

Psycho-educatie

Voor de evidence over psycho-educatie, zie hoofdstuk 6, paragraaf 7.

Interpersoonlijke en sociaal-ritmeth therapie (IP-SRT)

Voor de evidence over interpersoonlijke en sociaal-ritmeth therapie (IP-SRT), zie hoofdstuk 6, paragraaf 2.4.

Life-chartmethode (LCM)

De life-chartmethode (LCM) wordt in onderzoeken veelal ingezet als meet-instrument om het ziektebeloop te monitoren. Er zijn geen onderzoeken bekend waarin de LCM wordt ingezet als interventie om de patiënt te leren inzicht te verwerven in het beloop van zijn of haar ziekte. Er is één kwalitatief onderzoek uitgevoerd naar de houding en attitude van patiënten met een bipolaire stoornis tegenover het gebruik van het instrument (Van Bendegem e.a., 2014). Hierbij werden veertien patiënten geïnterviewd over hun ervaringen. Patiënten herkenden de waarde van het instrument voor het aanleren van zelfmanagement, maar noemden ook de ervaren negatieve belasting van het dagelijks gebruik van het instrument. Het instrument werd vaak al ingezet wanneer er nog veel ambivalentie was bij de patiënt bij het accepteren van de diagnose. De onderzoekers adviseren om zorgvuldig het tijdstip van het inzetten van de LCM te overwegen, hierbij rekening houdend met de impact van het stellen van de diagnose en de mate van acceptatie van de diagnose. Daarnaast adviseren ze om een aantal persoonlijke indicatoren op te nemen ter motivatie van het gebruik ervan en een duidelijke instructie te geven over het gebruik.

Signaleringsplan

Morriss e.a. (2007) publiceerden een systematische review in de Cochrane Library. Ze spoorden elf RCT's op. Zeven daarvan bevatten de gestelde uitkomstmaten. Deze review toont de meerwaarde aan van het gebruik van

signaleringsplannen. Er is sprake van een verlenging van tijd tot de eerste terugval, minder hospitalisatie en een verbetering van het functioneren van patiënten in de interventiegroep.

Daggenvoorde e.a. (2013) hebben een kwalitatief onderzoek uitgevoerd naar de ervaringen van patiënten met een bipolaire stoornis met het gebruik van een signaleringsplan. Vijftien patiënten werden geïncludeerd en geïnterviewd over hun ervaringen. Een belangrijke conclusie uit dit onderzoek is dat patiënten rapporteerden dat ze dankzij het werken aan het signaleringsplan het gevoel hadden gekregen de regie op hun leven teruggekregen te hebben. Het signaleringsplan droeg in belangrijke mate bij aan effectief zelfmanagement en versterkte de patiënt in het leren leven met de ziekte. Als bevorderende factoren daarbij werden genoemd: het individualiseren van het signaleringsplan waarbij de ervaringskennis van de patiënt en de naastbetrokkene belangrijke input is; en goede professionele ondersteuning bij het ontwikkelen van het plan, zowel voor de patiënt als de naastbetrokkene, waarbij een goede match tussen professional en patiënt en/of naastbetrokkene zeer belangrijk is.

Ruchlewska e.a. (2014) deden onderzoek naar het gebruik van een crisiskaart en vonden aanwijzingen dat door het gebruik van een crisiskaart patiënten met een psychotische stoornis of een bipolaire stoornis minder vaak gedwongen werden opgenomen met een rechterlijke machtiging.

Bewaken van somatische gezondheid

Voor de evidence over het bewaken van somatische gezondheid, zie hoofdstuk 10.

Zelfhulp

Er zijn geen onderzoeken bekend naar de effectiviteit van zelfhulp bij bipolaire stoornis.

Illness Management en Recovery (IMR)

Er zijn drie RCT's uitgevoerd naar de effectiviteit van Illness Management en Recovery (IMR) ten opzichte van *care as usual*. Twee RCT's zijn uitgevoerd bij een patiëntenpopulatie met een ernstig psychiatrische aandoening (EPA) inclusief patiënten met bipolaire stoornissen (Hasson-Ohayon e.a., 2007; Levitt e.a., 2009), en een bij patiënten met een psychotische stoornis (Fardig e.a., 2011).

De RCT van Hasson-Ohayon e.a. (2007) (n = 210) liet zien dat de personen in de IMR-groep meer vooruitgingen op de variabelen ziekte-inzicht en vooruitgang op persoonlijke doelen, zoals gemeten met de IMR-schaal, dan de mensen in de controlegroep (*care as usual*). Ook de beoordeling van de hulpverleners lieten meer vooruitgang zien op de totaalscore van de IMR-schaal bij de IMR-groep in vergelijking met de controlegroep. Beide

groepen gingen evenveel vooruit op coping en er werd geen verbetering gevonden op de maat voor sociale ondersteuning.

De RCT van Levitt e.a. (2009) (n = 104) liet zien dat deelnemers in de IMR-groep significant meer dan de controlegroep verbeterden op zelf gerapporteerde en hulpverlenerscores van zelfmanagement. Daarnaast rapporteerden cliënten in de IMR-groep ook wat betreft depressieve en angstige gevoelens minder ernstige symptomen dan de controlegroep. Verder rapporteerden de deelnemers aan de IMR-groep een verbeterd psychosociaal functioneren in vergelijking met de controlegroep. Zowel deelnemers aan de IMR-groep als aan de controlegroep rapporteerden een verminderde last van het symptoom stress, werden zij minder vaak in het ziekenhuis opgenomen en gebruikten zij minder verslavende middelen, ten tijde van de behandeling. Het onderzoek van Färdig e.a. (2011) liet soortgelijke resultaten zien, maar wordt in deze richtlijn verder niet beschreven omdat de onderzoeksgroep geheel bestond uit patiënten met een psychotische stoornis.

Garber-Epstein e.a. (2013) deden onderzoek naar het belang van de professionele achtergrond van de trainers bij het modelgetrouw implementeren van IMR. Men vergeleek de inzet van professionele trainers met die van ervaringsdeskundige trainers. Zij concludeerden dat, mits de trainers goed geschoold waren in IMR en deelnamen aan supervisie, er geen verschil is.

Wellness Recovery Action Planning (WRAP)

In een randomized controlled trial (RCT) gepubliceerd door Cook e.a. (2012) (n = 519) werd Wellness Recovery Action Planning (WRAP) uitgevoerd door getrainde ervaringsdeskundigen, vergeleken met *treatment as usual* bij patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen (EPA). Binnen de onderzoekspopulatie had 38% een diagnose bipolaire stoornis. Uit het onderzoek bleek dat patiënten die deelnamen aan de WRAP-groep, significant minder symptomen van angst en depressie ervoeren. Patiënten in de WRAP-groep lieten ook een significante verbetering zien op het vertrouwen in eigen herstel en doeloriëntatie ten opzichte van de controlegroep.

3.4 Conclusies en samenvatting

- Er zijn aanwijzingen dat psycho-educatie voor patiënt en naastbetrokkenen een belangrijke basis is waarop de patiënt adequate zelfmanagementvaardigheden kan ontwikkelen (zie hoofdstuk 6).
- Er zijn aanwijzingen dat het opstellen en werken met een signaleringsplan effectief is in het aanleren van zelfmanagementvaardigheden, resulterend in verlenging van de tijd tot de eerste terugval, minder en kortere opnamen en een verbetering van het functioneren van patiënten in de interventiegroep (Morris e.a., 2007).

- Er zijn aanwijzingen dat de inzet van zelfmanagementprogramma's (waaronder Illness Management en Recovery (IMR) en Wellness Recovery Action Planning (WRAP)) effectief is voor het aanleren van zelfmanagementvaardigheden (Cook e.a., 2012; Hasson-Ohayon e.a., 2007; Levitt e.a., 2009).
- Er zijn aanwijzingen dat opgeleide, gecertificeerde ervaringsdeskundigen na de betreffende training en onder supervisie succesvol een gestructureerd zelfmanagementprogramma zoals IMR en WRAP kunnen geven aan patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen (Cook e.a., 2012; Garber-Epstein e.a., 2013).

3.5 Kosteneffectiviteit

Er zijn geen onderzoeken bekend die informatie bevatten over kosteneffectiviteit van zelfmanagementondersteunende activiteiten door professionals.

3.6 Overige overwegingen

Naastbetrokkenen spelen een belangrijke rol bij het bevorderen van zelfmanagement bij de patiënt. Zij zoeken immers samen met de patiënt naar een omgang met de ziekte en met de gevolgen van de ziekte in het dagelijks leven. Voor alle naastbetrokkenen is daarbij psycho-educatie, voorlichting, steun, het vinden van een eigen weg, en het nemen van beargumenteerde beslissingen van belang.

Kwaliteit van het bewijs

Er is nog weinig wetenschappelijk onderbouwde kennis over zelfmanagement in relatie tot functioneel herstel. Bestaand onderzoek is nog te veel toegespitst op klinisch herstel met harde uitkomstmaten.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Zelfmanagement kan confronterend zijn omdat men zich ook buiten ziekte-episoden bewust moet zijn van het hebben van een bipolaire stoornis, en hiermee in het dagelijks leven rekening moet houden. Acceptatieproblemen en comorbide persoonlijkheidsproblematiek kunnen belemmerend zijn bij het toepassen van zelfmanagementtechnieken.

Patiëntenperspectief

Zelfmanagement en empowerment zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden. Een belangrijke succesfactor is het vertrouwen van de patiënt in de eigen mogelijkheden om een effectieve bijdrage te kunnen leveren aan het leven met de aandoening.

Patiënten en naastbetrokkenen kunnen tijdens hun herstelproces veel herkenning, steun en inspiratie ontleen aan lotgenotencontact. Daarom wordt in een groeiend aantal instellingen lotgenotencontact gefaciliteerd

en aangeraden bij het adequaat aanleren van zelfmanagementvaardigheden. Dit kan via huiskamergroepen, deelname van ervaringsdeskundigen aan psycho-educatiecursussen of zelfmanagementprogramma's, en door patiënten en naastbetrokkenen te attenderen op het bestaan van de lotgenotenlijn van de Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB).

Niet iedere patiënt is in staat om vroege signalen van terugval te herkennen. Uit een onderzoek van Goossens e.a. (2010) onder een euthyme populatie van $n = 111$ bleek dat 28% de vroege voortekenen van depressie niet herkende, 28% de vroege voortekenen van manie niet herkende, en 13% niet in staat bleek om zowel de vroege voortekenen van depressie als van manie te herkennen. Mantere e.a. (2008) onderzochten dit in een populatie tijdens een acute episode en hieruit bleek dat 45% van de patiënten met een bipolaire-I-stoornis en 50% van de patiënten met een bipolaire-II-stoornis vroege signalen konden rapporteren die vooraf waren gegaan aan hun acute episode. Juist daarom is het belangrijk de signaalfunctie mede bij naastbetrokkenen neer te leggen, hierover goede afspraken te maken met elkaar, en deze helder te beschrijven in het signaleringsplan.

Het professionele perspectief

De behandeling van een bipolaire stoornis verloopt bij elke patiënt weer anders, en wordt mede bepaald door persoonlijke factoren en bijvoorbeeld de fasen in deze ziekte. Het aanleren van zelfmanagementvaardigheden dient qua timing goed afgestemd te worden op de individuele patiënt, en daarnaast goed aan te sluiten bij de mogelijkheden en het tempo van de patiënt en naastbetrokkenen. Werken volgens de methoden van shared decision making en een goede timing bepalen mede het succes van de interventies voor zelfmanagement. Het aanleren van zelfmanagementvaardigheden is een belangrijk onderdeel van het herstelproces van een patiënt waarbij men de patiënt en diens naastbetrokkenen als partners in de behandeling dient te zien (Charles e.a., 1999).

Betrokken, vasthoudende professionals, die het herstelproces van de patiënt, met de aan te leren zelfmanagementvaardigheden steeds opnieuw centraal blijven stellen, zijn daarbij een belangrijk hulpmiddel.

3.7 Aanbevelingen

Bij elke aanbeveling staat tussen vierkante haken de sterkte van de aanbeveling volgens GRADE (zie hoofdstuk 2, paragraaf 8.2).

- De richtlijncommissie adviseert psycho-educatie, voorlichting en steun te bieden aan zowel patiënt als naastbetrokkenen, zo lang en zo vaak als nodig, om zo allen een eigen weg te kunnen vinden in het zelfmanagement van de aandoening. [1B]
- De richtlijncommissie adviseert om bij de start van de behandeling de zorgbehoeften van de patiënt in kaart te brengen, daarbij aan te sluiten, en deze periodiek te actualiseren. [2C]
- De richtlijncommissie adviseert om samen met elke patiënt, in samenwerking met naastbetrokkenen, een signaleringsplan op te stellen en dit binnen de behandeling te gebruiken. [1A]
- De richtlijncommissie adviseert de inzet van zelfmanagementprogramma's (waaronder Illness Management en Recovery (IMR) en Wellness Recovery Action Planning (WRAP)) bij het aanleren van zelfmanagementvaardigheden. [1B]
- De richtlijncommissie adviseert om lotgenotencontact voor patiënt en naastbetrokkenen te faciliteren. [2C]
- De richtlijncommissie adviseert om de inzet van ervaringsdeskundigen bij het bevorderen van zelfmanagement te overwegen. [1C]
- Zowel bij het schrijven en gebruiken van een signaleringsplan als bij het bijhouden van de life-chartmethode (LCM) beveelt de richtlijncommissie aan dit qua tijdstip en tempo steeds af te stemmen op de individuele patiënt. Het leren omgaan met de ziekte is een proces, waarbij timing van de interventies te allen tijde van belang is. [1C]
- De richtlijncommissie adviseert om patiënten en naastbetrokkenen te ondersteunen bij het maken van keuzes in de behandeling. [1C]
- De richtlijncommissie adviseert om bij interventieonderzoek uitkomstmaten op zelfregie en empowerment op te nemen. [1C]

Hoofdstuk 6

Psychosociale en psychologische interventies

1 Inleiding

Farmacotherapie is lange tijd de primaire behandeling geweest bij bipolaire stoornissen. De afgelopen twee decennia is de aandacht voor psychologische interventies sterk toegenomen, en daarbij ook de beschikbare literatuur over de effectiviteit van deze interventies (Reinares e.a., 2014; Vieta e.a., 2009). Het onderzoek naar psychologische en psychosociale behandeling is, op een enkele uitzondering na, verricht bij patiënten die psychofarmaca als recidiefpreventie gebruikten (Swartz e.a., 2012). Psychosociale behandeling is derhalve aanvullend aan farmacotherapeutische behandeling. Er is voorsnog geen bewijs dat psychosociale behandeling farmacotherapie zou kunnen vervangen (Lam e.a., 2009). Indien een patiënt geen medicatie wil of kan gebruiken, is er des te meer reden om hem een psychosociale behandeling aan te bieden.

Een van de eerste psychologische interventies die werd toegepast bij bipolaire stoornissen, is psycho-educatie. Later zijn diverse andere psychologische en psychosociale behandelingen ontwikkeld. Ook in de meeste van deze behandelingen vormt psycho-educatie een belangrijk onderdeel.

Dit hoofdstuk behandelt de volgende uitgangsvraag.

- Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van de volgende interventies bij volwassenen?
 - Psychosociale en psychologische interventies voor acute manie, hypomanie en gemengde episoden.
 - Gecombineerde psychosociale en psychologische interventies voor acute manie, hypomanie en gemengde episoden.
 - Psychosociale en psychologische interventies voor acute depressie.
 - Gecombineerde psychologische en farmacologische interventies voor acute depressie.
 - Psychosociale en psychologische interventies voor onderhoudsbehandeling.
 - Gecombineerde psychosociale en psychologische interventies voor onderhoudsbehandeling.

2 De interventies

2.1 Psycho-educatie

Psycho-educatie is een systematisch scholingsprogramma gebaseerd op het biopsychosociale ziektemodel. In een interactief proces tussen behandelaar en patiënt (en vaak ook naastbetrokkenen) wordt informatie in beide richtingen gedeeld, met gedragsverandering als doel. In de beginjaren van psycho-educatie voor patiënten met een bipolaire stoornis werd de nadruk vooral gelegd op informatie over de ziekte (bijvoorbeeld oorzaken en beloop), medicamenteuze behandeling alsmede medicatietrouw. Inmiddels is het doel verruimd naar verbeterde (zelf-) zorg van de patiënt en de naastbetrokkenen. Het bijhouden van de life-chart vormt daarbij veelal een leidraad. Daarbij komen aan de orde: stress, triggers en de herkenning van vroege symptomen van een beginnende episode met de bijbehorende signaleringsplannen. Leefstijlaanpassingen zoals een regelmatig leefritme of het beperken van alcohol en vermijden van drugs worden besproken (zie ook hoofdstuk 5, Zelfmanagement bevorderen). Bij meer psychotherapeutisch georiënteerde psycho-educatie worden ook stressmanagement-technieken en sociale en relationele gevolgen van de bipolaire stoornis behandeld, inclusief het verbeteren van de oplossingsvaardigheden en communicatietraining.

Tegenwoordig richt psycho-educatie zich ook op het opbouwen van een samenwerkingsrelatie tussen de patiënt, de behandelaar(s) en bij voorkeur ook de naastbetrokkenen, waarbij de patiënt en de naastbetrokkenen actieve participanten zijn en informatie over en weer met elkaar gedeeld wordt. Veel behandelaren, patiënten en naastbetrokkenen ervaren vooral de groepsgewijze psycho-educatiecursussen als een doorbraak in het opbouwen van een samenwerking gebaseerd op gezamenlijk beslissen (shared decision making). Er zijn wetenschappelijk onderzochte handleidingen voor psycho-educatiecursussen in het Engels beschikbaar (Bauer & McBride, 2003; Colom & Vieta, 2006). De werkgroep psychotherapie van het Kenniscentrum Bipolaire Stoornissen (KenBiS) heeft op basis van beschikbare onderzoeken en Nederlandse ervaring in 2014 een nieuwe cursus van twaalf sessies ontwikkeld, die vooralsnog niet op werkzaamheid is onderzocht.

De timing van het aanbieden van psycho-educatie in de behandeling en ook de uitvoeringswijze is uiteenlopend. Het kan individueel en op maat worden gegeven, niet alleen in de stabiele fase, maar ook tijdens een stemmingsepisode. Psycho-educatie is een doorlopend proces tijdens de behandeling van een bipolaire patiënt. Nieuwe stemmingsschommelingen, stress en triggers kunnen namelijk aanleiding zijn voor nieuwe individuele inzichten en gedragsveranderingen. In het beloop van de behandeling kan het nut van deze veranderingen vervolgens weer geëvalueerd worden.

Psycho-educatie voorziet tevens in de informatieplicht volgens de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) (zie ook de *Richtlijn voorlichting patiënten geestelijke gezondheidszorg* van de NVvP: Van der Beek e.a., 1999).

Individuele recidiefpreventie en psycho-educatie bij de bipolaire stoornis zijn ontwikkeld op basis van eerder onderzoek naar versterking van copingstrategieën bij psychose (Lobban e.a., 2010; Perry e.a., 1999). Groepsgewijze psycho-educatie (Castle e.a., 2010; Colom e.a., 2003a; 2003b) is een relatief intensieve interventie waarin de patiënt wekelijkse groepen van 90 minuten bezoekt. De cursussen bestonden uit 12 of 21 sessies (Castle e.a., 2010; Colom e.a., 2003a; 2003b). Elke groepsbijeenkomst geeft specifieke informatie over een belangrijk aspect van de bipolaire stoornis, met voldoende tijd voor een groepsgesprek hierover. De rationale van deze groepen is dat patiënten door leren over symptomen, medische behandeling en copingstrategieën bij de bipolaire stoornis, vaardiger worden in het zelfmanagement van hun stoornis. Een groepsgewijze psycho-educatiecursus wordt doorgaans tijdens de stabiele stemmingsfase en zo vroeg mogelijk in het ziektebeloop gegeven.

Verskillende systematische reviews concluderen dat groepsgewijze psycho-educatie bij stemmingsstabiele patiënten terugval kan voorkomen (Beynon e.a., 2008; Cakir & Ozerdem, 2010; Geddes & Miklowitz, 2013; Miklowitz, 2008; Schöttle e.a., 2011; Reinares e.a., 2014). Verder zijn er gunstige effecten gevonden voor groepspsycho-educatie met een groepsgewijze psychotherapeutische vervolgbehandeling (*life goals*-groep) in het kader van een collaborative-careprogramma (Geddes & Miklowitz, 2013; Miklowitz, 2008).

Ook zijn er psycho-educatiecursussen ontwikkeld voor naastbetrokkenen, al dan niet samen met de patiënt (D'Souza e.a., 2010; Madigan e.a., 2012; Reinares e.a., 2008). Daarnaast zijn er psycho-educatiecursussen ontwikkeld voor een individueel gezin, en ook groepsgewijs voor meerdere gezinnen. Tot slot zijn er psycho-educatieprogramma's ontwikkeld die online aangeboden worden (Smith e.a., 2011; Proudfoot e.a., 2012).

2.2 Cognitieve gedragstherapie

Cognitieve gedragstherapie (CGT) is een therapievorm voor het verminderen van klachten door verandering van disfunctionele gedachten en disfunctioneel gedrag. Daarnaast is er in de behandeling veelal aandacht voor psycho-educatie en de verbetering van stressmanagement- en interpersoonlijke vaardigheden. CGT heeft de volgende uitgangspunten.

- Deze behandelvorm is gestructureerd en is in tijdsduur begrensd.
- De patiënt en de therapeut gaan uit van een actieve samenwerking, waarbij bij aanvang van de therapie een gedeelde probleemanalyse en behandelplan wordt opgesteld.

- Huiswerkopdrachten die de patiënt tussen de zittingen uitvoert, vormen een belangrijk onderdeel van de behandeling.

In de afgelopen twee decennia is de interesse voor de CGT-benadering bij bipolaire stoornissen toegenomen (Szentagotai & David, 2010). De bekendste beschreven CGT-behandelingen specifiek voor bipolaire stoornissen zijn van Basco en Rush (2007), Lam e.a. (1999) en Scott (2003). Het behandelprotocol volgens Lam is gebruikt in effectiviteitsonderzoek. Basco en Rush hebben technieken van de cognitieve gedragstherapie beschreven, geen uitgeschreven behandelprotocol. Scott heeft een zelfhulpboek geschreven dat gebaseerd is op cognitieve-gedragstherapietechnieken (Scott, 2003). Dit boek is in het Nederlands vertaald (Scott, 2003). De boeken van Basco en Rush (2007) en van Scott (2003) hebben als basis gediend voor ontwikkelde CGT-behandelprotocollen voor internationaal onderzoek naar de effectiviteit van CGT. Ook in Nederland zijn op basis van de genoemde bronnen bij verschillende specialistische bipolaire behandelcentra behandelprotocollen ontwikkeld, zowel voor groeps- als voor individuele CGT-behandeling.

Er is veel overlap tussen de beschreven CGT-behandelingen voor bipolaire patiënten. De belangrijkste elementen zijn:

- het verbeteren van het begrip van de stoornis, het verbeteren van monitoring en zelfmanagement, en verhoging van de therapietrouw;
- het signaleren van (beginnende of rest-) symptomen van een depressie dan wel (hypo-) manie;
- toepassing van verschillende gedrags- en cognitieve interventies om deze symptomen te verminderen dan wel om terugval te voorkomen;
- aandacht voor specifieke interpersoonlijke en persoonlijke problemen die voortkomen uit de stoornis dan wel patiënten kwetsbaar maken voor terugval in een episode.

Sommige beschreven CGT-behandelingen besteden ook aandacht aan het vergroten van de interpersoonlijke en oplossingsgerichte vaardigheden. Veelal wordt uitgegaan van de cognitieve gedragscirkel (Scott, 2003). In deze cirkel wordt de samenhang beschreven tussen veranderingen in stemming, denken, voelen en gedrag, psychosociaal functioneren, stress en lichamelijke toestand (in het bijzonder verstoringen in het slaapritme). CGT geeft patiënten handvatten om in te grijpen op cruciale punten in de cognitieve gedragscirkel. In het onderzoek van Ball e.a. (2006) zijn experimentiële technieken uit de 'nieuwe generatie CGT', zoals schematherapie, toegepast gericht op disfunctionele schema's. De toepassing van deze emotieve technieken binnen de behandelingen voor bipolaire patiënten staat nog in de kinderschoenen.

Naast de overeenkomsten wat betreft de ingezette elementen, zijn er ook duidelijke verschillen in het doel van de behandeling, zoals: meer aandacht voor negatieve versus positieve cognities, het aantal zittingen, de duur

van de zittingen en gehanteerde interventies. De therapieën variëren in het algemeen in duur tussen de tien en de twintig zittingen. Er is nog geen eenduidig verklaringsmodel voorhanden binnen de cognitieve gedragstherapeutische literatuur van de complexe cognitieve processen bij bipolaire stoornissen (Johnson & Tran, 2007). Daarnaast verschilt de timing van inzet van CGT: zowel in de stabiele fase gericht op terugvalpreventie als ook ter behandeling van een depressieve episode.

Zoals beschreven in paragraaf 3, Gemeenschappelijke kenmerken van de behandelvormen, is er overlap tussen psycho-educatie en CGT. CGT onderscheidt zich van psycho-educatie in de specifieke aandacht voor het opsporen van disfunctionele gedachten of kernopvattingen en gedrag en de actieve bewerking daarvan middels onder meer uitdaagtechnieken en gedragsexperimenten.

De werkzaamheid van CGT bij de bipolaire stoornis is zowel onderzocht wat betreft terugvalpreventie (Lam e.a., 2000; 2003) alsook verbetering van depressie (Miklowitz e.a., 2007; Zaretsky e.a., 1999).

2.3 Gezinsgerichte therapie (family-focused treatment)

De bekendste systeem- of gezinstherapie die specifiek is ontwikkeld voor de bipolaire stoornis, is gezinsgerichte therapie (*family-focused treatment of therapy*: FFT). Dit is een systemische behandelmethode voor de patiënt en de naastbetrokkenen voor het verbeteren van de communicatieve en probleemoplossende vaardigheden met als doel de stemming te stabiliseren of een depressie te verbeteren. Deze behandeling is ontwikkeld voor volwassenen en adolescenten met een bipolaire stoornis en maakt onder andere gebruik van psycho-educatie (George e.a., 2011). Deze therapie kan worden aangeboden aan verschillende naastbetrokkenen uit het systeem, zoals partners, kinderen, (stief-) ouders, broers of zussen, kennissen en grootouders.

Family-focused treatment lijkt vooral effectief bij systemen met een hoge mate van *expressed emotion* (EE) (Miklowitz & Goldstein, 1990). Expressed emotion is een construct dat is toegepast in de behandeling van families van patiënten met schizofrenie, ernstige depressie en andere psychiatrische stoornissen. Expressed emotion is de uiting van een kritische houding, vijandigheid of emotionele overbetrokkenheid van naastbetrokkenen tegenover het familielid met een psychiatrische aandoening (Vaughn & Leff, 1976). Expressed emotion is een consistente voorspeller gebleken voor recidief bij de bipolaire stoornis bij follow-up negen maanden tot een jaar. Family-focused treatment bestaat uit drie stadia: ten eerste biedt het psycho-educatie over de achtergrond en de etiologie, het belang van medicatie, hoe de vroegsignalering te verbeteren, en zelfmanagement van de ziekte, waarbij het maken van een signaleringsplan om een episode af te wenden aan bod komt. Ten tweede is er training gericht op het verbeteren

van de communicatie. Hierbij leren patiënt en naastbetrokkenen effectieve spreek- en luistervaardigheden door middel van 'actief luisteren' en 'effectief communiceren'. Ook komt het leren geven van positieve feedback aan de orde. Daarbij wordt ook aandacht besteed aan hoe tot een positieve verandering bij de ander te komen en het op een constructieve manier leveren van kritiek. In het derde stadium is er aandacht voor het verbeteren van probleemoplossende vaardigheden, waarbij patiënten en naastbetrokkenen problemen definiëren en oplossingen genereren en evalueren om deze toe te passen in specifieke situaties. Deze vaardigheden kunnen bijdragen aan het op een effectieve manier problemen oplossen tijdens of na een ziekteperiode (Miklowitz & Goldstein, 1990).

Het volledige protocol is alleen in het Engels beschikbaar en bestaat uit 21 sessies (12 wekelijkse, 6 tweewekelijkse en 3 maandelijks sessies) gedurende 9 maanden en wordt eventueel aangevuld met boostersessies (Miklowitz & Goldstein, 1997). In Nederland zijn geen instellingen die het volledige FFT-protocol inzetten. Wel worden in Nederland regelmatig elementen uit de FFT-behandeling toegepast, bijvoorbeeld wanneer er in een gezin sprake is van een hoge mate van expressed emotion en waarbij dit een onderhoudende factor is in de stemmingsinstabiliteit.

2.4 Interpersoonlijke en sociaal-ritmeth therapie (IP-SRT)

Interpersoonlijke therapie (IPT) is oorspronkelijk ontwikkeld als behandelvorm voor de (unipolaire) depressie (Klerman & Weissman, 1995). Voor patiënten met een bipolaire stoornis is een speciale vorm van IPT ontwikkeld: interpersoonlijke en sociaal-ritmeth therapie (IP-SRT; *interpersonal and social rhythm therapy*) (Frank e.a., 1999). IP-SRT is gericht op het accepteren van de diagnose en op het voorkomen van recidief in stemmingsepisodes. Het wordt echter ook ingezet als behandeling van een depressieve (bipolaire) episode.

IPT beoogt vermindering van interpersoonlijke problemen. Daarbij wordt gewerkt met een gemeenschappelijke focus: 'het verlies van het gezonde zelf'. SRT zorgt voor het stabiliseren van het bioritme, zoals het slaap-waakritme en andere *Zeitgebers* (externe prikkels die het bioritme beïnvloeden) zoals maaltijden, dagactiviteiten en sociale contacten.

Het IP-SRT-model (Frank e.a., 2005) gaat ervan uit dat er bij het optreden van een stemmingsepisode bijna altijd een van de volgende factoren aanwezig is:

- medicatieontrouw, vaak samenhangend met problemen met ziekteacceptatie;
- stressvolle omstandigheden in iemands leven, vooral op interpersoonlijk gebied en gerelateerd aan verandering van sociale rol;

- verstoring van het biosociale ritme. Juist bij het ontstaan van bipolaire stemmingsepisoden is er evidentie dat een verstoring van het bioritme iemand extra gevoelig maakt voor het optreden van een stemmingsepisoden.

IP-SRT richt zich specifiek op deze drie factoren. Er wordt expliciet aandacht besteed aan de rouw over 'het verlies van het gezonde zelf' en daarmee aan het acceptatieproces dat een cruciale rol speelt in de omgang van de patiënt met de ziekte. Andere foci die gedurende de behandeling centraal kunnen worden gesteld, zijn rolveranderingen, rolconflicten en interpersoonlijke tekorten. Verliesverwerking en acceptatie zijn vaak een langdurig en belangrijk proces bij de omgang met de ziekte. Door acceptatie te vergroten kan zelfmanagement en medicatietrouw toenemen. Door aandacht te schenken aan interpersoonlijke problemen en sociale rolverandering wordt gepoogd het aantal en de impact van interpersoonlijke stressoren in iemands omgeving te verminderen (het reduceren van stress). Er wordt gekeken naar mogelijk oorzakelijke verbanden tussen belangrijke levensgebeurtenissen en stemmingswisselingen. Er wordt gestreefd naar een regelmatige dagstructuur. Hierbij wordt de Sociaal Ritme Meter gebruikt: een dagboek waarin de vaste (sociale) activiteiten op de dag, zoals de maaltijden, het opstaan, en het naar bed gaan worden geregistreerd, en of deze activiteiten alleen of met anderen werden uitgevoerd. Daarna wordt gewerkt aan het opsporen en leren hanteren van mogelijke factoren die verstoring van ritme geven. Ook binnen IP-SRT wordt gewerkt aan het opsporen en leren hanteren van vroege symptomen van een recidief.

IP-SRT kan zowel individueel als in een groep worden aangeboden. Binnen de groepstherapie vinden deelnemers onderlinge herkenning en stimuleren zij elkaar in het aanleren van regelmaat en in het proces van acceptatie. IP-SRT is uitsluitend als individuele therapie onderzocht, niet als groepsbehandeling. IP-SRT is onderzocht wat betreft terugvalpreventie alsook acute bipolaire depressie (Frank e.a., 2005; Swartz e.a., 2012).

2.5 Mindfulness

Mindfulness-based therapieën zijn effectieve psychologische behandelmethoden gebleken voor diverse psychiatrische stoornissen en vooral als recidiefpreventie voor de recidiverende depressieve stoornis (Fjorback e.a., 2011). Mindfulness wordt beschreven als het bewust en onbevooroordeeld geven van aandacht in het hier en nu (Kabat-Zinn, 1994). De behandelmethoden bevatten mindfulness meditatie en meer expliciete technieken voor het met een aandachtig bewustzijn omgaan met gedachten, gevoelens, emoties en lichamelijke gewaarwordingen.

Bij mindfulness-based therapieën voor bipolaire stoornissen is op verschillende manieren gebruikgemaakt van mindfulness. Van Dijk e.a. (2013)

gebruikten mindfulness technieken zoals deze ingezet worden bij dialectische gedragstherapie (DGT). Het protocol voor mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) dat aanvankelijk is ontwikkeld voor de depressieve stoornis, is eveneens toegepast (Perich e.a., 2013; Williams e.a., 2008).

2.6 Collaborative care

Verscheidene keren zijn zorgpakketten voor bipolaire patiënten onderzocht. Deze bestaan uit verschillende componenten (meestal begeleid door een behandelkoppel van een gespecialiseerde verpleegkundige die samenwerkt met een psychiater): psychofarmacotherapie volgens richtlijnen, groepsgewijze psycho-educatie, en vaak ook een groepspsychotherapie (*life goals group*), die werden vergeleken met de ‘gebruikelijke behandeling’ (Bauer e.a., 2006b; Kessing e.a., 2013; Kilbourne e.a., 2008; 2012; Simon e.a., 2005; 2006) (zie ook hoofdstuk 3, Organisatie van zorg).

2.7 Overige psychologische behandelingen

Naast de beschreven behandelingen zijn er ook nog nieuwe therapievormen ontwikkeld, die echter nog niet systematisch zijn onderzocht. Zo wordt er de laatste jaren veel onderzoek verricht naar cognitieve stoornissen en functionele beperkingen bij patiënten met bipolaire stoornissen (Van der Werf-Eldering e.a., 2012; Torrent e.a., 2012). Er verschijnen eerste publicaties over deze gerichte behandeling (Anaya e.a., 2012; Torrent e.a., 2013).

3 Gemeenschappelijke kenmerken van de interventies

Het is opvallend dat psycho-educatie zoals in paragraaf 2.1 beschreven een belangrijk onderdeel vormt van andere psychologische behandelingen specifiek voor de bipolaire stoornis, bijvoorbeeld cognitieve gedragstherapie (CGT), interpersoonlijke sociaal-ritmethotherapie (IP-SRT) of family focused therapy (FFT). De verschillen tussen deze psychologische behandelingen zijn vaak meer gradueel (Miklowitz, 2008), maar de behandelmethoden hebben ieder ook een eigen focus: interventies gericht op regelmaat van het waak-slaapritme en dagelijkse routines (IP-SRT en CGT), cognitieve herstructurering en gedragsactivering (CGT), of communicatietraining en probleem oplossen (FFT).

Naast de genoemde verschillen tussen de psychologische behandelmethoden zijn er ook gemeenschappelijke kenmerken. Ten eerste was de primaire uitkomst tot nu de reductie van recidief in manie of depressie. Deze focus is terug te vinden in de opzet van de programma's. De behandeling en evaluatie van meer functionele uitkomsten, zoals sociaal functioneren en kwaliteit van leven, geschiedde veel minder systematisch.

Sommige onderzoeken hebben deze uitkomsten niet gemeten of gerapporteerd. Onderzoeken die dat wel doen, gebruiken weinig consistente maten wat onderlinge vergelijking belemmert. De gestructureerde psychologische behandelvormen hebben de volgende belangrijke overeenkomsten.

- Men verstrekt noodzakelijke informatie over de stoornis. Bij voorkeur brengt men die informatie in verband met de levensgeschiedenis van de individuele patiënt.
- Men identificeert vroege waarschuwingssignalen en prodromale symptomen: een individueel ‘terugvalpatroon’.
- Men biedt hulp bij het ontwikkelen van copingstrategieën bij het omgaan met vroege waarschuwingssymptomen, stemminginstabiliteit, of situaties die veranderingen van stemming of activiteitsniveau kunnen triggeren.
- Men ontwikkelt een noodplan voor acute crisis, en een *staying well*-plan voor de tijd erna.

4 Wetenschappelijke onderbouwing

De literatuurreview voor de wetenschappelijke onderbouwing is uitgevoerd in samenwerking met het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH), het uitvoeringsorgaan van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Voor de wetenschappelijke onderbouwing, zie de appendix bij hoofdstuk 6.

5 Samenvatting klinisch bewijs

Er zijn aanwijzingen dat psychosociale en psychologische interventies symptomen, recidieven en ziekenhuisopnamen kunnen verminderen bij mensen met een bipolaire stoornis. Het bewijs voor specifieke interventies varieert echter in kwaliteit.

Er is vooral goed bewijs dat individuele psychologische en psychosociale interventies en collaborative care effectief kunnen zijn. Groepsinterventies voor patiënten en psycho-educatie voor gezinnen toonden veelbelovende resultaten. Verder is er geen bewijs dat de interpersoonlijke en sociaal-ritmeth therapie (IP-SRT) superieur is ten opzichte van geen interventie of andere interventies. Alle interventies werden goed verdragen, en er was geen bewijs van (ernstige) bijwerkingen.

6 Kosteneffectiviteit

Er is tot nu zeer weinig onderzoek naar de kosteneffectiviteit van psychosociale behandeling bij de bipolaire stoornis. Gezien het grote kostenverschil tussen klinische opname en psychosociale behandeling kan men veronderstellen dat de laatste kosteneffectief is indien het aantal opnamen kan worden verminderd. Dit blijkt inderdaad uit prospectief verzamelde data van een gerandomiseerd onderzoek waarbij de ene groep groepsgewijze psycho-educatie kreeg en de andere groep ongestructureerde steunende groepsgesprekken (Colom e.a., 2003a; 2003b). In de vijf jaar na beëindiging van de behandeling waren de kosten voor geestelijke gezondheidszorg in de groep die psycho-educatie kreeg 3.300 euro (16%) lager dan in de controlegroep, terwijl de eerste significant minder recidieven vertoonde (Scott e.a., 2009).

Van een Brits gerandomiseerd onderzoek (Lam e.a., 2003) bij patiënten met een bipolaire-I-stoornis waarin CGT plus *treatment as usual* werd vergeleken met uitsluitend *treatment as usual*, werden ook de kosten binnen de gezondheidszorg geanalyseerd (Lam e.a., 2005b). Zowel na twaalf als na dertig maanden was de onderzoeksinterventie (kosten-) effectiever dan de controle-interventie: patiënten die CGT hadden gekregen, brachten significant minder dagen in een stemmingsepisode door terwijl de gezondheidszorgkosten ook nog eens lager waren.

Een ander gerandomiseerd, 72 weken durend onderzoek vergeleek een groep patiënten die 6 bijeenkomsten groepspsycho-educatie kreeg met een tweede groep die met 20 sessies individuele cognitieve gedragstherapie werd behandeld (Parikh e.a., 2012). Aangezien er geen verschil was in klinische uitkomstparameters zoals recidieven, en de behandelkosten voor groepspsycho-educatie slechts 180 dollar per patiënt bedroegen en die voor CGT 1.200 dollar, bevelen de onderzoekers aan om patiënten met een bipolaire stoornis naast farmacotherapie eerst met psycho-educatie te behandelen en pas als dit niet tot stemmingsstabiliteit leidt, duurdere, intensievere psychosociale behandeling in te zetten.

7 Overige overwegingen

Algemene overwegingen

- Het onderzoek naar psychosociale behandeling is in het algemeen verricht bij patiënten die psychofarmaca als recidiefpreventie gebruikten.
- Er is vooralsnog geen bewijs dat psychosociale behandeling farmacotherapie zou kunnen vervangen (Lam e.a., 2009).

- Psychologische en psychosociale behandelingen van de bipolaire stoornis dienen volgens de richtlijncommissie stapsgewijs (stepped care) te worden aangeboden (zie paragraaf 8.2-8.5).
- Het stepped care-principe geldt volgens de richtlijncommissie ook voor de behandeling van een acute bipolaire depressieve episode. De richtlijncommissie is van mening dat er wat betreft psychologische mechanismen geen belangrijke verschillen zijn tussen de unipolaire en de bipolaire depressie (Johnson & Tran, 2007). Daarom acht de richtlijncommissie het gerechtvaardigd – indien bij een bipolaire depressie farmacotherapie en algemene psycho-educatie onvoldoende herstel opleveren – de psychologische en psychosociale behandelingen zoals in de derde revisie van de *Multidisciplinaire richtlijn depressie* (Spijker e.a., 2013) worden aanbevolen, ook bij een depressieve episode in het kader van een bipolaire stoornis toe te passen.
- De *Multidisciplinaire richtlijn depressie* (Spijker e.a., 2013) noemt als basisinterventies bij een depressieve episode: psycho-educatie, dagstructurering, en actief volgen. Eerste-stapinterventies zijn: bibliotherapie, zelfhulp of zelfmanagement (al dan niet via e-healthinterventies aangeboden), activerende begeleiding, fysieke inspanning, lichamelijke activiteit of runningtherapie, counseling of psychosociale interventies. De eerstekeuzebehandelingen zijn volgens deze richtlijn: probleemoplossende therapie (PST), kortdurende behandeling (KDB), cognitieve gedragstherapie (CGT), gedragstherapie (GT), interpersoonlijke therapie (IPT) en kortdurende psychodynamische therapie bij een depressieve episode. Voor CGT, IPT (zoals IP-SRT) en relatietherapie (zoals FFT) zijn specifieke behandelprogramma's voor de bipolaire stoornis ontwikkeld; deze zijn volgens één onderzoek werkzaam gebleken (Miklowitz e.a., 2007b). Wanneer bij een depressieve episode geen interpersoonlijke en sociaal-ritmeth therapie (IP-SRT) beschikbaar is, kan IPT worden overwogen, vooral indien het sociale ritme al gestabiliseerd is.
- Bij de (unipolaire) depressieve stoornis voorkomen CGT en IPT recidieven. Daarom acht de richtlijncommissie het toepassen van CGT en IP(SR)T in het kader van recidiefpreventie bij bipolaire stoornissen gerechtvaardigd. Tot dezelfde conclusie komen systematische reviews over de behandeling van bipolaire stoornissen. Zij noemen als werkzame individuele psychotherapievormen gericht op recidiefpreventie: cognitieve gedragstherapie (CGT) en interpersoonlijke en Sociaal Ritme Therapie (IP-SRT) (Beynon e.a., 2008; Cakir & Ozerdem, 2010; Geddes & Miklowitz, 2013; Schöttle e.a., 2011). Extrapolerend vanuit de evidence-based recidiefpreventie voor unipolaire depressie kan ook *mindfulness-based cognitive therapy* (MBCT) voor preventie van depressieve episoden worden overwogen.

- Het is niet duidelijk welke plaats IP-SRT inneemt in effectiviteit ten opzichte van de andere psychotherapeutische behandelingen. Vergelijkend onderzoek is, afgezien van een onderzoek bij de acute bipolaire depressie (Miklowitz e.a., 2007), bij ons weten niet beschikbaar.

Psycho-educatie

- Meerdere systematische reviews concluderen dat groepsgewijze psycho-educatie bij stemmingsstabiele patiënten terugval kan voorkomen (Beynon e.a., 2008; Cakir & Ozerdem, 2010; Geddes & Miklowitz, 2013; Miklowitz, 2008; Schöttle e.a., 2011; Reinares e.a., 2014). Deze effecten blijken tot vijf jaar na interventie behouden (Colom e.a., 2009). Daarnaast worden gunstige effecten gevonden voor groepspsycho-educatie met een groepsgewijze psychotherapeutische vervolgbehandeling (life goals-groep) in het kader van een collaborative-careprogramma (Geddes & Miklowitz, 2013; Miklowitz, 2008).
- Ook zijn er psycho-educatiecursussen ontwikkeld voor naastbetrokkenen, al dan niet samen met de patiënt (D'Souza e.a., 2010; Madigan e.a., 2012; Reinares e.a., 2008).
- In Nederland is psycho-educatie (voor patiënten en naastbetrokkenen) al meer dan 20 jaar op veel plaatsen een standaardonderdeel van de behandeling van bipolaire stoornissen (Van Gent & Zwart, 1991; Van Gent e.a., 1988; Hofman e.a., 1992; Honig e.a., 1995; Schulte, 1998).
- Psycho-educatie wordt uitgevoerd door veelal door specifiek geschoolde en/of ervaren verpleegkundigen, zowel in de acute alsook in de stabiele fase van de bipolaire stoornis. De doelen zijn het zelfmanagement van de acute episode en het voorkomen van recidieven.
- Psycho-educatie heeft in vergelijking met andere vormen van psychosociale behandeling het voordeel dat zij verhoudingsgewijs gemakkelijk uitvoerbaar is, dat er geen formele psychotherapeutische opleiding vereist is (maar wel scholing en ervaring met de doelgroep) en dat ze daardoor minder kostbaar is.
- De richtlijncommissie is van mening dat groepsgewijze psycho-educatie een extra krachtig therapeutisch effect heeft in vergelijking met individuele psycho-educatie, mogelijk door het verlagen van zelfstigma en/of doordat patiënten leren van andere groepsleden.
- Groepsgewijze psycho-educatie heeft in vergelijking met andere vormen van psychosociale behandeling ook het voordeel dat een aanbod in groepsvorm minder kostbaar is.
- Indien het niet mogelijk is om patiënten en naastbetrokkenen samen te laten deelnemen aan een psycho-educatie-behandeling, is het aan te bevelen om naastbetrokkenen apart van patiënten een psycho-educatiebehandeling aan te bieden. Het blijkt dat naastbetrokkenen hiervan goed kunnen profiteren als het gaat om het beter leren omgaan met de

bipolaire stoornis. Ook kan het de spanningen die naastbetrokkenen ervaren, verminderen.

Interventies voor het systeem

- Afhankelijk van de omstandigheden kunnen systeeminterventies per systeem maar ook in een groep met meerdere systemen plaatsvinden.
- Het is in alle fasen van de bipolaire stoornis mogelijk om systeeminterventies aan te bieden.
- Een stemmingsepisode in het kader van een bipolaire stoornis kan zeer onregelend zijn voor een systeem of relatie. De commissie is van mening dat dan systeemgesprekken of (systeem-) behandelingen geïndiceerd zijn.
- Het verdient de aanbeveling om, afhankelijk van de omstandigheden, een aparte hulpverlener in te schakelen voor de naastbetrokkene(n).

Overige interventies

- Bij patiënten met een depressieve episode in het kader van een bipolaire-I- of II-stoornis die ook farmacotherapie kregen, blijken family focused therapy (FFT), interpersoonlijke en sociaal-ritmethotherapie (IP-SRT) en cognitieve gedragstherapie (CGT) werkzamer dan drie sessies zelfmanagementeducatie (Miklowitz e.a., 2007b). De specifieke psychotherapieën verschilden in werkzaamheid niet van elkaar.
- De actuele stand van zaken van de werkzaamheid van CGT bij de bipolaire stoornis is gemengd en hangt af van de onderzochte populatie en de behandeling van de controlegroep. In de onderzoeken van Lam e.a. (2000; 2003) werd terugval voorkomen.
- Family focused therapy (FFT) lijkt het niveau van expressed emotion (EE) in een systeem te verlagen. Daarbij is het mogelijk dat FFT een verbetering van omgaan tussen patiënten en naastbetrokkenen bewerkstelligt, wat op langere termijn positieve effecten heeft op de ziektesymptomen. Het lijkt van belang de naastbetrokkenen actief bij de behandeling te betrekken. Eveneens lijkt zowel de werkrelatie als goede beschikbaarheid van de hulpverlener voor de patiënt en de naastbetrokkenen een positief element te zijn van de behandeling (Miklowitz e.a., 2000).
- Family focused therapy (FFT) werd zowel gegeven aan volwassenen met een al langer bestaande bipolaire stoornis (Miklowitz e.a., 2003) alsook aan adolescenten met een recent ontstane bipolaire stoornis (Miklowitz e.a., 2008). Bij de eerste groep was er een significant effect op recidief na beëindigen van de behandeling, bij de laatste was er een significant effect op herstel en aantal dagen zonder depressie, maar geen effect op tijd tot recidief. Rea e.a. (2003) vonden bij FFT geen verlenging van de tijd tot recidief, maar wel een kleiner aantal recidieven gedurende de follow-up.

- In Nederland gebruiken in bipolaire stoornis gespecialiseerde behandelers psychotherapie (meestal in de vorm van CGT of IP-SRT, maar ook psychodynamische psychotherapie) niet alleen ten behoeve van een acute bipolaire depressie of stemmingsstabilisatie, maar ook voor de behandeling van:
 - acceptatieproblematiek van de bipolaire stoornis;
 - gevolgen van de bipolaire stoornis zelf, zoals zelfbeeldproblematiek, traumatische ervaringen (bijvoorbeeld opgedaan in een manische episode, of bij vroegkinderlijke traumatisering) en vermijdingsgedrag vanuit de angst voor een recidief;
 - leren omgaan met cognitieve klachten, zoals problemen met plannings- en organisatievaardigheden.
- Bij mensen met een bipolaire stoornis komt veel comorbiditeit voor, zoals angststoornissen, ADHD, misbruik of afhankelijkheid van middelen, eetstoornissen of (trekken van) persoonlijkheidsstoornissen (zie hoofdstuk 4, Screening en diagnostiek bij volwassenen). Voor deze stoornissen bestaan vaak aparte behandelrichtlijnen die specifieke behandelingen aanbevelen. Bij een dubbele diagnose (een bipolaire stoornis gecombineerd met een verslaving) of andere comorbiditeit moet individueel worden beslist of de behandeling meer geïntegreerd dan wel achtereenvolgend wordt aangeboden. Als de behandelaar(s) van de bipolaire patiënt een specifieke psychotherapie niet zelf kunnen uitvoeren, verwijzen zij voor medebehandeling van de comorbide stoornis naar een hiervoor gekwalificeerde behandelaar binnen of buiten de eigen setting. Afhankelijk van patiëntenkenmerken en lokale beschikbaarheid kan groepsgewijze of individuele therapie worden geïndiceerd.
- Een traumavoorgeschiedenis predisponeert tot het krijgen van een bipolaire stoornis en een ernstiger beloop (Wals & De Been, 2008).
- De richtlijncommissie is van mening dat patiënten met een bipolaire stoornis niet principieel vanwege angst voor stemmingsontregeling uitgesloten mogen worden van gerichte traumabehandeling. Zowel het pilotonderzoek alsook de gerandomiseerde Nederlandse trial Treating Trauma in Psychosis (T.TIP) toont aan dat zelfs bij patiënten met een psychotische stoornis en PTSS de klachten van de PTSS door behandeling met specifieke traumabehandeling verbeteren zonder verergering van de psychose (Van den Berg & Van der Gaag, 2012; Van den Berg e.a., 2015).
- In de *Multidisciplinaire richtlijn persoonlijkheidsstoornissen* (Van den Bosch e.a., 2008) wordt gesteld dat er aanwijzingen zijn dat het beloop van de bipolaire stoornis ongunstiger is als er tevens sprake is van een borderline-persoonlijkheidsstoornis. Geadviseerd wordt de behandeling van beide stoornissen zo veel mogelijk geïntegreerd te laten verlopen.
- De richtlijncommissie is van mening dat ook andere persoonlijkheids-

problematiek het beloop van de bipolaire stoornis ongunstig kan beïnvloeden en dat taxatie hiervan en behandeling conform de richtlijn om deze reden is aangewezen zodra patiënten voldoende zijn gestabiliseerd.

- Vele patiënten met een bipolaire stoornis hebben cognitieve stoornissen zoals problemen met planning, organisatie, aandacht en geheugen (Van der Werf-Eldering e.a., 2012). Deze kunnen het dagelijks functioneren, soms ernstig, belemmeren (Depp e.a., 2012; Torrent e.a., 2012). Behandelprogramma's worden hiervoor ontwikkeld (Anaya e.a., 2012; Torrent e.a., 2013). Het behandel-effect voor cognitieve remediatie lijkt klein ($d = 0,32$) en dat van functionele remediatie groot ($d = 0,93$).

Uitvoering van de interventies

- De psychologische en psychosociale interventies zouden in de toekomst via internet in Nederland aangeboden kunnen worden. Echter, naar de mening van de werkgroep kan een internetbehandeling niet de face-to-facebehandelingen vervangen. Wel kan zij als aanvulling daarop een meerwaarde bieden.
- Het verdient de voorkeur dat voor aanvang van (additionele) psychologische en psychosociale behandelingen er een actueel signaleringsplan is en dat de patiënt de registratie van de life-chart ten tijde van de psychologische behandeling voortzet.
- Psychologische en psychosociale interventies bij bipolaire patiënten dienen bij voorkeur uitgevoerd te worden door BIG-geregistreerde behandelaren met specifieke kennis over de bipolaire stoornis. Psychologische en psychosociale groepsbehandelingen worden door twee behandelaren gegeven.
- Opgeleide, gecertificeerde ervaringsdeskundigen kunnen na de betreffende training en onder supervisie succesvol aan patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen een gestructureerd ziektemanagement- en herstelprogramma geven (Cook e.a., 2012; Druss e.a., 2010; Garber-Epstein e.a., 2013; Salyers e.a., 2009). Dit is een aanwijzing dat zij bij psycho-educatiecursussen over bipolaire stoornis als cotherapeut een plaats kunnen hebben. Daarnaast blijkt op meerdere plekken in Nederland dat een niet-gecertificeerde ervaringsdeskundige als aanvullende cursusleider naast de twee behandelaren een positieve inbreng kan hebben.
- Wanneer er een indicatie is voor een specifieke behandelvorm voor een patiënt met een bipolaire stoornis en/of zijn naastbetrokkenen die niet in de eigen behandelsetting ingevuld kan worden, vindt verwijzing plaats voor deze specifieke behandeling. Het uitgangspunt is dat de patiënt en/of zijn naastbetrokkenen een optimaal behandel aanbod dienen te krijgen.

- Wanneer behandelmodulen tegelijkertijd worden aangeboden, is onderlinge afstemming tussen behandelaren van belang om overlap in het aanbod of tegenstrijdige behandeladviezen te voorkomen. Het is nodig dat de behandelaren op de hoogte zijn van elkaars interventies zoals vastgelegd in een (actueel) behandelplan met duidelijke behandeldoelen en adequate evaluatie. Soms kan het nodig zijn behandeling gefaseerd aan te bieden om overbelasting van de patiënt te voorkomen.

8 Aanbevelingen

Bij elke aanbeveling staat tussen vierkante haken de sterkte van de aanbeveling volgens GRADE (zie hoofdstuk 2, paragraaf 8.2).

8.1 Algemene aanbevelingen

- De behandeling wordt bij voorkeur volgens het collaborative-caremodel aangeboden. [1B]
- De werkgroep beveelt aan dat de psychotherapeut of psycholoog, de verpleegkundige en de psychiater zorgen voor een actieve samenwerkingsrelatie, om bij beginnende stemmingsofregeling snel te kunnen ingrijpen. Goede bereikbaarheid en beschikbaarheid van de hulpverlener voor de patiënt en de naastbetrokkenen zijn noodzakelijk. [1C]
- Psychologische en psychosociale interventies bij bipolaire patiënten dienen bij voorkeur uitgevoerd te worden door BIG-geregistreerde behandelaren met specifieke kennis over de bipolaire stoornis. Psychologische en psychosociale groepsbehandelingen worden door twee behandelaren gegeven. [1C]
- Het wordt aanbevolen om bij de uitvoering van psycho-educatiecursussen de inzet van een ervaringsdeskundige te overwegen. [1C]
- Het systeem wordt zo veel mogelijk bij alle fasen van de behandeling betrokken. Als een bipolaire stemmingsepisode het systeem of de relatie beschadigd heeft of dreigt te beschadigen, worden systeemgesprekken of een systeemtherapie aangeboden, onafhankelijk van de fase van de bipolaire stoornis. [1C]
- Als (een van) de naastbetrokkene(n) psychisch overbelast raakt, terwijl een gesprek hierover met de patiënt (nog) niet mogelijk is, dient men te overwegen een eigen behandelaar voor de naastbetrokkene(n) in te zetten, bij voorkeur iemand met ervaring met bipolaire stoornissen, en in nauwe samenwerking met de hoofdbehandelaar van de patiënt. [2C]
- Psychologische en psychosociale behandelingen van de bipolaire stoornis dienen stapsgewijs te worden aangeboden (stepped care, zie paragraaf 8.2-8.5). [1C]

- Bij aanvang van (additionele) psychologische en psychosociale behandelingen (na psycho-educatie) is een actueel signaleringsplan beschikbaar. De patiënt houdt tijdens deze behandelingen zijn life-chart bij. [2C]
- De keuze voor een specifieke, op de bipolaire stoornis gerichte vorm van psychologische of psychosociale behandeling (inclusief de keuze groepsgewijs versus individueel versus gezinsgericht) wordt gemaakt op basis van de individuele probleemanalyse, verondersteld werkingsmechanisme van een behandelvorm en de lokale beschikbaarheid. [1C]
- Onderlinge afstemming tussen behandelaren van de verschillende behandelingen is van belang om overlap in het aanbod of tegenstrijdige behandeladviezen te voorkomen. [1C]
- Als de behandelaars van de bipolaire patiënt een specifieke psychotherapie niet zelf kunnen uitvoeren, verwijzen zij voor medebehandeling naar een hiervoor gekwalificeerde behandelaar binnen of buiten de eigen setting. [1C]
- Het is aan te bevelen patiënten te informeren over cognitieve klachten bij bipolaire stoornis en zo nodig de mogelijkheid te bieden om beter hiermee te leren omgaan.
- Bij de inzet van psychologische en psychosociale behandelingen dient rekening te worden gehouden met eventuele cognitieve beperkingen. [2C]
- De werkgroep beveelt nader onderzoek naar de effectiviteit van psychosociale interventies aan, in het bijzonder ook behandeling gericht op cognitieve klachten. [1C]

8.2 Eerste stap: psycho-educatie

- Eerste keuze in het behandel aanbod voor verbetering van de stemmingsstabiliteit is farmacotherapie gecombineerd met individuele en/of groepsgewijze psycho-educatie. [1C]
- Individuele psycho-educatie (voor patiënten en naastbetrokkenen) wordt zowel in de acute alsook in de stabiele fase van de bipolaire stoornis gegeven. De doelen zijn het zelfmanagement van de acute episode en het voorkomen van recidieven. [1C]
- Bij het toepassen van individuele psycho-educatie is het van belang om bij aanvang het kennisniveau van de patiënt in kaart te brengen en het aanbod daarop aan te laten sluiten. [2C]
- De werkgroep beveelt naast individuele ook groepsgewijze psycho-educatie aan als psychosociale basisinterventie voor alle patiënten met een bipolaire stoornis en hun naastbetrokkenen. Als de patiënt en de naastbetrokkenen niet aan de groepsgewijze psycho-educatie deelnemen, wordt de lesstof uit de cursus zo veel mogelijk individueel aangeboden. [1C]

- Een groepsgewijze psycho-educatiecursus wordt bij voorkeur tijdens de stabiele stemmingsfase en zo vroeg mogelijk in het ziektebeloop gegeven. [1C]
- Bij veranderde omstandigheden van de patiënt kan herhaling zinvol zijn. [2C]
- Als de naastbetrokkenen niet aan de psycho-educatie voor de patiënt deelnemen, wordt individuele of groepspsycho-educatie specifiek voor naastbetrokkenen aangeboden. [2C]

8.3 Tweede stap, depressieve episode

Voor psychologische interventies tijdens een depressieve episode gelden de volgende aanbevelingen.

- Een depressieve episode wordt behandeld met psycho-educatie, dag-structurering en actief volgen, eventueel aangevuld met bibliotherapie, zelfhulp of zelfmanagement (al dan niet via e-healthinterventies aangeboden), activerende begeleiding, fysieke inspanning, lichamelijke activiteit of runningtherapie, counseling of psychosociale interventies. [1C]
Als een bipolaire depressieve episode ondanks de eerste en tweede stap en farmacotherapie niet voldoende herstelt, wordt een psychologische behandeling van eerste keuze toegevoegd in vorm van cognitieve gedragstherapie (CGT), gedragstherapie of interpersoonlijke therapie (IPT; bij voorkeur als IP-SRT). [1B]
- Andere mogelijke therapieën zijn kortdurende psychodynamische therapie, gezinsgerichte therapie (family-focused treatment (FFT), of relatietherapie (vooral als er naast de depressie ook relatieproblemen bestaan). [2C]

8.4 Tweede stap, terugvalpreventie

Voor psychologische interventies met als doel terugvalpreventie gelden de volgende aanbevelingen.

- De richtlijncommissie beveelt sociaal-ritmeth therapie (SRT) aan als de stemming en het sociale ritme van patiënt niet gestabiliseerd zijn. SRT kan ook onderdeel van andere psychotherapeutische interventies zijn. [1C]
- Patiënten bij wie de stemming onvoldoende stabiel blijft ondanks farmacotherapie en psycho-educatie, krijgen een psychotherapie in de vorm van individuele CGT of groeps-CGT (specifiek voor de bipolaire stoornis), of IP(SR)T, life goals-groep of mindfulness-based cognitive therapy (MBCT: voor preventie van depressieve episod en) aangeboden. [1B]
- Het is van belang dat expertisecentra voor bipolaire stoornissen één of meerdere van deze therapievormen beschikbaar hebben voor hun patiënten. [1C]

8.5 Tweede stap, comorbiditeit en overige behandelfoci

Bij comorbiditeit en bij overige behandelfoci gelden de volgende aanbevelingen voor psychologische interventies.

- Patiënten met een bipolaire stoornis komen voor psychotherapie specifiek gericht op comorbide As-I- of As-II-stoornissen in aanmerking wanneer de bipolaire stoornis voldoende is gestabiliseerd. Hierbij worden beschikbare behandelrichtlijnen voor de comorbide stoornis gevolgd. [1C]
- De richtlijncommissie adviseert in het bijzonder aandacht voor behandeling van (complexe) PTSS-klachten en persoonlijkheidsproblematiek. [1C]
- De behandeling van een bipolaire stoornis met een comorbide persoonlijkheidsstoornis vindt zo veel mogelijk geïntegreerd plaats, bijvoorbeeld bij een comorbide borderline-persoonlijkheidsstoornis. [1C]
- Psychologische behandeling wordt ook ingezet voor de behandeling van: [1C]
 - acceptatieproblematiek van de bipolaire stoornis;
 - gevolgen van de bipolaire stoornis zelf, zoals zelfbeeldproblematiek, traumatische ervaringen (bijvoorbeeld opgedaan door opname en separatie in een manische episode) en vermijdingsgedrag vanuit de angst voor recidief;
 - leren omgaan met cognitieve klachten, zoals problemen met planings- en organisatievaardigheden.

Hoofdstuk 7

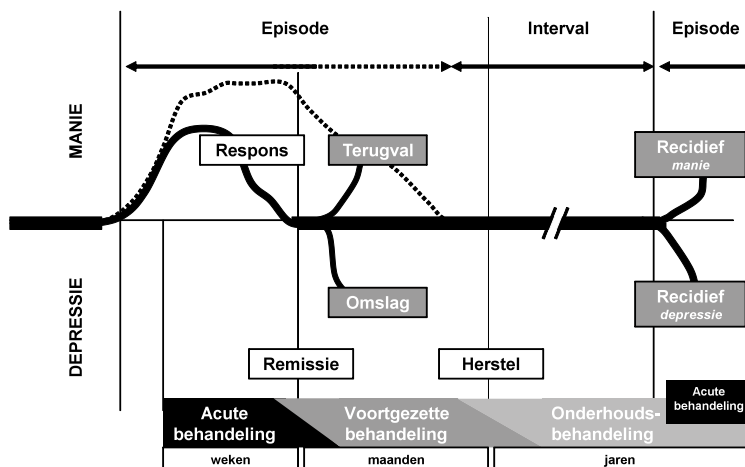
Farmacotherapie acute episoden

1 Inleiding

Farmacotherapie is een essentieel onderdeel van de multidisciplinaire behandeling van de bipolaire stoornis. Dat geldt zowel voor de acute fasen van manie en depressie, eventueel bij een rapid-cyclingbeloop, zoals in dit hoofdstuk aan bod komt, als voor preventieve onderhoudsbehandeling, besproken in hoofdstuk 8, Farmacotherapie onderhoudsbehandeling. Farmacotherapie staat daarom nooit op zichzelf, maar is altijd ingebed in een multidisciplinaire behandeling (zie hoofdstuk 3, Organisatie van zorg). Bij medicamenteuze en andere behandeling van acute episoden van een bipolaire stoornis kan het gaan om patiënten die sterk van elkaar verschillen. Patiënten kunnen bij de arts komen met een eerste manische episode, al dan niet voorafgegaan door één of meer depressieve episoden of ook wel (onopgemerkte) hypomanieën. Anderen hebben al een diagnose bipolaire stoornis en krijgen een recidiefepisode ondanks een (al dan niet adequaat uitgevoerde) onderhoudsbehandeling. Weer anderen zijn om uiteenlopende redenen gestopt met de onderhoudsbehandeling en worden geconfronteerd met een recidief. Bij de keuze voor een bepaalde medicatie moet men altijd rekening houden met deze individuele aspecten. Daarom is het noodzakelijk om informatie te hebben over eerdere medicamenteuze behandelingen (duur, dosering, effectiviteit, verdraagbaarheid), en ervaringen bij eventuele eerstegraads familieleden met een bipolaire stoornis. Daarnaast speelt de voorkeur van de patiënt een belangrijke rol bij de keuze van medicatie.

De acute behandeling leidt in geval van een gunstige respons tot remissie van de (meeste) symptomen, die vaak pas later wordt gevolgd door herstel (zie figuur 7.1). Om het resultaat van de acute behandeling te bestendigen en terugval (relaps) te voorkomen, gaat de behandeling na remissie gedurende enige tijd over in een voortgezette behandeling. Dit is dus een integraal onderdeel van de behandeling van de huidige episode. De duur van deze voortgezette behandelfase is niet precies te definiëren, en is waarschijnlijk wat korter voor de manie dan voor de depressie, maar vanwege een brede expertconsensus (Tohen e.a., 2009) is voorgesteld om hiervoor een periode van minstens acht weken aan te houden waarin de patiënt (vrijwel) geen symptomen van manie, hypomanie of depressie meer vertoont. De fasering van de behandeling is schematisch weergegeven in figuur 7.1.

Figuur 7.1 Fasering van de farmacotherapie van bipolaire stoornissen



Getoond is de acute manie; voor depressie geldt dezelfde terminologie. De stippellijn geeft het veronderstelde onbehandelde ('natuurlijke') beloop van de episode weer.

Overigens is deze duur arbitrair en gaan de behandelphasen in de praktijk geleidelijk in elkaar over. Bij de individuele patiënt wordt dit mede bepaald door de ernst van de episode, de psychosociale gevolgen, de mate van symptomatische remissie dan wel persisterende restsymptomen, en de ervaringen bij eerdere episoden.

Verder betekent symptomatisch herstel nog niet dat er ook een volledig herstel van psychosociaal functioneren is opgetreden: vaak neemt dit functionele herstel meer tijd in beslag. De term herstel heeft hier betrekking op herstel van de huidige episode, niet herstel van de bipolaire stoornis, ervan uitgaande dat bij de meeste patiënten de kwetsbaarheid hiervoor van blijvende aard is. Bovendien wordt het begrip 'herstel' in de psychiatrie ook in een veel ruimere betekenis gebruikt.

Tijdens de voortgezette behandeling weegt men opnieuw de balans tussen effectiviteit en eventuele bijwerkingen van de toegepaste medicatie af, en worden indien nodig doseringen aangepast. In de loop van de voortgezette behandeling wordt er een besluit genomen over de (indicatie voor) onderhoudsbehandeling (zie hoofdstuk 8, Farmacotherapie onderhoudsbehandeling). Het is van belang om de patiënt en diens naastbetrokkenen vanaf het begin goed in te lichten over deze fasering van de behandeling, opdat zij weten wat zij kunnen verwachten en welke afwegingen op welk moment worden gemaakt.

Bij de farmacotherapie kan men onderscheid maken tussen een farmacotherapeutische strategie (het doel; de timing, fasering en duur van de

behandeling; de achtereenvolgende stappen afhankelijk van respons dan wel non-respons) en de keuze van de middelen (type medicatie en specifieke middelen als monotherapie of combinatietherapie). De wetenschappelijke evidence betreft vooral de effectiviteit van specifieke medicatie, terwijl de behandelstrategieën en de (volgorde van) keuze van de middelen vooral berusten op consensus vanuit de klinische praktijk.

Een dergelijke consensus is mede vastgelegd in andere actuele richtlijnen voor de behandeling van bipolaire stoornissen. Bij de overige overwegingen en de aanbevelingen zijn de volgende richtlijnen betrokken die sinds het verschijnen van de vorige Nederlandse richtlijn in 2008 zijn gepubliceerd:

- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders:
 - update 2009 on the treatment of acute mania;
 - update 2010 on the treatment of acute bipolar depression;
 - update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder;
- Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder:
 - update 2013.

Veel evidence is gebaseerd op onderzoek met patiënten met een bipolaire-I-stoornis. Dit geldt per definitie voor de behandeling van manie. Bij sommige onderzoeken naar de behandeling van de bipolaire depressie werden zowel patiënten met een bipolaire-I-stoornis als met een bipolaire-II-stoornis onderzocht, en in een enkel onderzoek alleen patiënten met een bipolaire-II-stoornis.

Voor de term stemmingsstabilisator (*mood stabilizer*) bestaat geen eenduidige definitie, maar toch wordt deze zowel in de praktijk als in de wetenschappelijke literatuur veel gebruikt voor middelen die effectief zijn in de acute fase (manie en/of depressie) en tevens preventief werkzaam zijn in de onderhoudsfase zonder een stemmingsomslag te induceren. Er is echter geen enkel middel waarvan men op voorhand mag verwachten dat het al deze effecten in alle fasen van de stoornis bij het merendeel van de patiënten teweegbrengt. Meestal wordt de term stemmingsstabilisator gebruikt voor lithium, valproïnezuur, carbamazepine en lamotrigine, en soms ook voor sommige atypische antipsychotica die in de onderhoudsfase worden toegepast (zie hoofdstuk 8).

In dit hoofdstuk wordt eerst de behandeling van de manie besproken (paragraaf 2), en vervolgens de behandeling van de bipolaire depressie (paragraaf 3). Niet zelden lopen de symptomen van manie en depressie door elkaar (episoden met gemengde kenmerken), of wisselen episoden elkaar snel af (rapid cycling). Dit kan zowel de behandelstrategie als de keuze van de middelen beïnvloeden. Manische episoden met gemengde

(namelijk depressieve) kenmerken (het kenmerk ‘gemengde episoden’ in de DSM-IV) worden in grote lijnen behandeld als een manie. Over de behandeling van depressieve episoden met gemengde (namelijk manische) kenmerken is veel minder bekend. De behandeling van manische en depressieve stemmingsepisoden bij een rapid-cyclingbeloop wordt besproken in paragraaf 4.

Aan de aanbevelingen zijn beslisbomen toegevoegd. Deze beslisbomen berusten in hoge mate op klinische consensus, bij gebrek aan wetenschappelijk onderzoek naar behandelalgoritmen.

De volgende uitgangsvragen worden in dit hoofdstuk beantwoord.

- Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van farmacologische interventies voor acute manie, hypomanie en gemengde episoden bij volwassenen met een bipolaire stoornis?
- Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van farmacologische interventies voor een acute depressie bij volwassenen met een bipolaire stoornis?

2 Manie

2.1 Inleiding

De behandeling van de patiënt met een manie vergt naast kennis van de medicamenteuze behandelstrategieën en -middelen een combinatie van tact, doortastendheid en goede timing. Hulp en inzet van anderen (zowel naastbetrokkenen als andere hulpverleners zoals een crisisdienst) zijn vaak onontbeerlijk. Vooral in het beginstadium van een manische decompensatie is de informatie van anderen die de patiënt de hele dag meemaken, van groot belang om de ernst van de situatie juist te kunnen inschatten. Het doel van de behandeling is een snelle vermindering van de manische symptomen en beperking van de schade die de manische patiënt zichzelf (en anderen) kan toebrengen. Bij de ernstige manie is daarvoor vaak een al dan niet vrijwillige klinische opname noodzakelijk. Een manie, zeker indien deze gepaard gaat met een (soms gedwongen) opname, is zowel voor de patiënt als diens naastbetrokkenen een zeer ingrijpende en soms zelfs traumatische gebeurtenis. De begeleiding van de acuut manische patiënt vergt bovendien veel van medewerkers van een opnameafdeling. Naast effectieve farmacotherapie is een goede begeleiding van alle betrokken partijen dan ook van groot belang.

De grens tussen hypomanie en manie is soms moeilijk aan te geven en wordt per definitie bepaald door de ernst van de manische symptomen en de gevolgen daarvan voor het gedrag van de patiënt. Ook hierbij zijn de observaties van naastbetrokkenen van belang. Een hypomanische toestand kan in ernst beperkt blijven (dit blijkt pas achteraf) of een voorbode zijn van een (ernstige) manie.

Tabel 7.1 Medicatie die in Nederland geregistreerd is voor toepassing bij bipolaire stoornissen

<i>Groep</i>	<i>Middel</i>	<i>Toelichting</i>
Lithium	Lithium	Manische fase van een bipolaire stoornis. Ter preventie van zowel de manische als de depressieve fase bij een bipolaire stoornis.
Anti-convulsiva	Carbamazepine	Acute manie, en als onderhoudsbehandeling van bipolaire stoornis.
	Lamotrigine	Preventie van depressieve episode bij volwassenen met een bipolaire-I-stoornis met voornamelijk depressieve episoden.
	Valproïne-zuur	Manische episode bij bipolaire depressie, wanneer lithium is gecontra-indiceerd of niet wordt verdragen. Bij patiënten met acute manie die reageerden, voortzetting van de behandeling na de manische episode overwegen.
Anti-psychotica		De 'klassieke' antipsychotica broomperidol; chloorpromazine; chloorprotixeen; flufenazine; flupentixol; haloperidol; perfenazine; periciazine; sulphiride; zuclopentixol (oraal): alleen bij deze laatste wordt specifiek de indicatie 'manie' of 'manische episode' vermeld.
	Aripiprazol (oraal)	Oraal: matig-ernstige tot ernstige manische episoden bij bipolaire-I-stoornis. Preventie van een nieuwe manische episode bij volwassenen bij wie manische episoden reageerden op aripiprazol. Matige tot ernstige manische episoden bij bipolaire-I-stoornis bij jongeren van 13 jaar en ouder gedurende maximaal 12 weken. Parenteraal (injectievloeistof): als kortdurende behandeling voor de snelle controle van agitatie en verstoord gedrag bij een manische episode in het kader van een bipolaire-I-stoornis, als orale behandeling niet geschikt is.
	Olanzapine	Oraal: matige tot ernstige manische episode. Ter preventie van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis, bij wie een manische episode heeft gereageerd op olanzapine. Intramusculaire injectievloeistof: kortdurend gebruik voor de snelle controle van agitatie en verstoord gedrag bij een manische episode indien orale therapie niet geschikt is.
	Quetiapine	Behandeling van matige tot ernstige manische episode. Behandeling van (ernstige) depressieve episode bij bipolaire stoornis. Ter preventie van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis, bij wie een manische of depressieve episode heeft gereageerd op quetiapine.
	Risperidon (oraal)	Matige tot ernstige manische episode bij bipolaire stoornissen.

2.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Hier volgt een samenvatting van de wetenschappelijke onderbouwing. De literatuurreview voor de wetenschappelijke onderbouwing is uitgevoerd in samenwerking met het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH), het uitvoeringsorgaan van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Voor de uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing, zie de appendix bij hoofdstuk 7a.

Geïnccludeerde onderzoeken

Tijdens de literatuursearch is een recente netwerkmeta-analyse gevonden van interventies voor acute manie (Cipriani e.a., 2011). Deze analyse omvatte de kritische uitkomsten voor deze richtlijn. De werkgroep beschouwde naast de resultaten uit de netwerkmeta-analyse ook aanvullend onderzoek. De netwerkmeta-analyse vond sterke evidence voor de effectiviteit van verschillende farmacologische interventies. Bovendien is de kracht van een netwerkmeta-analyse dat er onderscheid in effectiviteit tussen medicijnen kan worden gevonden.

Na beoordeling van resultaten van verschillende trials waarover gepubliceerd is na publicatie van de netwerkmeta-analyse, heeft de werkgroep geconcludeerd dat de meest recente evidence in overeenstemming is met de resultaten van de netwerkmeta-analyse, en dat het toevoegen van nieuwe onderzoeken de conclusies niet zal veranderen. Eén onderzoek waarbij foliumzuur werd toegevoegd aan valproïnezuur toonde effecten, maar de werkgroep vond deze resultaten klinisch ongeloofwaardig en onvoldoende om tot een aanbeveling te komen (Behzadi e.a., 2009). Om deze redenen heeft de werkgroep de resultaten van de netwerkmeta-analyse gebruikt bij het formuleren van de aanbevelingen.

Samenvatting en conclusies

Van de middelen die geïnccludeerd waren in de netwerkmeta-analyse, toonden de volgende zeven op de primaire uitkomstmaat een betere effectiviteit dan placebo bij de behandeling van manie: carbamazepine, valproïnezuur, haloperidol, lithium, olanzapine, quetiapine en risperidon. Vier andere middelen waren enigszins effectiever dan placebo: gabapentine, lamotrigine, topiramaat en ziprasidon.

Volgens deze netwerkmeta-analyse was haloperidol significant effectiever dan lithium, quetiapine, aripiprazol, carbamazepine, asenapine, valproïnezuur, ziprasidon, lamotrigine, topiramaat en gabapentine. Risperidon en olanzapine hadden een vergelijkbare effectiviteit, en waren effectiever dan valproïnezuur, ziprasidon, lamotrigine, topiramaat en gabapentine.

Daarnaast werd beoordeeld in welke mate een middel tijdens het onderzoek werd gestaakt (*discontinuation*). Olanzapine, risperidon en queti-

pine leidden significant minder vaak tot staken dan lithium, lamotrigine, placebo, topiramaat en gabapentine.

Het ordenen van de middelen uit deze netwerkmeta-analyse als waarschijnlijk beste behandeling voor acute manie in termen van effectiviteit en niet staken van de behandeling, resulteerde in de onderstaande volgorde (van hoogste naar laagste waarschijnlijkheid om de beste behandeling te zijn): risperidon, olanzapine, haloperidol, quetiapine; minder effectief zijn: carbamazepine, aripiprazol, valproïnezuur, lithium, ziprasidon, asenapine; niet effectief zijn: placebo, lamotrigine, topiramaat en gabapentine.

2.3 Kosteneffectiviteit

Hierover waren onvoldoende gegevens beschikbaar.

2.4 Overige overwegingen

Behandelstrategie

- De ernst van een manische episode kan bij een kortdurend en gestructureerd contact worden onderschat; het is daarom van belang om de observaties en het oordeel van naastbetrokkenen in hoge mate te laten meewegen. Een (aanvankelijk) hypomanische toestand kan in ernst beperkt blijven, of kan een voorbode zijn van een manie.
- Bij de keuze van de middelen voor de behandeling van een acute manie is het van belang om vanaf het begin de voortgezette en de onderhoudsbehandeling mee te wegen.
- Indien de patiënt al onderhoudsmedicatie gebruikt en er sprake is van een goede therapietrouw, is het van belang om de effectiviteit hiervan bij elke nieuwe episode te heroverwegen opdat een onwerkzame behandeling niet wordt voortgezet.
- Bij therapieontrouw, of staken van de bestaande en eerder effectieve onderhoudsmedicatie, of bij ineffectieve dosering, is het van belang om de balans tussen effectiviteit en ongewenste effecten opnieuw te beoordelen.
- Een manische episode met gemengde (depressieve) kenmerken wordt behandeld als een manie.
- Bij een manische episode met gemengde (depressieve) kenmerken is het inschatten van suïcidaliteit van belang.
- Een hypomanische episode behoeft in het algemeen slechts medicamenteuze behandeling conform de richtlijn voor acute manie, indien zij een voorbode lijkt te vormen op een manie (bijvoorbeeld een hypomanie bij een patiënt met een bipolaire-I-stoornis).
- Er zijn aanwijzingen dat antidepressiva bij sommige patiënten een hypomanische of manische episode kunnen induceren.

- Voor de voortgezette behandeling na remissie van manie is door een brede consensusgroep een periode van 4-8 weken voorgesteld, met de kanttekening dat er ook aanwijzingen zijn dat pas na een periode van ongeveer 6 maanden van aanhoudende remissie van herstel gesproken kan worden (Tohen e.a., 2009).
- Wetenschappelijke evidence heeft vooral betrekking op de effectiviteit van specifieke medicatie, terwijl de behandelstrategieën veelal berusten op consensus vanuit de klinische praktijk.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- Bij een acute manie weegt gegeven de ernst van de toestand en de relatief korte duur van de behandeling effectiviteit zwaarder dan eventuele bijwerkingen.
- Bij een ernstige manie heeft het de voorkeur om medicamenteuze behandeling in het begin voldoende hoog te doseren en pas in tweede instantie op geleide van eventuele bijwerkingen de doseringen te verlagen.
- Lagere doseringen worden over het algemeen beter verdragen dan hoge doseringen, wat de therapietrouw kan bevorderen, maar zijn mogelijk minder effectief.

Patiëntenperspectief

- Bij de communicatie tussen behandelaar, patiënt en naastbetrokkenen is het van belang om een goede balans te vinden tussen het bewaren van vertrouwelijkheid en het bevorderen van een optimale uitwisseling van informatie, om effectief te kunnen (be)handelen zonder de onderlinge (werk-) relaties te schaden.
- Besluiten over medicamenteuze behandeling moeten in overleg met de patiënt en naastbetrokkene(n) worden genomen. Hierbij wordt rekening gehouden met een beperkt ziekte-inzicht bij de manische patiënt.
- De patiënt en de naastbetrokkenen moeten vanaf het begin worden ingelicht over de fasering van de behandeling (acute behandeling – vervolgbehandeling – onderhoudsbehandeling), opdat zij weten wat zij kunnen verwachten en welke afwegingen op welk moment zullen worden gemaakt.

Het professionele perspectief

- De behandeling van de acuut manische patiënt, en de daarbij te nemen beslissingen, kunnen een grote belasting veroorzaken bij de professionals die bij de behandeling betrokken zijn. Daarom is intervisie belangrijk.

Middelenbeslag

- Bij een acute manie is het niet zinvol om de kosten van de medicatie bij de keuze te betrekken. Vanwege de ernst van de symptomen en de relatief korte duur van de behandeling met deze medicatie weegt de effectiviteit in deze fase zwaarder dan de directe kosten.

Organisatie van zorg

- Vanwege de mogelijk ernstige gevolgen van het manische handelen voor de patiënt en zijn omgeving, en de belasting van de naastbetrokkenen, vindt de behandeling van ernstige acute manie bij voorkeur in een klinische setting plaats.

2.5 Aanbevelingen

Algemene aanbevelingen

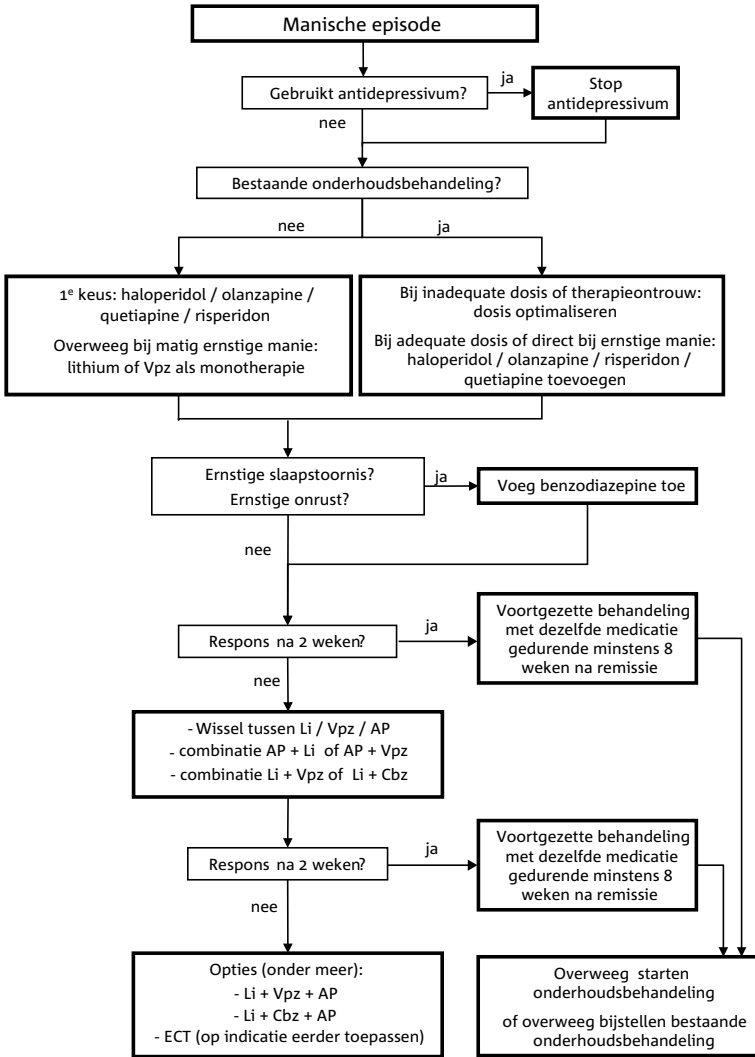
- Bij het beoordelen van de ernst van een manie en de noodzaak tot ingrijpen moeten de observaties en het oordeel van naastbetrokkenen sterk worden meegewogen. [1C]
- Een manie moet zo snel mogelijk worden behandeld met medicatie, ondersteunende en beschermende interventies, en begeleiding van naastbetrokkenen. [1B]
- Behandeling van een ernstige manie moet bij voorkeur klinisch plaatsvinden, ook gegeven de grote belasting van naastbetrokkenen; indien onvermijdelijk moet deze opname onvrijwillig tot stand komen. [1C]
- Een manische episode met gemengde (depressieve) kenmerken wordt behandeld als een manie. [1B]
- Bij de keuze van de (medicamenteuze) behandelstrategie en middelen moet gebruik worden gemaakt van eerdere ervaringen bij de patiënt, en bij eventuele eerstegraads familieleden met een bipolaire stoornis, en moet tevens rekening gehouden worden met de voorkeur van de patiënt. [1C]
- De patiënt en de naastbetrokkenen moeten vanaf het begin worden ingelicht over de fasering van de behandeling (acute behandeling – vervolgbehandeling – onderhoudsbehandeling), opdat zij weten wat zij kunnen verwachten en welke afwegingen op welk moment zullen worden gemaakt. Tegen het einde van de voortgezette behandeling moet in overleg met de patiënt en een naastbetrokkene een besluit worden genomen over de preventieve onderhoudsbehandeling (zie hoofdstuk 5). [1C]

Specifieke aanbevelingen

Zie ook de beslisboom Behandeling manische episode (beslisboom 7.1).

- Indien de manische patiënt nog geen onderhoudsmedicatie gebruikt, is de medicatie van eerste keuze (in alfabetische volgorde): haloperidol, olanzapine, quetiapine of risperidon, alle als monotherapie. [1A]
- Als deze antipsychotica niet goed worden verdragen komen alle andere antipsychotica op basis van hun bijwerkingenprofiel in aanmerking; bij onvoldoende effect kan ook clozapine worden overwogen. [1B]
- Indien de manische patiënt al onderhoudsmedicatie gebruikt, in adequate dosering voor acute manie, moet hieraan worden toegevoegd een van de eerdergenoemde middelen van eerste keuze. [1C]
- Indien er sprake is van therapieontrouw of het staken van de bestaande onderhoudsmedicatie, of als deze te laag gedoseerd is, moet de onderhoudsmedicatie worden hervat, c.q. de dosis worden geoptimaliseerd; bij ernstige manie of onvoldoende respons moet hieraan worden toegevoegd een eerdergenoemd middel van eerste keuze. [1C]
- Indien de manische patiënt al behandeld wordt met een antidepressivum, al dan niet in combinatie met onderhoudsmedicatie, moet het antidepressivum worden gestaakt (tenzij er aanwijzingen zijn dat staken van het antidepressivum bij die patiënt een ongunstig effect op het langetermijnbeloop heeft); bij ernstige manie of onvoldoende respons moet hieraan worden toegevoegd een eerdergenoemd middel van eerste keuze. [1C]
- Bij een matig ernstige manie moet overwogen worden om al in de acute fase te behandelen met lithium of valproïnezuur als monotherapie. [1A]
- Slaapstoornissen en onrust kunnen tijdelijk additioneel worden behandeld met een benzodiazepine. [1B]
- Vanwege het ontbreken van bewijs van effectiviteit bij acute manie wordt het gebruik van lamotrigine, gabapentine en topiramaat afgeraden. [1A]
- Indien een ernstige manische episode onvoldoende reageert op medicamenteuze behandeling, moet elektroconvulsietherapie (ECT) overwogen worden (zie hoofdstuk 9). [1C]
- Bij het beoordelen van de effectiviteit van de gekozen behandelstrategie en -middelen moeten duidelijke termijnen worden aangehouden (zie beslisboom 7.1, Behandeling manische episode). [1C]:
 - bij een adequate dosering moet na twee weken een respons zichtbaar zijn;
 - bij duidelijke non-respons moet met een ander eerstekeuzemiddel of een combinatie van middelen worden behandeld.
- De acute behandeling van een manische episode wordt na remissie van symptomen in alle gevallen gevolgd door een voortgezette behandeling van minstens acht weken. [1C]
- Tijdens de voortgezette behandeling worden in principe dezelfde middelen gebruikt als in de acute fase; eventueel kunnen doseringen

Beslisboom 7.1 Behandeling manische episode



Voor toelichting, zie paragraaf 2.5 onder Specifieke aanbevelingen.

AP = antipsychotica. Cbz = carbamazepine. ECT = elektroconvulsieve therapie. Li = lithium. Vpz = valproïnezuur.

worden aangepast in geval van hinderlijke en dosisafhankelijke bijwerkingen. Bij de keuze van medicatie moet in acht genomen worden of het desbetreffende middel voor deze toepassing in Nederland is geregistreerd of dat het een off-label voorschrift betreft van een middel dat voor een andere toepassing is geregistreerd (zie tabel 7.1 in paragraaf 1). [1C]

- Bij de keuze van medicatie moet in acht genomen worden of het betreffende middel voor deze toepassing in Nederland is geregistreerd of dat het een off-label voorschrift betreft van een middel dat voor een andere toepassing is geregistreerd (zie tabel 7.1). [2C]

Voor specifieke overwegingen en aanbevelingen over de behandeling van manie bij kinderen en bij ouderen wordt verwezen naar hoofdstuk 12 en 13.

3 Bipolaire depressie

3.1 Inleiding

De patiënt met een bipolaire depressie verschilt in de klinische presentatie niet wezenlijk van de patiënt met een unipolaire depressie. Indien echter de diagnose bipolaire stoornis duidelijk is op basis van het eerdere beloop, is de medicamenteuze behandeling anders omdat elke episode van een bipolaire stoornis wordt behandeld tegen de achtergrond van het lange-termijnbeloop. Bovendien moeten bij de behandeling van de bipolaire depressie een stemmingsomslag naar een (hypo-) manie en destabilisatie van de stemming (rapid cycling) vermeden worden.

Het doel van de behandeling is om de ernst van de depressieve symptomen te verminderen, het dagelijks functioneren en de zelfzorg van de patiënt te ondersteunen, en demoralisatie en suïcide te voorkomen. Anders dan bij de manie kan men bij de depressieve patiënt meestal op diens medewerking rekenen, behalve in het geval van ernstige psychotische depressies waarbij behandeling of zelfs voeding op grond van nihilisme geweigerd wordt.

Suïcidaliteit is bij alle depressieve patiënten een belangrijk aandachtspunt, zeker als er sprake is van een sterk recidiverend beloop en als er sprake is van een depressie met gemengde kenmerken. Behandeling kan in de meeste gevallen ambulante gebeuren. Bij ernstige depressies met psychose of suïcidegevaar zal men echter tot opname overgaan, in de laatste gevallen indien nodig zelfs onder dwang.

Het omgaan met een ernstig depressieve persoon is voor naastbetrokkenen zwaar en ontmoedigend. Het is belangrijk dat zij bij de behandeling worden betrokken, en dat aan hen ondersteuning wordt aangeboden.

3.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Hier volgt een samenvatting van de wetenschappelijke onderbouwing. De literatuurreview voor de wetenschappelijke onderbouwing is uitgevoerd in samenwerking met het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH), het uitvoeringsorgaan van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Voor de uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing, zie de appendix bij hoofdstuk 7b.

Geïnccludeerde onderzoeken

Er zijn 27 RCT's (n = 9.006 patiënten) gepubliceerd tussen 1999 en 2012 die geschikt waren om opgenomen te worden in een netwerkmeta-analyse. Er werden 29 onderzoeken geëxcludeerd (literatuurbeschrijvingen van de geïnccludeerde en geëxcludeerde onderzoeken: zie de appendix bij hoofdstuk 7b). De geïnccludeerde onderzoeken werden vergeleken wat betreft staken van de behandeling (*discontinuation for any reason*) en respons in die gevallen waarin de behandeling niet werd gestaakt. Er is een aparte analyse uitgevoerd, waarbij alle gerandomiseerde patiënten werden meegenomen.

Samenvatting en conclusies

Alle in de netwerkmeta-analyse opgenomen interventies, behalve aripiprazol, vertoonden een betere respons dan placebo voor de symptomen van bipolaire depressie bij de patiënten die de medicatie niet staakten (*no discontinuation*). Zes middelen waren significant effectiever dan placebo: lurasidon, valproïnezuur, quetiapine, de combinatie van fluoxetine en olanzapine, olanzapine en lamotrigine. Niet statistisch significant beter dan placebo waren imipramine, lithium, moclobemide, paroxetine en ziprasidon. Quetiapine en lurasidon werden minder goed verdragen dan placebo.

3.4 Kosteneffectiviteit

De bestaande economische evidence over medicatie bij volwassenen met een bipolaire stoornis in een acute depressieve episode is zeer beperkt. Bovendien wordt deze evidence gekenmerkt door potentieel ernstige beperkingen.

Voor deze richtlijn is een economische analyse uitgevoerd. Die lijkt erop te wijzen dat na het excluseren van valproïnezuur de combinatie van fluoxetine en olanzapine het meest kosteneffectief lijkt van alle onderzochte medicaties, gevolgd door quetiapine, olanzapine en lamotrigine. Echter, in deze analyse waren de effectiviteit en kosteneffectiviteit van valproïnezuur gebaseerd op klinische data van slechts 48 personen.

Hiermee komen de resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse grofweg overeen met de resultaten van de effectiviteitsanalyse. Voor nadere details, zie de appendix bij hoofdstuk 7c.

3.5 Overige overwegingen

Behandelstrategie

- Bij de keuze van middelen voor de medicamenteuze behandeling van een bipolaire depressie is het van belang om vanaf het begin de voortgezette en eventuele onderhoudsbehandeling mee te wegen.
- De plaats van antidepressiva bij de behandeling van de bipolaire depressie blijft in algemene zin controversieel vanwege de beperkte evidence voor effectiviteit: zowel vanuit systematische (netwerk-) meta-analysen als vanuit een recente expertconsensuswerkgroep (Pacchiarotti e.a., 2013).
- De expertconsensuswerkgroep van Pacchiarotti e.a. (2013) geeft de volgende aanbevelingen voor het gebruik van antidepressiva bij bipolaire depressie.
 - Een antidepressivum kan worden toegevoegd bij een bipolaire-I- of bipolaire-II-depressie als er een eerdere positieve respons is op een antidepressivum.
 - Het toevoegen van een antidepressivum wordt afgeraden bij een bipolaire-I- of bipolaire-II-depressie met twee of meer bijkomende manische symptomen, of in geval van psychomotore agitatie of rapid cycling, of als er eerder een omslag is geweest naar manie, hypomanie of een gemengde episode bij behandeling met een antidepressivum.
 - Onderhoudsbehandeling met een toegevoegd antidepressivum kan worden overwogen bij een recidiverende depressie na het stoppen van het antidepressivum.
 - Monotherapie met een antidepressivum wordt afgeraden bij een bipolaire-I-stoornis.
 - Monotherapie met een antidepressivum wordt afgeraden bij een bipolaire-II-depressie met twee of meer bijkomende manische symptomen.
 - Antidepressiva worden afgeraden bij patiënten met voornamelijk gemengde episoden, en moeten worden gestopt als er een gemengde episode optreedt.
 - Het toevoegen van een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) of een tricyclisch antidepressivum (TCA) moet pas worden overwogen als andere antidepressiva zijn geprobeerd, waarbij goed gelet moet worden op het optreden van een stemmingsomslag of het destabiliseren van de stemming.

- Er zijn aanwijzingen dat vooral tricyclische antidepressiva en venlafaxine een verhoogd risico geven op het induceren van een manie of hypomanie.
- Er is op basis van enkele kleine onderzoeken evidence dat de toevoeging van de 'klassieke' MAO-remmer tranylcypromine effectief is bij een bipolaire depressie (Gijsman e.a., 2004; Himmelhoch e.a., 1991; Nolen e.a., 2007).
- De toevoeging van lamotrigine aan lithium is effectief gebleken bij de bipolaire depressie bij patiënten die ondanks lithium een depressie kregen (Van der Loos e.a., 2009).
- Er is op basis van twee RCT's evidence dat het atypische antipsychoticum lurasidon effectief is bij de bipolaire depressie (Citrome e.a., 2014; Selle e.a., 2014); het is in de Verenigde Staten geregistreerd als monotherapie of als toevoeging aan lithium of valproïnezuur bij de behandeling van bipolaire depressie.
- De keuze van middelen voor farmacotherapie van de bipolaire-II-depressie wijkt niet essentieel af van die van de bipolaire-I-depressie. Omdat er minder kans is op het optreden van een manie dan bij de bipolaire-I-depressie, is er wel een plaats voor monotherapie met een antidepressivum (zie het derde punt).
- Voor de voortgezette behandeling na remissie van depressie is door een brede consensusgroep een periode van acht weken voorgesteld, met de kanttekening dat er ook aanwijzingen zijn dat pas van herstel gesproken kan worden na een periode van zes maanden van aanhoudende remissie (Tohen e.a., 2009).
- Aan het einde van de voortgezette behandeling wordt een besluit genomen over de preventieve onderhoudsbehandeling (zie hoofdstuk 8).

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- Bij de acute bipolaire depressie heeft het de voorkeur om medicamenteuze behandeling vanaf het begin voldoende hoog te doseren, en pas in tweede instantie op geleide van eventuele bijwerkingen de doseringen te verlagen.
- Lagere doseringen worden over het algemeen beter verdragen dan hoge doseringen, wat de therapietrouw kan bevorderen. Maar die lagere doseringen zijn mogelijk minder effectief.

Patiëntenperspectief

- Besluiten over medicamenteuze behandeling moeten in overleg met de patiënt en naastbetrokkene(n) worden genomen.
- De patiënt en de naastbetrokkenen moeten vanaf het begin worden ingelicht over de fasering van de behandeling (acute behandeling –

vervolgbehandeling –onderhoudsbehandeling), opdat zij weten wat zij kunnen verwachten en welke afwegingen op welk moment zullen worden gemaakt.

Middelenbeslag

- Bij een bipolaire depressie is het niet zinvol om de kosten van de medicatie bij de keuze te betrekken. Vanwege de ernst van de symptomen en de relatief korte duur van de behandeling weegt de effectiviteit in deze fase zwaarder dan de kosten.

Organisatie van zorg

- Bij een ernstige bipolaire depressie met suïcidaliteit moet overwogen worden om de behandeling tijdelijk in een (gesloten) klinische setting te laten plaatsvinden.

3.6 Aanbevelingen

Algemene aanbevelingen

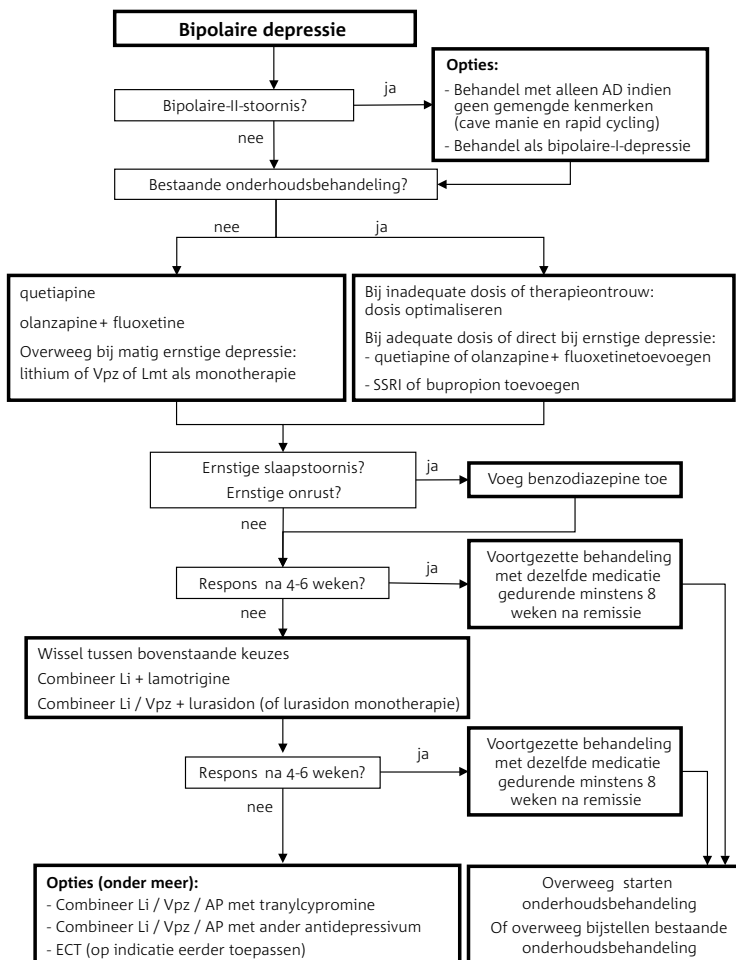
- Een ernstige bipolaire depressie moet tijdig worden behandeld met medicatie, ondersteunende (en in geval van suïcidegevaar beschermende) interventies, en begeleiding van naastbetrokkenen. [1B]
- Behandeling van een ernstige bipolaire depressie moet bij voorkeur klinisch plaatsvinden indien suïcidegevaar bestaat, ook gegeven de grote belasting van naastbetrokkenen; indien onvermijdelijk moet deze opname onvrijwillig tot stand komen. [1C]
- Bij de keuze van de (medicamenteuze) behandelstrategie en middelen moet gebruik worden gemaakt van eerdere ervaringen bij de patiënt en bij eventuele eerstegraads familieleden met een bipolaire stoornis, en moet rekening gehouden worden met de voorkeur van de patiënt. [1C]
- De patiënt en de naastbetrokkenen moeten vanaf het begin worden ingelicht over de fasering van de behandeling (acute behandeling – vervolgbehandeling – onderhoudsbehandeling), opdat zij weten wat zij kunnen verwachten en welke afwegingen op welk moment zullen worden gemaakt. [1C]
- Tegen het einde van de voortgezette behandeling moet in overleg met de patiënt en een naastbetrokkene een besluit worden genomen over de preventieve onderhoudsbehandeling (zie hoofdstuk 8). [1C]
- Een ernstige of therapieresistente bipolaire depressie kan effectief worden behandeld met elektroconvulsieve therapie (ECT) (zie hoofdstuk 9). [1B]

Specifieke aanbevelingen

Zie ook de beslisboom Behandeling bipolaire depressie (beslisboom 7.2).

- Indien de depressieve patiënt nog geen onderhoudsmedicatie gebruikt, is de medicatie van eerste keuze: quetiapine, of olanzapine in combinatie met fluoxetine. [1A]
- Vanwege de zeer langzame opbouw is lamotrigine minder geschikt wanneer snel resultaat gewenst is. [1C]
- Indien de depressieve patiënt al onderhoudsmedicatie gebruikt in adequate dosering: voeg hieraan een van de genoemde eerstekeuzemiddelen toe. [1C]
- Bij therapieontrouw, of het staken van de bestaande onderhoudsmedicatie, of een te lage dosering daarvan: hervat de onderhoudsmedicatie, c.q. optimaliseer de dosis. Bij ernstige depressie of onvoldoende respons: voeg hieraan een van de genoemde eerstekeuzemiddelen toe.
- Bij een matig ernstige depressie: overweeg om al in de acute fase te behandelen met lithium of valproïnezuur als monotherapie. [1B]
- Overweeg als tweede keuze het toevoegen van lurasidon aan lithium of valproïnezuur, of lurasidon als monotherapie. [1B]
- Monotherapie met een antidepressivum wordt afgeraden bij een bipolaire-I-depressie en bij een bipolaire-II-depressie met twee of meer bijkomende manische symptomen. [1C]
- Als een antidepressivum wordt toegevoegd, hebben SSRI's (uitgezonderd paroxetine) en bupropion de voorkeur. [1C]
- De toevoeging van de 'klassieke' MAO-remmer tranylcypromine dient overwogen te worden bij een bipolaire depressie die onvoldoende respondeert. Bij het gebruik van een 'klassieke' MAO-remmer dienen de richtlijnen voor dieetmaatregelen, somatische controles en (geneesmiddelen-) interacties in acht te worden genomen. [1C]
- Slaapstoornissen en onrust (bij geagiteerde depressies) kunnen tijdelijk worden behandeld met een benzodiazepine. [1B]
- Bij het beoordelen van de effectiviteit van de gekozen behandelstrategie en -middelen, moeten duidelijke termijnen worden aangehouden (zie de beslisboom voor de behandeling van bipolaire depressie: beslisboom 7.2) [1C]:
 - bij een adequate dosering moet na 4-6 weken een respons zichtbaar zijn;
 - bij duidelijke non-respons moet met een ander eerstekeuzemiddel of een combinatie van middelen worden behandeld.
- Bij non-respons op de genoemde behandelingen kan pramipexol als additie bij een stemmingsstabilisator worden overwogen. [1C]
- Indien een ernstige bipolaire depressie onvoldoende reageert op medicamenteuze behandeling, of indien een voorkeursindicatie voor elektroconvulsie therapie (ECT) bestaat, moet ECT worden overwogen (zie hoofdstuk 9). [1C]

Beslisboom 7.2 Behandeling bipolaire depressie



Voor toelichting, zie paragraaf 3.6.

AD = antidepressivum. AP = antipsychoticum. ECT = elektroconvulsieve therapie.

Li = lithium. Lmt = lamotrigine. Vpz = valproïnezuur.

- De acute behandeling van een bipolaire depressie wordt na remissie van symptomen altijd gevolgd door een voortgezette behandeling van minstens 8 weken. [1C]
- Tijdens de voortgezette behandeling worden in principe dezelfde middelen gebruikt als in de acute fase; eventueel kunnen doseringen worden aangepast in geval van hinderlijke en dosisafhankelijke bijwerkingen. [1C]
- Bij de keuze van medicatie moet in acht genomen worden of het desbetreffende middel voor deze toepassing in Nederland is geregistreerd of dat het een off-label voorschrift betreft van een middel dat voor een andere toepassing is geregistreerd (zie tabel 7.1 in paragraaf 1). [2C]

Voor specifieke overwegingen en aanbevelingen voor de behandeling van een bipolaire depressie bij kinderen en bij ouderen wordt verwezen naar hoofdstuk 12 en 13.

4 Rapid cycling

4.1 Inleiding

Men spreekt van een rapid-cyclingbeloop indien er in het voorafgaande jaar minstens vier episoden van manie, hypomanie en/of depressie zijn voorgekomen. Rapid cycling komt voor bij ongeveer 16-18% van de patiënten die behandeld worden voor een bipolaire stoornis, en iets vaker bij vrouwen dan bij mannen (Carvalho e.a., 2014; Kupka e.a., 2003). Soms treedt een rapid-cyclingbeloop al vroeg in het beloop van de bipolaire stoornis op, maar in veel gevallen is het een (tijdelijke) fase in het latere beloop. Rapid cycling wordt niet beschouwd als een apart subtype van de bipolaire stoornis, eerder als een beloopvariant (Bauer e.a., 2008; Kupka e.a., 2005).

Wanneer men als behandelaar met een patiënt met rapid cycling wordt geconfronteerd, is er veelal sprake van een zekere mate van therapieresistentie: de behandelingen die tot dat moment zijn toegepast, zijn onvoldoende effectief gebleken. Allereerst zal men dan moeten nagaan of er behandelingen zijn toegepast die mogelijk hebben bijgedragen aan het ontstaan van rapid cycling (zoals antidepressiva), en of er sprake is van risicofactoren voor rapid cycling (zoals middelenmisbruik, vroege traumatisering, schildklierfunctiestoornissen), zodat men indien mogelijk de behandeling kan aanpassen aan deze factoren.

4.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Voor het onderdeel rapid cycling is geen nieuwe systematische review verricht. De bestaande richtlijntekst uit 2008 is geactualiseerd aan de hand van recente reviewartikelen (Bauer e.a., 2008; Carvalho e.a., 2014; Fountoulakis e.a., 2013).

De enige systematische review over de behandeling van rapid cycling (Fountoulakis e.a., 2013) includeerde 25 onderzoeken, waaronder 6 RCT's die specifiek werden uitgevoerd bij rapid cycling, en verder veelal post-hocanalyses van mensen met rapid cycling in het kader van grotere onderzoeken, en 1 meta-analyse van eerdere onderzoeken.

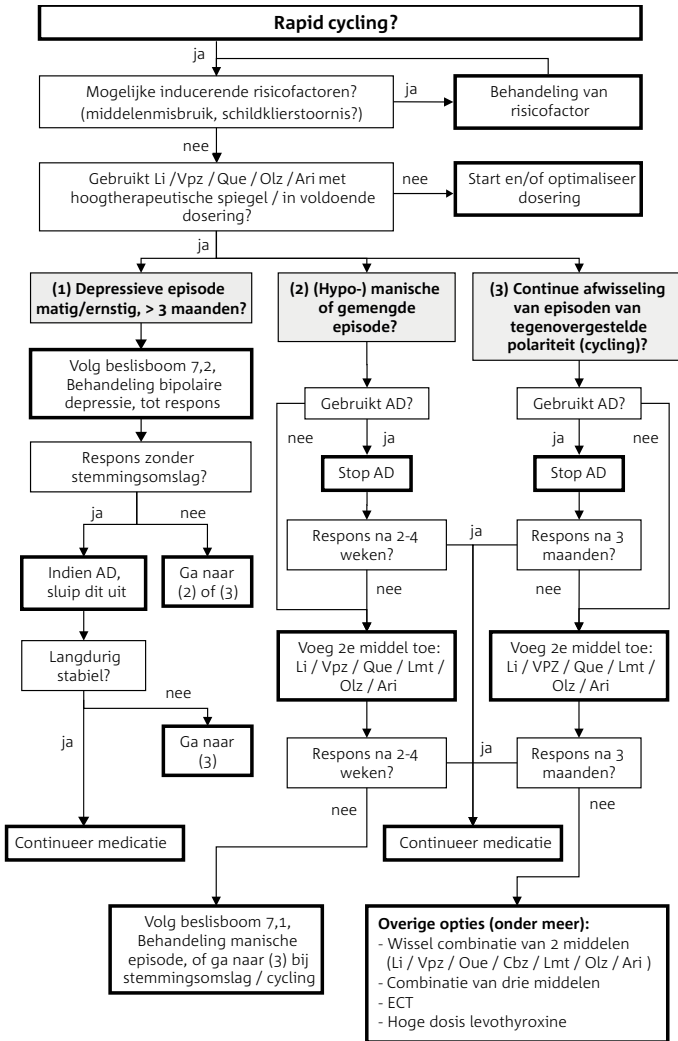
De auteurs concludeerden dat de beschikbare onderzoeken veel methodologische beperkingen hadden, zoals kleine aantallen, korte duur, post-hocdesign, geen placebogroep. Op basis van deze onderzoeken kan men met dit voorbehoud het volgende stellen.

- 1 Mensen met rapid cycling vertonen een ongunstiger behandeluitkomst dan mensen met een bipolaire stoornis zonder rapid cycling.
- 2 De acute behandelrespons blijft vaak onduidelijk.
- 3 Lithium en anticonvulsiva hebben een vergelijkbare, maar geringe effectiviteit.
- 4 De data over het combineren van anticonvulsiva versus anticonvulsivum als monotherapie zijn tegenstrijdig.
- 5 Aripiprazol, olanzapine en quetiapine zijn effectief bij depressieve episoden bij rapid cycling.
- 6 Olanzapine is bij de acute behandeling even effectief als anticonvulsiva.
- 7 Aripiprazol, olanzapine en quetiapine zijn veelbelovend als het gaat om een aanhoudende respons.
- 8 Er is een verband tussen het gebruik van antidepressiva en rapid cycling, zonder dat dit een causale relatie bewijst.

4.3 Behandeling

Bij een rapid-cyclingbeloop kan men onderscheid maken tussen twee vormen (zie beslisboom 7.3, Behandeling rapid cycling). De ene variant is het relatief frequent (minstens viermaal per jaar) optreden van op zichzelf staande episoden die in eerste instantie ook als zodanig behandeld moeten worden (beslisboom 7.3, (1) en (2)). Een tweede variant (beslisboom 7.3, (3)) is een cyclisch patroon van stemmingsepisoden zonder een symptoomvrij interval van enige betekenis waarin relatief korte depressieve episoden vrijwel direct overgaan in relatief korte (hypo-) manische episoden.

Beslisboom 7.3 Behandeling rapid cycling



Voor toelichting, zie paragraaf 4.4.

AD = antidepressiva. Ari = aripiprazol. Cbz = carbamazepine. Lmt = lamotrigine. Li = lithium. Olz = olanzapine. Que = quetiapine. Vpz = valproïnezuur.

De respons op behandeling bij rapid cycling kan vanwege de aard van dit belooppatroon op korte termijn gunstig lijken vanwege spontane remissie, maar op middellange termijn ongunstig blijken vanwege een snel recidief. De effecten van een bepaalde behandeling moeten dan ook over een voldoende lange periode (3-6 maanden) worden geëvalueerd om zinvolle uitspraken te kunnen doen. Preventie van nieuwe episoden is dus een belangrijker behandeldoel dan het bereiken van een acute respons.

4.4 Aanbevelingen

Zie ook de beslisboom Behandeling rapid cycling (beslisboom 7.3).

- Bij de keuze van medicatie moet in acht genomen worden of het betreffende middel voor deze toepassing in Nederland is geregistreerd of dat het een off-label voorschrift betreft van een middel dat voor een andere toepassing is geregistreerd (zie tabel 7.1 in paragraaf 1). [1C]
- Naast farmacotherapie wordt ook geadviseerd extra aandacht te besteden aan het handhaven van een vast dag-nachtritme en het beperken van middelengebruik.
- In de behandeling is het van belang om na te gaan of sprake is van een relatief op zichzelf staande depressieve episode of (hypo-) manische episode, dan wel van een continue afwisseling (cycling) van episoden van tegengestelde polariteit. [1C]
 - Bij rapid cycling met een depressieve episode: behandel in eerste instantie conform de richtlijnen voor bipolaire depressie in paragraaf 3.
 - Bij rapid cycling met een (hypo-) manische episode stopt men als eerste met een eventueel gebruikt antidepressivum.
 - Bij rapid cycling met een continue afwisseling van episoden van tegengestelde polariteit behandelt men niet de afzonderlijke episoden maar het gehele patroon, waarbij het gebruik van antidepressiva wordt afgeraden.
- Een mogelijk belangrijke risicofactor voor het ontstaan (en daarmee ook het onderhouden) van zowel een (hypo-) manie als voor het ontstaan (en daarmee ook het onderhouden) van een rapid-cyclingpatroon is het gebruik van een antidepressivum. Daarom is hier de eerste stap het afbouwen van een antidepressivum als dat gebruikt wordt. Geadviseerd wordt het effect hiervan te beoordelen:
 - bij een (hypo-) manie zonder zeer frequente episoden: na 2-4 weken;
 - bij frequente episoden: na 3 maanden. [1C]
- Het effect dat een behandeling heeft op de episodedefrequentie, is alleen op de lange termijn te beoordelen. Daarom wordt aangeraden om niet binnen 3 maanden van strategie te wisselen, indien tenminste binnen deze periode geen verslechtering optreedt én de behandeling goed verdragen wordt. [1C]

- Bij respons (het uitblijven van nieuwe episoden) kan de dan gebruikte medicatie worden gecontinueerd. [1C]
- Bij non-respons (het optreden van nieuwe episoden) wordt geadviseerd een tweede middel (lithium, valproïnezuur, quetiapine, lamotrigine, olanzapine of aripiprazol) toe te voegen. [1C]
- In principe zijn alle middelen die werkzaam zijn in de onderhoudsbehandeling, ook werkzaam bij patiënten met een rapid-cyclingpatroon, zij het dat deze wel minder effectief zijn dan bij patiënten zonder een rapid-cyclingpatroon. Er is dan ook geen duidelijke voorkeur welk middel te gebruiken in de onderhoudsbehandeling bij een rapid-cyclingpatroon (zie hoofdstuk 8). [1C]
- Overigens wordt geadviseerd hierbij in eerste instantie hoogtherapeutische bloedspiegels c.q. hoge doseringen aan te houden, voor zover deze goed verdragen worden. [2C]
- Bij onvoldoende respons op twee middelen bij zeer frequente episoden zijn er na 3 maanden nog diverse mogelijkheden, gebaseerd op beperkte wetenschappelijke evidence (in willekeurige volgorde). [2C]
 - Een andere combinatie van twee middelen.
 - Een combinatie van drie middelen.
 - Elektroconvulsieve therapie (ECT) (Minnai e.a., 2011).
 - Het toevoegen van clozapine, aan één (of eventueel twee) middel(en), vooral wanneer manieën op de voorgrond staan (Suppes e.a., 2004).
 - Het toevoegen van schildklierhormoon (T4), ook bij euthyreotische patiënten (Bauer & Whybrow, 1990).
 - De calciumantagonist nimodipine (Pazzaglia e.a., 1998).
 - Lichttherapie als additie (Leibenluft e.a., 1995).
 - Bij deze opties wordt geadviseerd de betreffende literatuur te raadplegen of de patiënt voor behandeladvies te verwijzen naar een expertisecentrum.

Hoofdstuk 8

Farmacotherapie onderhoudsbehandeling

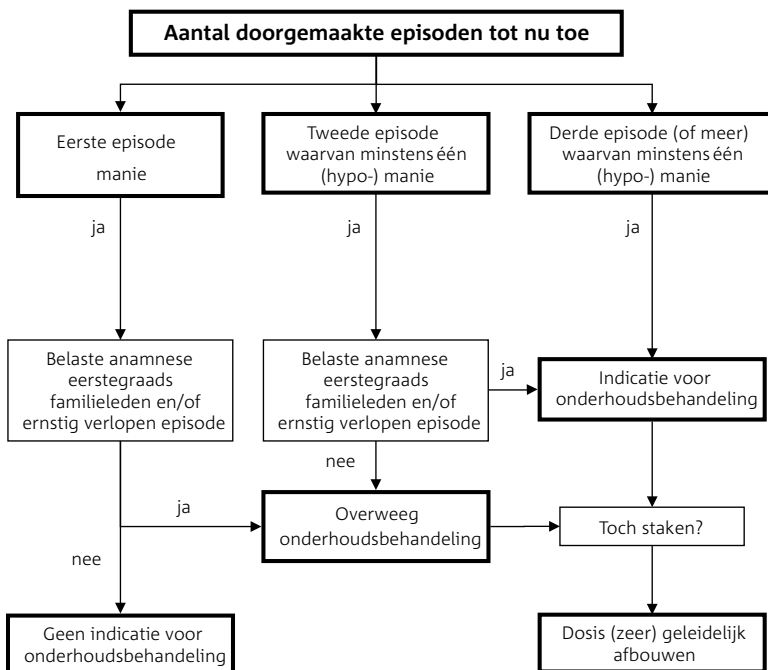
1 Inleiding

Farmacotherapie is een essentieel onderdeel van de multidisciplinaire behandeling van de bipolaire stoornis, zowel in de acute fasen van manie en depressie (hoofdstuk 7) als in de preventieve onderhoudsbehandeling (dit hoofdstuk). Voor een algemene inleiding wordt verwezen naar hoofdstuk 7, paragraaf 1.

In de loop van de voortgezette behandeling wordt er een besluit genomen over de onderhoudsbehandeling. Het is van belang om de patiënt en diens naastbetrokkenen vanaf het begin goed in te lichten over deze fasering van de behandeling, opdat zij weten wat zij kunnen verwachten en welke afwijkingen op welk moment worden gemaakt (zie ook figuur 7.1, Fasering van de farmacotherapie van bipolaire stoornissen).

De grens tussen voortgezette behandeling (het op korte termijn voorkómen van terugval in de indexepisode, dan wel een stemmingsomslag naar de andere polariteit) en onderhoudsbehandeling (het op lange termijn voorkómen van een nieuwe episode) is in de praktijk niet scherp te trekken, aangezien het punt van herstel niet duidelijk te markeren is. Over de duur van de voortgezette behandeling is dan ook veel discussie, waarbij de in het algemeen aangehouden termijn van acht weken als minimaal moet worden beschouwd (zie hoofdstuk 7). Veelal zal de behandeling na een acute episode zes tot twaalf maanden duren, ongeacht het al dan niet instellen van een onderhoudsbehandeling nadien.

De indicatie voor onderhoudsbehandeling wordt gesteld op basis van (1) het totaal aantal doorgemaakte manische, hypomanische en depressieve episoden; (2) de ernst van deze episoden; (3) de familiale belasting voor (bipolaire) stemmingsstoornissen bij eerstegraads familieleden (ouders, broers en zusters, kinderen). Aangenomen wordt dat deze factoren een voorspellende waarde hebben bij het inschatten van het recidiefrisico, en de te verwachten ernst en consequentie van een recidief. Zie de beslisboom Indicatie voor onderhoudsbehandeling (beslisboom 8.1).

Beslisboom 8.1 *Indicatie voor onderhoudsbehandeling*

De reden om preventief te behandelen is dat elke nieuwe episode emotionele, relationele, sociale en werkgerelateerde schade kan toebrengen aan de patiënt. Mogelijk leidt elke volgende stemmingsepisode (vooral een manische psychose) ook tot neurobiologische schade, die mede geassocieerd lijkt te zijn met cognitieve-functiestoornissen en andere functionele beperkingen. Bij een recidief van een ernstige depressie en van een gemengde episode bestaat een verhoogd suïciderisico. Bovendien zijn er hypothesen dat de kwetsbaarheid voor een recidief toeneemt en de gevoeligheid voor farmacotherapeutische en psychotherapeutische interventies afneemt naarmate een patiënt meer episoden heeft doorgemaakt. Zowel voor de patiënt als voor de naastbetrokkenen is (de dreiging van) een nieuwe episode een grote belasting.

Een vraag die in de praktijk vroeger of later aan de orde komt, zowel bij de patiënt als bij de behandelaar, is hoelang een onderhoudsbehandeling moet worden voortgezet. Er is geen wetenschappelijk onderzoek dat deze vraag afdoende kan beantwoorden. Een eenmaal manifeste bipolaire stoornis wijst op een blijvende onderliggende kwetsbaarheid. Het is dan ook een

zinnvolle overweging om een effectieve onderhoudsbehandeling die goed wordt verdragen, op onbepaalde termijn voort te zetten. De onderhoudsbehandeling geneest de aandoening immers niet. Naast bijwerkingen, lichamelijke ziekte of zwangerschap is een belangrijke reden om de medicatie stoppen de wens van de patiënt om zonder medicatie op eigen kracht verder te gaan. Hieraan moet in de behandeling aandacht worden besteed, evenals aan de (onterechte) aanname dat de behandeling zou stoppen als de medicatie wordt gestopt.

De termijn waarop een preventieve behandeling als effectief kan worden beschouwd, hangt sterk af van het voorafgaande ziektebeloop, vooral de frequentie van de eerdere episoden. Ook een effectieve onderhoudsbehandeling leidt in veel gevallen niet tot het volledig wegblijven van de symptomen van de stemmingsstoornis. Het is van belang om daarvoor realistische doelen te stellen. Een duidelijke vermindering van de ernst, de duur en de frequentie van episoden moet beschouwd worden als een belangrijk resultaat van de behandeling en een reden om deze voort te zetten, al dan niet in combinatie met andere (medicamenteuze of psychosociale) interventies. Een combinatie van verschillende medicijnen kan effectiever blijken te zijn dan monotherapie. Als vuistregel kan gelden: bij een partiële profylactische respons (een verbetering van het symptomatische beloop, maar desondanks restverschijnselen of recidieven) voegt men een tweede stemmingsstabilisator toe, bij een duidelijke non-respons en/of het niet goed verdragen van het middel gaat men over op een andere stemmingsstabilisator.

De onderhoudsbehandeling vergt een goede motivatie van zowel de patiënt als de behandelend arts, zeker als er sprake is van hinderlijke bijwerkingen. Psycho-educatie over de recidiverende aard van de aandoening, het herkennen van vroege signalen, en het doel en de werkwijze van de behandeling zijn daarvoor onontbeerlijk (zie hoofdstuk 6, Psychosociale en psychologische interventies). Men moet weten waaraan men begint, waarom men dit doet, en welke voor- en nadelen te verwachten zijn. Ook moet de behandeling regelmatig worden geëvalueerd.

Wanneer om welke reden dan ook besloten wordt om de medicamenteuze onderhoudsbehandeling te staken, en er is geen medische noodzaak om dit per acuut te doen, moet dit geleidelijk gebeuren om onttrekkingsverschijnselen en het induceren van een snel recidief te voorkomen. Aangeraden wordt om hiervoor minstens een termijn van twee weken aan te houden (Baldessarini e.a., 1999), of het afbouwen zelfs over een periode van maanden te spreiden, ook om te beoordelen of al bij een lagere dosering tekenen van recidief optreden (Berghofer e.a., 2006).

Er is evidence dat het opnieuw starten van een eerder effectieve onderhoudsbehandeling (vooral lithium) in de meerderheid van de gevallen opnieuw effectief is (De Vries e.a., 2013).

In dit hoofdstuk wordt de volgende uitgangsvraag behandeld.

- Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van farmacologische interventies voor onderhoudsbehandeling bij volwassenen met een bipolaire stoornis?

2 Wetenschappelijke onderbouwing

Bij de interpretatie van wetenschappelijk onderzoek naar onderhoudsbehandeling spelen methodologische vraagstukken een grotere rol dan bij de acute behandeling. De volgende methodologische vraagstukken zijn uitgebreid beschreven in de richtlijn van de World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (Grunze e.a., 2013).

- Er is geen scherpe grens tussen voortgezette behandeling en onderhoudsbehandeling.
- Er is een grote heterogeniteit in opzet en duur van de onderzoeken, waardoor meta-analyse van de uitkomsten slechts beperkt mogelijk is.
- Het is de vraag of de duur van het onderzoek lang genoeg is om een toekomstig recidief te kunnen detecteren.
- Bij de meeste onderzoeken is er sprake van een *enriched design*: dat patiënten in de acute fase zijn gestabiliseerd met middel A en nadien worden gerandomiseerd naar middel A dan wel middel B, waardoor langetermijnbehandeling met middel A bij voorbaat bevoordeeld is. Indien profylactische effectiviteit onafhankelijk moet zijn van acute effectiviteit, is een *non-enriched design* nodig om dit aan te tonen.
- Veel, maar niet alle onderzoeken nemen als uitkomstmaat de tijd tot aan een recidiefepisode c.q. de noodzaak tot additioneel ingrijpen om deze te voorkomen. Hierdoor worden subtielere ziektematen niet meegewogen, zoals subsyndromale symptomen of beperkingen in het functioneren.
- Er is geen onderscheid mogelijk tussen profylactische effectiviteit en partiële profylactische effectiviteit: dat er weliswaar een recidief optreedt maar dat dit minder ernstig is dan zonder de behandeling.
- Is er sprake van monotherapie of wordt andere medicatie toegestaan?
- Bijwerkingen op de lange termijn komen uit een trial die 6 tot 24 maanden duurt niet naar voren.

Hier volgt een samenvatting van de wetenschappelijke onderbouwing. De literatuurreview voor de wetenschappelijke onderbouwing is uitgevoerd in samenwerking met het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH), het uitvoeringsorgaan van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Voor de uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing, zie de appendix bij hoofdstuk 8.

2.1 Geïnccludeerde onderzoeken

Voor de systematische review werden onderzoeken geïnccludeerd waarin

(1) een onderhoudsbehandeling nieuw werd gestart (*non-enriched design*), dan wel als voortzetting van een acute behandeling werd gegeven (*enriched design*); (2) de behandeling minstens een jaar duurde; (3) een vergelijking werd gemaakt tussen de onderzochte actieve medicatie en een andere medicatie dan wel een placebo; (4) de onderzochte medicatie is toegelaten door de registratie-autoriteiten; (5) als uitkomstmaat het optreden van een manische of depressieve episode werd gekozen.

Van de 35 gevonden onderzoeken ($n = 8.274$ patiënten), gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften tussen 1973 en 2012, voldeden aan de criteria van deze review; 26 onderzoeken werden geëxcludeerd. Er werden geen niet-gepubliceerde onderzoeken gevonden. Vanwege de grote verschillen in onderzoeksopzet, uitkomstmaten en kenmerken van de patiëntengroep tussen de onderzoeken was het niet mogelijk om een netwerkmeta-analyse te doen. Alle interventies zijn daarom gepaard met elkaar vergeleken. Details en resultaten van deze onderzoeken staan in de tabel in de appendix bij hoofdstuk 8. Het betrof de volgende vergelijkingen:

- lithium versus placebo (7 onderzoeken, $n = 1.434$);
- lithium in meerdere doseringen (2 onderzoeken, $n = 144$);
- lithium versus carbamazepine (3 onderzoeken, $n = 399$);
- lithium versus lamotrigine (1 onderzoek, $n = 122$);
- lithium versus valproïnezuur (2 onderzoeken, $n = 245$);
- lithium versus valproïnezuur versus combinatie lithium en valproïnezuur (1 onderzoek, $n = 330$);
- lithium versus olanzapine (1 onderzoek, $n = 431$);
- aripiprazol versus placebo (2 onderzoeken, $n = 688$);
- olanzapine versus placebo (2 onderzoeken, $n = 346$);
- paliperidon versus placebo (1 onderzoek, $n = 68$);
- quetiapine versus placebo (4 onderzoeken, $n = 2719$);
- quetiapine versus valproïnezuur (1 onderzoek, $n = 38$);
- risperidon depot versus placebo (2 onderzoeken, $n = 576$);
- risperidondepot toegevoegd aan standaard behandeling versus standaardbehandeling (2 onderzoeken, $n = 174$);
- oxcarbazepine versus placebo (1 onderzoek, $n = 55$);
- gabapentine versus placebo (1 onderzoek, $n = 25$);
- lamotrigine versus placebo (2 onderzoeken, $n = 471$);
- valproïnezuur versus placebo (1 onderzoek, $n = 281$);
- imipramine versus placebo (3 onderzoeken, $n = 179$);
- antidepressivum versus placebo (1 onderzoek, $n = 70$).

2.2 Andere reviews

Bij het formuleren van de aanbevelingen werden eveneens de resultaten van eerdere reviews meegewogen. Deze reviews beschrijven een heterogene groep van onderzoeken die in de meeste gevallen niet middels meta-analyse samengevoegd kunnen worden.

2.3 Samenvatting en conclusies

Op basis van effectiviteit aangetoond in onderzoeken met een non-enriched design kan lithium worden beschouwd als eerste keuze in het voorkomen van manische en depressieve episoden van een bipolaire stoornis. Bovendien heeft lithium een effect op het voorkomen van suïcides (Cipriani e.a., 2013b). Er is ook weinig bewijs dat enige andere farmacologische interventie beter is dan lithium. Omdat desondanks 40% van de patiënten onvoldoende verbeterd met lithium, zijn er vaak alternatieven nodig voor een langdurige behandeling (Geddes & Miklowitz, 2013). Twee meta-analyses (Miura e.a., 2014; Severus e.a., 2014) bevestigen de evidence voor de effectiviteit van lithium bij de onderhoudsbehandeling in de preventie van zowel manische als depressieve episoden.

Bewijs voor andere stemmingsstabilisatoren is beperkt. Het meeste bewijs voor andere soorten medicatie (antipsychotica en lamotrigine), komt uit onderzoeken met een enriched design. Deze onderzoeken selecteerden patiënten die goed hadden gereageerd op het experimentele geneesmiddel in een acute fase. Vervolgens werd er na een korte periode van stemmingsstabilisatie gerandomiseerd naar ofwel het experimentele geneesmiddel, ofwel een verandering van behandeling. In deze onderzoeken zullen veel mensen in de vergelijkingsgroep op korte termijn terugvallen of onttrekkingsverschijnselen ervaren.

Onderzoeken met enriched design geven aanwijzingen dat olanzapine en vooral quetiapine effectief zijn in het voorkomen van manische en depressieve recidieven bij langdurige behandeling bij mensen die respondeerden op deze middelen tijdens de acute fase. Uit de meta-analyse van Miura e.a. (2014) komt quetiapine naast lithium naar voren als effectief ter preventie van manie en depressie, waarbij wel de kanttekening wordt gemaakt dat de evidence voor quetiapine voortkomt uit onderzoeken met een enriched design voor dit middel, terwijl dat niet geldt voor lithium.

Daarnaast is er bewijs dat aripiprazol en risperidon (als risperidon-depot) manische recidieven voorkomen na een manische episode (beide in enriched-designonderzoeken), en dat lamotrigine depressieve recidieven voorkomt na zowel een manische als een depressieve episode (eveneens in enriched-designonderzoeken).

Alle farmacologische interventies die gebruikt worden bij langdurige behandeling van een bipolaire stoornis kunnen gepaard gaan met (soms

ernstige) bijwerkingen. Het soort bijwerkingen verschilt per middel (zie ook hoofdstuk 10).

2.4 Andere internationale richtlijnen

Vanwege de beschreven methodologische complexiteit bij het beoordelen van de wetenschappelijke evidence voor de onderhoudsbehandeling werd ook gekeken naar de bevindingen en aanbevelingen in een tweetal actuele richtlijnen: die van de Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (Yatham e.a., 2013b) en die van de World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (Grunze e.a., 2013). Beide richtlijnen stellen dat voor lithium de meeste evidence bestaat wat betreft de profylactische effectiviteit.

De CANMAT-richtlijn beveelt aan als eerstekeuzemedicatie voor de onderhoudsbehandeling:

- monotherapie met: lithium; lamotrigine (voor de preventie van depressie); valproïnezuur; olanzapine; quetiapine; risperidon-depot (voor de preventie van manie); aripiprazol;
- toegevoegd aan lithium of valproïnezuur: quetiapine; risperidon depot; aripiprazol; ziprasidone.

De WFSBP-richtlijn beveelt aan als eerstekeuzemedicatie voor de onderhoudsbehandeling:

- lithium; lamotrigine; quetiapine; aripiprazol; olanzapine; risperidon.

3 Overige overwegingen

3.1 Behandelstrategie

- De wetenschappelijke evidence betreft vooral de specifieke medicatie, terwijl de langetermijnbehandelstrategieën veelal berusten op consensus vanuit de klinische praktijk.
- De wetenschappelijke evidence voor langetermijnfarmacotherapie is aanzienlijk beperkter dan die voor de farmacotherapie van acute episoden; dit hangt samen met de methodologische complexiteit en de heterogeniteit van de verschillende onderzoeken.
- Veel aanbevelingen komen daarom niet rechtstreeks voort uit de resultaten van onderzoeken (vaak met een enriched design), maar zijn daarvan afgeleid: dat een middel alleen in een enriched design is onderzocht, sluit immers niet uit dat het effectief is als profylactische medicatie bij patiënten die het middel niet in een acute fase hebben gekregen.
- Om de effectiviteit van een huidige of eerdere onderhoudsbehandeling te beoordelen, moeten naast dosering en therapietrouw ook luxerende

factoren zoals middelengebruik, het gebruik van antidepressiva, ernstige levensgebeurtenissen of psychiatrische comorbiditeit worden meegewogen.

- Bij de keuze van de onderhoudsmedicatie wordt het beloopspatroom van de stoornis meegewogen (overwegen van manische dan wel depressieve episoden; psychotische episoden).

3.2 Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- Bij de onderhoudsbehandeling speelt de balans tussen effectiviteit en (korte- en langetermijn-) bijwerkingen een grote rol vanwege de duur van de behandeling.
- Lagere doseringen worden over het algemeen beter verdragen dan hoge doseringen, wat de therapietrouw kan bevorderen, maar lagere doseringen zijn mogelijk minder effectief.

3.3 Patiëntenperspectief

- Het betrekken van de patiënt en diens naastbetrokkene(n) bij alle besluiten over medicamenteuze behandeling verbetert de acceptatie van de behandeling.
- Als de patiënt en diens naastbetrokkenen vanaf het begin worden ingelicht over de fasering van de behandeling (acute behandeling – vervolghandeling – onderhoudsbehandeling), weten zij wat zij kunnen verwachten en welke afwegingen op welk moment zullen worden gemaakt.

4 Aanbevelingen

4.1 Aanbevelingen op basis van expertconsensus

- Tegen het einde van de voortgezette behandeling moet in overleg met de patiënt en een naastbetrokkene een besluit genomen worden over het al dan niet instellen van een preventieve onderhoudsbehandeling. Hiertoe moeten zij middels individuele en/of groepsgewijze psycho-educatie (zie hoofdstuk 6) adequate voorlichting hebben ontvangen over de aard en het te verwachten beloop van de stoornis, terugvalrisico's en de aard en duur van de onderhoudsbehandeling. [1C]
- De indicatie voor onderhoudsbehandeling wordt gesteld op basis van (1) het totaal aantal doorgemaakte manische, hypomanische en depressieve episoden; (2) de ernst van deze episoden; en (3) de familiale belasting voor (bipolaire) stemmingsstoornissen bij eerstegraads familieleden (zie beslisboom 8.1, Indicatie voor onderhoudsbehandeling, in paragraaf 1). [1C]

- Bij de keuze van de behandelstrategie en de medicatie voor de onderhoudsbehandeling dienen de volgende aspecten te worden meegewogen: [1C]
 - eerdere ervaringen van de patiënt (en van eventuele familieleden met een bipolaire stoornis);
 - de effecten van de farmacotherapie in de acute en voortgezette behandelfase;
 - de voorkeur van de patiënt.
- Bij de keuze van medicatie moet in acht genomen worden of het betreffende middel voor deze toepassing in Nederland is geregistreerd of dat het een off-label voorschrift betreft van een middel dat voor een andere toepassing is geregistreerd (zie tabel 7.1). [2C]

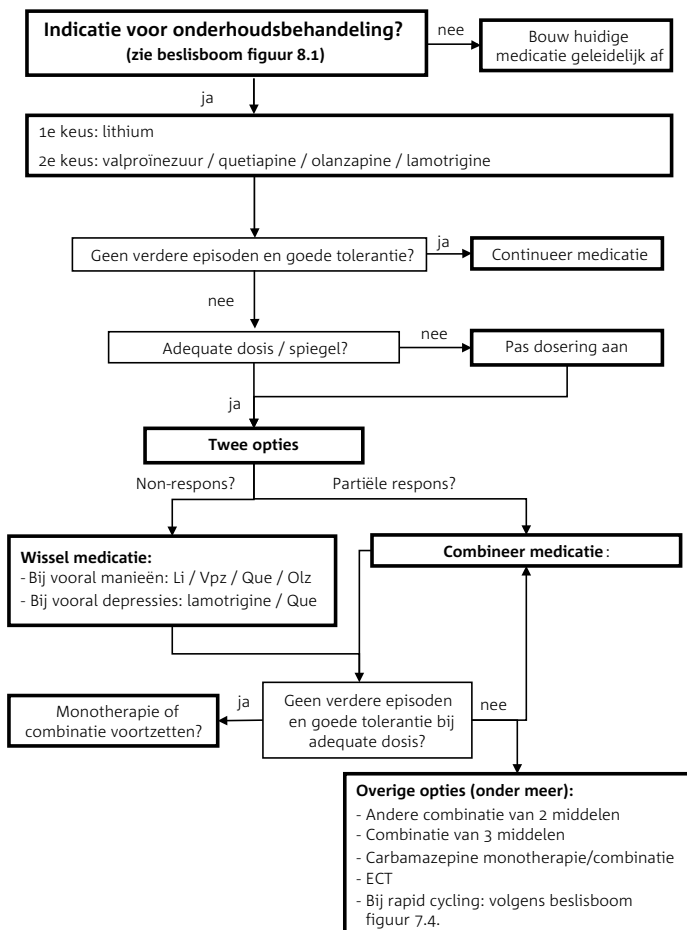
4.2 Aanbevelingen op basis van wetenschappelijke evidence

- Lithium is volgens de beschikbare evidence het meest effectieve middel voor de langetermijnbehandeling, en het vermindert naast recidieven van manie en depressie ook het risico op suïcide. Het is daarom de eerste keuze bij de onderhoudsbehandeling. Indien de patiënt in de acute fase nog niet op lithium is ingesteld, moet de mogelijkheid van lithiumbehandeling worden besproken. [1A]
- Indien voor lithiumprofyaxe wordt besloten, moet de medicatie uit de acute fase geleidelijk worden omgezet in lithium als monotherapie. [1C]
- Onderhoudsbehandeling met olanzapine of quetiapine kan als tweede keuze worden overwogen als alternatief voor lithium; dit geldt in het bijzonder als olanzapine of quetiapine tijdens de acute behandelfase effectief waren. [1B]
- Lamotrigine is alleen effectief bevonden ter preventie van depressieve episoden. [1B]

4.3 Aanbevelingen op basis van beperkte wetenschappelijke evidence

- Als lithium-monotherapie onvoldoende effectief is, moet het toevoegen van valproïnezuur of eventueel carbamazepine als onderhoudsbehandeling worden overwogen. [1C]
- Vanwege de werkzaamheid van lamotrigine ter preventie van depressie kan lamotrigine als monotherapie overwogen worden als onderhoudsbehandeling bij een bipolaire-II-stoornis. [1C]
- Langdurige behandeling met een antidepressivum in combinatie met een antimanic middel is slechts geïndiceerd als het staken ervan heeft geleid tot terugval in depressie en er geen sprake is van een rapid-cyclingbeloop. [2C]

Beslisboom 8.2 Farmacotherapie in de onderhoudsbehandeling



ECT = elektroconvulsieve therapie. Li = lithium. Olz = olanzapine. Que = quetiapine.
Vpz = valproïnezuur.

- Als een middel slechts gedeeltelijk effectief is, kan combinatie met een ander middel worden overwogen, zoals de combinatie van lithium met valproïnezuur en lithium met lamotrigine (zie beslisboom 8.2, Farmacotherapie in de onderhoudsbehandeling). [1C]

4.4 Overige aanbevelingen

- De somatische controles (hoofdstuk 10) voor de verschillende middelen moeten worden aangehouden, en de patiënt moet hierover adequaat worden ingelicht. [1C]
- De balans tussen effectiviteit en (korte- en langetermijn-) bijwerkingen van de medicatie moet een regelmatig aandachtspunt zijn in de onderhoudsbehandeling. [1C]
- Bij voldoende effectiviteit en goede verdraagbaarheid wordt in geval van monotherapie aangeraden om, bij de juiste indicatie, langdurig en eventueel zelfs blijvend met de behandeling door te gaan. [1C]
- In geval van combinatiebehandeling kan geen uitspraak worden gedaan hoelang het noodzakelijk is om met beide middelen door te gaan dan wel of het verantwoord is een van beide na enige tijd af te bouwen. [1C]
- Bij patiënten bij wie meerdere stemmingsstabilisatoren (inclusief anti-psychoptica) ineffectief zijn gebleken, moet clozapine worden overwogen (Nielsen e.a., 2012; Suppes e.a., 1999). [1B]
- Bij patiënten met overwegend manische episoden kan in geval van gebleken en persisterende therapieontrouw behandeling met een depot-antipsychoticum worden overwogen. [1B]
- Indien om welke reden dan ook wordt besloten om de onderhoudsmedicatie te staken, wordt geadviseerd om de dosis geleidelijk te verlagen. [1C]
- Indien de onderhoudsmedicatie wordt gestaakt, wordt aangeraden om de overige (niet-medicamenteuze) behandelingen nog gedurende minstens twee jaar nadien voort te zetten. [1C]
- Onderhoudsbehandeling met elektroconvulsieve therapie (ECT) kan overwogen worden bij patiënten na een ECT-behandeling voor depressie, manie of gemengde episode, en bij patiënten die eerder zijn teruggevallen onder farmacotherapie (Loo e.a., 2011) (zie hoofdstuk 9). [1B]
- Patiënten met een beloop waarbij de episoden elkaar zo snel opvolgen dat er niet of nauwelijks nog sprake is van een tussenliggend herstel (rapid cycling), kunnen ook verbeteren met een onderhoudsbehandeling met ECT (Minnai e.a., 2011) (zie hoofdstuk 9). [1C]

Hoofdstuk 9

Overige biologische behandelingen

1 Elektroconvulsieve therapie

1.1 Inleiding

Elektroconvulsieve therapie (*electroconvulsive therapy*, ECT) is het opwekken van een convulsie door middel van het toedienen van een korte pulsstroom onder algehele anesthesie. Het wordt toegepast om ernstige psychiatrische ziektebeelden te behandelen. Het is in moderne vorm een veilige en effectieve behandeling, die echter nog steeds te lijden heeft onder een negatieve beeldvorming bij zowel behandelaren als patiënten. De laatste decennia is er veel onderzoek gedaan naar de indicaties, de werkzaamheid, de veiligheid en neveneffecten van ECT, waardoor de behandeling sterk aan kwaliteit heeft gewonnen. In 2010 is een nieuwe multidisciplinaire richtlijn ECT gepubliceerd, die goede handvatten biedt om de indicatiestelling en uitvoering van ECT te organiseren (Van den Broek e.a., 2010).

De afgelopen decennia zijn er nieuwe publicaties verschenen over de behandeling van manie met ECT; verder is er onderzoek gedaan waarin is vergeleken of ECT bij depressies in het kader van een bipolaire stoornis even effectief is als bij unipolaire depressies. Ook zijn er publicaties verschenen over het effect van ECT bij gemengde episoden en rapid cycling. Al deze onderzoeken zijn kritisch bekeken om de positie van ECT bij de behandeling van de bipolaire stoornis nader te bepalen.

In de vorige *Richtlijn bipolaire stoornissen* van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (Nolen e.a., 2008) wordt ECT als laatste stap gezien bij de behandeling van de manie en de bipolaire depressie, maar kan ECT ook eerder worden overwogen als de manie of depressie therapieresistent is, gepaard gaat met psychotische kenmerken, of van lange duur is met lichamelijke uitputting. ECT wordt in dit verband een bewezen effectieve behandeling genoemd.

In 2000 werd een eerste officiële richtlijn ECT ontwikkeld (NVvP, 2000). Nadien is het aantal centra waarin ECT wordt toegepast, geleidelijk toegenomen. Zo werden in 2008 in 35 Nederlandse instellingen 13.500 ECT-sessies uitgevoerd. Dit is 8,5 sessies per 10.000 inwoners per jaar. Vergeleken met Schotland (14 sessies per 10.000 inwoners per jaar) en de Verenigde Staten (27 sessies) is dit nog steeds relatief laag (Van Waarde

e.a., 2009). Hoewel de beschikbaarheid de afgelopen jaren is toegenomen en patiënten, familie en behandelaars minder reserves hebben tegenover de toepassing, lijkt er nog steeds sprake van onderbehandeling van ernstig psychiatrische stoornissen in Nederland. Het aantal uitgevoerde ECT-sessies loopt achter bij andere landen.

Dit hoofdstuk behandelt de volgende uitgangsvragen.

- Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van elektroconvulsieve therapie (ECT) bij volwassenen met een (behandelresistente) bipolaire stoornis?
- Zijn er afwijkende effecten en bijwerkingen van ECT bij volwassenen met een (behandelresistente) bipolaire stoornis bij de volgende groepen of omstandigheden?
 - Patiënten in depressieve, manische of gemengde episode.
 - Volwassenen (18 tot 60 jaar) versus ouderen (60+).
- Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van lichttherapie bij volwassenen met een bipolaire stoornis?

1.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Hier volgt een samenvatting van de wetenschappelijke onderbouwing voor elektroconvulsieve therapie (ECT). Deze bestaat uit twee onderdelen. Ten eerste een strikt uitgevoerde review zoals in deze paragraaf beschreven. Vanwege het kleine aantal onderzoeken dat daaruit naar voren kwam, is er een aanvullende review gedaan, die wordt samengevat in paragraaf 1.4, Overige overwegingen. Voor de volledige wetenschappelijke onderbouwing van de literatuurreview wordt verwezen naar de appendix bij hoofdstuk 9. Ook de bevindingen van de aanvullende review staan hierin beschreven.

Geïnccludeerde onderzoeken van systematische review

In de systematische review zijn in totaal 695 citaties gevonden. Hieruit zijn 30 artikelen geselecteerd (8 reviewartikelen en 22 oorspronkelijke onderzoeken). Onderzoeken die ECT-technieken vergelijken, zijn geëxcludeerd. Vijf reviewartikelen zijn geëxcludeerd (Greenhalgh, 2005; Keck, 2000; Mukherjee, 1989; 1994; Vaidya e.a., 2003) omdat de zoekmethode, de selectieprocedure en de metingen onvoldoende beschreven waren. Van de 22 oorspronkelijke onderzoeken werden 12 geëxcludeerd omdat zij niet voldeden aan de 'criteria for considering studies for the review'. De overige 10 oorspronkelijke onderzoeken waren onderdeel van de 3 overgebleven reviewartikelen die aan de methodologische eisen voldeden: Loo e.a., 2011; Versiani e.a., 2011; en Valenti e.a., 2008. Deze vormen de basis voor de wetenschappelijke onderbouwing.

Samenvatting van systematische review

De kenmerken en methodologische kwaliteit van de drie systematische reviews staan beschreven in tabel 1 van de appendix bij hoofdstuk 9. Deze drie reviews beschrijven onderzoeken met verschillende designs. Per type stemmingsepisode (manie, depressie, gemengde episode) zijn alleen die data gebruikt van de onderzoeken met het kleinste risico op bias.

Vanuit wetenschappelijk onderzoek zijn er aanwijzingen dat het gebruik van ECT een positief effect (respons en symptomen) kan hebben bij patiënten in een acute fase van hun bipolaire stoornis. Er is geen onderzoek gedaan naar langeretermijneffecten van ECT. Verder zijn er geen overtuigende aanwijzingen dat een bipolaire depressie kan omslaan in manie door ECT. Over cognitie zijn de uitkomsten niet altijd eenduidig, al lijkt er op de korte termijn een verslechtering van het geheugen op te treden bij ECT.

Deze resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Dit heeft een aantal oorzaken. Ten eerste is de enige RCT over depressie lang geleden verricht, waardoor de patiëntenpopulatie met andere criteria is gediagnosticeerd (indirectheid van bewijs). Ook zijn er vaak methodologische beperkingen: (bijvoorbeeld blinding van patiënten is niet mogelijk in onderzoeken zonder placebo-ECT: sham-ECT) die mogelijk een vertekening van de resultaten geven (*risk of bias*). Verder heeft maar één onderzoek (Sikdar e.a., 1994) de positieve effecten van ECT vergeleken met een placebogroep. En als laatste punt is dat het aantal onderzochte patiënten niet groot is, wat leidt tot een onnauwkeurige schatting van het effect. Opvallend is wel dat al het onderzoek een consistent effect laat zien wat betreft positieve resultaten van ECT: bij zowel manie als bij depressie en bij gemengde episoden treedt er meer herstel op, en is er (in de meeste gevallen) een positiever effect op symptomen door ECT in vergelijking met de controlegroep. Toch is vanwege de eerdergenoemde methodologische factoren het bewijs van zeer lage kwaliteit (volgens GRADE).

Conclusies van systematische review

Op basis van de beperkte wetenschappelijke evidence kan met een zeer lage graad van bewijs geconcludeerd worden dat ECT leidt tot remissie bij patiënten in een acute fase van de bipolaire stoornis (manie, depressie en gemengde episode).

Op basis van de beperkte wetenschappelijke evidence kan met een zeer lage graad van bewijs geconcludeerd worden dat ECT waarschijnlijk niet leidt tot een omslag naar (hypo-) manie bij patiënten met een bipolaire depressie. Verder lijkt ECT niet de intelligentie van patiënten te verslechteren, hoewel er wel sprake kan zijn van een verminderd cognitief functioneren op in ieder geval de korte termijn.

Op basis van de beperkte wetenschappelijke evidence kan met een zeer lage graad van bewijs geconcludeerd worden dat bij ECT sprake kan zijn van een verminderde geheugenfunctie op de korte termijn.

1.3 Overige onderzoeken van narratieve review

Indien de systematische review van paragraaf 1.2 wordt uitgebreid met onderzoeken die aan methodologisch minder strikte eisen voldoen, wordt aanvullende evidence verkregen over de effectiviteit van ECT bij bipolaire stoornissen. De werkgroep heeft de volgende onderzoeken (zie paragraaf 1.4) meegewogen vanwege het beperkte aantal onderzoeken dat aan de strikte methodologische criteria voldeed. Alle gepubliceerde onderzoeken die de effectiviteit van ECT onderzochten, laten zien dat ECT effectief was, waarbij de symptomen (manisch, gemengd of depressief) verminderden, of de patiënt volledig herstelde. Nadat halverwege de twintigste eeuw werd aangetoond dat ECT effectiever was dan sham-ECT, zijn er nog maar enkele RCT's uitgevoerd met ECT. Hierdoor wordt op basis van de huidige literatuur geconcludeerd dat de wetenschappelijke evidence voor de effectiviteit van ECT van zeer lage graad is. Een overzicht van de onderzoeken naar de effectiviteit van ECT in elke fase van de bipolaire stoornis staat beschreven in de appendix bij hoofdstuk 9.

1.4 Overige overwegingen effectiviteit

Deze paragraaf behandelt de effectiviteit van ECT in de verschillende fasen van de bipolaire stoornis.

Manie

Van de 28 onderzoeken die ECT bij de behandeling van manie (Versiani e.a., 2011) onderzochten, zijn er maar 3 gecontroleerde of vergelijkende prospectieve onderzoeken. In deze onderzoeken is er een betere klinische respons bij ECT dan bij sham-ECT (Sikdar e.a., 1994), lithium (Small e.a., 1988) of de combinatie lithium-haloperidol (Mukherjee, 1989), maar de methodiek van deze onderzoeken is zwak. Alle 28 onderzoeken tonen aan dat ECT effectief kan zijn bij de behandeling van manie.

Gemengde episode

Er zijn maar vier onderzoeken die ECT bij patiënten met een gemengde episode hebben onderzocht. Alle patiënten waren therapieresistent. Alle vier de onderzoeken tonen aan dat ECT effectief is in het verminderen van symptomen van een gemengde episode.

Bipolaire depressie

Er is maar 1 dubbelblinde RCT waarin de behandeling van een bipolaire depressie met ECT is onderzocht (Greenblatt e.a., 1964). Er waren 5 armen: ECT (n = 63), imipramine (n = 73), fenelzine (n = 38), monoamineoxidaseremmer (n = 68) en placebo (n = 39). De ECT-respons (76%) was significant beter dan placebo (46%) of medicatie (28-50%).

Recente reviews vonden 9 (Versiani e.a., 2011) en 7 (Loo e.a., 2011) klinische onderzoeken naar ECT bij bipolaire depressie en 10 (Versiani e.a., 2011) en 11 (Loo e.a., 2011) klinische onderzoeken die ECT-behandeling van unipolaire depressie vergeleken met bipolaire depressie. Dit zijn vergelijkende retrospectieve of niet-vergelijkende prospectieve en retrospectieve onderzoeken. Er lijkt weinig wetenschappelijke aandacht voor de behandeling van de bipolaire depressie in contrast met de onderzochte effectiviteit van ECT bij de unipolaire depressie. De meeste onderzoeken vergelijken ECT met een behandeling met tricyclische antidepressiva of monoamineoxidaseremmers, waarbij patiënten vaker verbeteren of herstellen na ECT, alhoewel dit verschil niet altijd significant is (Loo e.a., 2011; Versiani e.a., 2011).

Veel onderzoeken zijn gedaan in therapieresistente patiënten met een bipolaire depressie. Als er voor deze patiënten gezocht wordt naar een behandeloptie van hoogst mogelijk wetenschappelijk bewijs is ECT een goede behandeloptie (Sienaert e.a., 2013).

Onderhoudsbehandeling

Onderhoudsbehandeling met ECT kan terugval in depressie voorkomen, dit is vooral onderzocht bij unipolaire depressies, maar sommige naturalistische onderzoeken hebben ook patiënten met een bipolaire depressie geïncludeerd (Vaidya e.a., 2003). Onderhoudsbehandeling met ECT kan overwogen worden bij mensen met een bipolaire stoornis na een ECT-behandeling voor depressie, manie of gemengde episode en vooral bij patiënten die eerder frequent zijn teruggevallen onder farmacotherapie (Loo e.a., 2011).

Patiënten met een beloop waarbij de episodен elkaar zo snel opvolgen dat er niet of nauwelijks nog sprake is van een tussenliggend herstel (rapid cycling), kunnen ook verbeteren met een onderhoudsbehandeling met ECT (Minnai e.a., 2011).

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

In het algemeen is ECT een veilige behandeling met een lage morbiditeit en mortaliteit, zeker wanneer het risico wordt afgewogen tegen dat van niet behandelen van de ernstige psychiatrische aandoening, of van de risico's van farmacotherapie. Verder wordt verwezen naar de *Richtlijn elektroconvulsivetherapie* (Van den Broek e.a., 2010).

1.5 Overige overwegingen patiëntenperspectief

Voor de *Richtlijn elektroconvulsietherapie* (Van den Broek e.a., 2010) is tijdens de ontwikkeling van de richtlijn een panelbijeenkomst georganiseerd bestaande uit patiënten en naasten met ervaring met de ECT-behandeling. Tijdens deze bijeenkomst zijn belangrijke aspecten van de zorg bij ECT geïnventariseerd. De aangereikte overwegingen zijn verwerkt in de richtlijn en zijn meegewogen in de samenstelling van de aanbevelingen. Verder wordt verwezen naar de *Richtlijn elektroconvulsietherapie* (Van den Broek e.a., 2010). Hier volgen de aandachtspunten uit de *Richtlijn elektroconvulsietherapie* die het belangrijkste waren volgens de patiënten uit de richtlijncommissie.

- Disciplines die niet direct betrokken zijn bij de uitvoering van de ECT-behandeling, weten er vaak erg weinig van. Dit wordt door de patiënten als erg vervelend ervaren, bijvoorbeeld bij somatische comorbiditeit.
- Wachtlijsten ervaren de patiënten als een probleem.
- Patiënten ervaren de zorg bij een behandeling als zeer prettig. Iedereen rapporteerde goed begeleid te worden tijdens een behandeling. Patiënten hebben soms angst voor de behandeling en vinden het prettig om gerustgesteld te worden, hoewel dit de angst niet altijd wegneemt.
- Praktische zaken als toiletbezoek vooraf, en iets te drinken en eten achteraf zijn belangrijk voor een patiënt. Dit moet in het protocol staan en dient nageleefd te worden.

Deze aandachtspunten worden door de patiënten uit de richtlijncommissie aangevuld met de volgende aanbevelingen.

- Geheugenverlies, cognitieve en concentratieproblemen kunnen soms heftig zijn, en ook blijvend. Het is belangrijk patiënten en hun familie hierop voor te bereiden.
- Angst en onzekerheid bij de patiënt kunnen verminderen als het behandelteam zelf vakkennis, rust en vooral vertrouwen uitstraalt wat betreft ECT als behandeling.
- Inzet van een ervaringsdeskundige bij voorlichting over ECT kan een nuttige bijdrage zijn.
- Er moet voldoende voorlichtingsmateriaal zijn.

Professioneel perspectief

ECT wordt uitgevoerd conform de *Richtlijn elektroconvulsietherapie* (Van den Broek e.a., 2010). ECT is in Nederland in ontwikkeling. Instellingen willen deze vorm van behandeling graag aanbieden aan hun patiënten. De leden van de Werkgroep ECT Nederland (WEN) wisselen onderling informatie en kennis uit: er zijn jaarlijks landelijke theoretische ECT-cursussen en nieuwe uitvoerders van ECT kunnen bij andere uitvoerders praktische vaardigheden opdoen. Het is gewenst dat de kwaliteit van de behandeling op een hoog niveau blijft en dat de verbeterde technieken zo veel mogelijk

worden gebruikt. Het handhaven van een hoge kwaliteit is een belangrijke wens van de leden van de WEN. Een visitatiesysteem is ontwikkeld. Verder wordt verwezen naar de *Richtlijn elektroconvulsietherapie* (Van den Broek e.a., 2010).

Middelenbeslag

Verschillende onderzoeken tonen aan dat ECT de opnameduur kan verkorten, waarmee het minder beslag doet op middelen. Verder wordt verwezen naar de *Richtlijn elektroconvulsietherapie* (Van den Broek e.a., 2010).

Organisatie van zorg

Gemodificeerde ECT, met spierverslapping en narcose, kan alleen in nauwe samenwerking met een anesthesioloog uitgevoerd worden in een specifiek daarvoor ingerichte ruimte met adequate technische voorzieningen. Verder wordt verwezen naar de *Richtlijn elektroconvulsietherapie* (Van den Broek e.a., 2010).

Maatschappelijk perspectief

ECT heeft ten onrechte nog steeds te lijden onder de slechte, maar achterhaalde beeldvorming bij zowel behandelaren als patiënten.

1.6 Aanbevelingen

- ECT kan worden aanbevolen voor de manische, de depressieve en de gemengde episode van de bipolaire stoornis vanwege de snelle effectiviteit en de beperkte bijwerkingen, vooral als er sprake is van medicatieresistentie. [1B]
- ECT kan een goede behandeloptie zijn als snelle symptoomreductie bereikt moet worden, zoals bij ernstige suïcidaliteit, of bij voedsel- en vochtweigering. [1C]
- De werkgroep adviseert om ECT bij een therapieresistente depressie eerder in het traject te overwegen. [1C]
- De werkgroep beveelt aan om de beschikbaarheid van ECT te vergroten, omdat het waarschijnlijk is dat het nu onvoldoende onderdeel kan zijn van het behandel aanbod. [1C]
- Onderhoudsbehandeling met ECT kan overwogen worden bij patiënten met een bipolaire stoornis, na een effectieve ECT-behandeling voor een depressie, een manie of een gemengde episode en vooral bij patiënten die eerder frequent zijn teruggevallen onder farmacotherapie. [1C]

2 Lichttherapie bij de bipolaire stoornis

2.1 Inleiding

Periodiciteit is een kenmerk van stemmingsstoornissen (Lieverse e.a., 2012). De stemmingsepisoden kunnen bij sommige patiënten in bepaalde seizoenen optreden, zoals bij een winterdepressie. Ook op symptoomniveau kan periodiciteit zichtbaar zijn, zoals de dagschommeling van de depressieve stemming, ontwaken in de vroege ochtend, en andere slaap(fase)stoornissen. Onderzoek naar de slaap-waakcyclus en temperatuurcycli wijzen erop dat deze bij stemmingsstoornissen verschoven kunnen zijn: bij depressie vertraagd en naar achteren, en bij manie versneld en naar voren. Al sinds de jaren tachtig van de twintigste eeuw wordt onderzoek verricht naar lichttherapie als behandeling van depressie. Tot op heden leverde onderzoek geen duidelijk bewijs voor de betrokkenheid van chronobiologische verstoringen bij het ontstaan van zowel seizoensgebonden als niet-seizoensgebonden stemmingsstoornissen.

2.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Lichttherapie is vooral werkzaam gebleken bij de behandeling van de unipolaire depressie met seizoensgebonden kenmerken (winterdepressie), maar daarnaast ook bij depressies zonder seizoensgebonden kenmerken (Golden e.a., 2005). De *Multidisciplinaire richtlijn depressie* (Spijker e.a., 2013) concludeert dat het aannemelijk is dat lichttherapie werkzaam is bij patiënten met een depressieve stoornis met een seizoensgebonden patroon (in het bijzonder winterdepressie) en beveelt daarom lichttherapie aan voor patiënten met een winterdepressie. Naturalistisch onderzoek wijst op een antidepressieve werking van licht bij een bipolaire depressie (Benedetti e.a., 2001a). Niet-gerandomiseerd en gerandomiseerd onderzoek naar de werking van lichttherapie bij patiënten met een depressieve episode in het kader van een bipolaire stoornis zijn alleen in combinatie met waaktherapie (slaaponthouding) verricht, waarbij de interventie werkzaam bleek (Benedetti e.a., 2001b; 2005; Colombo e.a., 2000; Wu e.a., 2009). Bij lichttherapie is als complicatie een omslag naar een hypomanie, een manie of een gemengde episode beschreven (Colombo e.a., 1999; Dauphinais e.a., 2012; Sit e.a., 2007; Terman & Terman, 1999). Op basis van klinische ervaring wordt het risico echter niet groter ingeschat dan bij een behandeling met antidepressiva.

Conclusie en samenvatting

Bij de behandeling van een depressieve stoornis met seizoensgebonden patroon (winterdepressie) is lichttherapie werkzaam, maar er kan als complicatie een omslag van de stemming van depressie naar (hypo-) manie optreden.

2.3 Overige overwegingen van de werkgroep

De seizoensgebonden depressie (winterdepressie) komt ook voor in het kader van de bipolaire stoornis. Lichttherapie wordt in de praktijk veelvuldig toegepast, maar is voornamelijk onvoldoende onderzocht bij de bipolaire stoornis.

Naar mening van de richtlijncommissie moet lichttherapie bij een winterdepressie in het kader van een bipolaire stoornis als behandeloptie worden overwogen.

Men moet erop bedacht zijn dat bij lichttherapie van een bipolaire depressie, net als bij behandeling met antidepressiva, een omslag van de stemming kan optreden naar een hypomanie, een manie of een gemengde episode. Zeker bij patiënten met een bipolaire-I-stoornis is daarom gelijktijdig gebruik van een antimanicum middel aan te raden.

2.4 Aanbevelingen

- Bij patiënten met een bipolaire stoornis en een depressieve episode met seizoensgebonden patroon (bipolaire winterdepressie) kan lichttherapie overwogen worden. [1B]
- Bij de behandeling van een depressieve episode met een seizoensgebonden patroon zijn de afwegingen over werkzaamheid, indicatie en risico van een omslag naar (hypo-) manie vergelijkbaar met die bij behandeling met antidepressiva. [2C]
- De indicatie voor lichttherapie wordt gesteld door de behandelend psychiater. [1C]
- Zeker bij patiënten met een bipolaire-I-stoornis is gelijktijdige behandeling met een stemmingsstabilisator, c.q. een antimanicum middel, noodzakelijk. [1C]

Hoofdstuk 10

Somatische aspecten

1 Inleiding

De bipolaire stoornis kan gepaard gaan met somatische aandoeningen en/of somatische gevolgen van de behandeling, of een combinatie van beide. Vooral het metabool syndroom, aandoeningen aan de luchtwegen, cardiovasculaire ziekten en endocriene aandoeningen komen veel voor (Kupfer, 2005). Het algemene somatische onderzoek wordt bij voorkeur verricht voorafgaand aan de medicamenteuze behandeling, of anders zo spoedig mogelijk na het begin van de behandeling (Ng e.a., 2009).

De European Psychiatric Association stelt in haar Position Statement (De Hert e.a., 2009) dat een groot aantal mensen met ernstige psychiatrische aandoeningen een beperktere toegang heeft tot algemene gezondheidszorg, screening en preventie dan de niet-psychiatrische populatie. Psychiaters en eerstelijnsgezondheidswerkers bewaken en stimuleren dat mensen met psychiatrische stoornissen niet benadeeld worden wat betreft screening en preventie (De Hert e.a., 2009).

De preventie, de diagnostiek en de behandeling van somatische aandoeningen behoren primair tot het terrein van de huisarts. Echter, als het gaat om aan farmacotherapie gerelateerde klachten, kan de psychiater het beste de zorg coördineren. De behandeling van met het gebruik van psychofarmaca samenhangende lichamelijke klachten en verschijnselen wordt in principe uitgevoerd door de huisarts of een andere medisch specialist. Dit hoofdstuk behandelt de volgende uitgangsvragen.

- Hoe dient algemeen somatisch onderzoek bij patiënten met een bipolaire stoornis vormgegeven te worden?
- Op welke wijze kan men lithium veilig voorschrijven en met welke bijwerkingen dient men rekening te houden?
- Op welke wijze kan men carbamazepine veilig voorschrijven en met welke bijwerkingen dient men rekening te houden?
- Op welke wijze kan men valproïnezuur veilig voorschrijven en met welke bijwerkingen dient men rekening te houden?
- Op welke wijze kan men lamotrigine veilig voorschrijven en met welke bijwerkingen dient men rekening te houden?
- Op welke wijze kan men antipsychotica veilig voorschrijven en met welke bijwerkingen dient men rekening te houden?
- Op welke wijze kan men antidepressiva veilig voorschrijven en met welke bijwerkingen dient men rekening te houden?

Methode wetenschappelijke onderbouwing

Dit hoofdstuk is een herziening van een hoofdstuk uit de *Richtlijn bipolaire stoornissen* (Nolen e.a., 2008). Daarom is voor de wetenschappelijke onderbouwing de methode gebruikt uit de richtlijn van 2008, die afwijkt van de methode uit de andere hoofdstukken van deze nieuwe richtlijn. In dit hoofdstuk is relevante literatuur beschrijvend samengevat (er is geen meta-analyse gemaakt) en zijn de zoekstrategie, de selectiecriteria en de beoordelingscriteria naar aanleiding waarvan onderzoeken zijn geïncludeerd en meegewogen in de conclusies en aanbevelingen, niet expliciet beschreven. Wel is zo veel mogelijk aangegeven op welk onderzoek of welke onderzoeken de conclusies en de aanbevelingen gebaseerd zijn.

De adviezen over somatisch onderzoek van patiënten met een bipolaire stoornis zoals in 2009 geformuleerd door International Society for Bipolar Disorders (ISBD) (Ng e.a., 2009) vormen mede de leidraad voor de aanbevelingen in de huidige richtlijn. Aanbevelingen over laborato-

Tabel 10.1 Routinematig somatisch en laboratoriumonderzoek bij psycho-

<i>Geneesmiddel</i>	<i>Onderzoek</i>
Algemeen, start (bij alle patiënten vóór of meteen na het starten van nieuwe medicatie)	Lengte; lichaamsgewicht; buikomvang; bloeddruk; pols Bloed (nuchter)
	Op indicatie (bijvoorbeeld bij afwijkende Ca) parathyreoïdhormoon (PTH) bepalen
	Bij vermoeden van nierfunctiestoornissen: 24 uursurine, plasma-Na en -osmolariteit, ochtendurineosmolariteit
	Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd informeren naar de mogelijkheid van een zwangerschap en op indicatie zwangerschapstest
	Bij cardiale anamnese of > 60 jaar: ecg
Algemeen, jaarlijks (bij alle patiënten jaarlijks op indicatie)	De somatische parameters onder 'Algemeen, start' op indicatie jaarlijks (of indien het klinische beeld daartoe aanleiding geeft vaker) herhalen

riumcontroles in de *Richtlijn bipolaire stoornissen* uit (Nolen e.a., 2008) die niet op evidence berusten, zijn thans weggelaten om overdiagnostiek te voorkomen. De adviezen zijn verder aangevuld met de van toepassing zijnde aanbevelingen uit de richtlijnen voor schizofrenie en depressie.

Tevens is gebruikgemaakt van de *Richtlijn renale bijwerkingen chronisch lithiumgebruik* van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (De Beus & Rookmaker, 2013).

De richtlijn van de International Society for Bipolar Disorders (ISBD) adviseert een klein aantal routinebepalingen, die op indicatie laagdrempelig worden uitgebreid. Voor gedetailleerde informatie over de verschillende psychofarmaca wordt verwezen naar het *Farmacotherapeutisch Kompas*

(www.farmacotherapeutisch.kompas.nl). Voor aanvullende informatie over bijwerkingen wordt verwezen naar de website van Lareb (www.lareb.nl).

Het routinematige somatische en laboratoriumonderzoek staat samengevat in tabel 10.1.

farmacagebruik voor bipolaire stoornissen

- Bloedbeeld (Hb, Ht, leukocyten, diff. trombocyten)
 - Elektrolyten (Na, K, Ca, albumine)
 - Nierfunctie (creatinine, ureum, GFR volgens CG- of MDRD- formule)
 - Leverfunctie (AF, ALAT, ASAT, gGT)
 - Schildklierfunctie (TSH; indien afwijkend ook FT4; vervolgens ook TPO-antilichamen bepalen)
 - Glucose
 - Lipidenspectrum (triglyceriden, cholesterol, LDL, HDL)
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-

Tabel 10.1 Routinematig somatisch en laboratoriumonderzoek bij psycho-

<i>Geneesmiddel</i>	<i>Onderzoek</i>
Lithium	<p>Vooraf (of meteen na starten)</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • 5-7 dagen na elke dosisverandering (lithiumdosis is goed ingesteld bij tweemaal een spiegel op beoogd niveau) • Na starten/stoppen/dosisverandering van interacterende medicatie • Bij relevante comorbide somatische aandoeningen (zoals infectie, nierfunctiestoornissen) • Na bereiken beoogde + stabiele spiegel: minimaal elk halfjaar lithiumspiegel • Bij vermoeden op te hoge spiegel of lithiumintoxicatie <hr/> <p>3-6 maanden na het begin van de behandeling</p> <hr/> <p>Minimaal elk halfjaar</p> <hr/> <p>Minimaal jaarlijks bovendien</p> <hr/> <p>Jaarlijks bij nierfunctieparameters buiten referentiegebied en vermoeden van nierfunctiestoornissen</p>
Carbamazepine	<p>Vooraf (of meteen na starten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-7 dagen na eerste dosis • 5-7 dagen na elke dosisverandering • 4-6 weken na begin behandeling (wegens effect van enzyminductie) • Na bereiken beoogde en stabiele spiegel vervolgens op indicatie (zie par. 4) • Na starten/stoppen/dosisverandering van interacterende medicatie <hr/> <p>4-6 weken na het begin van de behandeling</p> <hr/>

farmacagebruik voor bipolaire stoornissen (vervolg)

- Zie Algemeen, start
- Urine (kwalitatief): creatinine, albumine, glucose; sediment; soortelijk gewicht

Lithiumspiegel 12 (+/- 1) uur na inname

- Lithiumspiegel
- Lichaamsgewicht
- Elektrolyten (Na, K, Ca, en albumine)
- Nierfunctie (creatinine, GFR, ureum)
- Schildklierfunctie (TSH; indien afwijkend ook FT₄)
- Leukocyten en diff

- Lithiumspiegel
- Nierfunctie (creatinine, GFR, ureum)

- Lichaamsgewicht en bloeddruk
- Elektrolyten (Na, K, Ca, albumine)
- Leukocyten en diff
- Schildklierfunctie (TSH; indien afwijkend ook FT₄)
- Op indicatie (bijvoorbeeld bij afwijkende Ca) parathyreoïdhormoon (PTH)
- Buikomvang, bloeddruk, nuchtere glucose en lipidenspectrum

24 uursurine, plasma-Na en osmolariteit, ochtendurine osmolariteit

Zie Algemeen, start

Bloedspiegel carbamazepine, 12 (+/- 1) uur na inname

- Carbamazepinespiegel wegens effect enzyminductie
- Bloedbeeld (Hb, Ht, leukocyten, diff, trombocyten)
- Elektrolyten (Na, K, Ca en albumine)
- Nierfunctie (creatinine, GFR, ureum)
- Leverfuncties (AF, ALAT, ASAT, gGT)

Tabel 10.1 Routinematig somatisch en laboratoriumonderzoek bij psycho-

<i>Geneesmiddel</i>	<i>Onderzoek</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • 3 maanden na het begin van de behandeling • En vervolgens jaarlijks
Valproïnezuur	Vooraf (of meteen na starten) <ul style="list-style-type: none"> • 5-7 dagen na eerste dosis • 5-7 dagen na elke dosisverandering • Na bereiken beoogde en stabiele spiegel vervolgens op indicatie (zie par. 5) • Na starten/stoppen/dosisverandering van interacterende medicatie • 3 maanden na het begin van de behandeling • En vervolgens jaarlijks
Lamotrigine	Vooraf (of meteen na starten) Op indicatie (zie paragraaf 6)
Antipsychotica	Vooraf (of meteen na starten) <ul style="list-style-type: none"> • Na 1, 2, 3 en 6 maanden • En vervolgens jaarlijks • Na 6 weken en na 3 maanden • En vervolgens jaarlijks
Antidepressiva	Vooraf (of meteen na starten)

Deze tabel geeft het minimale routineonderzoek weer; op indicatie moeten specifieke parameters vaker worden onderzocht en/of het onderzoek worden uitgebreid (zie paragraaf 3 t/m 8).

AF = alkalische fosfatase. ALAT = alanineaminotransferase [leverschadetest]. ASAT = aspartaataminotransferase [leverschadetest]. Ca = calcium[waarde]. CG = Cockcroft-Gault [formule]. diff = differentiële wittebloedceltelling [afweersysteem]. FT₄ = vrij thyroxine. GFR = glomerulusfiltratiesnelheid (*glomerular filtration rate*). gGT = gamma-glutamyltransferase [lever en galwegen]. Hb = hemoglobine. Ht = hematocriet. MDRD = Modification of Diet in Renal Disease [formule]. TPO = thyroïdperoxidase. TSH = thyroïdstimulerend hormoon.

farmacagebruik voor bipolaire stoornissen (vervolg)

- Lichaamsgewicht
- Bloedbeeld (Hb, Ht, leuko's, diff, trombocyten)
- Elektrolyten (Na, K, Ca, albumine)
- Nierfunctie (creatinine, GFR, ureum)
- Leverfuncties (AF, ALAT, ASAT, gGT)
- Buikomvang, bloeddruk, nuchtere glucose en lipidenspectrum
- Op indicatie: schildklierfunctie (TSH; indien afwijkend ook FT₄)

Zie Algemeen, start

Bloedspiegel valproïnezuur, 12 (+/- 1) uur na inname

- Lichaamsgewicht
- Bloedbeeld (Hb, Ht, Leuko's, diff, trombo's)
- Elektrolyten (Na, K, Ca en albumine)
- Leverfuncties (AF, ALAT, ASAT, gGT)
- Bij vrouwen in vruchtbare levensfase: menstruele cyclus
- Buikomvang, bloeddruk, nuchtere glucose en lipidenspectrum

Zie Algemeen, start

Bloedspiegel lamotrigine, 12 (+/- 1) uur na inname

Zie Algemeen, start

Observatie bewegingsstoornissen

- Lichaamsgewicht; buikomvang; bloeddruk; pols
- Bloed (nuchter): glucose; lipidenspectrum
- Medicatiespiegels kunnen bepaald worden om therapietrouw te monitoren
- Voor clozapine: volg *Richtlijn voor het gebruik van clozapine* (Clozapine Plus Werkgroep, 2013)
- Zie Algemeen, start
- Bepaling serumnatrium bij ouderen boven de 75 jaar die gelijktijdig diuretica gebruiken of voor wie andere risicofactoren gelden

2 Specifiek somatisch onderzoek

Het algemene somatische onderzoek wordt bij voorkeur voorafgaand aan de behandeling verricht, ook om eventuele onderliggende somatische oorzaken van psychische stoornissen uit te sluiten. Dit is met name ook van belang bij een eerste manifestatie van een (bipolaire) stemmingsstoornis.

2.1 Somatische anamnese

De somatische anamnese bestaat uit de volgende onderdelen.

- Somatische voorgeschiedenis.
- Huidige lichamelijke klachten en afwijkingen, met name bij medicatiegebruik, met speciale aandacht voor:
 - schildklieraandoeningen (lithium, carbamazepine);
 - nierfunctiestoornissen (lithium);
 - cardiovasculaire stoornissen (lithium, carbamazepine);
 - hematologische aandoeningen (anticonvulsiva);
 - leveraandoeningen (anticonvulsiva);
 - (geneesmiddelen-) allergie;
 - stoornissen in de menstruele cyclus bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (valproïnezuur);
 - huidproblemen zoals acne en psoriasis (lithium);
 - epilepsie (lithium, antipsychotica en antidepressiva verlagen de drempel voor insulsten);
 - QTc-tijd-verlenging (antipsychotica, antidepressiva).
- Naast somatische klachten bij de patiënt moet er aandacht zijn voor:
 - zwangerschap en contraceptie (bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd);
 - roken, alcohol en drugs;
 - familieanamnese voor cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen, hypertensie, dyslipidemie en diabetes mellitus.

2.2 Lichamelijk onderzoek

Het lichamelijke onderzoek bestaat uit de volgende onderdelen.

- Lengte.
- Lichaamsgewicht.
- Buikomvang, gemeten na expiratie net boven de bovenrand van het bekken.
- Bloeddruk en pols.

2.3 Laboratoriumonderzoek: standaardbepalingen vooraf

Het algemene somatische onderzoek omvat de volgende laboratoriumbepalingen (zie tabel 10.1).

- Bloedbeeld: Hb, leukocyten, trombocyten.

- Elektrolyten: Na, K, Ca en albumine; parathyreoïdhormoon (PTH) bij afwijkende calciumwaarden (Ca).
- Leverfuncties: AF, ALAT, ASAT, gamma-glutamyltransferase (GGT).
- Nierfunctie: ureum, creatinine, GFR.
- Schildklierfunctie: TSH, en indien afwijkend vrij T₄ (FT₄) en TPO- (thyroïdperoxidase-) antistoffen.
- Nuchter glucose.
- Nuchter lipidenprofiel: triglyceriden, cholesterol, LDL, HDL.

2.4 Metabole screening

Men spreekt van een metabool syndroom als een patiënt voldoet aan drie van de volgende vijf criteria. Dit zijn de criteria van het Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III: ATP III) van de National Cholesterol Education Program (NCEP) (Expert Panel, 2001).

- Een buikomvang bij mannen > 102 cm en bij vrouwen > 88 cm.
- Nuchter bloedglucosegehalte van > 6,1 mmol/l.
- Triglyceride > 1,7 mmol/l.
- Nuchter HDL < 1,0 mmol/l bij mannen en < 1,3 mmol/l bij vrouwen.
- Bloeddruk > 130 / > 85 mmHg.

Voorafgaand aan de instelling op een antipsychoticum dient de behandelend psychiater de volgende parameters zorgvuldig te meten en deze tijdens de behandeling te vervolgen: gewicht, lengte en buikomvang, nuchtere glucose, cholesterol, HDL en LDL, triglyceriden en bloeddruk en pols. De werkwijze bestaat uit (zie ook: *Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie*: Van Alphen e.a., 2012):

- meting voorafgaand aan de instelling op psychofarmaca;
- herhaalde meting na zes weken en drie maanden;
- jaarlijkse herhaalde meting.

Aangezien ook behandeling met lithium de meeste anticonvulsiva en sommige antidepressiva (*Multidisciplinaire richtlijn depressie*: Spijker e.a., 2013) gewichtstoename kunnen geven met daarmee een verhoogd risico op het metabool syndroom, dient deze metabole screening bij alle patiënten plaats te vinden, ongeacht hun leeftijd of behandeling (Ng e.a., 2009).

Voor adviezen over de algemene lichamelijke gezondheid wordt verwezen naar de betreffende richtlijnen, zoals de *Richtlijn somatische screening bij mensen met een ernstige psychische aandoening* (Meeuwissen e.a., 2015).

2.5 Overig onderzoek

Er is een indicatie voor een ecg bij cardiale klachten in de anamnese en bij alle patiënten ouder dan 60 jaar.

Een zwangerschapstest kan overwogen worden bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

2.6 Adolescenten

Bij adolescenten is er mogelijk een grotere kans op bijwerkingen van anti-psychotica, zoals leverfunctiestoornissen, hyperprolactinemie, extrapyramidale verschijnselen en metabole stoornissen (De Hert e.a., 2011; De Hoogd e.a., 2012).

Door een andere farmacokinetiek zijn doseringen vaak anders dan bij volwassenen.

2.7 Ouderen

Door verandering van farmacokinetiek en farmacodynamiek zijn ouderen gevoeliger voor bijwerkingen en interacties (Ghose, 1991). Medicijnen die jarenlang goed verdragen werden, kunnen onverwacht voor problemen zorgen.

Polyfarmacie komt bij ouderen veel voor (Jansen, 2000); de psychiater moet dus extra alert zijn op zelfmedicatie en op medicatievoorschriften door andere artsen (zie ook de *Multidisciplinaire richtlijn polyfarmacie bij ouderen*: NHG, 2012).

2.8 Zwangerschap

Gedurende de zwangerschap vinden veranderingen in vocht- en elektrolytenhuishouding plaats. Hierdoor kunnen medicatiespiegels fluctueren. Spiegelbepalingen van vooral lithium (de klaring kan tijdens de zwangerschap toenemen met 50%) en lamotrigine (de klaring kan tijdens de zwangerschap toenemen met 40%) moeten tijdens de zwangerschap vaker uitgevoerd worden.

Lithium dient bij start van de weeën te worden gestaakt omdat de klaring snel na de partus terugkeert tot het oude niveau.

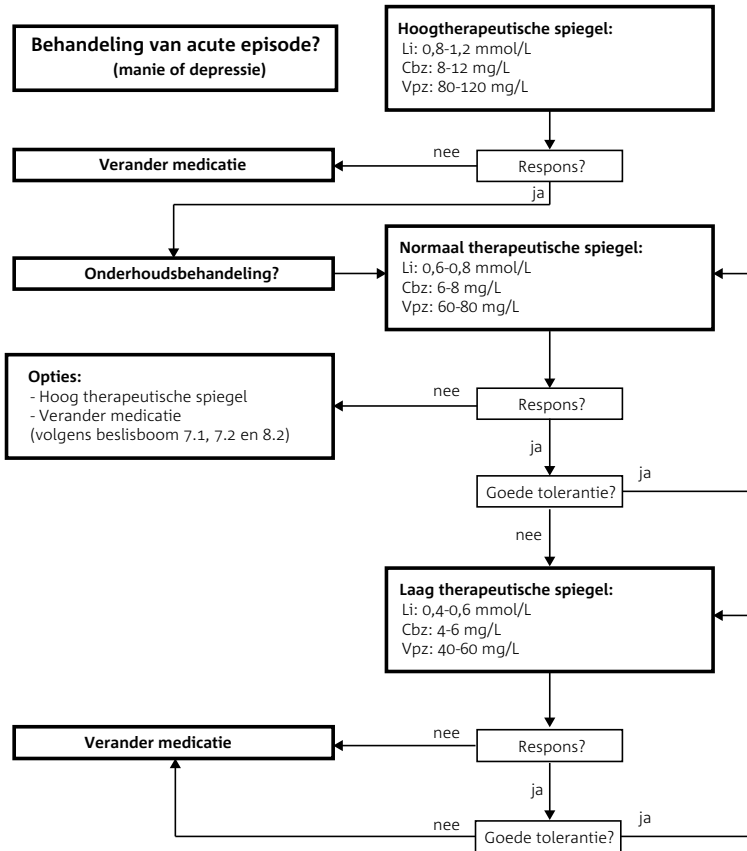
Valproïnezuur en carbamazepine zijn relatief gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, en indien een zwangerschap wordt nagestreefd.

2.9 Monitoren van patiënten tijdens de behandeling

Naast de specifieke aanbevelingen voor lithium, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine, antipsychotica en antidepressiva (zie de paragrafen 3 tot en met 8) wordt aanbevolen om bij vervolggconsulten regelmatig gericht te vragen naar te verwachten bijwerkingen, en naar hoe de patiënt hiermee omgaat. Zo kunnen vroegtijdig maatregelen genomen worden om bijwerkingen te verminderen en wordt ook de therapietrouw bevorderd.

Het wordt aanbevolen om de patiënt voor te lichten over potentieel gevaarlijke bijwerkingen en de eerste symptomen daarvan (zie de paragrafen 3 tot en met 8).

Beslisboom 10.1 Aanbevolen bloedspiegels van lithium, carbamazepine en valproïnezuur



Zie ook de paragrafen 3.4 (over lithiumspiegels), 4.4 (over interacties bij carbamazepine) en 5.4 (over interacties bij valproïnezuur).

Cbz = carbamazepine. Li = lithium. Vpz = valproïnezuur.

2.10 Bloedspiegels van medicatie

Bij behandeling met lithium moet de 12-uurs plasmaspiegel regelmatig bepaald worden (zie paragraaf 3.4, Lithiumspiegels); dit geldt ook voor carbamazepine (zie paragraaf 4.3 over periodieke controles bij carbamazepine) en valproïnezuur (zie paragraaf 5.3 over periodieke controles bij valproïnezuur).

Plasmaspiegel van antipsychotica kunnen bepaald worden om therapietrouw te verifiëren (zie ook de *Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie*: Van Alphen e.a., 2012).

De aanbevolen plasmaspiegels in de verschillende fasen van de behandeling staan vermeld in beslisboom 10.1.

3 Lithium

3.1 Algemeen

Uit de Cochranereview van 2001 over lithium als onderhoudsbehandeling bleek dat er onvoldoende data waren over specifieke bijwerkingen om een meta-analyse te doen. Een uitzondering hierop was hypothyreoïdie, wat voorkwam bij 5% van de patiënten die lithium gebruiken, en bij geen van de patiënten met placebo (Burgess e.a., 2001).

In een meta-analyse uit 2012 werd lithium geassocieerd met een verhoogd risico op endocriene bijwerkingen zoals hypothyreoïdie en hyperparathyreoïdie, en een verhoogd risico op een verminderd urineconcentrerend vermogen van de nieren (McKnight e.a., 2012).

3.2 Preparaten

De voorkeurspreparaten zijn Camcolit 400 mg en Priadel (beide lithiumcarbonaat; 10,8 mmol lithium per tablet van 400 mg; piekspiegel (T_{\max}) 2-3 uur na inname). De generieke lithiumcarbonaatpreparaten (tabletten van 100, 200, 300 of 400 mg) hebben niet de voorkeur, omdat zij vaker een vieze smaak hebben omdat de tabletten niet gecoat zijn (en daardoor meer aanleiding geven tot verminderde therapietrouw) en omdat de diverse doseringssterkten aanleiding kunnen geven tot vergissingen (en daardoor tot intoxicaties of ineffectiviteit).

Regelmatige bepaling van de lithiumspiegel is onontbeerlijk vanwege de grote interindividuele en intra-individuele verschillen in farmacokinetiek (de halfwaardetijd ($T_{1/2}$) is 12-48 uur bij normale nierfunctie) en het smalle therapeutische venster.

De standaarddosering is bij voorkeur eenmaal daags (vanwege betere therapietrouw) in de avond (vanwege meting na 12 uur in de ochtend). Een nadeel hiervan is dat de piekspiegel vanwege het circadiane ritme van de lithiumklaring valt op het moment van laagste klaring van de nier.

Lithiumcitraat (Litarex) is het enige lithiumpreparaat met vertraagde afgifte en kan voor patiënten met bijwerkingen op Priadel of Camcolit een goed alternatief zijn. Lithiumcitraat is in Nederland niet meer geregistreerd, maar kan met een artsenverklaring uit het buitenland worden geïmporteerd (houd rekening met een potentieel lange levertijd).

3.3 Periodieke controles

Bij aanvang van behandeling met lithium zijn de somatische controles zoals beschreven in paragraaf 2 aangevuld met op indicatie schildklierantistoffen (thyroïdperoxidase: TPO) en bijschildklierfunctie (parathyreoïdormoon: PTH).

Creatinine (inclusief een schatting van de GFR: de *glomerular filtration rate*, oftewel glomerulusfiltratiesnelheid) worden elke 3-6 maanden gecontroleerd, calcium, thyroïdstimulerend hormoon (TSH), en gewicht na zes maanden en daarna minimaal elk jaar.

Op indicatie worden de controles frequenter herhaald, bijvoorbeeld bij nierfunctiestoornissen.

3.4 Lithiumspiegels

De lithiumspiegels worden minstens elke 3-6 maanden bepaald, of 5-7 dagen na iedere dosisaanpassing, en op klinische indicatie, zoals na starten, stoppen of dosiswijziging van potentieel interacterende medicatie.

- Een lithiumspiegel is altijd een dalspiegel (12 (+/- 1) uur na inname).
- Een lithiumserumspiegel wordt in het algemeen bepaald na bereiken van steady state. Steady state wordt bereikt na $5 \times$ de halfwaardetijd ($T_{1/2} = 12-48$ uur). Als vuistregel kan lithium bepaald worden 5-7 dagen na instellen en idem na elke dosisverandering.
- Bij de acute manie kan de spiegel al na 3 dagen worden bepaald om te voorkomen dat er te hoog wordt gedoseerd (dit is nog geen steady-statespiegel). Bij een te hoge spiegel dient men de dosis te verlagen, bij een te lage spiegel dient men de huidige dosis vooralsnog te handhaven tot een steady-statespiegel bekend is en vervolgens de dosis bij te stellen.

De aanbevolen bloedspiegels zijn oorspronkelijk gebaseerd op een tweemaaldaagse inname. Het is echter onduidelijk of dit consequenties heeft voor aan te houden bloedspiegels. De richtlijncommissie adviseert daarom de aanbevolen bloedspiegels te hanteren ongeacht de doseerfrequentie, en de dosis aan te passen op geleide van bijwerkingen en gebleken effectiviteit bij de individuele patiënt.

Instellen op lithium gebeurt bij voorkeur via de titratiemethode (geleidelijk verhogen van de spiegel volgens herhaalde bloedspiegelmetingen), en niet via een testdosis-schattingmethode (Geeraerts & Sienaert, 2013).

Er zijn aanwijzingen dat het langdurig handhaven van lithiumspiegels boven de 1,0 mmol/l tot nierfunctiestoornissen kan leiden. Ook hypertensie en een hogere leeftijd zijn bijkomende risicofactoren voor nierfunctiestoornissen.

3.5 Nierfunctie

Als de creatininewaarde en/of de geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) buiten het referentiegebied komt, wordt minstens jaarlijks een kwalitatief urineonderzoek gedaan (24 uursurine, plasma-Na en -osmolariteit, ochtendurineosmolariteit).

Een patiënt wordt verwezen naar een internist, nefroloog of geriater bij de volgende afwijkingen (*Richtlijn renale bijwerkingen chronisch lithiumgebruik*: De Beus & Rookmaaker, 2013):

- een geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) onder de 60 ml/min;
- een daling van de GFR van meer dan 5 ml/min per jaar;
- of bij een vermoeden van renale of centrale diabetes insipidus (productie van meer dan 3 liter urine per 24 uur of anderszins onverklaarbare polydipsie).

De creatinineklaring kan berekend worden met de Cockcroft-Gault- (CG-) formule:

CG: geschatte GFR =

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

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

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

MDRD: geschatte GFR =

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

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

Beide formules houden rekening met lichaamsgewicht en geslacht en zijn een betrouwbaarder maat voor klaring dan alleen het creatinine. De CG geeft meestal een hoger getal dan de MDRD.

Voor uitgebreide bespreking van renale bijwerkingen bij chronisch lithiumgebruik (renale diabetes insipidus, chronische nierinsufficiëntie en het nefrotisch syndroom) wordt verwezen naar de *Richtlijn renale bijwerkingen chronisch lithiumgebruik* (De Beus & Rookmaaker, 2013, zie www.nefrovisie.nl/richtlijnen-indicatoren) van de Nederlandse federatie voor Nefrologie.

Renale diabetes insipidus

Van de langdurige gebruikers van lithium heeft 19% polyurie (urineproductie van meer dan 3 l per dag) en 54% een verminderd concentrerend vermogen (urineosmolariteit < 800 mosmol/kg) (Boton e.a., 1987). De diagnose renale diabetes insipidus wordt definitief gesteld met de dDAVP-test ('dorstproef') (dDAVP = 1-deamino-8-D-arginine-vasopressine) (De Beus & Rookmaaker, 2013).

De behandeling is het verminderen van blootstelling van de distale tubuluscel aan lithium (door toevoegen van amiloride, door de lithiumdosis te verlagen, of zelfs te staken met lithium) met als doel de polyurie te verminderen.

Renale diabetes insipidus kan (paradoxaal) behandeld worden met een diureticum, bij voorkeur amiloride. Dit is verkrijgbaar in Nederland als combinatiepreparaat (hydrochloorthiazide/amiloride (25/2,5 mg of 50/5 mg). Bij onvoldoende effect of een contra-indicatie voor amiloride is een thiazidediureticum te overwegen. Bij instellen op diuretica (behalve bij monotherapie met amiloride) wordt aanbevolen om de lithiumdosis vooraf met een kwart tot een derde te verminderen, en deze te vervolgen, om op geleide hiervan de lithiumdosis bij te stellen. Ook moet men alert zijn op het ontstaan van hyperkaliëmie.

Daarnaast kan een eiwit- en zoutbeperkt dieet de polyurie doen afnemen.

Chronische nierinsufficiëntie

Een klinisch relevante afname van de nierfunctie komt voor bij ongeveer 20% van de langdurige (> 15 jaar) gebruikers (Lepkifker e.a., 2004).

Als door het gebruik van lithium nierinsufficiëntie ontstaat, moet het staken van lithium overwogen worden. Als de klaring een waarde van 40 ml/min dreigt te naderen, wordt het staken van lithium geadviseerd.

Bij een snel progressieve daling van de nierfunctie (bijvoorbeeld verlies van > 5 ml/jaar) moet zelfs bij een klaring van boven de 40 ml/min het staken van lithium overwogen worden.

Het is raadzaam om bij een afnemende nierfunctie tijdig te overleggen met een internist of nefroloog.

Bij chronische nierinsufficiëntie moet speciaal gelet worden op anemie, calciumfosfaathuishouding en bloeddruk, en is voorzichtigheid geboden met vitamine D-suppletie (De Beus & Rookmaaker, 2013).

3.6 Schildklierfunctie

Bij een afwijkende waarde van thyroïdstimulerend hormoon (TSH) wordt vrij T₄ (FT₄) bepaald. Als ook het vrij T₄ afwijkend is, wordt de patiënt verwezen naar een internist; anders volgt weer controle na drie maanden. Andere oorzaken van verlaagde schildklierindices dan lithium moeten worden nagegaan, eventueel in overleg met een internist.

Suppletie met levothyroxine is geïndiceerd bij hypothyreoïdie en bij subklinische hypothyreoïdie met een TSH > 10 mU/l (met of zonder TPO-antistoffen). Suppletie met levothyroxine kan overwogen worden 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.

Bij patiënten jonger dan 60 jaar zonder cardiale comorbiditeit kan gestart worden met de volledige substitutiedosis van 1,6 mcg levothyroxine per kg lichaamsgewicht (Van Lieshout e.a., 2013). Dit komt voor een volwassene van 65 kg neer op 100 mcg. Een veilige maximale startdosis lijkt 150 mcg levothyroxine. Na 6 weken worden TSH en vrije T₄ gecontroleerd en wordt het effect besproken met de patiënt, evenals eventuele bijwerkingen, mogelijke cardiale klachten, en vragen over de medicatie. De dosis levothyroxine kan verhoogd worden met 12,5 tot 25 mcg met intervallen van 6 weken indien er nog klachten zijn en/of als het TSH nog verhoogd is. De mate van ophoging hangt af van de ernst van de klachten en het TSH en het vrije T₄. Bij patiënten jonger dan 60 jaar met cardiale comorbiditeit, actueel of in de voorgeschiedenis, en patiënten ouder dan 60 jaar, wordt de dosering altijd stapsgewijs verhoogd. Er wordt gestart met 12,5 tot 25 mcg levothyroxine; de hoogte van startdosering hangt af van de leeftijd van de patiënt, de ernst van de cardiale comorbiditeit en de duur van de hypothyreoïdie. De dosering kan na minstens 2 weken steeds verhoogd worden met 12,5 mcg levothyroxine tot een dagdosering van 50 mcg. Na 6 weken worden TSH en vrije T₄ gecontroleerd en wordt het effect besproken met de patiënten evenals eventuele bijwerkingen, in het bijzonder mogelijke cardiale klachten en vragen over de medicatie. De dosis levothyroxine kan vervolgens verhoogd worden met 12,5 mcg met intervallen van 6 weken tot de patiënt klachtenvrij is, dan wel zich zo optimaal mogelijk voelt en het TSH en vrije T₄ normaal zijn.

Voor beide groepen geldt: maak afspraken met de preferente apotheker over het afleveren van steeds hetzelfde geneesmiddelmerk levothyroxine, vanwege mogelijke verschillen in resorptie. Instrueer de patiënt om de tabletten eenmaal daags in te nemen, steeds op hetzelfde tijdstip en op een lege maag met steeds dezelfde tijdsduur voor de maaltijd, bij voorkeur een halfuur. Pas de dosering levothyroxine aan op geleide van de klachten van de patiënt en streef daarbij naar een normale TSH en een normale vrije T₄, met in achtname van het feit dat het TSH en het vrije T₄ sneller verbeteren dan de klachten. Een kleine verhoging van de dosering met 12,5 mcg levothyroxine, ook al zijn TSH en vrije T₄ al normaal, kan ervoor zorgen dat de patiënt zich beter voelt. Controleer het TSH en het vrije T₄ pas 6 weken na elke doseringsverandering, aangezien het TSH dan pas is gestabiliseerd.

Vermijd een TSH- en/of vrij T4-waarde die buiten de referentiewaarden valt, vanwege een verhoogd risico op complicaties zoals atriumfibrilleren.

3.7 Bij schildklier en calcium

McKnight e.a. (2012) vonden in hun meta-analyse een 10% hogere waarde van parathyreoïdhormoon (PTH) en calcium bij chronisch lithiumgebruikers ten opzichte van controles.

Een te laag calcium (gecorrigeerde waarden onder 2,15) wordt vaak veroorzaakt door vitamine D-tekort. Maar er zijn ook andere oorzaken, zoals nierinsufficiëntie en magnesiumtekort, waarbij overleg met een internist geïndiceerd is.

Voor correctie moet calcium altijd in combinatie met albumine bepaald worden, of in geïoniseerde vorm. Vervolgens wordt voor de normaalwaarde de volgende correctie toegepast:

$$((44 - \text{gemeten albumine}) \times 0,02) + \text{gemeten calcium}.$$

Bij een verhoogd calcium kan er vooral bij ouderen relatief vaak sprake zal zijn van osteoëen gemetastaseerde maligniteiten. De overige oorzaken zoals hyperparathyreoïdie zijn bij ouderen zeldzamer.

Vanwege de vaak voorkomende neuropsychiatrische uitingen van hypercalciëmie en de dehydratie die daarvan het gevolg is, moet bij alle waarden boven de bovengrens van normaal over deze patiënten overleg gepleegd worden met een internist.

Het pathologische beeld bij lithiumgeassocieerde hyperparathyreoïdie is meestal bij schildklieradenoom (2/3) en soms bij schildklierhyperplasie (1/3) (McHenry & Lee, 1996).

Voor aanvang van behandeling met lithium wordt geadviseerd pre-existente hypercalciëmie en hyperparathyreoïdie uit te sluiten, daarna wordt geadviseerd serum-calcium en PTH tweemaal per jaar te controleren (De Beus & Rookmaaker, 2013).

3.8 Lithiumintoxicatie

Een lithiumintoxicatie is een ernstige en potentieel levensbedreigende toestand waarbij onmiddellijk ingrijpen noodzakelijk is. Een acute intoxicatie kan het gevolg zijn van een eenmalige inname van een hoge dosis bij een lithiumnaïeve patiënt, of een auto-intoxicatie (tentamen suïcidii) bij een patiënt die lithium gebruikt.

Geleidelijke oftewel chronische intoxicatie komt veel vaker voor dan acute intoxicatie. Chronische intoxicatie kan verschillende oorzaken hebben. De meest voorkomende oorzaak is een (geleidelijke) achteruitgang in nier-

functie. Daarnaast kunnen er andere oorzaken zijn: 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), te weinig eten en drinken, diureticagebruik, of gebruik van NSAID's. Een chronische intoxicatie is ernstiger omdat het kan leiden tot irreversibele symptomen (cerebrale toxiciteit).

Intoxicatieverschijnselen treden meestal op bij bloedspiegels boven 1,5-2,0 mmol/l, maar kunnen ook bij lagere en zelfs bij therapeutische spiegels voorkomen. De therapeutische breedte is vastgesteld op populatieniveau. Voor iedere individuele patiënt wordt een specifieke optimale spiegel vastgesteld. Als die spiegel stijgt of daalt, kan dat gevolgen hebben voor de effectiviteit of de toxiciteit van de lithium.

De symptomen van een lithiumintoxicatie kunnen verward worden met algeheel ziek zijn. Dat kan ertoe leiden dat een intoxicatie niet vroegtijdig herkend wordt, wat een risico kan geven op ontstaan van een chronische intoxicatie met irreversibele schade. Daarom moeten zowel de behandelaar als de patiënt en diens naastbetrokkenen goed op de hoogte zijn van (beginnende) intoxicatieverschijnselen. Vroege intoxicatieverschijnselen zijn:

- 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);
- breed gangspoor (cave verwarring met dronkenschap).

Late intoxicatieverschijnselen zijn:

- opwindend (cave verwarring met manie!);
- hypertonie en fasciculaties van de spieren, hyperreflexie, nystagmus;
- insulteren;
- bewustzijnsdaling tot (sub)coma;
- oligurie tot anurie;
- eeg-afwijkingen.

De behandeling van een intoxicatie bestaat uit het onmiddellijk staken van lithium en alle interacterende medicatie. Bij een vermoeden van een intoxicatie kan de patiënt ingestuurd worden naar een algemeen ziekenhuis voor verdere diagnostiek en behandeling (www.toxicologie.org), alwaar indien nog mogelijk (< 1 uur na inname) de maag gespoeld kan worden bij recente auto-intoxicatie (geen kool bij lithium-mono-intoxicatie, wel bij vermoeden van een acute intoxicatie met meerdere middelen). Verder kan er somatisch onderzoek verricht worden en controle van de lithiumspiegel en van de 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 na het staken van hemodialyse opnieuw stijgen door vrijkomen van intracellulair lithium en doorgaande opname vanuit de darm bij inname van grote hoeveelheden ineens (ook bij een chronische intoxicatie), dus de behandeling mag niet te snel gestaakt worden. Staak de hemodialyse indien 6-8 uur na de laatste hemodialyse de spiegel < 1,0 mmol/l bedraagt.

Na langere lithiumintoxicaties hoeft de bloedspiegel niet de spiegel in het centrale zenuwstelsel te weerspiegelen.

3.9 Interacties

Lithiumspiegels worden beïnvloed door gelijktijdig gebruik van middelen die interfereren met opname en klaring van lithium. In de praktijk is het verstandig om te anticiperen op de spiegelverhogende of -verlagende effecten van interacterende medicatie zoals diuretica, ACE-remmers en NSAID's.

Als praktische leidraad wordt vaak geadviseerd de lithiumdosering 30-50% aan te passen alvorens een medicament te starten waarvan bekend is dat het de lithiumspiegel kan beïnvloeden. Hierna dient zowel de lithiumspiegel als de nierfunctie na 5-7 dagen gecontroleerd te worden.

Bij het staken van medicatie die een effect heeft op de lithiumspiegel moet geanticipeerd worden op het omgekeerde effect op de lithiumspiegel. Hier wordt niet standaard op bewaakt met de huidige medicatiebewakingsystemen. Staken van potentieel interacterende medicatie vereist dus extra oplettendheid.

De kans op het serotoninesyndroom is toegenomen bij combinatie met SSRI's of monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers).

Carbamazepine kan de neurotoxiciteit van lithium verhogen.

3.10 Perioperatieve aanbevelingen

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

- Vooraf de schildklierfunctie, en de natrium-, kalium- en creatinineconcentratie controleren.
- Vanwege frequent voorkomende polydipsie bij lithium en voor het handhaven van een goede postoperatieve vochtbalans voorafgaande aan de operatie: meet de vochtintake.

- 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, de lithiuminname in de oorspronkelijke dosis hervatten, met een spiegelcontrole na 5-7 dagen. Daarbij is het dan van belang dat de patiënt ook de voor hem gebruikelijke hoeveelheid vocht aangeboden krijgt (eventueel per infuus).
- Schakel een consultatieve psychiatrische dienst in voor bewaking van de lithiumtherapie tijdens ziekenhuisopname.
- In overleg met de anesthesioloog kan bijvoorbeeld de lithiumdosis 30-50% gereduceerd worden (eventueel met tijdelijk gebruik van een antipsychoticum). Dit is vaak al effectief en het geeft minder kans op psychiatrische ontregeling.

3.11 Kinderen en adolescenten

Lithium mag in Nederland voorgeschreven worden vanaf de leeftijd van 12 jaar (www.cbg-meb.nl). Lithium wordt door jongeren over het algemeen goed verdragen. Bij adolescenten zijn dezelfde somatische controles nodig als bij volwassenen.

De farmacokinetiek van lithium laat ten opzichte van volwassenen bij adolescenten wel enkele verschillen zien waarmee rekening gehouden dient te worden. Door een onderzoek van Findling e.a. (2010) werd duidelijk dat de eliminatiehalfwaardetijd van lithium bij adolescenten korter is door een verhoogde klaring door de nieren. Dit heeft tot gevolg dat er bij adolescenten vaker een hogere dosering lithium noodzakelijk is om een lithiumspiegel te bereiken binnen de therapeutische breedte.

De farmacokinetiek wordt beïnvloed door het gewicht. Verdeel daarom afhankelijk van het gewicht de doses over meerdere tijdstippen per dag (2-3) in de eerste weken. Vervolgens kan dan overgegaan worden op een eenmalige dosis, om de therapietrouw te vergroten.

Adolescenten verdragen vaker zonder noemenswaardige bijwerkingen een hoge lithiumspiegel; het is van belang jongeren expliciet informatie te geven over het risico op lithiumintoxicatie bij hoge temperaturen (vakanties) en in combinatie met alcoholgebruik.

3.12 Ouderen

De aanbevolen therapeutische bloedspiegels zijn bij ouderen niet lager dan bij jongere volwassenen. Wel wordt een therapeutische lithiumspiegel vaak al bereikt met een 25-50% lagere dagdosis dan bij jongere volwassenen (Sajatovic e.a., 2005). Door een verminderde nierfunctie kan de eliminatiehalfwaardetijd van lithium toenemen (36-48 uur, tegenover circa 24 uur bij jongere volwassenen). Het kan tot 10 dagen duren voordat een stabiele

spiegel wordt bereikt (Licht e.a., 2003). Een lithiumspiegel van 0,4-0,6 mmol/l kan voldoende zijn, maar soms is 0,8 mmol/l pas effectief.

De lithiumspiegel zal bij ouderen sneller stijgen bij uitdroging door transpiratie, braken, diarree of onvoldoende vochtinname postoperatief, maar ook door comediatie van bijvoorbeeld diuretica met ACE-remmers en NSAID's. Somatische comorbiditeit kan intoxicatieverschijnselen maskeren. Net als bij jongere volwassenen is het klinische beeld en niet de lithiumspiegel bepalend voor het vaststellen van een lithiumintoxicatie. De bloedspiegel en liquorspiegel van lithium correleren bij ouderen in tegenstelling tot bij jongere volwassenen niet altijd.

Verder zijn ouderen kwetsbaarder voor bijwerkingen als gevolg van veranderde farmacokinetiek en -dynamiek en interacties met andere medicijnen. Bij ouderen komen vaker nierfunctiestoornissen voor als gevolg van supratherapeutische lithiumspiegels, intoxicaties, andere medicatie (vooral diuretica en ACE-remmers), somatische comorbiditeit (vooral diabetes mellitus en hypertensie) en een leeftijdgerelateerde afgenomen nierfunctie (Rej e.a., 2012).

Het wordt aanbevolen om het bloed minstens elke 3-6 maanden te controleren op: lithiumspiegel, calcium, creatinine, glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) en schildklierfunctie. Bij ouderen kan de creatinineklaring een betrouwbaarder maat zijn voor de nierfunctie dan het serum-creatininegehalte, omdat deze maat rekening houdt met de leeftijdsgebonden spiermassa-afname.

3.13 Zwangerschap

Bij lithiumgebruik tijdens de zwangerschap is er een geringe kans op een ernstige congenitale hartafwijking (ebsteinanomalie). Hoewel men de kans hierop aanvankelijk als veel hoger schatte dan in de algemene populatie (20× hoger: kans van 0,1-0,2%), is er discussie ontstaan of de kans op een ebsteinanomalie bij lithiumzwangerschappen inderdaad verhoogd is (Cohen e.a, 1994; McKnight e.a., 2012). Aan de zwangere wordt rond de 18e week een structurele echo naar vooral cardiale congenitale aandoeningen aangeboden.

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 gaan op een lithiumpreparaat met een gereguleerde afgifte: Priadel of Camcolit in een doseringsschema van 3-4 giften per dag en met bij voorkeur een 12 uursbloedspiegel van 0,5-0,7 mmol/l. Aangenomen wordt dat vooral de pieken in spiegels teratogeen zouden zijn, maar dit is niet wetenschappelijk onderzocht.

Tijdens de zwangerschap dient de bloedspiegel vaker bepaald te worden. Geadviseerd wordt om tot week 32, 1× per 3 weken de lithiumspiegel te bepalen, daarna tot week 36: 1× per 2 weken en vanaf week 36: 1× per

week. Tegen het einde van de zwangerschap keert de lithiumklaring weer terug naar het niveau van voor de zwangerschap; bij ongewijzigde dosis bestaat daardoor het risico op intoxicatie (er is minder lithiuminname nodig voor eenzelfde bloedspiegel).

Vanwege een verhoogd risico op schildklierpathologie wordt de schildklierfunctie (TSH, vrij T_4 (FT_4)) bepaald in de 3e, 6e en 9e maand.

Bij de start van de weeën wordt geadviseerd om lithium te staken. Bij een geplande inleiding wordt geadviseerd lithium bij voorkeur 24 tot 48 uur van tevoren te staken. Direct na de partus wordt lithium weer hervat in dezelfde (of zelfs iets hogere) dosering als voor de zwangerschap (en met het oorspronkelijke lithiumpreparaat), en daarna verder gedoseerd op geleide van de bloedspiegel.

Controleer de lithiumspiegels op dag 2, 5 en 12 (in verband met veranderingen in waterhuishouding na de bevalling), met op dag 12 tevens controle van de schildklierfunctie vanwege een verhoogd risico op postpartumthyroiditis.

Geadviseerd wordt om in het navelstrengbloed de lithiumspiegel en TSH te bepalen en op indicatie vrij T_4 (FT_4) en TSH-receptorstimulerende antistoffen (thyroïdstimulerende immunoglobulinen: TSI).

4 Carbamazepine

4.1 Algemeen

Bij 10% van de patiënten die carbamazepine gebruiken, is een voorbijgaande leukopenie beschreven (Bertolino, 1990; Sobotka e.a., 1990). Deze ontstaat meestal binnen 3-12 weken met een daling van 25%, die zich meestal weer vanzelf herstelt zonder dat met carbamazepine gestopt wordt. In 2% van de gevallen persisteert de leukopenie. Ernstige vormen zoals aplastische anemie, agranulocytose en thrombocytopenie zijn zeldzaam (1/10.000-1/200.000) (Sobotka e.a., 1990).

Een asymptomatische stijging van levertransaminasen kan voorkomen, maar hepatotoxiciteit is zeldzaam.

Carbamazepine kan, vooral in combinatie met lithium, de TSH-secretie remmen (Gau e.a., 2010).

4.2 Preparaten

Het voorkeurspreparaat bestaat uit tabletten met gereguleerde afgifte van 200 mg en 400 mg. Deze kunnen eenmaal daags in de avond gedoseerd worden. De generieke carbamazepinetabletten hebben niet de voorkeur, vanwege de snellere afgifte.

Carbamazepine is ook als drank beschikbaar (zie voor verschillen in biologische beschikbaarheid *Farmacotherapeutisch Kompas*: www.farmacotherapeutischkompas.nl).

4.3 Periodieke controles

Bij aanvang van behandeling met carbamazepine zijn de somatische controles zoals beschreven in paragraaf 2.

Een carbamazepinespiegel is altijd een dalspiegel (12 (+/- 1) uur na laatste inname). Die spiegel kan bepaald worden 5-7 dagen na instellen of dosisverandering.

De dosis is goed ingesteld als twee achtereenvolgende metingen constante therapeutische bloedspiegels aantonen.

Bij instellen op carbamazepine wordt er 4-6 weken na het begin van de behandeling opnieuw een spiegel bepaald, vanwege mogelijke spiegeldaling door enzyminductie.

Nadien vindt spiegelbepaling plaats op indicatie: bijwerkingen, problemen met therapietrouw, verandering van de dosis, interactie met andere medicatie.

Volledig bloedbeeld (Hb, Ht, leukocyten, differentiatie, trombocyten); elektrolyten (Na, K, Ca); leverfuncties (AF, ALAT, ASAT, gamma-glutamyltransferase (GGT)) en nierfunctie (creatinine, ureum) worden bij het instellen na 4-6 weken en na 3 maanden bepaald, en vervolgens jaarlijks.

4.4 Interacties

Interacties worden veroorzaakt door inductie van leverenzymen CYP2C9 en CYP3A4.

Carbamazepine kan de betrouwbaarheid van vooral laag gedoseerde orale anticonceptie verminderen (dit altijd nagaan en bespreken!), het versnelt de afbraak van lamotrigine, en het vermindert onder meer de werkzaamheid van haloperidol en valproïnezuur.

Carbamazepine kan de neurotoxiciteit van lithium verhogen.

4.5 Kinderen en adolescenten

Adolescenten zijn in vergelijking met volwassenen gevoeliger voor bijwerkingen van carbamazepine. Adolescenten lijken extra gevoelig voor sedatie en hoofdpijn (Jerell, 2010).

Net als bij ouderen is het advies om met een lagere dosering (200 mg) te starten en dit op geleide van effect, bijwerkingen en spiegel op te hogen.

4.6 Ouderen

Ouderen zijn gevoeliger voor de bijwerkingen van anticonvulsiva dan jongere volwassenen, met een verhoogd risico op bijvoorbeeld verwardheid en vallen.

Het advies is om te beginnen met een lagere dosis en dit langzamer te verhogen op geleide van effect en bijwerkingen zoals sedatie, cognitieve stoornissen, ataxie, tremors en geleidingsstoornissen (Perucca e.a., 2006; Sajatovic e.a., 2005).

Langdurig gebruik van anticonvulsiva vergroot de kans op osteoporose en osteopenie (Ramsay e.a., 2004); een toegevoegde waarde van meting van de botdichtheid is echter niet aangetoond (Ng e.a., 2009).

4.7 Zwangerschap

Het risico op congenitale aandoeningen varieert van 3-7%. Vooral het risico op een neuralebuisdefect is verhoogd: 0,1-0,2%, van aan carbamazepine blootgestelde kinderen, dat wil zeggen: 5-10 maal hoger dan bij controles (Jentink e.a., 2010a; Ngyen e.a., 2009).

14-20% van de kinderen vertoont een ontwikkelingsachterstand en een iets lager IQ dan controles (Ngyen e.a., 2009).

Geadviseerd wordt altijd preparaten met vertraagde afgifte voor te schrijven.

5 Valproïnezuur

5.1 Algemeen

Een asymptomatische stijging van levertransaminasen komt voor bij 40% van de patiënten die behandeld worden met valproïnezuur. Meestal is dit een niet-progressieve stijging en kan valproïnezuur gecontinueerd worden, waarbij de transaminasen dalen na een dosisverlaging (Ghozzi e.a., 2011). Hyperammonemie zonder leverfunctiestoornissen is gevonden in 16-100% van patiënten die behandeld worden met valproïnezuur (Chicharro e.a., 2007), zelfs met therapeutische plasmaspiegels, maar verloopt meestal asymptomatisch (Chicharro e.a., 2007; Dealberto, 2007; Hung e.a., 2011; Shan e.a., 2009). In zeldzame gevallen kan het leiden tot wisselingen in bewustzijn en encefalopathie: *valproate-induced hyperammonemic encephalopathy* (VIHE).

Hematologische bijwerkingen zoals agranulocytose en trombopenie zijn zeldzaam (Lackmann, 2004).

5.2 Preparaten

Natriumvalproïnezuurtabletten, deelbaar met gereguleerde afgifte ('Chrono' 300 mg en 500 mg) alsmede granulaat met gereguleerde afgifte (sachets van 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg of 1000 mg) hebben de voorkeur vanwege de gereguleerde afgifte. Zij kunnen in tegenstelling tot andere preparaten eenmaal daags in de avond gedoseerd worden.

Valproïnezuur is ook beschikbaar als drank, zetpil, intraveneuze vloeistof en maagsapresistente tablet.

5.3 Periodieke controles

Bij aanvang van behandeling met valproïnezuur zijn de somatische controles zoals beschreven in paragraaf 2.

Een valproïnezuurspiegel is altijd een dalspiegel (12 (+/- 1) uur na inname), die bepaald kan worden 5-7 dagen na instellen of dosisverandering.

De dosis is goed ingesteld als twee achtereenvolgende metingen constante therapeutische bloedspiegels aantonen.

Tijdens de onderhoudsbehandeling wordt op indicatie (bijwerkingen, therapietrouwproblemen, veranderingen van de dosis, enzovoort) een spiegel bepaald.

Gewicht, menstruatiecyclus, het bloedbeeld (Hb, Ht, leukocyten, differentiatie, trombocyten); leverfuncties (AF, ALAT, ASAT, gamma-glutamyltransferase (GGT)) worden bij het instellen en na drie maanden gecontroleerd, en vervolgens jaarlijks.

5.4 Interacties

Valproïnezuur remt de werking van leverenzymen, onder andere van CYP2C9.

Valproïnezuur versterkt de werking van onder andere sommige antipsychotica, sommige benzodiazepinen, moclobemide en antidepressiva.

Valproïnezuur vertraagt de afbraak van lamotrigine.

5.5 Valproïnezuur bij kinderen en adolescenten

Het gebruik van valproïnezuur bij jonge vrouwen is geassocieerd met een verhoogd risico op polycysteus ovariumsyndroom (PCOS). Er is echter ook een primair verhoogd risico op PCOS bij vrouwen met een bipolaire stoornis onafhankelijk van valproïnezuurgebruik (Sirmans & Pate, 2013). Verschijnselen van PCOS (onregelmatige cyclus, puistjes, overmatige beharing) moeten bij jonge vrouwen met een onregelmatige menstruatiecyclus nadrukkelijk nagevraagd worden ter voorkoming van fertiliteitsproblemen. Er zijn vooralsnog onvoldoende aanwijzingen dat PCOS reversibel zou zijn na het staken van valproïnezuur.

5.6 Ouderen

Voor het veilig voorschrijven van valproïnezuur bij ouderen, volg de aanwijzingen voor carbamazepine in paragraaf 4.6.

5.7 Zwangerschap

Het gebruik van valproïnezuur tijdens de zwangerschap wordt afgeraden vanwege een verhoogd risico op spina bifida: van 0,5 per 1.000 niet blootgestelde kinderen naar 6 per 1000 blootgestelde kinderen (Jentink e.a., 2010b).

Er is een (relatieve) contra-indicatie voor alle vrouwen die zwanger kunnen worden. Valproïnezuur mag niet worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie of van de bipolaire stoornis bij meisjes of vrouwen in de vruchtbare leeftijd of tijdens de zwangerschap tenzij andere behandelingen niet helpen of niet worden verdragen (aanbeveling december 2014, zie ook CBG, 2014).

Getallen over congenitale aandoeningen bij valproïnezuurgebruik tijdens de zwangerschap variëren van 6 tot 16%.

Meerdere onderzoeken tonen aan dat er bij de kinderen een verhoogde kans is op een ontwikkelingsachterstand (Ngyen e.a., 2009).

De teratogeniteit van valproïnezuur is dosisafhankelijk.

6 Lamotrigine

6.1 Algemeen

De dosis moet zeer geleidelijk worden opgebouwd om het risico van ernstige huidafwijkingen te minimaliseren (stevens-johnsonsyndroom of toxische epidermale necrolyse). Deze dermatologische complicaties zijn zeer zeldzaam wanneer de dosering van lamotrigine geleidelijk wordt opgebouwd (Calabrese e.a., 2002). Dit doseringsschema is:

- 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 nadien verder verhogen tot maximaal 400 mg/dag.

Indien lamotrigine in combinatie wordt gegeven met valproïnezuur: deze doseringen halveren vanwege het remmen van de afbraak van lamotrigine (25 mg om de dag in week 1 en 2).

Indien lamotrigine in combinatie wordt gegeven met carbamazepine, deze doseringen verdubbelen vanwege het versnellen van de afbraak van lamotrigine.

Indien lamotrigine wordt gegeven in combinatie met lithium: het schema handhaven.

Het opbouwschema moet opnieuw worden gehanteerd indien de behandeling met lamotrigine is onderbroken gedurende een periode van vijfmaal de halfwaardetijd ($T_{1/2}$ is gemiddeld 33 uur (14-103 uur)).

6.2 Preparaten

Van lamotrigine is geen preparaat met vertraagde afgifte beschikbaar. Lamotrigine kan eenmaal of tweemaal daags worden gedoseerd.

6.3 Periodieke controles

Bij aanvang van behandeling met lamotrigine zijn de somatische controles zoals beschreven in paragraaf 2.

Een bloedspiegel kan bepaald worden op indicatie (altijd dalspiegel 12 (+/- 1) uur na inname), maar er zijn geen referentiewaarden bekend voor psychiatrische toepassing; in het algemeen worden de referentiewaarden voor epilepsie (2-15 mg/l) aangehouden om zowel de relatie tussen orale dosis en bloedspiegel als de therapietrouw in te schatten.

Vooral tijdens het begin van de behandeling is het belangrijk om aandacht te houden voor huidafwijkingen. Er is reden om een ernstige huidafwijkingen te vermoeden bij:

- 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;
- lymfeklierzwellings.

Elk van deze kenmerken afzonderlijk is suspect. Een verwijzing naar een dermatoloog is gepast.

Periodieke bloedcontroles zijn niet routinematig geïndiceerd.

6.4 Interacties

Valproïnezuur vertraagt de afbraak van lamotrigine. Dit maakt halveren van de dosis noodzakelijk, ook tijdens opbouwschema.

Carbamazepine versnelt de afbraak van lamotrigine. De dosis lamotrigine moet worden verdubbeld, ook tijdens opbouwschema.

Orale gecombineerde (oestrogeen/progestageen) anticonceptiva 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 een remmend effect op de werkzaamheid van orale anticonceptiva.

6.5 Kinderen en adolescenten

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik, de effectiviteit en de veiligheid van lamotrigine door adolescenten met een bipolaire stoornis. Een retrospectief dossieronderzoek (Shon e.a., 2014) bij 37 adolescenten met een unipolaire of bipolaire stoornis laat een goede tolerantie zien. Wel ontwikkelde 15% voorbijgaande huidafwijkingen.

6.6 Ouderen

Voor veilig voorschrijven van lamotrigine bij ouderen, zie de aanwijzingen voor carbamazepine in paragraaf 6.6.

6.7 Zwangerschap

Van lamotrigine is nog weinig bekend over de veiligheid bij zwangerschap. Vooralnog zijn er geen aanwijzingen dat lamotrigine geassocieerd is met aangeboren afwijkingen (Campbell e.a., 2014).

Tijdens de zwangerschap kan de lamotrigineklaring toegenomen zijn met als gevolg lagere spiegels. Aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn. Post partum kunnen de spiegels fors stijgen (Deligiannidis e.a., 2014). Vooralnog zijn er geen aanwijzingen voor langetermijneffecten op aan intra-uterien blootgestelde kinderen (Nadebaum e.a., 2012).

7 Antipsychotica

7.1 Algemeen

Zowel klassieke als atypische antipsychotica hebben bijwerkingen: bewegingsstoornissen (extrapyramidale symptomen zoals acute dystonie, acathisie en parkinsonisme, en vooral bij langdurig gebruik tardieve dyskinesie en tardieve dystonie), metabole stoornissen, seksuele-functiestoornissen en cardiale bijwerkingen.

Voor uitgebreide informatie over antipsychotica wordt verwezen naar de *Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie* (Van Alphen e.a., 2012).

7.2 Preparaten

Voor een volledig overzicht van preparaten, doseringen en doseringsschema's raadplege men het *Farmacotherapeutisch Kompas* (www.farmacotherapeutischkompas.nl) of www.cbq-meb.nl.

Clozapine kent aparte voorzorgsmaatregelen, vooral vanwege de kans op agranulocytose (zie de *Richtlijn voor het gebruik van clozapine* (Clozapine Plus Werkgroep, 2013) op www.clozapinepluswerkgroep.nl).

Ziprasidon en lurasidon zijn in Nederland (nog) niet verkrijgbaar maar kunnen uitkomst bieden als gewichtstoename of metabole complicaties bij andere antipsychotica een rol spelen (Citrome, 2013; Citrome e.a., 2014; Darbà e.a., 2013; De Hert e.a., 2012; Hasnain e.a., 2012; Pappadopulos e.a., 2012).

7.3 Periodieke controles

De belangrijkste bijwerkingen van de meeste atypische antipsychotica zijn gewichtstoename en het ontwikkelen van het metaboolsyndroom. Een

advies over het metaboolsyndroom is geformuleerd in paragraaf 2.4, Metabole screening.

Bij het instellen op een antipsychoticum worden de metabole parameters (gewicht, lengte en buikomtrek, nuchtere glucose, LDL, HDL, totaal cholesterol, triglyceriden en bloeddruk) zorgvuldig gemeten en vervolgd. Deze meting wordt herhaald na zes weken en na drie maanden en vervolgens jaarlijks (Van Alphen e.a., 2012; Cahn e.a., 2008; De Hert e.a., 2009).

Het verhoogde risico op plotselinge hartdood is niet verschillend voor de diverse antipsychotica, en is dosisafhankelijk (Van Alphen e.a., 2012). Met een ecg bij patiënten met cardiale risicofactoren kunnen cardiale bijwerkingen (vooral QTc-tijdsverlenging) opgespoord worden.

Een prolactineverhoging kan seksuele-functiestoornissen, verstoring van de menstruele cyclus, galactorroe en gynaecomastie tot gevolg hebben. Vooral risperidon en paliperidon kunnen hyperprolactinemie veroorzaken. Bij het optreden van deze klachten kan prolactine bepaald worden. Regelmatig onderzoek (zowel anamnese als lichamelijk onderzoek) naar bewegingsstoornissen wordt aanbevolen (Cahn e.a., 2008).

7.4 Interacties

Zie voor de belangrijkste interacties het *Farmacotherapeutisch Kompas* (www.farmacotherapeutischkompas.nl).

Bij alle antipsychotica dient men alert te zijn op interacties, zoals met andere geneesmiddelen die zelf tot QTc-verlenging leiden en/of die tot verhoging van de bloedspiegel van het antipsychoticum kunnen leiden; dit geldt in het bijzonder voor sertindol en pimozide (Van Alphen e.a., 2012). Vooral clozapine kent klinisch belangrijke interacties, zoals agranulocytose (zie de *Richtlijn voor het gebruik van clozapine* (Clozapine Plus Werkgroep, 2013) op www.clozapinepluswerkgroep.nl).

7.5 Antipsychotica bij adolescenten

In de acute manische fase zijn antipsychotica aan te bevelen. Echter, indien mogelijk dient het antipsychoticum tijdens de onderhoudsfase te worden afgebouwd.

Bij adolescenten is langdurig gebruik van antipsychotica af te raden vanwege metabole bijwerkingen. Adolescenten zijn in vergelijking met volwassenen nog gevoeliger voor gewichtstoename en de ontwikkeling van diabetes mellitus type 2 (Bobo e.a., 2013).

Bij gebruik van antipsychotica door adolescenten is routinemonitoring van metabole bijwerkingen vereist, aangevuld door leefstijladviezen voor preventie van gewichtstoename. Voor aanbevelingen over routinemonitoring bij adolescenten, zie hoofdstuk 12.

7.6 Antipsychotica bij ouderen

Bij ouderen is er voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van antipsychotica (zie ook paragraaf 5.3, Periodieke controles [bij valproïnezuur]). Zowel klassieke als atypische antipsychotica zijn geassocieerd met verhoogde mortaliteit bij patiënten met dementie, depressie en psychose (Gerhard e.a., 2014). Er is een dosis-responsrelatie in mortaliteitsrisico gevonden voor risperdal, olanzapine en haloperidol.

Het risico op het ontstaan van het metabool syndroom door het gebruik van atypische antipsychotica is bij ouderen nog onvoldoende onderzocht (Konz e.a., 2014).

Bij het voorschrijven van antipsychotica bij ouderen met een bipolaire stoornis dienen de voordelen zorgvuldig te worden afgewogen tegen de nadelen. De werkgroep adviseert te streven naar de laagste effectieve dosis gedurende de kortst mogelijke tijd (Gareri e.a., 2014).

7.7 Zwangerschap

Uit een cohortonderzoek met 570 zwangere gebruiksters van antipsychotica bleek dat alle antipsychotica als groep zijn geassocieerd met een kleine toename van het risico op vroeggeboorte (OR 1,73 [1,31-2,29]) en een laag geboortegewicht (OR 1,67 [1,21-2,29]), maar niet op aangeboren afwijkingen. Er zijn geen gegevens van de afzonderlijke geneesmiddelen beschikbaar die erop wijzen dat het ongeboren kind een extra risico loopt op aangeboren afwijkingen.

Met de klassieke antipsychotica is de meeste ervaring opgedaan. Tot nu toe zijn er geen duidelijke aanwijzingen dat een specifiek middel of de groep in het geheel meer risico geeft op aangeboren afwijkingen. Wel noemen cohortonderzoeken en casuïstische mededelingen onder meer cardiovasculaire complicaties en afwijkingen van het centrale zenuwstelsel bij gebruik van de individuele middelen.

Van de atypische antipsychotica zijn van clozapine, olanzapine, quetiapine en risperidon de meeste blootgestelde zwangerschappen beschreven. Uit de gepubliceerde onderzoeken komt tot nu toe bij geen van deze middelen een specifiek patroon van aangeboren afwijkingen naar voren. Een goede risicoschatting is nog niet te maken (De Jong & Kolling, 2011).

De atypische antipsychotica worden niet geassocieerd met een specifieke congenitale aandoening, maar deze middelen leveren wel een risico op van gewichtstoename en verstoring van de glucosehuishouding. Forse gewichtstoename en hyperglykemie bij de moeder zijn geassocieerd met een verhoogd risico op een *large for gestational age* (LGA) baby (Ngyen e.a., 2009).

8 Antidepressiva

8.1 Algemeen

Zie ook de *Multidisciplinaire richtlijn depressie* (Spijker e.a., 2013).

Veel bijwerkingen van antidepressiva zijn tijdelijk.

Het gebruik van SSRI's gaat vaak gepaard met seksuele bijwerkingen, die niet altijd spontaan gemeld worden.

Zowel TCA's maar vooral SSRI's kunnen hyponatriëmie veroorzaken, zeker in combinatie met carbamazepine, met als eerste klinische manifestatie neurologische symptomen (lethargie, spierkramp, agitatie, misselijkheid).

Het gebruik van SSRI's gaat gepaard met tweemaal zoveel botverlies per jaar als bij TCA's, en bij zowel SSRI's als TCA's neemt vooral boven de 50 jaar het risico van botfracturen toe.

Patiënten die een irreversibele monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer) gebruiken, zijn gehouden aan een tyraminearm dieet zonder onder andere salami, banaan, chocolade, bepaalde soorten oude of zachte kaas, en rode wijn, ter voorkoming van een hypertensieve crisis (zie de specifieke protocollen voor klassieke MAO-remmers: de *Multidisciplinaire richtlijn depressie* (Spijker e.a., 2013)).

8.2 Preparaten

De antidepressiva worden onderverdeeld in:

- tricyclische antidepressiva (TCA's);
- serotonineheropnameremmers (SSRI's);
- monoamineoxydaseremmers (MAO-remmers);
- overige middelen (onder andere mirtazapine, venlafaxine).

Voor een volledig overzicht van preparaten, doseringen en doseringsschema's raadplege men het *Farmacotherapeutisch Kompas* (www.farmacotherapeutischkompas.nl, 'Depressie en antidepressiva').

Klassieke MAO-remmers (tranylcypromine en fenelzine) zijn in Nederland slechts op artsenverklaring verkrijgbaar.

8.3 Periodieke controles

Er zijn geen algemene periodieke controles bij het gebruik of instellen op antidepressiva, behalve bij ouderen.

Van tricyclische antidepressiva kunnen bloedspiegels worden bepaald die gerelateerd zijn aan het te verwachten therapeutische effect.

8.4 Interacties

Het serotoninesyndroom kan optreden door combinatie van twee of meer serotonerge middelen, en is potentieel fataal. Het serotoninesyndroom wordt gekenmerkt door minstens drie van de volgende symptomen:

verwarring, agitatie, myoclonus, tremor, hyperthermie, hyperreflexie, incoördinatie.

TCA's en (es)citalopram kunnen het QT-interval verlengen.

8.5 Kinderen en adolescenten

De werkgroep ontraadt het voorschrijven van tricyclische antidepressiva (TCA's) bij adolescenten omdat ze niet effectief zijn en aanzienlijke bijwerkingen kunnen hebben (Trimbos-instituut, 2009).

Fluoxetine is als enige SSRI in Nederland geregistreerd (vanaf de leeftijd van 8 jaar) voor de behandeling van een ernstige depressieve stoornis (*Farmacotherapeutisch Kompas*). De NICE-richtlijn voor depressie bij kinderen en jongeren concludeert dat fluoxetine de enige SSRI is met evidence voor klinische effectiviteit over een grote breedte van uitkomstmaten (NICE, 2005 (www.nice.org.uk/guidance/cg28); Trimbos-instituut, 2009).

Voor de gehele groep SSRI's is sprake van een verhoogd risico op suïcidale gedachten of een suïcidepoging in vergelijking met placebo (Hetrick e.a., 2007).

Er is onvoldoende bekend over het effect van SSRI's op het zich ontwikkelende brein.

Depressie bij kinderen en adolescenten kan de eerste manifestatie zijn van een bipolaire stoornis. Onderzoek naar de optimale behandeling hiervan ontbreekt.

8.6 Ouderen

Het *Addendum ouderen bij MDR depressie* (Trimbos-instituut, 2008) adviseert om voorafgaand aan het starten met een antidepressivum, en twee weken na de start, het serumnatrium te bepalen bij ouderen boven de 75 jaar die gelijktijdig diuretica gebruiken. Dit geldt ook voor ouderen boven de 75 jaar met andere risicofactoren.

Bij gebruik van acenocoumarol dient de start van een SSRI gemeld te worden aan de trombosedienst, vanwege de geneesmiddeleninteracties op cytochroom P450, alsmede additioneel effect op bloedingen vanwege serotonineheropnameremming in bloedplaatjes.

(Es)citalopram en TCA's kunnen de QT-interval verlengen en zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of een aangeboren lange-QT-syndroom, en bij patiënten die al geneesmiddelen gebruiken die de QT-tijd verlengen. Een ecg voor het starten van de medicatie wordt aanbevolen; daarna alleen op indicatie.

Het meten van orthostatische bloeddrukdaling wordt geadviseerd tijdens het instellen op een TCA.

8.7 Zwangerschap

Er bestaat geen duidelijke voorkeur voor een bepaalde SSRI. Indien een patiënt al goed is ingesteld op een bepaalde SSRI dan dient men deze te continueren, doseer de SSRI's zo laag mogelijk maar wel effectief. Indien voor paroxetine wordt gekozen, doseer dan zo mogelijk niet hoger dan 20 mg per dag.

Routinematig prenataal onderzoek naar aangeboren afwijkingen (combinatietest en structureel echoscopisch onderzoek) volstaat.

Vanwege een verhoogd risico op PPHN (persisterende pulmonale hypertensie van de neonat) zal de neonat twaalf uur klinisch geobserveerd moeten worden (*Richtlijn: SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie: NVOG, 2012*).

Er zijn geen aanwijzingen dat TCA-gebruik tijdens de zwangerschap een verhoogd risico oplevert op congenitale afwijkingen. Alleen bij clomipramine is een licht verhoogd risico beschreven op cardiale congenitale aandoeningen: atriumseptumdefect (ASD) en ventrikelseptumdefect (VSD).

9 Behandelen van bijwerkingen van lithium en anticonvulsiva

9.1 Algemeen

Elke bijsluiter bevat een uitgebreide opsomming van alle bijwerkingen die ooit gemeld zijn aan de fabrikant. Er is weinig placebogecontroleerd wetenschappelijk onderzoek naar bijwerkingen.

In een recente meta-analyse werd lithium geassocieerd met verminderde urineconcentrerend vermogen, hypothyreoïdie, hyperparathyreoïdie en gewichtstoename (McKnight e.a., 2012).

Carbamazepine en valproïnezuur hebben minder bijwerkingen, en gewoonlijk alleen tijdens de instelfase. Lamotrigine wordt in het algemeen goed verdragen. Van lamotrigine zijn ernstige huidafwijkingen als onderdeel van het Stevens-johnsonssyndroom beschreven, maar deze zijn zeldzaam als lamotrigine langzaam opgebouwd wordt.

Bijwerkingen zijn voor patiënten een belangrijke reden om met de medicatie te stoppen. Het bespreekbaar maken van bijwerkingen stimuleert de patiënt om bijwerkingen te rapporteren. De meeste bijwerkingen zijn tijdelijk, of verdwijnen na een (tijdelijke) dosisverlaging. Van het verdelen van de dosis in meerder giften op een dag is niet aangetoond dat het minder bijwerkingen geeft (Malhi & Tanious, 2011).

Een recent gepubliceerd overzicht van de prevalenties en behandelopties van de meest voorkomende bijwerkingen van lithium, valproïnezuur, carbamazepine en lamotrigine wordt hieronder samengevat (Dols e.a., 2013).

9.2 Tremor

Tremors komen voor bij tot 65% van de patiënten die lithium gebruiken (Gelenberg & Jefferson, 1995), en bij 1-6% van de patiënten die valproïnezuur gebruiken.

Het behandelen van een tremor start met het objectiveren ervan, gevolgd door een open dialoog waarin catastrofale gedachten over de tremor uitgedaagd kunnen worden (Hallam, 2010).

Vertraagde-afgiftepreparaten kunnen een tremor verminderen, evenals het verminderen van nicotine- en cafeïnegebruik.

Bèta-adrenerge blokkers (bijvoorbeeld propranolol) en vitamine B₆ zijn effectief bij het verminderen van de tremor (Miodownik e.a., 2002).

Primidon en gabapentine zijn ook effectief bevonden bij het behandelen van een essentiële tremor (Baek e.a., 2014).

Andere psychofarmaca, vooral SSRI's, kunnen een tremor doen toenemen.

9.3 Bijwerkingen van maag en darmen

Misselijkheid, overgeven en diarree zijn veelvoorkomende, tijdelijke bijwerkingen van lithium en valproïnezuur, die bij tot 50% van de patiënten voorkomen (Bowden e.a., 1994; 2000).

Tabletten met een coating of met vertraagde afgifte worden meestal beter verdragen. Een tijdelijke verlaging van de dosis, gevolgd door een graduele verhoging, verhelpt misselijkheid.

Voortdurende misselijkheid kan behandeld worden met histamine-2- (H₂-) receptorantagonisten (Stoll e.a., 1991).

9.4 Metabole bijwerkingen

Overgewicht is een maatschappelijk probleem. Veel psychofarmaca zijn geassocieerd met gewichtstoename. Gewichtstoename van 5-10% wordt gezien bij 25-50% van de patiënten die lithium gebruiken (Keck & McElroy, 2003; Goodwin e.a., 2007). Gewichtstoename van 3-10 kg komt voor bij 3-20% van de patiënten die valproïnezuur gebruiken (Bowden, 2003; Pijl & Meinders, 1996). Gewichtstoename komt nauwelijks voor bij carbamazepine (Torrent e.a., 2008).

Interventies gericht op gezond eten en voldoende bewegen moeten beschikbaar zijn voor alle patiënten.

Farmacotherapeutische opties om obesitas te behandelen zijn zeer beperkt, naltrexon en topiramaat zijn nog onvoldoende bewezen (Keck & McElroy, 2003; Zimmermann e.a., 1997).

9.5 Endocriene bijwerkingen

Uit een Cochranereview over lithium als onderhoudsbehandeling bleek dat hypothyroïdie voorkwam bij 5% van de lithiumgebruikers (Burgess e.a., 2001). Ook valproïnezuur en carbamazepine kunnen de schildklierfunctie

verstoren, vooral in combinatie met lithium. Risicofactoren voor hypothyreoïdie zijn: jodiumdeficiëntie, nicotinegebruik, positieve titer voor schildklierantilichamen (thyroïdperoxidase- (TPO-) antilichamen), van het vrouwelijke geslacht zijn een leeftijd van boven de 50 jaar.

Een verminderde schildklierfunctie kan behandeld worden met levothyroxine. Dit is nodig bij tot 2% van patiënten die lithium gebruiken (Bocchetta & Loviselli, 2006; Kirov e.a., 2005). Patiënten met een subklinische hypothyreoïdie kunnen een verstoring van de stemming hebben die verbetert na behandeling met levothyroxine (Kleiner e.a., 1999).

9.6 Nefrogene bijwerkingen

Zie ook de *Richtlijn renale bijwerkingen chronisch lithiumgebruik* van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (De Beus & Rookmaaker, 2013). Lithium remt het effect van het antidiuretisch hormoon, met als mogelijk gevolg een nefrogene diabetes insipidus (NDI) met als symptomen: polyurie, dehydratie, dorst en polydipsie (Bendz & Aurell, 1999). NDI kan behandeld worden met diuretica, hoewel dit nog geen bewezen behandeling is voor nefrogene diabetes insipidus (Batlle e.a., 1985, Bedford e.a., 2008); zie ook paragraaf 3.2.

Langdurig gebruik (> 10 jaar) van lithium is waarschijnlijk geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (Markowitz e.a., 2000; Bendz e.a., 2001), hoewel er onvoldoende data waren om dit te bevestigen, in de meta-analyse van McKnight e.a. (2012).

Bij een serumcreatinine van ~200 µmol/l of een glomerulusfiltratiesnelheid van minder dan 40 mmol/l wordt een *point of no return* verondersteld. Stoppen met lithium moet dan overwogen worden, zie ook paragraaf 3.2. Bij oudere patiënten komt een verminderde nierfunctie vaker voor, als gevolg van suprathérapeutische lithiumspiegels, intoxicaties, medicatie (vooral diuretica en ACE-remmers), somatische comorbiditeit (vooral diabetes mellitus en hypertensie) en een leeftijdsgerateerde verminderde nierfunctie (Rej e.a., 2012).

9.7 Huidafwijkingen

Huidafwijkingen zouden niet vaker voorkomen bij lithium vergeleken met placebo (McKnight e.a., 2012), maar acne en psoriasis worden vaak als bijwerkingen gerapporteerd in gecontroleerde trials (Yeung & Chan, 2004) en kunnen weken tot maanden na start van lithium nog ontstaan.

- Acne kan behandeld worden met salicylzuur of vitamine A-preparaten (Remmer & Falk, 1986).
- Psoriasis bij een patiënt die lithium gebruikt kan behandeld worden met steroïden, vitamine D-analogen of keratolytica, of met omega-3-vetzuren (Akkerhuis & Nolen, 2003).

Van lamotrigine zijn ernstige huidafwijkingen als onderdeel van stevens-johnsonssyndroom beschreven, maar deze zijn zeldzaam wanneer lamotrigine langzaam opgebouwd wordt (Labiner, 2002). Lamotrigine kan in 87% van de gevallen gegeven worden zonder dat er opnieuw huidafwijkingen ontstaan (Aiken & Orr, 2010) en vaak verdwijnen huidafwijkingen als de dosis tijdelijk verlaagd wordt.

Haaruitval is beschreven bij lithium (Jafferany, 2008), carbamazepine (McKinney e.a., 1996; Mercke e.a., 2000), valproïnezuur (Mercke e.a., 2000) en lamotrigine (Hillemacher e.a., 2006; Patrizi e.a., 2005; Tengstrand e.a., 2010). Haaruitval is bijna altijd omkeerbaar na dosisverlaging of staken van het middel (Mercke e.a., 2000); behandelingen die haargroei zouden stimuleren of verbeteren, zijn niet bewezen effectief.

9.8 Cognitieve bijwerkingen

Cognitieve stoornissen kunnen een onderdeel zijn van de bipolaire stoornis, en hoeven dus niet gerelateerd te zijn aan medicatiegebruik, zoals vaak wordt verondersteld.

In een review van 600 onderzoeken had lithium weinig tot geen negatief effect op de cognitie (Wingo e.a., 2009). In een onderzoek bij euthyme oudere bipolaire patiënten bleken andere factoren zoals leeftijd en cardiovasculaire ziekten meer van invloed op de cognitie dan het gebruik van lithium (Schouws e.a., 2010).

Het effect van valproïnezuur en carbamazepine op de cognitie is vergelijkbaar met dat van lithium; lamotrigine heeft nog minder invloed (Daban e.a., 2006; Joffe e.a., 1988; Senturk e.a., 2007).

Het behandelen van cognitieve klachten is complex. Een eerste stap kan bestaan uit dosisverlaging indien een verband met medicatie wordt verondersteld, en het verbeteren van de schildklierfuncties indien geïndiceerd (Goodwin e.a., 2007).

Neuropsychologisch onderzoek kan overwogen worden om beter inzicht te krijgen in het cognitieve functioneren (Diaz e.a., 2012).

Patiënten kunnen profiteren van cognitieve training gecombineerd met leefstijladviezen: focussen van aandacht (verminderen van afleiding), herhalen van informatie, gebruik van geheugensteuntjes, en visualisatie.

9.9 Seksuele bijwerkingen

Lithium zou in beperkte mate seksuele bijwerkingen geven. De voorname klacht is afgenomen libido (Aizenberg e.a., 1996).

Onderzoeken naar seksuele bijwerkingen van anticonvulsiva zijn voornamelijk gedaan bij mensen met epilepsie. Epilepsie is op zichzelf ook al geassocieerd met seksuele disfunctie (Harden, 2008; Smaldone e.a., 2004). Specifieke aanbevelingen ontbreken. Omzetten naar andere medicatie moet slechts met grote voorzichtigheid overwogen worden. Streven naar

de laagst mogelijke dosering is voor de meeste bijwerkingen gunstig. Medicamenteuze behandeling met PDE5-blokkers is beperkt klinisch onderzocht.

Bij behandeling met SSRI's komen zowel bij mannen als bij vrouwen vaak seksuele-functiestoornissen voor. Hierop moet men bedacht zijn indien SSRI's als comedicaatie bij een stemmingsstabilisator worden gegeven. Het openlijk bespreekbaar maken van seksuele bijwerkingen, die veelal niet spontaan worden gemeld, kan de therapietrouw en de kwaliteit van leven verbeteren.

9.10 Hepatische bijwerkingen

Een asymptomatische stijging van transaminasen is beschreven in 40% van de patiënten behandeld met valproïnezuur. Meestal is een dosisverlaging afdoende (Ghozzi e.a., 2011). Ernstige hepatotoxiciteit is zeldzaam (0,01%) en komt vooral voor bij een behandeling waarbij verschillende anticonvulsiva gecombineerd worden (Ghozzi e.a., 2011). Een asymptomatische stijging van transaminasen bij carbamazepine komt weinig voor. Geadviseerd wordt om de leverfuncties te controleren voordat anticonvulsiva gestart worden, zeker als ze met elkaar gecombineerd worden.

Hyperammonemie zonder leverfunctiestoornissen is beschreven in 16-100% van de patiënten behandeld met anticonvulsiva (Chicharro e.a., 2007); in zeldzame gevallen kan het leiden tot valproïnezuurgeïnduceerde hyperammonemische encefalopathie (VIHE). De eerste symptomen ontstaan meestal na starten of dosisverhoging, maar kunnen ook ontstaan jaren na onderhoudsbehandeling. De belangrijkste symptomen zijn (flapping) tremor, ataxie, slaperigheid, lethargie, desoriëntatie en onaangepast gedrag (Dealberto, 2007; Shan e.a., 2009). De diagnose kan gemist worden omdat de symptomen geduid worden als een psychiatrische decompensatie, of als een bijwerking van andere medicatie (Shan e.a., 2009). Een EEG laat symmetrische vertraging zien (Dealberto, 2007). Risicofactoren voor VIHE zijn polyfarmacie, mentale retardatie, vegetarisch dieet, ureumcyclus-enzymdeficiëntie en carnitinedeficiëntie. Hoewel er geen correlatie is gevonden tussen valproïnezuurspiegels, ammoniakconcentraties en klinische symptomen, wordt aanbevolen om valproïnezuur te staken. Effectieve behandeling met carnitine is beschreven (Barrueto & Hack, 2001). Verder is de symptomatische behandeling: met vocht, actieve kool, lactulose, eiwitbeperking en naloxon (Dealberto, 2007; Hung e.a., 2011).

9.11 Hematologische bijwerkingen

In het begin van de behandeling met carbamazepine heeft 10% van de patiënten een leukopenie. Bij 2% blijft de leukopenie bestaan wanneer carbamazepine gecontinueerd wordt (Sobotka e.a., 1990).

Ouderen en patiënten met een laag gehalte aan neutrofielen of leukocyten

hebben een verhoogd risico op een bloeddyscrasie (zoals aplastische anemie, agranulocytose, trombocytopenie) (Askmark & Wiholm, 1990; Sobotka e.a., 1990), maar dit is zeldzaam.

Een volledig bloedbeeld moet bepaald worden voorafgaand aan het starten met carbamazepine. Als de leukocyten dalen tot onder 3000/mm³, of de neutrofielen onder 1000/mm³, of bij een infectie, moet carbamazepine gestopt worden (Bertolino, 1990; Sobotka e.a., 1990).

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om mogelijke hematologische complicaties (infectie, koorts, ecchymose) te rapporteren aan hun behandelbaar (Sobotka e.a., 1990).

Hematologische bijwerkingen bij valproïnezuur zijn zeldzaam (Lackmann, 2004).

9.12 Teratogene effecten

Lithiumgebruik in het eerste trimester heeft een 10-20 keer vergrote kans op cardiovasculaire malformaties vergeleken met de algemene bevolking, maar het absolute risico blijft laag: ongeveer 1 op 1000 kinderen (Cohen, 2007). Het bewijs van teratogene bijwerkingen van lithium is zwak en wordt overgewaardeerd (Cohen e.a., 1994; McKnight e.a., 2012).

Het gebruik van valproïnezuur in het eerste trimester is geassocieerd met een dosisafhankelijk risico van 5-9% op neuralebuisdefecten (Yonkers e.a., 2004). Prenatale blootstelling aan valproïnezuur verhoogt ook het risico op atriumseptumdefect (ASD), gespleten gehemelte, hypospadiëën, polydactylie en craniosynostose (Cohen, 2007; Jentink e.a., 2010b; Tomson & Battino, 2008), alsmede verlaagde verbale IQ-scores (Adab e.a., 2001; Cohen, 2007; Nguyen e.a., 2009).

Carbamazepinegebruik in het eerste trimester verhoogt het risico op spina bifida tot 1% (Jones e.a., 1989). Een verhoogd risico op anomalie van veneus pulmonaris, gespleten lip en gehemelte, hernia diafragmatica en hypospadiëën kon niet aangetoond worden (Jentink e.a., 2010a).

Het gebruik van lamotrigine in het eerste trimester geeft geen verhoging van het risico op geboortefwijkingen (Cunnington e.a., 2011); het relatieve risico op een gespleten mond zou wel verhoogd zijn (Nguyen e.a., 2009).

Polyfarmacie verhoogt het risico op grote geboortefwijkingen. Geadviseerd wordt om in het eerste trimester niet meer dan één psychofarmacon voor te schrijven (Nguyen e.a., 2009; Yonkers e.a., 2004), en indien mogelijk valproïnezuur te vermijden. Uiteraard moet dit alles worden afgestemd op eventueel ander medicijngebruik door de zwangere.

Hoofdstuk 11

Kinderwens, zwangerschap en postpartumperiode

1 Inleiding

De zwangerschap en de postpartumperiode zijn voor vrouwen met een bipolaire stoornis een risicovolle periode. In tegenstelling 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 ongeveer 50% kans om een recidief te krijgen, zowel in de periode voorafgaand aan de zwangerschap als tijdens de zwangerschap (Viguera e.a., 2000; 2011). Bij veel vrouwen bleek een postpartumpsychose (of een postpartumdepressie) achteraf de eerste episode van een bipolaire stoornis te zijn.

De bipolaire stoornis manifesteert zich bij vrouwen meestal in de vruchtbare levensfase. Wanneer een patiënte met een bipolaire stoornis en haar partner komen met een kindwens op de korte termijn of voor de toekomst, dan zullen de volgende thema's onderwerp van gesprek zijn.

- De mogelijke overerving van de bipolaire stoornis.
- De mogelijke invloed van een zwangerschap en de postpartumperiode op het beloop van de bipolaire stoornis.
- de mogelijke voor- en nadelen van het voortzetten dan wel stoppen van de medicatie in de preconceptiefase en tijdens de zwangerschap.
- Mogelijke alternatieven voor de thans voorgeschreven medicatie.

Dit hoofdstuk behandelt de volgende uitgangsvragen.

- Hoe beïnvloedt een zwangerschap de voor de bipolaire stoornis specifieke uitkomsten bij vrouwen met een bipolaire stoornis, zowel tijdens de zwangerschap als na de geboorte?
- Wat zijn veilige en effectieve behandelinterventies voor vrouwen met een bipolaire stoornis die zwanger willen worden, zwanger zijn of borstvoeding geven? En welke negatieve gevolgen kunnen deze interventies hebben voor het (ongeboren) kind?
- Wat is het (directe of indirecte) bewijs dat onbehandelde episoden van een bipolaire stoornis tijdens de zwangerschap schadelijk kunnen zijn voor het ongeboren kind?

Methode wetenschappelijke onderbouwing

Dit hoofdstuk is een herziening van een hoofdstuk uit de *Richtlijn bipolaire stoornissen* (Nolen e.a., 2008). Daarom is voor de wetenschappelijke onderbouwing de methode gebruikt uit de richtlijn van 2008, die afwijkt van de methode uit de andere hoofdstukken van deze nieuwe richtlijn. In dit hoofdstuk is relevante literatuur beschrijvend samengevat (er is geen meta-analyse gemaakt) en zijn de zoekstrategie, de selectiecriteria en de beoordelingscriteria naar aanleiding waarvan onderzoeken zijn geïncludeerd en meegewogen in de conclusies en aanbevelingen, niet expliciet beschreven. Wel is zo veel mogelijk aangegeven op welk onderzoek of welke onderzoeken de conclusies en de aanbevelingen gebaseerd zijn.

2 Kinderwens

2.1 Inleiding

Als een vrouw met een bipolaire stoornis en haar partner een kinderwens hebben dan speelt een aantal aspecten een rol.

- Risico's voor het kind op het krijgen van een bipolaire stoornis.
- Risico's voor de moeder: de zwangerschap en vooral de postpartumperiode zijn perioden met een verhoogde kans op terugval. Ter inschatting van de kans kunnen diverse factoren gewogen worden (zie onder Risicofactoren).
- Risico's voor het ongeboren kind door medicatiegebruik tijdens de zwangerschap.

Indien het paar tot een zwangerschap besluit, zal men de afweging moeten maken de medicatie al dan niet voort te zetten. Er zal altijd een individuele afweging gemaakt moeten worden, waarbij de psychiater zo veel mogelijk relevante informatie dient te geven, waarna de patiënte en haar partner een keuze kunnen maken over het al dan niet continueren van medicatie of eventueel wijzigen van medicatie. Daarbij moet het risico van medicatie versus het risico van een terugval tegen elkaar afgewogen worden (Yonkers e.a., 2004; 2011).

Risicofactoren

Voor het bepalen van het beleid bij een toekomstige zwangerschap kunnen de volgende risicofactoren voor terugval bij zwangerschap en na bevalling worden meegewogen.

- Aanwezigheid van klachten en (rest-) symptomen van de bipolaire stoornis.
- Klachten of symptomen zijn nog slechts kort (< 1 jaar) in remissie.
- Comorbiditeit (angststoornis, middelenmisbruik, persoonlijkheidsstoornis).

- Verminderd of afwezig ziektebesef en ziekte-inzicht.
- Verstoorde of moeizame werkrelatie met de psychiatrische hulpverlening (bijvoorbeeld conflicten en/of veel wisselende hulpverleners).
- Psychiatrische problematiek tijdens eerdere zwangerschap(pen): aard, ernst en consequenties.
- Na eerdere zwangerschap(pen) problemen met de kinderen, bijvoorbeeld blijkend uit contacten met Jeugdzorg of uithuisplaatsing.
- Suïcidaal gedrag.
- Problemen in het aanwezige steunsysteem.

Medicatie tijdens de zwangerschap zal in paragraaf 3 besproken worden.

2.2 Wetenschappelijke onderbouwing

De bipolaire stoornis is deels erfelijk bepaald. De prevalentie van de bipolaire stoornis in de bevolking bedraagt ongeveer 2%. Een review liet zien dat bij eerstegraads familieleden van een patiënt met een bipolaire stoornis de kans op een bipolaire stoornis 4-9% is (Craddock & Jones, 2001). In een Nederlandse cohortstudie was bij kinderen van een ouder met een bipolaire stoornis de kans op een bipolaire spectrumstoornis 13%, de kans op enige stemmingsstoornis 54% en de kans op enige psychiatrische stoornis 72% (Mesman e.a., 2013).

Uit een recent gepubliceerd populatiecohortonderzoek blijkt dat ook de bipolaire stoornis zelf een verhoogd risico kan geven op negatieve zwangerschapsuitkomsten, zoals vroeggeboorte of een te kleine hoofdomvang van de pasgeborene (Bodén e.a., 2012). De groep zonder medicatiegebruik tijdens zwangerschap had een vergelijkbare hoeveelheid negatieve zwangerschapsuitkomsten als de groep die wel medicatie gebruikte tijdens de zwangerschap. Zo bleek bij beide groepen vroeggeboorte 50% vaker voor te komen dan bij vrouwen zonder bipolaire stoornis.

2.3 Overige overwegingen

- Vrouwen met een bipolaire stoornis hebben een verhoogd risico op een ongeplande zwangerschap, vooral tijdens een manische episode (Heffner e.a., 2012).
- Bij de overweging om medicatie te staken bij een kinderwens wordt men voor een dilemma geplaatst, vooral omdat het moment van conceptie niet goed te voorzien is. De medicatievrije periode moet bij voorkeur niet te lang duren, om de vrouw niet onnodig lang werkzame medicatie te onthouden.
- Voor hulp bij de keuze van medicatie ten behoeve van de (onderhouds-) behandeling bij zwangeren en kraamvrouwen met een bipolaire stoornis, zie: www.lareb.nl/teratologie; www.poppoli.nl; www.lkpz.nl (Landelijk Kenniscentrum Psychiatrie en Zwangerschap). De adviezen verschillen overigens wel op enkele punten, samenhangend met de wijze waarop de beschikbare gegevens zijn gewogen.

2.4 Aanbevelingen

- Bij vrouwen met een bipolaire stoornis in de vruchtbare levensfase moet de anticonceptie goed geregeld zijn als er (nog) geen kinderwens is. [1C]
- Met vrouwen met een bipolaire stoornis en een (toekomstige) kinderwens, en hun partner, moeten de mogelijke consequenties van een zwangerschap voor het beloop en de behandeling van de bipolaire stoornis (en andersom) systematisch besproken worden. [1C]
- Met vrouwen met een bipolaire stoornis en een (toekomstige) kinderwens, en hun partner, moet worden besproken dat het tijdig plannen en voorbereiden van een zwangerschap de kans op problemen verkleint. [1C]
- Bij vrouwen met een bipolaire stoornis die mogelijk zwanger kunnen worden, moet daarmee rekening worden gehouden bij de keuze van de (onderhouds-) medicatie. [1C]

3 Zwangerschap

3.1 Inleiding

In deze paragraaf worden, naast enkele andere aandachtspunten, vooral de voor- en nadelen van medicatiegebruik tijdens de zwangerschap bij vrouwen met een bipolaire stoornis besproken. Tevens worden verschillende medicijnen kort besproken. De risico's van stoppen met medicatie versus de risico's van de bipolaire stoornis zullen tegen elkaar afgewogen moeten worden (Sharma & Pope, 2012).

Medicatiegebruik kent de volgende risico's.

- Teratogeniteit (het risico op door medicatie veroorzaakte aangeboren aandoeningen).
- Neonatale toxiciteit en onthouding (problemen, die de neonaat na de geboorte ondervindt door tijdens de zwangerschap gebruikte medicatie).
- Gedrags- en cognitieve problemen op de lange termijn.
- Grotere kans op schuldgevoelens indien er problemen bij het kind optreden.
- Borstvoeding wordt bij sommige psychofarmaca afgeraden.

Een acute stemmingsepisode kent de volgende risico's.

- Onbehandelde ziekte kan geboortegewicht en tijdstip geboorte beïnvloeden (Bodén e.a., 2012; Goedhart e.a., 2010).
- Bij een depressie is er mogelijk een schadelijk effect van stress op de foetus; bij een manie kan er sprake zijn van schade door uitputting en ondervoeding van de moeder.

- Mogelijk is er een negatieve invloed op de moeder-kindgehechtheid en de latere ontwikkeling van het kind.

Stoppen met lithium vanwege een zwangerschap verhoogt het risico op een terugval tijdens de zwangerschap. Dit risico neemt toe als de medicatie abrupt wordt gestopt (Viguera e.a., 2007). Ditzelfde geldt voor het stoppen met lamotrigine wegens zwangerschap (Newport e.a., 2008). In een retrospectief onderzoek werd vergeleken wat het verschil in effect was tussen zwangeren en niet-zwangeren met een bipolaire stoornis. In de eerste 40 weken van het stoppen was de terugval gelijk voor zwangeren en niet-zwangeren (52% versus 58%), maar post partum had de groep zwangeren bijna driemaal zo vaak een terugval vergeleken met niet-zwangere vrouwen met een bipolaire stoornis (70% versus 24%).

Naast medicatiegebruik is het van belang aandacht te hebben voor alcoholgebruik, roken en overgewicht; deze komen alle meer voor bij vrouwen met een bipolaire stoornis en kunnen de zwangerschap negatief beïnvloeden.

3.2 Specifieke aandachtspunten medicatiegebruik tijdens en na zwangerschap

De informatie over medicatie tijdens en na de zwangerschap is grotendeels gebaseerd op casereports en/of cohorten. Zwangere vrouwen worden immers uitgesloten van RCT's. De kwaliteit van de evidence is in het algemeen laag, mede door het ontbreken van RCT's.

Lithium

- 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 in de acute fase van de postpartumpsychose.
- Bij lithium is er een geringe kans op een ernstige congenitale hartafwijking: de ebsteinanomalie (Cohen e.a., 1994). Een meta-analyse uit 2012 concludeerde dat er geen verhoogd risico is op aangeboren aandoeningen bij gebruik van lithium tijdens de zwangerschap (McKnight e.a., 2012). Er zijn geen aanwijzingen dat er langetermijneffecten zijn bij intra-uterien aan lithium blootgestelde kinderen.
- Als wordt besloten lithium te blijven gebruiken tijdens de zwangerschap dan wordt geadviseerd om al tijdens de periode van het zwanger proberen te worden (en tijdens de zwangerschap) over te gaan op een lithiumpreparaat met een gereguleerde afgifte: Priadel of Camcolit, 2 tot 3 maal daags gedoseerd en met een 12-uurs bloedspiegel van 0,5 tot 0,7 mmol/l.
- Tijdens de zwangerschap dient de bloedspiegel elke 2-4 weken te worden gecontroleerd, en vanaf de 32e week nog frequenter aangezien

tegen het einde van de zwangerschap de lithiumklaring weer vermindert en dus minder lithium nodig is om eenzelfde bloedspiegel te bereiken. Praktisch zou zijn om tot week 32 de lithiumspiegel om de 3 weken te controleren, van week 32 tot week 36 om de 2 weken, en vanaf week 36 wekelijks (Deligiannidis e.a., 2014).

- Een hoge lithiumspiegel tijdens de bevalling is geassocieerd met meer perinatale complicaties, zoals een lagere apgarscore, langere opname in het ziekenhuis, en meer neurologische en neuromusculaire complicaties (Sharma & Pope, 2012). Geadviseerd wordt dan ook om bij de start van de weeën lithium te staken en direct na de partus lithium weer te starten in dezelfde (of zelfs iets hogere) dosering als voor de zwangerschap, en daarna verder te doseren op geleide van de bloedspiegel.
- Een verhoogd risico op miskramen en vroeggeboorte bij gebruik van lithium in de zwangerschap wordt beschreven (Bodén e.a., 2012; Diav-Citrin e.a., 2014; Gentile, 2012).

Carbamazepine en valproïnezuur

- Valproïnezuur en in mindere mate carbamazepine geven een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen, vooral spina bifida, en op cognitieve problemen bij het kind (valproïnezuur). De kans op aangeboren afwijkingen nemen toe bij een hogere dagdosering en bij polyfarmacie (Tomson e.a., 2011).
- Het gebruik van valproïnezuur tijdens de zwangerschap wordt sterk afgeraden vanwege het verhoogde risico op aangeboren afwijkingen en ernstige ontwikkelingsstoornissen (CBG, 2014).
- Indien toch voorgeschreven, wordt bij carbamazepine geadviseerd om een preparaat met vertraagde afgifte voor te schrijven, 3 tot 4 maal daags gedoseerd.
- Indien toch voorgeschreven, wordt bij valproïnezuur geadviseerd om een preparaat met vertraagde afgifte voor te schrijven, 3 tot 4 maal daags gedoseerd.

Lamotrigine

- Van lamotrigine is nog weinig bekend over de veiligheid bij zwangerschap. Vooralsnog zijn er geen aanwijzingen dat lamotrigine geassocieerd is met aangeboren afwijkingen (Campbell e.a., 2014).
- Tijdens de zwangerschap kan de lamotrigineklaring toegenomen zijn met als gevolg lagere spiegels, en kan eventuele aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn. Post partum kunnen de spiegels fors stijgen (Deligiannidis e.a., 2014).
- Vooralsnog zijn er geen aanwijzingen voor langetermijneffecten op aan intra-uterien blootgestelde kinderen (Nadebaum e.a., 2012).

Antipsychotica

- Van olanzapine (en de andere atypische antipsychotica) is nog onvoldoende bekend om uitspraken te doen over een mogelijk verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Wel is er een verhoogd risico op zwangerschapsdiabetes bij de moeder en is de kans op kinderen met een hoog geboortegewicht toegenomen (Gentile, 2008). Een mogelijk voordeel van atypische antipsychotica is dat zij een gunstig effect op de slaap hebben.
- Van de klassieke antipsychotica wordt haloperidol het meest veilig geacht.

Antidepressiva

- Van de antidepressiva worden de SSRI's relatief veilig geacht (NVOG, 2012), evenals de tricyclische antidepressiva (TCA's) amitriptyline en nortriptyline. Clomipramine wordt geassocieerd met een verhoogd risico op congenitale cardiale aandoeningen.
- De SSRI's zijn vanaf de twintigste week mogelijk geassocieerd met pulmonale hypertensie.

Benzodiazepinen

- De benzodiazepinen worden niet volledig veilig geacht, maar het veiligste lijken lorazepam, oxazepam en temazepam.
- 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.
- Geadviseerd wordt terughoudend te zijn met het voorschrijven van benzodiazepinen, zeker in de laatste weken van de zwangerschap.

3.3 Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de wetenschappelijke onderbouwing van medicatiegebruik tijdens de zwangerschap wordt verwezen naar de appendix bij hoofdstuk 11. Hier volgen de conclusies.

- Als tijdens de zwangerschap een stemmingsstabilisator wordt gebruikt, dan heeft monotherapie de voorkeur. Lithium is het preparaat van eerste keus (Geddes & Miklowitz, 2013; Gentile, 2012).
- Onderzoek naar associatie met lithium met aangeboren (hart-) aandoeningen en overige afwijkingen levert geen eenduidige resultaten op.
- Stoppen met profylaxe (lithium, lamotrigine) vanwege zwangerschap verhoogt het risico op terugval tijdens de zwangerschap (Newport e.a., 2008; Viguera e.a., 2007).

Tabel 11.1 Stemmingsstabilisatoren en zwangerschap en borstvoeding

Fase	Factor	Stemmingsstabilisator	
		Lithium	Carbamazepine
Voor de zwangerschap	Remmende invloed op orale anticonceptie	Nee	Ja
Zwangerschap	Foliumzuuradditie	0,5 mg	0,5 mg
	Teratogeniteit	Ebsteinanomalie	Spina bifida Foetaal anti-epilepticum-syndroom
Post partum	Verschijnselen pasgeborene	Floppy-infant syndrome	Onttrekkingsverschijnselen; Voorbijgaande leverdisfunctie
Prenataal onderzoek	Echoscopie	Ja	Ja
	Vruchtwaterpunctie	Nee	Ja
	Schildklierfunctie *controleren	Tijdens en post partum	Post partum
Tijdens zwangerschap	Voorkeurspreparaat tijdens zwangerschap	Priadel of Camcolit	Tegretol CR
	Dosering	3-4 dd	3-4 dd
	Gebruik staken vóór bevalling	Ja	Nee
Borstvoeding	Borstvoeding geven	Nee (?)	Ja
	Vitamine K-suppletie	Nee	Ja

* Vanwege een verhoogde kans op postpartumthyreoïditis zijn controles van de schildklierfunctie nodig post partum, los van de gebruikte medicatie.

Ook voor de zwangerschap dient een uitgangswaarde te worden bepaald.

3.4 Overige overwegingen

- Alle besluiten over al dan niet medicamenteuze behandeling worden in principe door de patiënte en haar partner genomen, waarbij de hulpverlener zo adequaat mogelijke informatie geeft, zodat beslissingen weloverwogen gemaakt kunnen worden.
- Elektroconvulsieve therapie (ECT) is een relatief veilige en effectieve behandeloptie tijdens de zwangerschap (Bulbul e.a., 2013).
- Patiënten zijn gebaat bij duidelijkheid en eensluidende adviezen. Derhalve is het zinvol om een zwangerschapsplan te maken en dit onder te verdelen in verschillende fasen (preconceptiefase, zwangerschap, bevalling en postpartumperiode). Hierin staan de gemaakte afspraken over al dan niet gebruiken van medicatie tijdens de zwangerschap en de

<i>Valproïnezuur</i>	<i>Lamotrigine</i>	<i>Atypische antipsychotica</i>
Nee	Ja	Nee
0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg
Spina bifida	Onbekend	Onbekend
Foetaal anti-epilepticumsyndroom		
Onttrekkingsverschijnselen	Onttrekkingsverschijnselen	Bewegingsstoornissen
Acuut leverfalen		
Ja	Niet gericht	Niet gericht
Ja	Niet gericht	Niet gericht
Post partum	Post partum	Post partum
Depakine Chrono		
3-4 dd		
Nee	Nee	Ja
Ja	Nee (?)	Nee (?)
Ja	Ja	Nee

postpartumperiode en afspraken over de bevalling (al dan niet klinisch). Dit zwangerschapsplan wordt ook aan de betrokken hulpverleners (verloskundige of gynaecoloog, huisarts, eventueel kinderarts) gegeven, zodat allen op de hoogte zijn van de gemaakte afspraken (zie ook Kenniscentrum Bipolaire Stoornissen: www.kenbis.nl).

- Er dient een goede samenwerking te zijn tussen de psychiater of de psychiatrisch verpleegkundige, de gynaecoloog of de verloskundige, en de kinderarts. Op een aantal plekken in Nederland bestaan zogeheten POP-poli's (poliklinieken psychiatrie – obstetrie (verloskunde) – pediatrie (kindergeneeskunde)), die overigens niet altijd dezelfde werkwijze hebben. Als deze niet in de regio te vinden zijn dan zal op individueel niveau samenwerking gezocht moeten worden met gynaecologen,

verloskundigen of kinderartsen. De behandeling van een zwangere patiënte kan belastend zijn voor de hulpverlener, vooral vanwege nog bestaande onzekerheden over bijvoorbeeld teratogeniteit en het risico op terugval in de postpartumperiode. Bij onvoldoende ervaring in de behandeling van zwangeren met een bipolaire stoornis kan het zinvol zijn om consultatie te vragen bij een centrum met expertise in bipolaire stoornissen en zwangerschap (voor behandelcentra, zie het Landelijk Kenniscentrum Psychiatrie en Zwangerschap: www.lkpz.nl).

- Indien gekozen wordt voor (continueren van de) medicamenteuze behandeling bij een kinderwens en/of zwangerschap, is het zinvol om polyfarmacie te vermijden, en een zo laag mogelijke dosering meermaal daags te geven, maar zo hoog als noodzakelijk. (Bij polyfarmacie neemt het risico op teratogeniteit toe, zeker voor de anticonvulsiva.)
- Hoewel van de stemmingsstabilisatoren lithium het middel van voorkeur is tijdens de zwangerschap, betekent dit niet automatisch dat een zwangere vrouw overgezet moet worden op lithium. Er kan een goede reden zijn waarom de vrouw geen lithium voorgeschreven heeft gekregen.
- Als een vrouw tijdens de zwangerschap een recidief krijgt dan is het te overwegen om (ook) een niet-medicamenteuze behandeling te starten, zoals psychotherapie (cognitieve gedragstherapie (CGT), interpersoonlijke en sociaal-ritmeth therapie (IP-SRT)) of lichttherapie.
- Bij de behandeling van zwangeren met een bipolaire stoornis is het niet zinvol rekening te houden met kosten van medicatie of bijvoorbeeld een klinisch kraambed of verlengde kraamzorg, vanwege het belang van de stabiliteit van moeder en kind. Een decompensatie tijdens de zwangerschap of in de postpartumperiode zal bovendien vele malen duurder zijn dan de kosten van de preventieve maatregelen.
- Voor een man met een bipolaire stoornis wiens partner zwanger is of wil worden, kan de periode van kinderwens, zwangerschap, bevalling en post partum een stressvolle periode zijn met verstoringen van het dag-nachtritme. De aanstaande vader met een bipolaire stoornis verdient dus preventieve aandacht. Stresspreventie; het voorkomen van slaapttekorten; bewustwording van (rol-) veranderingen binnen het gezin; en het tijdig herkennen van manische en depressieve symptomen zullen besproken moeten worden. Het is zinvol om gemaakte afspraken in het signaleringsplan vast te leggen.

3.5 Aanbevelingen

- Als een vrouw met een bipolaire stoornis meldt zwanger te zijn of te willen worden, is het raadzaam om samen met de vrouw en haar partner een zwangerschapsplan op te stellen voor de periode van de zwangerschap, de bevalling en de postpartumperiode (zie Kenniscentrum Bipolaire Stoornissen: www.kenbis.nl). [1C]

- Als medicatie toch nodig blijkt te zijn dan wordt aanbevolen die medicatie te geven die in het verleden effectief is gebleken, mits die als (relatief) veilig kan worden beschouwd. [1C]
- Als tijdens de zwangerschap een stemmingsstabilisator moet worden gebruikt dan heeft monotherapie de voorkeur. [1C]
- Lithium is het preparaat van eerste keuze (Geddes & Miklowitz, 2013; Gentile, 2012). [1C]
- Indien lithium tijdens de zwangerschap wordt voortgezet, moeten het doseringsschema en de frequentie van de bloedspiegelcontroles daarop worden aangepast. [1C]
- Prenataal onderzoek middels echoscopie en vruchtwaterpunctie kan de eventuele aanwezigheid aantonen van een ebsteinanomalie als gevolg van lithiumgebruik, en van spina bifida als gevolg van gebruik van anti-convulsiva. [1C]
- Het is van belang dat er tijdig overleg plaatsvindt met de gynaecoloog en/of verloskundige over prenatale diagnostiek, over zwangerschapsbegeleiding in de eerste of tweede lijn, en over een eventuele klinische bevalling en klinisch kraambed; eventueel ook over inleiden van de bevalling. [1C]
- Bij het gebruik van stemmingsstabilisatoren tijdens de zwangerschap dient de bevalling klinisch plaats te vinden. Dit met het oog op de complicaties die kunnen optreden bij moeder en kind. Bij het gebruik van SSRI's dient de pasgeborene minimaal 12 uur geobserveerd te worden vanwege persisterende pulmonale hypertensie (PPHN) en onttrekkingsverschijnselen. [1C]

4 Postpartumperiode

4.1 Inleiding

In de postpartumperiode is het risico op een decompensatie en op een psychiatrische opname sterk verhoogd, vooral als vrouwen eerder een psychose en/of opname hebben doorgemaakt (Harlow e.a., 2007; Kendell e.a., 1987; Munk-Olsen e.a., 2009). Met onderhoudsmedicatie is het risico op een episode in de postpartumperiode ongeveer 30%; zonder onderhoudsmedicatie ongeveer 65% (Austin, 1992; Bergink e.a., 2012; Cohen e.a., 1995; Van Gent & Verhoeven, 1992; Kumar e.a., 1993; Sharma e.a., 2006; Wisner e.a., 2004).

4.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de wetenschappelijke onderbouwing wordt verwezen naar de appendix bij hoofdstuk 11. Hier volgen de conclusies.

- Bij vrouwen met een bipolaire stoornis wordt medicamenteuze profylaxe (lithium, olanzapine) zowel tijdens de zwangerschap als in de postpartumperiode geadviseerd; bij vrouwen met een postpartumpsychose in de voorgeschiedenis zonder bipolaire stoornis wordt medicamenteuze profylaxe alleen in de postpartumperiode geadviseerd (Bergink e.a., 2012; Sharma e.a., 2006).
- Bij vrouwen met een bipolaire stoornis zijn een eerste zwangerschap en complicaties tijdens de bevalling risicofactoren voor het optreden van een postpartumpsychose (Blackmore e.a., 2006).
- Slaapproblemen rond de bevalling spelen mogelijk een rol bij het ontstaan van een postpartumpsychose (Sharma, 2003).
- Vrouwen met psychiatrische symptomen tijdens de zwangerschap hebben een verhoogd risico op een postpartumpsychose (Harlow e.a., 2007).

4.3 Overige overwegingen

- Het geven van borstvoeding is een punt van discussie. Naast het eventuele effect van medicatiegebruik op de pasgeborene is het geven van borstvoeding verstorend voor de nachtrust van de moeder, wat weer het risico vergroot op postpartumpsychopathologie. Medicatie die de borstvoeding remt, wordt afgeraden in verband met het risico op het induceren van een manie of een psychose.
- Bij gebruik van lithium wordt borstvoeding vooralsnog afgeraden; dit vooral wegens het risico op een lithiumintoxicatie bij de pasgeborene. Het geven van borstvoeding kan tijdens gebruik van valproïnezuur en carbamazepine wel plaatsvinden.

4.4 Aanbeveling

- De postpartumperiode is in het bijzonder een risicovolle periode voor vrouwen met een bipolaire stoornis. Geadviseerd wordt om, ook als er tijdens de zwangerschap geen medicatie is voorgeschreven, dit in de postpartumperiode wel te doen. Uit onderzoek is gebleken dat dit het risico op een postpartumpsychose sterk kan doen verminderen (Bergink e.a., 2012). [1C]

Hoofdstuk 12

Diagnostiek en behandeling bij kinderen en adolescenten

1 Inleiding

De bipolaire stoornis is bij kinderen (tot 12 jaar) vooralsnog een omstreden diagnose (Leibenluft, 2011). De stoornis is moeilijk te diagnosticeren en nauwelijks te onderscheiden van veel andere op de kinderleeftijd voorkomende stoornissen. Er bestaat een opvallend verschil in visie over de bipolaire stoornis bij kinderen zoals beschreven in de Amerikaanse literatuur en de Europese literatuur (Dubicka e.a., 2008). In de afgelopen twintig jaar is in de Verenigde Staten de diagnose bipolaire stoornis NAO gesteld bij kinderen bij wie sprake is van een ernstig prikkelbare stemming, 'affectieve stormen', stemmingslabiliteit, ernstige driftbuien, symptomen van depressie, angst, hyperactiviteit, slechte concentratie en impulsiviteit, zonder dat er sprake is van periodiciteit.

Dit heeft tot gevolg gehad dat er een sterke toename (James e.a., 2014; Moreno e.a., 2007) van deze diagnose op de kinderleeftijd heeft plaatsgevonden, hetgeen uiteindelijk toch vooral een verandering van definitie en niet een werkelijke toename in de prevalentie van de stoornis bleek te zijn. Dit werd bevestigd door follow-uponderzoeken van deze kinderen, die erop wijzen dat zij op latere leeftijd niet een bipolaire stoornis ontwikkelen, maar vooral unipolaire depressies of angststoornissen (Stringaris e.a., 2010).

Dit heeft mede geleid tot een aanpassing van de criteria voor (hypo-) manie in de DSM-5 (2013), waarbij toegenomen activiteit is toegevoegd als verplicht tweede kernsymptoom, naast een veranderde stemming (zie hoofdstuk 1). Bovendien is er een nieuwe stemmingsstoornis toegevoegd in de groep van unipolair depressieve stoornissen, namelijk de disruptieve stemmingsdisregulatiestoornis (*disruptive mood dysregulation disorder: DMDD*), bedoeld als classificatie voor kinderen met stemmingsklachten en ernstige chronische prikkelbaarheid (Axelson e.a., 2012). De discussie over de validiteit van de bipolaire diagnose op de kinderleeftijd heeft tot gevolg dat de interpretatie van internationale onderzoeken waarbij verschillende diagnostische criteria en comorbide diagnoses worden gebruikt, problematisch is, vooral bij die onderzoeken waarbij er een brede inclusie van leeftijden en comorbiditeit beschreven is.

In Nederland is de diagnose bipolaire stoornis prepuberaal (arbitrair wordt hiervoor de leeftijdsgrens van 12 jaar gehanteerd) zeer uitzonderlijk. Bij adolescenten (12-18 jaar) is de bipolaire stoornis wel een valide concept gebleken, en is het concept voor een groot deel overeenkomstig met die voor de stoornis op volwassen leeftijd. De aanbevelingen in deze richtlijn zijn dan ook uitsluitend gericht op de adolescentenpopulatie.

De prevalentie van een bipolaire stoornis bij adolescenten ligt tussen de 0,5 en 1% (Lewinson e.a., 1995). De eerste episode van een bipolaire stoornis is vrijwel altijd een (lichte) depressie, daarnaast zijn er bij adolescenten met een bipolaire stoornis, in vergelijking met volwassenen, vaker zowel gemengde episoden als psychotische verschijnselen (Birmaher e.a., 2009; Duffy e.a., 2010; Hillegers e.a., 2005; Mesman e.a., 2013).

Een familiale belasting voor de bipolaire stoornis is de belangrijkste risicofactor voor kinderen en adolescenten om zelf een bipolaire stoornis te ontwikkelen. Kinderen van een ouder met een bipolaire stoornis hebben lifetime 10-15% kans op een bipolaire stoornis. Daarnaast laten deze kinderen ook meer andere psychopathologie zien, vooral depressies, angststoornissen en gedragsstoornissen (Birmaher e.a., 2009; Duffy e.a., 2007; Goldstein e.a., 2010).

Dit hoofdstuk behandelt de volgende uitgangsvragen.

- Welke screeningsinstrumenten zijn voldoende klinisch bruikbaar (met een goede sensitiviteit en specificiteit) en betrouwbaar, in vergelijking met een diagnose volgens de gouden standaard (gebaseerd op DSM- of ICD-criteria), voor kinderen en adolescenten (van 12 tot 23 jaar) bij wie men een bipolaire stoornis vermoedt?
- Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van de volgende interventies bij kinderen en adolescenten (12-23 jaar)?
- Bij manie:
 - farmacologische interventies voor acute manie, hypomanie en gemengde episoden;
 - psychologische en psychosociale interventies voor acute manie, hypomanie en gemengde episoden;
 - gecombineerde psychologische en farmacologische interventies voor acute manie, hypomanie en gemengde episoden.
- Bij depressie:
 - farmacologische interventies voor acute depressie;
 - psychologische en psychosociale interventies voor acute depressie;
 - gecombineerde psychologische en farmacologische interventies voor acute depressie.
- Bij onderhoudsbehandeling:
 - farmacologische interventies voor acute onderhoudsbehandeling;
 - psychologische en psychosociale interventies voor onderhoudsbehandeling;

- gecombineerde psychologische en farmacologische interventies voor onderhoudsbehandeling.

2 Differentiële diagnostiek bij adolescenten

De belangrijkste differentiële diagnoses van de bipolaire stoornis tijdens de adolescentie zijn psychotische stoornissen en gedragsstoornissen. Daarnaast is er een hoge mate van comorbiditeit van bipolaire stoornissen met angststoornissen, gedragsstoornissen (ADHD, en de oppositionele-opstandige stoornis: *oppositional defiant disorder*, ODD) en alcohol- en drugsmisbruik. Veel adolescenten met een manie hebben ook psychotische symptomen of laten een gemengde manie zien. Vaak is het in de acute fase dan ook moeilijk om te differentiëren tussen een manie, een geagiteerde depressie, en een psychose zoals bij schizofrenie. Een van de mogelijkheden om een onderscheid te maken is een nauwkeurige analyse van het ontstaan en het beloop van de klachten met behulp van een life-chart (zie hoofdstuk 4, paragraaf 3.9, en hoofdstuk 5, paragraaf 2.2 en 3.3). Bij schizofrenie is er vaak sprake van een sluipend begin van de ziekte, met vaak negatieve symptomen (vervlakking van affect, gedachte- of spraakarmoede of apathie) die aan de eerste positieve symptomen (de wanen en hallucinaties) voorafgaan. Bij de bipolaire stoornis begint de stoornis meestal met één of meerdere episoden van een depressie, die echter weer moeilijk te onderscheiden kunnen zijn van negatieve symptomen bij schizofrenie. Het energieniveau is zowel bij de eufore manie als bij de gemengde manie te hoog en onderscheidt zich hiermee van de psychose in het kader van een schizofrene ontwikkeling.

2.1 Screeningsinstrumenten

Er zijn in Nederland geen gevalideerde screeningsinstrumenten beschikbaar voor bipolaire stoornissen bij kinderen en adolescenten.

2.2 Overige overwegingen

- Voor de diagnostiek kan gebruik worden gemaakt van de Nederlandse vertaling van de K-SADS-PL: de Kiddie-Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version (Kaufman e.a., 1997). Dit is een semigestructureerd psychiatrisch interview waarin ook de bipolaire stoornis is opgenomen.
- In een onderzoek van Papachristou e.a. (2013) werd in het Nederlandse adolescentenpopulatiecohort (TRAILS) een cluster van 19 items van de CBCL (Child Behavior Check List: Achenbach, 1991) namelijk de CBCL-Mania Scale (CBCL-MS) onderzocht als mogelijk bruikbaar screeningsinstrument voor bipolaire stoornissen in adolescenten. De voorspellende

waarde van de CBCL-MS was redelijk (area under the curve (AUC) = 0,64) en is mogelijk in de toekomst toepasbaar.

- Ter verfijning van de diagnostiek kan er bij adolescenten bij wie reeds een vermoeden bestaat van een bipolaire stoornis, gebruikgemaakt worden van de General Behavior Inventory (GBI: Depue e.a., 1981). Deze vragenlijst bestaat uit 73 items volledig gericht op symptomen van de bipolaire stoornis. De GBI is wel vertaald in het Nederlands, maar is niet gevalideerd voor de Nederlandse populatie.

2.3 Aanbevelingen

- Screening op bipolaire stoornissen is zinvol in een hoogrisicopopulatie en niet in een algemene populatie en dient plaats te vinden binnen de specialistische ggz. [12C]
- De diagnose bipolaire stoornis moet bij kinderen tot 12 jaar alleen worden gesteld op basis van onderzoek door een kinder- en jeugdpsychiater met speciale expertise op dit gebied binnen de specialistische ggz. [1C]

3 Behandeling bij adolescenten

De behandelstrategie bij adolescenten (12-23 jaar) met een bipolaire stoornis bestaat uit farmacotherapie en daarnaast psycho-educatie voor de adolescent en de naastbetrokkenen zoals ouders of verzorgers en broers en zussen (zie hoofdstuk 6). Belangrijke elementen bij psycho-educatie zijn het opstellen van een signaleringsplan, therapietrouw, vermindering van stress, een regelmatig slaappatroon, aanpassingen op school, en het vermijden van alcohol en drugs. Tevens is na een eerste stabilisatie van de stemming psychotherapie en ouderbegeleiding of systeemondersteuning geïndiceerd, mede ter preventie van volgende episoden.

De werkingsmechanismen van de farmacologische interventies zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen. Er dient echter bij jongere leeftijd rekening gehouden te worden met verschillen in dosering en bijwerkingen. Tabel 12.1 vermeldt de belangrijkste medicijnen die worden gebruikt bij de behandeling van adolescenten met een bipolaire stoornis, met daarbij de specifieke aandachtspunten voor deze leeftijdscategorie. Vooral de bijwerkingen bij gebruik van atypische antipsychotica (*SGA: second generation antipsychotics*) door adolescenten is een aandachtspunt, waarbij er opvallend meer gewichtstoename is bij adolescenten dan bij volwassenen (Correll, 2010; Correll, e.a., 2010). Net als bij volwassenen is de farmacologische behandeling gericht op de acute episoden (manie en depressie) en de preventieve onderhoudsbehandeling. Er zijn echter zeer weinig weten-

schappelijke onderzoeken (RCT's) voor deze leeftijdscategorie die de farmacologische, voedingsgerelateerde en psychologische behandelstrategieën met evidence ondersteunen.

Een overzicht van de indicaties voor farmacotherapie bij adolescenten vanaf 12 jaar met een bipolaire stoornis staat in tabel 12.1.

4 Farmacotherapie van manie bij adolescenten

4.1 Inleiding

De behandeling van de manie is primair medicamenteus. De werkingsmechanismen van de farmacologische interventies zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen, er dient echter bij jongere leeftijd rekening gehouden te worden met verschillen in dosering en bijwerkingen (tabel 12.1).

4.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Hier volgt een samenvatting van de wetenschappelijke onderbouwing. De literatuurreview voor de wetenschappelijke onderbouwing is uitgevoerd in samenwerking met het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH), het uitvoeringsorgaan van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Voor de uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing, zie de appendix bij hoofdstuk 12.

Hier volgt een samenvatting voor het klinische bewijs voor farmacologische interventies voor acute episoden van manie:

- voor psychofarmaca ten opzichte van placebo;
- voor psychofarmaca ten opzichte van valproïnezuur.

Psychofarmaca ten opzichte van placebo

Wat betreft de effecten op respons, manische symptomen en vroegtijdig stoppen met de behandeling was de kwaliteit van de onderzoeken en hiermee de evidence laag tot zeer laag. De onderzoeken laten zien dat er aanwijzingen zijn dat de voordelen opwegen tegen de nadelen van de volgende geneesmiddelen in vergelijking met placebo:

- aripiprazol (K = 2, N = 340);
- olanzapine (K = 1, N = 159);
- quetiapine (K = 2, N = 308);
- risperidon (K = 1, N = 169);
- ziprasidone (K = 1, N = 238).

In tegenstelling hiermee, werden er geen aanwijzingen gevonden voor voordelen van lithium (K = 1, N = 40), valproïnezuur (K = 1, N = 144) of topiramaat (K = 1, N = 56) ten opzichte van placebo, de kwaliteit van deze evidence is echter zeer laag.

Tabel 12.1 Indicaties voor medicatie in alle behandel fases van bipolaire

<i>Middel</i>	<i>Registratie in Nederland</i>	<i>Gebruik 12-18 jaar</i>
Lithium-carbonaat	Vanaf 13 jaar	Onderhoudsbehandeling Voorkeur voor monotherapie in onderhoudsbehandeling
Quetiapine en olanzapine	Vanaf 18 jaar	Acute behandeling Bij langdurig gebruik hoog risico op metabole bijwerkingen
Risperidon	Voor manie en psychose geregistreerd vanaf 18 jaar Vanaf 5 jaar geregistreerd voor gedragsstoornissen	Acute behandeling Bij langdurig gebruik hoog risico op metabole bijwerkingen
Aripiprazol	Vanaf 13 jaar voor indicatie acute manie Maximale behandelduur 12 weken	Acute behandeling, maximaal 12 weken
Lamotrigine	Vanaf 2 jaar geregistreerd voor epilepsie Vanaf 18 jaar voor bipolaire stoornis	Niet specifiek voor adolescenten Volwassenen: bipolaire depressie en onderhoudsbehandeling
Valproïnezuur	Vanaf 18 jaar voor bipolaire stoornis	Onderhoudsbehandeling Valproïnezuur mag niet worden gebruikt voor de behandeling van bipolaire stoornis bij meisjes of vrouwen in de vruchtbare leeftijd vanwege risico's tijdens de zwangerschap, TENZIJ andere behandelingen niet helpen of niet worden verdragen Vrouwelijke adolescenten risico op PCOS; op indicatie screening door gynaecoloog
Carbamazepine	Vanaf 18 jaar voor bipolaire stoornis	Onderhoudsbehandeling Geen voorkeur ten opzichte van lithium.

* Richtlijn epilepsie, op dit moment nog in conceptvorm:

<http://epilepsie.neurologie.nl/cmssite/index.php?pageid=108>

EPS = extrapiramidale stoornissen. NSAID = niet-steroidale ontstekingsremmer (*non-steroidal anti-inflammatory drug*). OAC = orale anticonceptiva.

PCOS = polycysteus ovariumsyndroom.

stoornissen bij adolescenten vanaf 12 jaar

<i>Verskil met beleid voor volwassenen</i>	<i>Aandachtspunten bij controles</i>	<i>Overwegingen langdurig gebruik</i>
Geen verschil met volwassenen	Idem als bij volwassenen Door betere nierfunctie (klaring) is hogere dosering nodig voor adequate spiegel	Bij nierfunctiestoornis: lagere drempel toevoegen amiloride
Geen Sedatief effect in onderhoudsbehandeling kan duidelijk interfereren met schoolprestaties	Idem als bij volwassenen, echter specifieke aandacht voor metabole bijwerkingen, hyperprolactinemie en EPS	Adolescenten zijn gevoeliger dan volwassenen voor metabole complicaties Langdurige onderhoudsdosering wordt daarom ontraden
Dosering: start dosering 0,5 mg Idem als bij volwassenen	Idem als bij volwassenen, echter specifieke aandacht voor sedatie, metabole bijwerkingen, hyperprolactinemie en EPS	Adolescenten zijn gevoeliger dan volwassenen voor metabole complicaties. Langdurige onderhoudsdosering wordt daarom ontraden
Start 2 mg/dag in 1 dosis gedurende 2 dagen, dan 5 mg/dag gedurende 2 dagen, dan naar onderhoudsdosering van 10 mg/dag in 1 dosis	Idem als bij volwassenen, echter specifieke aandacht voor metabole bijwerkingen en EPS	Adolescenten zijn gevoeliger dan volwassenen voor metabole complicaties Langdurige onderhoudsdosering wordt daarom ontraden
Zie richtlijn behandeling epilepsie*	Idem als bij volwassenen Langzaam opbouwen	Voordeel: geen metabole complicaties
Geen verschil, spiegels idem als bij volwassenen	Idem als bij volwassenen Risico's bespreken van valproïnezuur tijdens de zwangerschap Aandacht voor menstruatocycli	PCOS en interactie met NSAID en OAC Metabole complicaties Bij vrouwelijke adolescenten is er noodzaak tot doeltreffende anticonceptie en regelmatige evaluatie van de behandeling
Geen verschil, spiegels idem als bij volwassenen	Alert zijn op hyponatriemie	Idem als bij volwassenen

Psychofarmaca ten opzichte van valproïnezuur

Evidence van zeer lage kwaliteit toonde geen verschil in effect tussen valproïnezuur en de volgende geneesmiddelen:

- lithium (K = 2, N = 162);
- carbamazepine (K = 1, N = 21);
- quetiapine (K = 1, N = 50).

Verder was er bewijs dat risperidon (K = 3, N = 234) effectiever was tegen manische symptomen in vergelijking met valproïnezuur, terwijl topiramaat (K = 1, N = 120) significant minder effectief was dan valproïnezuur op manische symptomen. Uitkomsten voor verschillende leeftijdsgroepen zijn verstrekt door Pathak e.a. (2013). Twee andere onderzoeken (Geller e.a., 2012; Tramontina e.a., 2009) splitsten sommige uitkomsten naar leeftijd. Een sensitiviteitsanalyse gaf geen verschil in effect op basis van leeftijd.

4.3 Conclusies

Op basis van de wetenschappelijke evidence kan met een lage tot zeer lage graad van bewijs geconcludeerd worden dat bij de manie bij adolescenten antipsychotica het meest effectief zijn. Er is op basis van de meta-analyse geen duidelijke voorkeur voor een specifiek antipsychoticum. Hierbij kunnen de aanbevelingen voor volwassenen gevolgd worden (zie hoofdstuk 7).

4.4 Overige overwegingen

- Slaapregulatie met een benzodiazepine kan bij adolescenten met een hypomanisch beeld de voorkeur hebben boven een antipsychoticum.
- Naast de medicamenteuze behandeling is het instellen van een rustprogramma, verminderen van prikkels en het bieden van veiligheid en structuur zeer belangrijk in de behandeling van de (hypo-) manie.

4.5 Aanbeveling

- Voor de behandeling van de (hypo-) manie bij adolescenten zijn antipsychotica het meest effectief en wordt geadviseerd om de aanbevelingen voor volwassenen te volgen, rekening houdend met de specifieke verschillen in dosering en bijwerkingen bij adolescenten (zie tabel 12.1; zie tevens het *Farmacotherapeutisch Kompas* (www.farmacotherapeutischkompas.nl) en het Kinderformularium: www.kinderformularium.nl). [1C]

5 Farmacotherapie van de bipolaire depressie bij adolescenten

5.1 Inleiding

Depressie is de meest voorkomende presentatie van een bipolaire stoornis bij adolescenten. Depressie wordt geassocieerd met een risico op zelfbeschadiging en suïcide (Goldstein e.a., 2012). De behandeling van een bipolaire depressie bij adolescenten begint echter met de herkenning ervan en de differentiatie van de unipolaire depressie. Een bipolaire stoornis met begin voor het 25e levensjaar debuteert namelijk vaker met depressie dan bij een begin op de volwassen leeftijd (Suominen e.a., 2007). Het is daarom belangrijk om kinderen en adolescenten met een verhoogd risico op een bipolaire stoornis te herkennen. Risicofactoren voor een bipolaire stoornis zijn recidiverende depressies op jonge leeftijd, een psychotische depressie, een therapieresistente depressie, een hypomanische reactie op behandeling met antidepressiva en een familiale belasting voor bipolaire stoornissen (Lim e.a., 2005; Østergaard e.a., 2014; persoonlijke mededeling A. Duffy & S. Doucette, 9 februari 2012).

De *Multidisciplinaire richtlijn depressie bij jeugd, Addendum* (het addendum bij de *Multidisciplinaire richtlijn depressie bij volwassenen*) (Trimbos-instituut, 2009) en NICE (2005) adviseren primair het gebruik van cognitieve gedragstherapie (CGT) voor de behandeling van een unipolaire depressie. Fluoxetine wordt als enige selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) aanbevolen bij kinderen en adolescenten met een matige tot ernstige depressie, omdat dit het enige antidepressivum (SSRI) is waarbij vanuit wetenschappelijk onderzoek aangetoond is dat de voordelen opwegen tegen de risico's (Hetrick e.a., 2008). Het grootste risico bij het gebruik van SSRI's bij kinderen en adolescenten is een toename van suïcidaliteit. Voor fluoxetine was deze toename van suïcidale gedachten of suïcidepogingen echter niet significant.

Bij kinderen en adolescenten zijn er nauwelijks onderzoeken over de behandeling van een bipolaire depressie (Chang e.a., 2006). Uit open onderzoeken met lithium (Patel e.a., 2006) en lamotrigine (Chang e.a., 2006) blijkt dat deze medicijnen effectief kunnen zijn bij de behandeling van depressieve episoden. Er zijn echter geen onderzoeken gedaan met SSRI's bij adolescenten met een bipolaire depressie. De International Society for Bipolar Disorders (ISBD) rapporteerde onlangs over het gebruik van antidepressiva bij de bipolaire stoornis (Pacchiarotti e.a., 2013) en stelde vast dat er weinig wetenschappelijke evidence is voor het gebruik van antidepressiva. Wel werd geconcludeerd dat individuele patiënten baat kunnen hebben bij antidepressiva. Ook werd gesteld dat antidepressiva niet als monotherapie moeten worden voorgeschreven maar altijd in combinatie met een stemmingsstabilisator.

5.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Hier volgt een samenvatting van de wetenschappelijke onderbouwing. De literatuurreview voor de wetenschappelijke onderbouwing is uitgevoerd in samenwerking met het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH), het uitvoeringsorgaan van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Voor de uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing, zie de appendix bij hoofdstuk 12.

Hier volgt een samenvatting van het klinische bewijs voor farmacologische interventies voor acute episoden van depressie voor psychofarmaca ten opzichte van placebo.

Psychofarmaca ten opzichte van placebo

Bewijs vanuit drie onderzoeken van zeer lage kwaliteit (n = 516) toonde geen effect voor quetiapine of fluoxetine in combinatie met olanzapine ten opzichte van placebo. Auteurs is gevraagd om gegevens uitgesplitst naar leeftijd, maar deze zijn niet geleverd.

5.3 Conclusies

Als gevolg van gebrek aan behandelonderzoeken bij kinderen en adolescenten zijn geen uitspraken te doen over de aan te bevelen farmacologische interventie voor depressie in het kader van een bipolaire stoornis bij adolescenten.

5.4 Overige overwegingen

Aangezien er geen op wetenschappelijk onderzoek gebaseerde aanbevelingen zijn te doen over farmacologische interventies bij de acute bipolaire depressie, heeft behandeling met een psychologische interventie de voorkeur. De meest aangewezen psychologische interventie is cognitieve gedragstherapie. Hiervoor verwijzen we naar de *Multidisciplinaire richtlijn depressie bij jeugd, Addendum* (het addendum bij de *Multidisciplinaire richtlijn depressie bij volwassenen*) (Trimbos-instituut, 2009).

5.5 Aanbevelingen

- De behandeling van de bipolaire depressie is primair niet-medicamenteus. Daarentegen wordt een drie maanden durende psychologische interventie, bij voorkeur cognitieve gedragstherapie (CGT) aanbevolen (zie *Multidisciplinaire richtlijn depressie bij jeugd, Addendum* (het addendum bij de *Multidisciplinaire richtlijn depressie bij volwassenen*: Trimbos-instituut, 2009). [1C]
- Bij een matige tot ernstige depressie met onvoldoende respons op CGT kan het toevoegen van een medicamenteuze behandeling overwogen worden. Volg hierbij de aanbevelingen voor volwassenen

(hoofdstuk 7), met inachtneming van de aanpassingen voor adolescenten (www.kinderformularium.nl). [1C]

- Monotherapie met een antidepressivum dient vermeden te worden; alleen in combinatie met olanzapine of lithium hebben SSRI's (bij adolescenten fluoxetine) een plaats bij de behandeling van de acute bipolaire depressie. [1C]

6 Farmacotherapie in de onderhoudsbehandeling bij adolescenten

6.1 Inleiding

Nadat de stemming vanuit de acute fase gestabiliseerd is, ontstaat voor veel adolescenten en hun ouders een periode van rouw of ontkenning. Adolescenten en ook hun ouders hebben vaak de overtuiging dat het een eenmalige ontregeling was; veelal zijn er meerdere stemmingsepisoden nodig om ziektebesef te laten ontstaan. Daarnaast is er vaak een periode van schoolverzuim geweest en is er vervolgens tijd nodig voor zowel sociaal als cognitief herstel.

Bij individuele en gezinsbegeleiding komen naast psycho-educatie ook de volgende thema's aan bod: therapietrouw, stressmanagement, alcohol- en drugsgebruik, en werking en bijwerkingen van medicatie. Een belangrijk onderwerp voor alle betrokkenen is het onderscheid tussen leeftijdsspecifiek gedrag (puberteit) en de symptomen van de bipolaire stoornis. Daarnaast is het voor adolescenten heel belangrijk hoe, wanneer en of ze hun leeftijdsgenoten vertellen over hun bipolaire stoornis. Lotgenotencontact kan hierbij veel ondersteuning bieden aan zowel de adolescent met een bipolaire stoornis als de ouders.

In het algemeen is een onderhoudsbehandeling na één episode niet geïndiceerd. Toch kunnen er patiënten zijn bij wie na één enkele manische episode al wel een onderhoudsbehandeling kan worden geadviseerd. Dit geldt bijvoorbeeld voor adolescenten die een ernstige manie met psychotische kenmerken hebben doorgemaakt waarvoor opname noodzakelijk was, of voor adolescenten met een sterk belaste familieanamnese voor bipolaire stoornissen. Een vroege ontstaansleeftijd is immers geassocieerd met een ernstiger beloop en een ongunstiger prognose (Post e.a., 2010). Na twee episoden (waarvan minstens één manie) dient altijd een onderhoudsbehandeling overwogen te worden.

Van belang is dat een onderhoudsbehandeling bij adolescenten niet alleen wordt bepaald door het beloop van de bipolaire stoornis, maar ook door de verschillende ontwikkelingsfasen van de patiënt en zijn omgeving.

6.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Hier volgt een samenvatting van de wetenschappelijke onderbouwing. De literatuurreview voor de wetenschappelijke onderbouwing is uitgevoerd in samenwerking met het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH), het uitvoeringsorgaan van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Voor de uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing, zie de appendix bij hoofdstuk 12.

Hier volgt een samenvatting van het klinische bewijs voor farmacologische interventies voor onderhoudsbehandeling.

Eén onderzoek (Findling e.a., 2005) vergeleek lithium met valproïnezuur gedurende 76 weken en ander onderzoek (Findling e.a., 2012) vergeleek aripiprazol met placebo gedurende 72 weken. Beide onderzoeken randomiseerden alleen deelnemers die voorafgaand hadden gereageerd op de open-labelbehandeling. Er was geen bewijs van effect op terugval of het vroegtijdig stoppen met de behandeling en in beide onderzoeken voltooid slechts 10% van de steekproef het onderzoek. Auteurs is gevraagd om gegevens uitgesplitst naar leeftijd, maar deze zijn niet geleverd.

6.3 Conclusies

Bij gebrek aan onderzoek bij adolescenten zijn er geen op wetenschappelijke evidence gebaseerde aanbevelingen te doen over de medicamenteuze onderhoudsbehandeling van een bipolaire stoornis.

6.4 Overige overwegingen

- Adolescenten zijn in vergelijking met volwassenen zeer gevoelig voor de metabole en extrapiramidale bijwerkingen van antipsychotica (Correll, 2011; De Hert e.a., 2011).
- Vooral gewichtstoename en sedatie zijn vaak optredende bijwerkingen bij adolescenten. De langetermijneffecten van medicatie zijn bij adolescenten nog niet goed onderzocht.
- Op basis van klinische ervaring kan valproïnezuur toegevoegd worden aan lithium in de onderhoudsbehandeling indien met monotherapie stabilisatie onvoldoende bereikt wordt en antipsychotica te veel bijwerkingen opleveren. Bij vrouwelijke adolescenten wordt valproïnezuur ontraden, echter het kan overwogen worden indien andere behandelingen niet helpen of worden verdragen (brief farmaceutische industrie in overleg met European Medicines Agency (EMA), College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), 10 december 2014). De risico's van valproïnezuur moeten dan besproken en geëvalueerd worden (zie tabel 12.1).
- Medicamenteuze behandeling van ADHD kan naast de medicamenteuze behandeling voor de bipolaire stoornis plaatsvinden (persoonlijke mededeling A. Duffy & S. Doucette, 9 februari 2012). Hierbij is van belang dat

dit pas na medicamenteuze stabilisatie van de bipolaire stoornis wordt geïnitieerd. Methylfenidaat kan bij kinderen en adolescenten met een familiale belasting voor bipolaire stoornissen een manische episode luxeren, en enige terughoudendheid bij het voorschrijven hiervan in deze specifieke hoogrisicogroep valt daarom te overwegen.

- Bij het voorschrijven van valproïnezuur moet bij vrouwelijke adolescenten rekening worden gehouden met een risico op aangeboren afwijkingen bij een zwangerschap en verhoogd risico op het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) bij de adolescente zelf (zie tabel 12.1 en hoofdstuk 10).

6.5 Aanbevelingen

- Op basis van het ongunstige bijwerkingenprofiel (sedatie en gewichtstoename) wordt aanbevolen om de antipsychotica die zijn gebruikt bij een acute manische episode, bij adolescenten niet voort te zetten tijdens de onderhoudsbehandeling. [1C]
- De aanbevelingen voor onderhoudsbehandeling bij volwassenen kunnen ook bij adolescenten gebruikt worden, rekening houdend met de specifieke verschillen in dosering en bijwerkingen (zie tabel 12.1, het *Farmacotherapeutisch Kompas*, en het *Kinderformularium*: www.kinderformularium.nl). [1C]
- Valproïnezuurgebruik wordt ontraden voor vrouwelijke adolescenten. [1C]
- Naast farmacotherapie dient ook individuele of gezinsbegeleiding onderdeel uit te maken van de onderhoudsbehandeling voor de bipolaire stoornis bij adolescenten. [1C]
- Met uitzondering van lithium en aripiprazol (vanaf 13 jaar) is medicatie met de indicatie bipolaire stoornis in Nederland alleen off-label verkrijgbaar voor kinderen en adolescenten. De medicatie kan wel worden voorgeschreven: er moet dan erbij worden vermeld dat het voorschrift off-label is (zie tabel 12.1; zie ook het *Farmacotherapeutisch Kompas*, en het *Kinderformularium*: www.kinderformularium.nl). [1C]

7 Psychosociale en psychologische interventies bij adolescenten

7.1 Inleiding

De verschillende psychologische interventies voor bipolaire stoornissen zijn in aangepaste vorm toepasbaar bij adolescenten. Deze psychologische interventies omvatten: interpersoonlijke en sociaal-ritmeth therapie voor adolescenten (Hlastala e.a., 2010), cognitieve gedragstherapie (Pavuluri e.a., 2004.) en dialectische gedragstherapie bij adolescenten (Fristad &

MacPherson, 2014; Goldstein e.a., 2014.). De RCT's van psychologische interventies voor kinderen en adolescenten met een bipolaire stoornis zijn echter beperkt tot twee onderzoeken met een systemische psycho-educatieve aanpak (Cummings & Fristad, 2007; Fristad e.a., 2009; Miklowitz e.a., 2008). Naast psycho-educatie ligt de focus voornamelijk op probleemoplossing en verbeteren van de communicatie tussen familieleden. In Nederland is er nog geen ervaring met deze *family focused therapy* voor adolescenten met een bipolaire stoornis en hun gezin.

7.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Hier volgt een samenvatting van de wetenschappelijke onderbouwing. De literatuurreview voor de wetenschappelijke onderbouwing is uitgevoerd in samenwerking met het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH), het uitvoeringsorgaan van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Voor de uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing, zie de appendix bij hoofdstuk 12.

Hier volgt een samenvatting van het klinische bewijs voor psychologische interventies voor onderhoudsbehandeling.

Eén onderzoek (Cummings & Fristad, 2007; n = 166) betrof een vergelijking tussen op psycho-educatie gerichte psychotherapie met meerdere gezinnen vergeleken met een wachtlijstcontrolegroep. Een ander onderzoek (Miklowitz e.a., 2008; n = 58) vergeleek *family-focused therapy* met *enhanced care*. Resultaten van zeer lage kwaliteit toonden geen verschil tussen de interventie- en controlegroep wat betreft vroegtijdig stoppen met de behandeling. Beide onderzoeken rapporteerden uitkomsten met behulp van gecombineerde vragenlijsten voor manische en depressieve symptomen, die niet voldeden aan de inclusiecriteria voor deze review. Auteurs is gevraagd om gegevens uitgesplitst naar leeftijd, maar zijn niet geleverd.

7.3 Conclusies

Op basis van deze twee onderzoeken bij adolescenten zijn geen uitspraken te doen over de aan te bevelen psychologische interventies voor onderhoudsbehandeling bij een bipolaire stoornis.

7.4 Overige overwegingen

Net als bij andere kinder- en jeugdpsychiatrische stoornissen is een systeembenadering zeer belangrijk bij adolescenten met een bipolaire stoornis (Justo e.a., 2007a; 2007b).

Cognitieve stoornissen, vooral van aandacht en concentratie, verbaal geheugen en informatieverwerkingssnelheid, zijn bij adolescenten met een bipolaire stoornis in het jaar na een acute manie vaak nog aanwezig (Horn e.a., 2011). Dit kan een gevolg zijn van de manische psychose, maar ook medicatie kan hierop een effect hebben.

7.5 Aanbevelingen

- Zowel in de acute fase van de bipolaire stoornis als nadien tijdens de onderhoudsbehandeling dienen ouders, broers en zussen en eventueel school betrokken te worden bij de behandeling. Dit kan in de vorm van psycho-educatie en lotgenotencontact maar ook door middel van systeem- of ouderbegeleiding. Daarbij is het onderscheid tussen leeftijdsspecifiek gedrag (puberteit) en symptomen van de bipolaire stoornis een belangrijk onderwerp voor alle betrokkenen. [1C]
- De adolescent, de ouders en leerkrachten hebben uitleg nodig over de ernst en duur van te verwachten cognitieve stoornissen na een acute episode en het effect van medicatie hierop. Tevens wordt geadviseerd om een neuropsychologisch onderzoek te verrichten na remissie van de acute episode, om op basis hiervan adviezen te kunnen geven over schoolniveau en belastbaarheid en hieraan gerelateerde specifieke ondersteuning te kunnen bieden voor de adolescent, zijn ouders en leerkrachten. [1C]

8 Transitie naar volwassenen behandelsetting

De behandeling van adolescenten met een bipolaire stoornis betreft het gehele gezin, inclusief ouders en broers en zussen. Hierbij is een systemische benadering van belang, en zijn alle betrokkenen gebaat bij goede psycho-educatie. De behoeften van adolescenten die de overgang naar volwassenheid doormaken, zijn zeer wisselend. Hierbij is een goede balans tussen zorgbehoefte en behoefte aan autonomie van groot belang. De transitie vanuit de jeugdpsychiatrie naar de volwassen behandelsetting is een zeer kwetsbare fase. Op verschillende leefdomeneinen wordt een beroep gedaan op de eigen verantwoordelijkheid, en gebrek aan continuïteit van zorg kan ertoe leiden dat er juist in deze crisisgevoelige periode geen adequate hulpverlening is. Het is dan ook van belang dat de transitie naar de volwassenenpsychiatrie zorgvuldig en in samenspraak met alle betrokkenen voorbereid en gepland wordt, en dat continuïteit van zorg voor de adolescent en zijn gezin is gewaarborgd (Lindgren e.a., 2014).

8.1 Overige overwegingen

- De transitie naar de volwassenenpsychiatrie voor adolescenten heeft een ruime voorbereidingstijd nodig, bij voorkeur inclusief een 'warme overdracht', zodat de continuïteit van zorg voor de adolescent en zijn gezin van herkomst is gewaarborgd.
- De behandelcentra voor (bipolaire) stemmingsstoornissen gaan zich steeds meer richten op een adolescentenpopulatie. Deze doelgroep vertoont specifieke leeftijds- en ontwikkelingsfasegerelateerde proble-

matiek en is meestal nog inwonend in het gezin van herkomst. Vaak ontbreken in deze behandelcentra echter professionals met systemische en kinder- en jeugdpsychiatrische expertise.

- De prevalentie van een bipolaire stoornis bij kinderen en adolescenten is zeer laag waardoor er weinig ervaring mee wordt opgedaan door de huisarts en binnen de basis-ggz.

8.2 Overige aanbevelingen

De werkgroep stelt vast dat er slechts weinig wetenschappelijke onderzoeken zijn verricht bij kinderen en adolescenten met een bipolaire stoornis. Hierdoor kan er slechts een beperkt aantal aanbevelingen worden geformuleerd die zijn gebaseerd op wetenschappelijke evidence. Deze worden aangevuld met aanbevelingen op basis van extrapolatie vanuit de evidence bij volwassenen en op basis van klinische ervaring.

- Aanbevolen wordt om binnen behandelcentra voor (bipolaire) stemmingsstoornissen die zich mede richten op een adolescentenpopulatie, professionals met systemische en jeugdpsychiatrische expertise aan het team toe te voegen. [1C]
- Een systeembenadering is, net als bij andere kinder- en jeugdpsychiatrische stoornissen, noodzakelijk bij adolescenten met een bipolaire stoornis. [1C]
- De transitie van zorg naar de volwassenenpsychiatrie dient in samenspraak met alle betrokkenen zorgvuldig voorbereid en gepland te worden, zodat de continuïteit van zorg voor de adolescent en diens gezin van herkomst is gewaarborgd. [1C]
- De diagnostiek en behandeling van kinderen en adolescenten met een bipolaire stoornis moet plaatsvinden binnen de gespecialiseerde kinder- en jeugd-ggz, bij voorkeur op een afdeling met een specifieke expertise op het gebied van bipolaire stoornissen. [1C]
- Tijdens de diagnostiekfase dient gebruikgemaakt te worden van de Kiddie-life-chartmethode en moet aandacht worden geschonken aan de familiale belasting wat betreft bipolaire, unipolaire en psychotische stoornissen. [1C]
- Het is aan te bevelen om kinderen en adolescenten met een hoog risico (op basis van familiale belasting en/of op basis van stemmingspathologie) laagfrequent op te volgen gedurende de adolescentieperiode. [1C]
- Niet-medicamenteuze interventies hebben de voorkeur indien er sprake is van comorbide stoornissen, vooral ADHD, de oppositionele-opstandige stoornis en andere gedragsstoornissen. [1C]

- Er dient nauwkeurige monitoring plaats te vinden van werking en bijwerkingen van medicatie in combinatie met somatische controles bij adolescenten met een bipolaire stoornis (zie tabel 12.1 en hoofdstuk 10). [1C]
- Alcohol- en drugsgebruik dient ontraden te worden. Aangezien adolescenten zich echter niet altijd volledig onthouden, dient specifiek voorlichting gegeven te worden over het gebruik van alcohol en drugs bij medicatie, en de daarbij optredende interacties. [1C]
- Er dient op school en thuis rekening gehouden te worden met (tijdelijke) cognitieve beperkingen na een episode. Na remissie van de acute episode dient een neuropsychologisch onderzoek verricht te worden om meer zicht te krijgen op mogelijkheden en belastbaarheid, en passende ondersteuning te kunnen bieden. [1C]
- De werkgroep beveelt nader onderzoek aan naar psychologische en medicamenteuze interventies bij adolescenten met een bipolaire stoornis. [1C]

Hoofdstuk 13

Diagnostiek en behandeling bij ouderen

1 Inleiding

Door de stijgende leeftijd van de Nederlandse bevolking zal het aantal ouderen met een psychiatrische stoornis de komende decennia aanzienlijk toenemen. Hoewel in de algemene bevolking het prevalentiecijfer van de bipolaire-I-stoornis daalt van 1,4% bij 18-44-jarigen naar 0,5-1,0% bij de groep van 65 jaar en ouder (Hirschfeld e.a., 2003; Kessler e.a., 2005; Unutzer e.a., 1998), zal naar verwachting het absolute aantal oudere patiënten met een bipolaire stoornis stijgen.

Een bipolaire stoornis op latere leeftijd kan zijn:

- het natuurlijke vervolg op een op jongere leeftijd ontstane bipolaire stoornis (vroeg-ontstane vorm);
- een eerste manie bij een patiënt met een voorgeschiedenis van enkel depressies (vroeg-ontstane vorm, of *converter*);
- een laat-ontstane manie zonder voorgeschiedenis van depressies (laat-ontstane bipolaire stoornis);
- een eerste manie die mogelijk geassocieerd is met vasculaire schade of andere somatische comorbiditeit (secundaire manie).

Waarschijnlijk openbaart zich een bipolaire stoornis bij 10% van de mensen na het 50ste levensjaar (Hirschfeld e.a., 2003). Dit hoofdstuk gaat over patiënten ouder dan 60 jaar met een bipolaire stoornis.

Voor het onderwerp diagnostiek en behandeling bij ouderen is bij aanvang van de richtlijnontwikkeling geen specifieke uitgangsvraag geformuleerd en er is zodoende geen systematische literatuurreview naar dit onderwerp uitgevoerd. Tijdens het ontwikkelingsproces is besloten om, net als voor kinderen en adolescenten, te beschrijven welke aanpassingen in diagnostiek en behandeling nodig zijn bij ouderen. De opbouw van dit hoofdstuk verschilt daarbij van de hoofdstukken waarvoor een specifieke literatuurreview is gemaakt. Per paragraaf wordt inleidende informatie gegeven, waarin waar mogelijk een (niet-systematische) wetenschappelijke onderbouwing en praktijkoverwegingen zijn opgenomen. Deze inleidende informatie wordt, indien van toepassing, gevolgd door aanbevelingen voor de klinische praktijk.

De volgende uitgangsvragen worden in dit hoofdstuk behandeld.

- In hoeverre zijn er aanpassingen nodig bij ouderen bij wie men een bipolaire stoornis vermoedt, vergeleken met andere volwassenen, voor de volgende aspecten?
 - Diagnostiek van bipolaire stoornissen.
 - Diagnostiek en behandeling van comorbiditeit.
 - Organisatie van zorg.
 - Psychologische interventies, psycho-educatie en zelfmanagement.
 - Farmacologische behandeling.
 - Voorschrijven van lithium.
 - Voorschrijven van anticonvulsiva.
 - Voorschrijven van antipsychotica.
 - Zorg voor somatische aspecten.
 - Zorg voor cognitief functioneren.

2 Screening en diagnostiek

De screening en diagnostiek van bipolaire stoornissen bij ouderen zijn in grote lijnen gelijk aan die bij jongere volwassenen.

2.1 Differentiële diagnostiek

Bij de differentiële diagnostiek van een manie op latere leeftijd moet er naast een bipolaire stoornis, geagiteerde depressie of psychose bij ouderen ook gedacht worden aan een delier, dementie of een secundaire manie. Diverse neurologische, systemische en farmacologische oorzaken zijn als oorzaak van een manie beschreven.

Verder is uit meerdere onderzoeken gebleken dat er verschillen zouden kunnen bestaan tussen patiënten met een vroeg-ontstane en laat-ontstane bipolaire stoornis (Depp & Jeste 2004; Kessing 2004). Bij de laat-ontstane vorm wordt minder vaak een familiale belasting voor de bipolaire stoornis gevonden, en bij beeldvormend onderzoek van de hersenen worden meer vasculaire afwijkingen gevonden (Tamashiro e.a., 2008).

Aanbeveling

- Somatische screening inclusief beeldvorming van de hersenen (CT- of MRI-scan) wordt bij ouderen aangeraden om eventuele neurologische, systemische en farmacologische oorzaken van een manie te traceren; dit geldt vooral bij patiënten bij wie niet al eerder een bipolaire stoornis was vastgesteld (Van Lammeren e.a., 2011). [1C]

2.2 Comorbiditeit

Bij ouderen is er minder psychiatrische comorbiditeit dan bij jongere volwassenen. Vooral angststoornissen komen minder vaak voor (2-5%) (Dols e.a., 2014). Middelengebruik is echter frequent aanwezig: ongeveer 10% van de ouderen met een bipolaire stoornis misbruikt alcohol (Dols e.a., 2014).

Somatische comorbiditeit komt bij ouderen met een bipolaire stoornis veelvuldig voor. In een review van vooral Amerikaanse onderzoeken bleken er gemiddeld 3-4 somatische comorbide diagnoses te zijn, vooral het metaboolsyndroom (tot 50% van de patiënten), hypertensie (45-69%), diabetes mellitus (18-31%), cardiovasculaire aandoeningen (9-49%), respiratoire aandoeningen (4-15%), artritis (16-21%), endocriene afwijkingen (17-22%) en atopische aandoeningen zoals astma, eczeem en hooikoorts (6-20%) (Lala & Sajatovic, 2012). In een Nederlands cohort van ouderen met een bipolaire stoornis werden 1,7 comorbide somatische diagnoses gevonden, voornamelijk hypertensie (27,8%), artrose (29,1%), allergieën (25,6%) en perifere vaatlijden (18,8%) (Dols e.a., 2014).

3 Organisatie van zorg voor ouderen met een bipolaire stoornis.

Er is in Nederland maar in enkele poliklinieken bijzondere aandacht voor ouderen met een bipolaire stoornis, terwijl deze wel specifieke zorg nodig hebben, zoals in dit hoofdstuk beschreven.

Aanbeveling

- De werkgroep beveelt aan om in poliklinieken die ouderen met een bipolaire stoornis behandelen, ook specifieke expertise te vergaren. [2C]

4 Psychologische interventies

Er is geen specifiek onderzoek gedaan naar psychologische interventies bij ouderen met een bipolaire stoornis.

Aanbevelingen

- Het is aannemelijk dat wat betreft psychologische interventies de aanbevelingen die zijn gebaseerd op onderzoek bij jongere volwassenen, ook van toepassing zijn op ouderen. [2C]
- Het actief bij zorg en behandeling betrekken van de partner en/of de kinderen is ook bij oudere patiënten van groot belang. [1C]

- Bij een aanzienlijk deel van de patiënten met een bipolaire stoornis blijken zorgbehoeften on vervuld (Goossens e.a., 2007). Onvervulde zorgbehoeften zijn gerelateerd aan een lagere kwaliteit van leven (Wiersma, 2006). Voor zorgbehoeftenmeting bij ouderen is de Camberwell Assessment of Need for the Elderly (CANE) ontwikkeld en gevalideerd (Reynolds e.a., 2000). [2C]
- Het wordt aanbevolen om psycho-educatiecursussen voor ouderen aan te passen met kortere, frequentere bijeenkomsten overdag en aangepast documentatiemateriaal. Door minder beladen termen te gebruiken (bijvoorbeeld voorlichtingsbijeenkomst in plaats van lotgenotencontact of psycho-educatie) lijken ouderen meer open te staan voor deelname. [2C]

5 Farmacotherapie

Onderzoek naar de farmacologische behandeling van bipolaire stoornissen bij ouderen is voornamelijk beperkt. Ouderen worden vanwege de leeftijd en lichamelijke comorbiditeit vaak uitgesloten van geneesmiddelenonderzoek. In de appendix bij hoofdstuk 13 staan de onderzoeken vermeld waarop de aanbevelingen voor de verschillende middelen zijn gebaseerd.

Aanbevelingen

- Bij het toepassen van psychofarmaca bij ouderen met een bipolaire stoornis dient rekening gehouden te worden met leeftijd, lichamelijke conditie en overig medicatiegebruik. [1C]
- De eerstekeuzegeneesmiddelen zijn bij ouderen dezelfde als bij jongere volwassenen: lithium, anticonvulsiva en antipsychotica. Door verandering van de farmacokinetiek en farmacodynamiek zijn ouderen echter gevoeliger voor bijwerkingen en interacties. Medicijnen die jarenlang goed verdragen werden, kunnen onverwacht voor problemen zorgen. Doseringsvoorschriften voor de leeftijd dienen daarom zorgvuldig te worden gevolgd (zie hoofdstuk 10, en paragraaf 5.1 van dit hoofdstuk). [1C]
- Polyfarmacie bij ouderen met een bipolaire stoornis komt veel voor. De psychiater dient op de hoogte te zijn van zelfmedicatie, en van medicatievoorschriften door andere artsen. [1C]

5.1 Lithium

Er zijn 12 onderzoeken gedaan naar de effectiviteit van lithium bij de behandeling van een bipolaire stoornis bij ouderen (appendix 13, tabel 1). De grote verschillen tussen de onderzoeken maakt een onderlinge vergelijking moeilijk. De onderzoeken zijn gedaan in relatief kleine groepen (2-80

patiënten). Er zijn vier onderzoeken naar lithium als onderhoudsmedicatie (Geddes e.a., 2010; Murray e.a., 1983; Sajatovic e.a., 2005a; Stone, 1989). De twee prospectieve onderzoeken concluderen dat lithium effectiever is dan placebo (Sajatovic e.a., 2005a) en valproïnezuur (Geddes e.a., 2010).

Er zijn acht onderzoeken naar lithium bij manische patiënten (Abou-Saleh & Coppen, 1983; Chen e.a., 1999; Goldberg e.a., 2000; Himmelhoch e.a., 1980; Sanderson, 1998; Schaffer e.a., 1984; Sharma e.a., 1993; Van der Velde, 1970). Daarbij is geen gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek, en alle onderzoeken concluderen dat lithium effectief is in het verminderen van manische symptomen.

Vijf onderzoeken concluderen dat lithium ook effectief is bij de behandeling van de bipolaire depressie (Abou-Saleh & Coppen, 1983; Goldberg e.a., 2000; Himmelhoch e.a., 1980; Sanderson, 1998; Sharma e.a., 1993).

Concluderend kan gesteld worden dat de effectiviteit en veiligheid van lithium bij ouderen niet verschillen van jongere volwassenen. Zie ook hoofdstuk 10, paragraaf 3.8.

Aanbevelingen

- De effectiviteit en veiligheid van lithium bij ouderen verschillen niet van jongere volwassenen als bij het doseren rekening wordt gehouden met het volgende. [1C]
 - Een therapeutische lithiumspiegel wordt vaak bereikt met een 25-50% lagere dagdosis dan bij jongere volwassenen (Jansen e.a., 1989; Sajatovic e.a., 2005a). Een lithiumspiegel van 0,4-0,6 mmol/l kan voldoende zijn, maar een spiegel van 0,8 mmol/l of hoger kan nodig zijn om een therapeutisch effect te bereiken. [1C]
 - Door een verminderde nierfunctie kan de eliminatiehalfwaardetijd van lithium toenemen (36-48 uur, tegenover circa 24 uur bij jongere volwassenen). Het kan daardoor tot 10 dagen duren voordat een stabiele spiegel wordt bereikt (Licht e.a., 2003). [1C]
 - Er is bij ouderen, in tegenstelling tot bij jongere volwassenen, geen correlatie gevonden tussen lithiumspiegel in serum en liquor (Forester e.a., 2009). [1C]
 - Bij een acute manie kan met een dosis van 200-400mg/dag gestart worden. In stappen van 200 mg/dag kan per 4-7 dagen naar 600-800 mg/dag verhoogd worden, afhankelijk van de conditie van de patiënt en eventuele bijwerkingen. De lithiumspiegel zal bij ouderen sneller stijgen bij uitdroging door transpiratie, braken, diarree of onvoldoende vochtinname (bijvoorbeeld postoperatief), maar ook door comedatie zoals diuretica, renine-angiotensine-aldosteronsysteem-(RAAS-) remmers (ACE-remmers en AT-II-remmers) en NSAID's. [1C]
 - Somatische comorbiditeit kan intoxicatieverschijnselen maskeren. Net als bij jongere volwassenen is het klinische beeld en niet de lithium-

spiegel bepalend voor het vaststellen van een lithiumintoxicatie (zie hoofdstuk 11, paragraaf 3.4). [1C]

- Neurologische en cardiovasculaire comorbiditeit verhogen de kans op bijwerkingen en interacties (Adityanjee e.a., 2005; Freeman & Freeman, 2006; Young, 2005). [2C]

5.2 Anticonvulsiva

Het onderzoek naar de effectiviteit van anticonvulsiva bij ouderen met een bipolaire stoornis is hier samengevat. Ouderen zijn gevoeliger voor de bijwerkingen van anticonvulsiva dan jongere volwassenen met een verhoogd risico op bijvoorbeeld verwardheid en vallen (zie ook hoofdstuk 11, paragraaf 4.6).

Carbamazepine

Er zijn twee onderzoeken naar carbamazepine bij ouderen met een bipolaire stoornis (appendix bij hoofdstuk 13, tabel 2). In het ene onderzoek was carbamazepine effectief bij 2 van de 3 therapieresistente patiënten (Cullen e.a., 1991). Het andere onderzoek toonde geen verschil in opname-duur tussen patiënten met lithium (n = 41), valproïnezuur (n = 20) of carbamazepine (n = 11) (Sanderson, 1998).

Valproïnezuur

Er zijn 12 onderzoeken gedaan naar de effectiviteit van valproïnezuur bij de behandeling van een bipolaire stoornis bij ouderen (appendix bij hoofdstuk 13, tabel 2). Het zijn kleine onderzoeken (4-31 patiënten), waarbij geen gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek is verricht. Valproïnezuur is vooral onderzocht bij manische patiënten en is in 11 onderzoeken effectief gebleken (Chen e.a., 1999; Kando e.a., 1996; McFarland e.a., 1990; Mordecai e.a., 1999; Niedermier & Nasrallah 1998; Noaguil e.a., 1998; Puryear e.a., 1995; Risinger e.a., 1994; Sanderson 1998; Schneider & Wilcox, 1997; Sharma e.a., 1993). Vijf onderzoeken vonden valproïnezuur effectief als additie bij therapieresistentie (Geddes e.a., 2010; McFarland e.a., 1990; Mordecai e.a., 1999; Schneider & Wilcox, 1997; Sharma e.a., 1993).

Lamotrigine

Er zijn 3 onderzoeken gevonden naar de werking van lamotrigine bij de behandeling van de ouderen met een bipolaire stoornis (Robillard & Conn, 2002; Sajatovic e.a., 2005b; 2011) (appendix bij hoofdstuk 13, tabel 2). In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek was lamotrigine effectiever dan placebo in het voorkomen van terugval (Sajatovic e.a., 2005b). De andere 2 onderzoeken vonden ongeveer 50% vermindering van depressieve symptomen (Robillard & Conn, 2002; Sajatovic e.a., 2011).

Aanbevelingen

- De indicatie voor anticonvulsiva bij de bipolaire stoornis verschilt bij oudere patiënten niet van die voor jongere volwassenen. [2C]
- Geadviseerd wordt om bij de behandeling met anticonvulsiva te beginnen met een lage dosis en deze langzaam op te bouwen op geleide van effect en bijwerkingen als sedatie, cognitieve stoornissen, ataxie, tremoren en geleidingsstoornissen (Perucca e.a., 2006; Sajatovic e.a., 2005b). [2C]

5.3 Antipsychotica

Er zijn geen onderzoeken gevonden naar klassieke antipsychotica bij ouderen met een bipolaire stoornis. Van de atypische antipsychotica zijn aripiprazol, quetiapine, risperidon, olanzapine en clozapine onderzocht bij ouderen met een bipolaire stoornis (appendix bij hoofdstuk 13, tabel 3). Aripiprazol werd onderzocht als additie bij stemmingsstabilisatoren en effectief bevonden in het verminderen van manische en depressieve symptomen (Gupta e.a., 2004; Sajatovic e.a., 2008b).

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek was quetiapine effectiever dan placebo op dag 4 en ook na 12 weken bij manische patiënten (Sajatovic e.a., 2008a).

De effectiviteit van risperidon, olanzapine en clozapine bij ouderen met een bipolaire stoornis is alleen beschreven in gevalbeschrijvingen of zeer kleine onderzoeken (Madhusoodanan e.a., 1995; Nicolato e.a., 2006; Shulman e.a., 1997).

Aanbevelingen

- De indicatie voor antipsychotica bij de bipolaire stoornis verschilt bij oudere patiënten niet van die voor jongere volwassenen. [2C]
- Bij ouderen is er voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van antipsychotica, waarbij men rekening dient te houden met het volgende. [1C]
 - Zowel klassieke als atypische antipsychotica zijn geassocieerd met verhoogde mortaliteit bij patiënten met dementie, depressie en psychose (Gerhard e.a., 2014). Er is een dosis-responsrelatie in mortaliteitsrisico gevonden voor risperidon, olanzapine en haloperidol.
 - De verhoogde mortaliteit bij patiënten met dementie die antipsychotica gebruiken, is niet alleen te verklaren door een verhoogd risico op een CVA (Jackson e.a., 2014). Het risico op het ontstaan van het metaboolsyndroom door het gebruik van atypische antipsychotica is bij ouderen nog onvoldoende onderzocht.

- Bij het voorschrijven van antipsychotica bij ouderen met een bipolaire stoornis dienen de voordelen zorgvuldig te worden afgewogen tegen de nadelen. De werkgroep adviseert te streven naar de laagste effectieve dosis gedurende de kortst mogelijke tijd (Gareri e.a., 2014).

6 Somatische aspecten

Voor somatische controles bij medicatiegebruik wordt verwezen naar hoofdstuk 10.

Aanbeveling

- Aanbevolen wordt om patiënten minimaal jaarlijks te laten beoordelen door een psychiater met specifieke aandacht voor de lichamelijke conditie en alle actuele medicatie, en nauw samen te werken met de huisarts, de apotheker en de somatisch specialist. De overige controleafspraken kunnen goed worden afgestemd met andere hiervoor opgeleide disciplines, zoals een verpleegkundig specialist ggz. [1C]

7 Cognitief functioneren

Cognitieve stoornissen (op het gebied van aandacht, werkgeheugen, executieve functies, verbale geheugen en informatieverwerkingssnelheid) worden in verschillende mate gevonden bij ongeveer 30% van alle patiënten met een bipolaire stoornis (Bourne e.a., 2013). Deze stoornissen komen frequenter voor bij patiënten met een laat-ontstane bipolaire stoornis (Martino e.a., 2008; Schouws e.a., 2009). Cognitieve problemen worden mede bepaald door erfelijkheid, ziektevariabelen zoals het aantal doorgemaakte stemmingsepisoden, somatische comorbiditeit, midde-
lengtegebruik en medicatie. Vooral cardiovasculaire aandoeningen vormen een risicofactor, terwijl het gebruik van lithium op zichzelf minder een oorzakelijke factor lijkt (Schouws e.a., 2010). Hoewel cognitieve problemen vaak voorkomen bij oudere patiënten met een bipolaire stoornis, is er geen samenhang met een verhoogd risico op dementie, aangezien de cognitieve stoornissen stabiel zijn in de tijd (Samame e.a., 2013; Schouws e.a., 2012). Uit bevolkingsonderzoek is echter gebleken dat patiënten met een bipolaire stoornis een verhoogd risico hebben op dementie (Da Silva e.a., 2013). Het gebruik van lithium zou kunnen beschermen tegen het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer (Kessing e.a., 2008).

Cognitieve beperkingen kunnen een ongunstige invloed hebben op therapietrouw, adequate medicatie-inname, het nakomen van controleafspraken, en het hanteren van het 12 ureninterval bij spiegelcontrole van medicatie. Veel patiënten met een bipolaire stoornis hebben moeite om hun cognitieve problemen zelf goed te kunnen beoordelen (Schouws e.a., 2011). Patiënten met weinig subjectieve klachten kunnen echter significante cognitieve problemen hebben.

Aanbevelingen

- Aanbevolen wordt om de cognitieve status van bipolaire patiënten ouder dan 60 jaar tot een standaardonderdeel van de behandeling te maken. [1C]
- Oudere patiënten dienen minimaal één keer een kort neuropsychologisch onderzoek te ondergaan naar het geheugen, de aandacht en de executieve functies. [1C]

Literatuur

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

- Akiskal, H.S. (2005). The bipolar spectrum: history, description, boundaries, and validity. In: S. Kasper, & R.M.A. Hirschfeld (Eds.), *Handbook of bipolar disorder: Diagnosis and therapeutic approaches* (pp. 49-68). New York: Taylor and Francis.
- APA (2000). *Diagnostic and statistical manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA (2013). *Diagnostic and statistical manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- APA (2014). *Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen (DSM-5)*. [Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition]. Amsterdam: Boom.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & Os, J. van (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38, 771-785.
- Brons, M., Driel, J.K. van, & Hagemeyer, J.W. (2014). *Adviesnota rijgeschiktheid bij stemmingsstoornissen, ADHD en schizofrenie en psychose*. Utrecht: De Tijdstroom Uitgeverij.
- Craddock, N., & Owen, M.J. (2005). The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 186, 364-366.
- Depp, C.A., & Jeste, D.V. (2004). Bipolar disorders in older adults: A critical review. *Bipolar Disorders*, 6, 343-367.
- Fan, A.H., & Hassell, J. (2008). Bipolar disorder and comorbid personality psychopathology: A review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1794-1803.
- Goodwin, F.K., & Jamison, K.R. (2007). *Manic-depressive illness* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Graaf, R. de, Have, M. ten, & Dorsselaer, S. van (2010). *De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking; NEMESIS-2: Opzet en eerste resultaten*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., Bowden, C., Licht, R.W., Möller, H.J., e.a. (2012). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 14, 154-219.

- Gunderson, J.G., Weinberg, I., Daversa, M.T., Kueppenbender, K.D., Zanarini, M.C., Shea, M.T., e.a. (2006). Descriptive and longitudinal observations on the relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1173-1178.
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., & Harriss, L. (2005). Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: A systematic review of risk factors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 693-704.
- Kraepelin, E. (1899). *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte, II Band* (Sechste Auflage). Leipzig: Verlag Barth.
- Kupka, R.W., & Hillegers, M.H.J. (2012). Stagering en profileren bij bipolaire stoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 54, 949-956.
- Kupka, R.W., Knoppert-van der Klein, E.A.M., & Nolen, W.A. (Red.). (2008). *Handboek bipolaire stoornissen*. Utrecht: De Tijdstroom Uitgeverij.
- Merikangas, K.R., Akiskal, H.S., Angst, J., Greenberg, P.E., Hirschfeld, R.M., Petukhova, M., e.a. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 64, 543-552.
- Nolen, W.A., Kupka, R.W., Schulte, P.F.J., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Honig, A., Reichart, C.G., e.a. (2008). *Richtlijn bipolaire stoornissen*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie/De Tijdstroom Uitgeverij.
- Pacchiarotti, I., Bond, D.J., Baldessarini, R.J., Nolen, W.A., Grunze, H., Licht, R.W., e.a. (2013). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *American Journal of Psychiatry*, 170, 1249-1262.
- Ravelli, A., Bijl, R.V., & Zessen, G. van (1998). Comorbiditeit van psychische stoornissen in de Nederlandse bevolking: resultaten van de Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 531-544.
- Tohen, M., Frank, E., Bowden, C.L., Colom, F., Ghaemi, S.N., Yatham, L.N., e.a. (2009). The International Society for Bipolar disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disorders*, 11, 453-473.
- Yatham L.N., Kennedy, S.H., Parikh, S.V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M., e.a. (2013). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders*, 15, 1-44.

Hoofdstuk 2 Methologische inleiding

- Gevers, J.K.M., & Aalst, A. van (1998). *De rechter en het medisch handelen* (3e druk). Deventer: Kluwer.
- Higgins, J.P.T., Green, S., & Cochrane Collaboration (2008). *Cochrane handbook for systematic Reviews of interventions*. Chichester, England/Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- NICE (2012). *The guidelines manual*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012. Available from: <http://publications.nice.org.uk/pmg6>.
- NICE (2014). *Bipolar disorder: The assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care*. London: National Institute for Health and Care Excellence. Available from: guidance.nice.org.uk/cg185.
- Nolen, W.A., Kupka, R.W., Schulte, P.F.J., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Honig, A., Reichart, C.G., e.a. (2008). *Richtlijn bipolaire stoornissen*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie/De Tijdstroom Uitgeverij.

Hoofdstuk 3 Organisatie van zorg

- Alphen, C. van, Ammeraal, M., Blanke, C., Boonstra, N., Boumans, H., Bruggeman, R., e.a. (2012). *Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie*. Utrecht: De Tijdstroom Uitgeverij.
- Bakker, P., & Jansen P. (2013). *Generalistische Basis GGZ: Verwijsmodel en productbeschrijvingen*. Enschede: Bureau HHM.
- Bauer, M.S, McBride, L., Willford, W.O., Glick, H., Kinosian, B., Altshuler, L., e.a.; Cooperative Studies Program 430 Study Team. (2006a). Collaborative care for bipolar disorder Part I: Intervention and implementation in a randomized effectiveness trial. *Psychiatric Services*, 57, 927-936.
- Bauer, M.S, McBride, L., Willford, W.O., Glick, H., Kinosian, B., Altshuler, L., e.a.; Cooperative Studies Program 430 Study Team. (2006b). Collaborative care for bipolar disorder Part II: Impact on clinical outcome, function, and costs. *Psychiatric Services*, 57, 937-945.
- Bentum, A., & Ree, E. van. (2008). Het perspectief van de patiënt en diens naasten. In: *Handboek bipolaire stoornissen* (p. 481-501). Utrecht: De Tijdstroom Uitgeverij.
- Berk, M., Conus, P., Lucas, N., Hallam, K., Malhi, G.S., Dodd, S., e.a. (2007). Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 9, 671-678.
- Borg, M., Karlsson, B, Lofthus, A., & Davidson, L. (2011). 'Hitting the wall': Lived experiences of mental health crises. *International Journal of Qualitative Studies in Health and Well-being*, 6, 7197.

- Brenners, D.K., Harris, B., & Weston, P.S. (1987). Managing manic behaviour. *American Journal of Nursing*, 87, 620-623.
- Buckwalter, K.C., & Kerfoot, K.M. (1982). Emergency department nursing care of the manic patient. *Journal of Emergency Nursing*, 8, 239-242.
- Burns, T., Catty, J., Dash, M., Roberts, C., Lockwood, A., & Marshall, M. (2007). Use of intensive case management to reduce time in hospital in people with severe mental illness: Systematic review and meta-regression. *BMJ*, 335, 336-342.
- Busschbach, J.T., Wolters, K.J.K., & Boumans, H.P.A.T. (2009). *Betrokkenheid in kaart gebracht: Ontwikkeling en gebruik van de Triadekaart in de GGZ*. Groningen: Rob Giel Onderzoekscentrum.
- Cole, M.R. (1999). Bridging the great divide: management of bipolar disorder. *Nursing Spectrum*, 11, 8-9.
- Delespaul, P.H.; de consensusgroep EPA (2013). Consensus over de definitie van mensen met een ernstige psychiatrische aandoening (EPA) en hun aantal in Nederland. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 55, 427-438.
- Dixon, L., McFarlane, W.R., Lefley, H., Lucksted, A., Cohen, M., Falloon, I., e.a. (2001). Evidence-based practices for services to families of people with psychiatric disabilities. *Psychiatric Services*, 52, 7, 903-910.
- Erp, N. van, Place, C., & Michon, H. (2009). *Familie in de langdurige GGz, deel 1: Interventies* [Publicatie Monitor Langdurige GGz]. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Fagiolini, A., Frank, E., Axelson, D.A., Birmaher, B., Cheng, Y., Curet, D.E., e.a. (2009). Enhancing outcomes in patients with bipolar disorder: Results from the Bipolar disorder Center for Pennsylvanians Study. *Bipolar Disorders*, 11, 382-390.
- Gartside, G. (1980). Nursing care study. Manic depressive psychosis: balancing body and mind. *Nursing Mirror*, 150, 31-32.
- Goossens, P.J.J., Achterberg, T. van, & Knoppert-van der Klein, E.A. M. (2007). Nursing processes used in treatment of patients with bipolar disorder. *International Journal of Mental Health Nursing*, 16, 168-177.
- Gough, H. (1981). Manic depression: A token gesture. *Nursing Mirror*, 153, 32-34.
- Gunderson, J.G. (1974) Management of manic states: the problem of fire setting. *Psychiatry*, 37, 137-146.
- Hasselt, F.M. van, Oud, M.J., & Loonen, A.J. (2014a). Improvement of care for the physical health of patients with severe mental illness: a qualitative study assessing the view of patients and families. *BMC Health Services Research*, 13, 426.
- Hasselt, F.M. van, Oud, M.J., & Loonen, A.J. (2014b). Practical recommendations for improvement of the physical health care of patients with severe mental illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2014 dec 11 [epub ahead of print], 1-10. PMID: 25495118.

- Hem, M.H., Nortvedt, P., & Heggen, K. (2008). 'Only a manic depressive!' The zone of the untouchable and exceeding limits in acute psychiatric care. *Research and Theory for Nursing Practice*, 22, 56-77.
- Hummelvoll, J.K., & Severinsson, E. (2002). Nursing staffs' perceptions of persons suffering from mania in acute psychiatric care. *Journal of Advanced Nursing*, 38, 416-424.
- Janowsky, D.S., Leff, M., & Epstein, R.S. (1970). Playing the manic game: Interpersonal maneuvers of the acutely manic patient. *Archives of General Psychiatry*, 22, 252-261.
- Kapczinski, F., Dias, V.V., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B.N., Grassi-Oliveira, R., Colom, F., e.a. (2009). Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9, 957-966.
- Kessing, L.V., Hansen, H.V., Hvenegaard, A., Christensen, E.M., Dam, H., Gluud, C., e.a.; Early Intervention Affective Disorders (EIA) Trial Group. (2013). Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *British Journal of Psychiatry*, 202, 212-219.
- Kilbourne, A.M., Post, E.P., Nossek, A., Drill, L., Cooley, S., & Bauer, M.S. (2008). Improving medical and psychiatric outcomes among individuals with bipolar disorder: A randomized controlled trial. *Psychiatric Services*, 59, 760-768.
- Kilbourne, A.M., Goodrich, D.E., O'Donnell, A.N., & Miller, C.J. (2012a). Integrating bipolar disorder management in primary care. *Current Psychiatry Reports*, 14, 687-695.
- Kilbourne, A.M., Goodrich, D.E., Lai, Z., Clogston, J., Waxmonsky, J., & Bauer, M.S. (2012b). Life goals collaborative care for patients with bipolar and cardiovascular disease risk. *Psychiatric Services*, 63, 1234-1238.
- Kupka, R.W., & Hillegers, M. (2012). Stagering en profilering bij bipolaire stoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 54, 949-956.
- Kupka, R.W., Knoppert-van der Klein, E.A.M., & Nolen, W.A. (Red.). (2008). *Handboek bipolaire stoornissen*. Utrecht: De Tijdstroom Uitgeverij.
- Kwekkeboom, M.H. (2000). *De zorg blijft: Verslag van een onderzoek onder familieleden en andere relaties van mensen met (langdurige) psychische problemen*. Den Haag: SCP.
- Lindgren, E., Soderberg, S., & Skar, L. (2014). Managing transition with support: experiences of transition from child and adolescent psychiatry to general adult psychiatry narrated by young adults and relatives. *Psychiatry Journal*, 2014, 457160.
- Penterman, E.J.M., & Nijman, H.L.I. (2009). Het inschatten van agressie bij patiënten van de ggz-crisisdienst. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 51, 355-364.
- Rizzo, L.B., Costa, L.G., Mansur, R.B., Swardfager, W., Belangero, S.I., Grassi-Oliveira, R., e.a. (2014). The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: Implications for clinical care and research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 42, 157-169.

- Simon, G.E., Ludman, E.J., Unützer, J., Bauer, M.S., Operskalski, B., & Rutter, C. (2005). Randomized trial of a population-based care program for people with bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 35, 13-24.
- Stuurgroep Zichtbare Zorg GGZ/VZ (2013). *Kernset prestatie-indicatoren 2013 geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg*. Den Haag: Stuurgroep Zichtbare Zorg Geestelijke Gezondheidszorg & Verslavingszorg.
- Sytema, S., Wunderink, L., Bloemers, W., Roora, L., & Wiersma, D. (2007). Assertive community treatment in the Netherlands: A randomized controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116, 105-112.
- Strong, M.J. (2004). Role of antipsychotic medications in treating bipolar disorder. *Advanced Studies in Nursing*, 2, 151-157.
- Tranvog, O., & Kristoffersen, K. (2008). A view from inside the family, long-term care giving experience of being the spouse/cohabitant of a person with bipolar affective disorder: a cumulative process over time. *Scandinavian Journal Caring Sciences*, 22, 5-18.
- Veen, C. van der, Voordouw, I., & Harmsen, K (2008). *Aard en omvang GGZ- en VZ-preventie 2006; ontwikkelingen in de organisatie, omvang en inhoud van de GGZ- en VZ-preventie*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Veldhuizen, R. van, Bähler, M., Polhuis, D., & Os, J. van (Red). (2008). *Handboek FACT*. Utrecht: De Tijdstroom Uitgeverij.
- Voort, T.Y.G. van der, Goossens P.J.J., & Bijl J.J. van der (2009). Alone together: A grounded theory study of experienced burdens, coping, and support needs of spouses of persons with a bipolar disorder. *International Journal of Mental Health Nursing*, 18, 434-443.
- Voort, T. van der, Meijel, B. van, Goossens, P., Hoogendoorn, A., Draisma S., Beekman, A., e.a. (2015). Collaborative care for patients with bipolar disorder: a randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, in press.
- Wijngaarden, B. van (2003). *Consequences for caregivers of patients with severe Mental illness: the development of the involvement evaluation questionnaire*. Academisch proefschrift, Universiteit van Amsterdam.

Hoofdstuk 4 Screening en diagnostiek

- Akiskal, K.K., & Akiskal, H.S. (2005). The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *Journal of Affective Disorders*, 85, 231-239.
- APA (2000). *Diagnostic and statistical manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA (2013). *Diagnostic and statistical manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.

- APA (2014). *Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen (DSM-5)*. [Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition]. Amsterdam: Boom.
- Angst, J., Adolfsson, R., Benazzi, F., Gamma, A., Hantouche, E., Meyer, T.D., e.a. (2005). The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 88, 217-233.
- Bech, P., Kastrup, M., & Rafaelsen, O.J. (1986). Mini-compendium of rating scales for states of anxiety depression mania schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 326, 1-37.
- Bijl, R.V., Zessen, G. van, & Ravelli, A. (1997). Psychiatrische morbiditeit onder volwassenen in Nederland, het NEMESIS-onderzoek: II Prevalentie van psychiatrische stoornissen. *Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 2453-2460.
- Bruchmüller, K., & Meyer, T.D. (2009). Diagnostically irrelevant information can affect the likelihood of a diagnosis of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 116, 148-151.
- Chun, B.J., & Dunner, D.L. (2004). A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disorders*, 6, 32-42.
- Depue, R.A., Krauss, S., Spoont, M.R., & Arbisi, P. (1989). General Behavior Inventory identification of unipolar and bipolar affective conditions in a nonclinical university population. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 98, 117-126.
- Dodd, S., Williams, L.J., Jacka, F., Pasco, J., Bjerkeset, O., & Berk, M. (2009). Reliability of the Mood Disorder Questionnaire: Comparison with the Structured Clinical Interview for the DSM-IV-TR in a population sample. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43, 526-530.
- Dunner, D.L. (2003). Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disorders*, 5, 456-63.
- Eckblad, M., & Chapman, L.J. (1986). Development and validation of a scale for hypomanic personality. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 95, 214-222.
- First, M.B., Spitzer, R.L., & Gibbon, M., & Williams, J.B.W. (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).
- Ghaemi, S.N., Ko, J.Y., & Goodwin, F.K. (2002). 'Cade's disease' and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47, 125-134.
- Ghaemi, S.N., Miller, J.C., Berv, D.A., Klugman, J., Rosenquist, K.J., & Pies, R.W. (2005). Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *Journal of Affective Disorders*, 84, 273-277.

- Groenestijn, M.A.C. van, Akkerhuis, G.W., Schneider, N., Kupka, R.W., & Nolen, W.A. (1999). *SCID-I: Gestructureerd klinisch interview voor de vaststelling van DSM-IV As I stoornissen* [Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders: SCID-I/P (version 2.0)]. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Henry, D.B., Pavuluri, M.N., Youngstrom, E., & Birmaher, B. (2008). Accuracy of brief and full forms of the child mania rating scale. *Journal of Clinical Psychology, 64*, 368-381.
- Hirschfeld, R.M.A., & Vornik, L.A. (2004). Recognition and diagnosis of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry, 65*, 5-9.
- Hirschfeld, R., Williams, J., Spitzer, R., Calabrese, J.R., Flynn, L., Keck, P.E. Jr. e.a. (2000). Development and validation of screening instrument for bipolar spectrum disorder: the mood disorder questionnaire. *American Journal of Psychiatry, 157*, 1873-1875.
- Hirschfeld, R.M., Holzer, C., Calabrese, J.R., Weissman, M., Reed, M., Davies, M., e.a. (2003a). Validity of the mood disorder questionnaire: a general population study. *American Journal of Psychiatry, 160*, 178-80.
- Hirschfeld, R.M.A., Lewis, L., & Vornik, L.A. (2003b). Perceptions and impact of bipolar disorder: How far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry, 64*, 161-174.
- 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-chartmethode voor de manisch-depressieve stoornis. *Tijdschrift voor Psychiatrie, 39*, 232-240.
- Kupka, R.W., Altshuler, L.L., Nolen, W.A., Suppes, T., Luckenbaugh, D.A., Leverich, G.S., e.a. (2007). Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disorders, 9*, 531-535.
- Menzin, J.S., Sussman, M., Tafesse, E., Duczakowski, C., Neumann, P., & Friedman, M. (2009). A model of the economic impact of a bipolar disorder screening program in primary care. *The Journal of Clinical Psychiatry, 70*, 1230-1236.
- Meyer, T.D., Bernhard, B., Born, C., Fuhr, K., Gerber, S., Schaerer, L., e.a. (2011). The Hypomania Checklist-32 and the Mood Disorder Questionnaire as screening tools--going beyond samples of purely mood-disordered patients. *Journal of Affective Disorders, 128*, 291-298.
- Muller, M.J., Szegedi, A., Wetzel, H., & Benkert, O. (2000). Moderate and severe depression. Gradations for the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. *Journal of Affective Disorders, 60*, 137-140.

- NICE (2011). *Improving the experience of care for people using adult NHS Mental health Services* [NICE Clinical Guideline 136]. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- Nurnberger, J.I. Jr., McInnis, M., Reich, W., Kastelic, E., Wilcox, H.C., Glowinski, A., e.a. (2011). A high-risk study of bipolar disorder: Childhood clinical phenotypes as precursors of major mood disorders. *Archives of General Psychiatry*, 68, 1012-1020.
- 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. *British Journal of Psychiatry*, 167, 589-595.
- Picardi, A. (2009). Rating scales in bipolar disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 22, 42-49.
- Postma, D.H., & Schulte, P.F.J. (2008). De stemmingsstoornisvragenlijst (MDQ-NL), een hulpmiddel voor betere herkenning van een bipolaire stoornis. *Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde*, 152, 1865-1870.
- Revicki, D.A., Matza, L.S., Flood, E., & Lloyd, A. (2005). Bipolar disorder and health-related quality of life. *Pharmacoeconomics*, 23, 583-594.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 45, 1069-1077.
- Rush, A.J., Carmody, T., & Reimitz, P.E. (2000). The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): Clinician (IDS-C) and self-report (IDS-SR) ratings of depressive symptoms. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 9, 45-59.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., e.a. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(Suppl 20), 22-33.
- Shi, L., Thiebaud, P., & McCombs, J.S. (2004). The impact of unrecognized bipolar disorders for patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medi-Cal) program. *Journal of Affective Disorders*, 82, 373-383.
- Schulte, P.F.J., Mensink, G.J.R., & Slooff, C. (2005). Atypische antipsychotica bij de behandeling van de bipolaire en schizoaffectieve stoornis. Een systematisch overzicht en algoritme. In: C.J. Slooff, F. Withaar, & M. van der Gaag (Red.), *Terugvalpreventie bij schizofrenie en verwante psychosen*. Den Haag: Kenniscentrum Schizofrenie Nederland.
- Smith, D.J., Griffiths, E., Kelly, M., Hood, K., Craddock, N., & Simpson, S.A. (2011). Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *British Journal of Psychiatry*, 199, 49-56.

- Smitten, M.H. ter, Smeenk, R.M.W., & Brink, W van den. (1997). *Composite International Diagnostic Interview (CIDI), Basisversie 2.1: Interviewerhandleiding*. Amsterdam: WHO-CIDI Training en Referentie Centrum voor het Nederlands taalgebied, Psychiatrisch Centrum AMC.
- 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 Research*, 73, 159-171.
- Stensland, M.D., Schultz, J.F., & Frytak, J.R. (2010). Depression diagnoses following the identification of bipolar disorder: Costly incongruent diagnoses. *BMC Psychiatry*, 10, 39.
- Tillman, R., & Geller, B. (2005). A brief screening tool for a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1214-1216.
- Vliet, I.M. van, & Beurs, E. de. (2007). Het Mini Internationaal Neuropsychiatrisch Interview (MINI): Een kort gestructureerd diagnostisch psychiatrisch interview voor DSM-IV- en ICD-10-stoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 49, 393-397.
- Waugh, M., Meyer, T.D., Youngstrom, E.A., & Scott, J. (2014). A review of self-rating instruments to identify young people at risk of bipolar spectrum disorders. *Journal of Affective Disorders*, 160, 113-121.
- Young, R.C., Biggs, J.T., & Ziegler, V.E. (1978). A rating scale for mania; reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133, 429-435.
- 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 Uitgeverij.
- Zimmerman, M., Ruggero, C.J., Chelminski, I., & Young, D. (2008). Is bipolar disorder overdiagnosed? *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 935-940.
- Zimmerman, M., Galione, J.N., Ruggero, C.J., Chelminski, I., Young, D., Dalrymple, K., e.a., (2010). Screening for bipolar disorder and finding borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 1212-1217.

Hoofdstuk 5 Zelfmanagement bevorderen

- Anthony, W.A. (1993). Recovery from mental illness: the guiding vision of the mental health system in the 1990s. *PsychoSocial Rehabilitation Journal*, 16, 11-23.
- 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). Selfmanagement approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Education and Counseling*, 48, 177-187.
- Bendegem, M.A. van, Heuvel, S.C.G.H. van den, Kramer, L.J., & Goossens P.J.J. (2014). Attitudes of patients with a bipolar disorder towards use of life chart methodology: a phenomenological study. *Journal of the American Psychiatric Nursing Association*, 20, 376-385.
- Boertien, D., Bakel M. van, & Weeghel J. van (2013). Wellness Recovery Action Plan in Nederland. In S. van Rooijen, J. van Weeghel, & J. van Busschbach (Red.), *Jaarboek rehabilitatie 2012-2013*. Amsterdam: SWP.
- Bruin, K.M. de, Jansen, J., & Verkleij, H. (1995). *Leefstijlfactoren en chronische ziek(t)en: naar een integratieve preventie-strategie* [rapportnummer 442003010]. Bilthoven: RIVM.
- Charles, C., Gafni, A., & Whelan, T. (1999). Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. *Social Science and Medicine*, 49, 651-661.
- Cook J.A., Copeland M.E., Floyd C.B., Jonikas J.A., Hamilton M.M., Razzano L., e.a. (2012). A randomized controlled trial of effects of Wellness Recovery Action Planning on depression, anxiety, and recovery. *Psychiatric Services*, 63, 541-547.
- Copeland M.E., & Mead S. (2004) *Wellness Recovery Action Plan & peer support: personal, group and program development*. Dummerston: Peach Press.
- Daggenvoorde, T.H., Goossens, P.J.J., & Gamel, C. (2013). Regained control: a phenomenological study of the use of a relapse prevention plan by patients with a bipolar disorder. *Perspectives in Psychiatric Care*, 49, 235-242.
- Färdig, R., Lewander, T., Melin, L., Folke, F., & Fredriksson A. (2011). A randomized controlled trial of the illness management and recovery program for persons with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 62, 606-612.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 62, 996-1004.
- Garber-Epstein, P., Zisman-Ilani, Y., Levine, S., & Roe, D. (2013). Comparative impact of professional mental health background on ratings of consumer outcome and fidelity in an illness management and recovery program. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 36, 236-242.
- Goossens, P.J.J. (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, T. van (2007). Self-reported care needs of outpatients with a bipolar disorder in the Netherlands. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 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. *Archives of Psychiatric Nursing*, 22, 3-11.
- Goossens, P.J.J., Kupka, R.W. Beentjes T.A.A., & Achterberg T. van (2010). Recognising prodromes of manic or depressive recurrence in outpatients with bipolar disorder: A cross-sectional study in the Netherlands. *International Journal of Nursing Studies*, 47, 1201-1207.
- Goossens P.J.J., Vries S. de, & Brugman, M. (2013). Illness management and recovery. In S. van Rooijen, J. van Weeghel, & J. van Busschbach (Red.), *Jaarboek rehabilitaite 2012-2013*. Amsterdam: SWP.
- Grypdonck, M. (1999). *Het leven boven de ziekte uitvullen: De opdracht van de verpleegkunde en verplegingswetenschap voor chronische ziekten*. Amsterdam: SMD.
- Hasson-Ohayon, I., Roe, D., & Kravetz, S. (2007). A randomized controlled trial of the effectiveness of the illness management and recovery program. *Psychiatric Services*, 58, 1461-1466.
- Janney, C.A., Bauer, M.S., & Kilbourne, A.M. (2014). Self-management and bipolar disorder-a clinician's guide to the literature 2011-2014. *Current Psychiatry Reports*, 16, 485.
- Kroon, H. (2003). *De zorgbehoefte lijst: een vragenlijst voor het meten van zorg- en rehabilitatiebehoefte bij mensen met ernstige psychische stoornissen*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Levitt, A.J., Mueser, K.T., Degenova, J., Lorenzo, J., Bradford-Watt, D., Barbosa, A., e.a. (2009). Randomized controlled trial of illness management and recovery in multiple-unit supportive housing. *Psychiatric Services*, 60, 1629-1636.
- Mantere, O., Suominen, K., Valtonen, H.M., Arvilommi, P., & Isometsä, E. (2008). Only half of bipolar I and II patients report prodromal symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 111, 366-371.
- Meeuwissen, J., Meijel, B. van, Gool, R. van, & Hermens, M.; Werkgroep Richtlijnontwikkeling Algemene somatische screening & Leefstijl. (2015). *Richtlijn leefstijl bij patiënten met een ernstige psychische aandoening (EPA)*. Utrecht: Trimbos-instituut/V&VN.
- 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 Disorders*, 9, 126-143.
- Miklowitz, D.J. (2004). *Hulpvragen bij bipolaire stoornis: Alles wat jij en je omgeving moeten weten over manisch-depressiviteit*. Amsterdam: Nieuwezijds.

- Morriss R.K., Faizal M.A., Jones A.P., Williamson P.R., Bolton C., & McCarthy J.P. (2007) Interventions for helping people recognise early signs of recurrence in bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007(1), Article CD004854. Retrieved March 15, 2014. The Cochrane Library Database.
- Mueser, K.T., Meyer, P.S., Penn, D.L., Clancy, R., Clancy, D.M., & Salyers, M.P. (2006). The Illness Management and Recovery program: Rationale, development, and preliminary findings. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 32-43.
- Murray, G., Suto, M., Hole, R., Hale, S., Amari, E., & Michalak, E. (2011). Self-management strategies used by 'high functioning' individuals with bipolar disorder: From research to clinical practice. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 18, 95-109.
- Nolen, W.A., Kupka, R.W., Schulte, P.F.J., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Honig, A., Reichart, C.G., e.a. (2008). *Richtlijn bipolaire stoornissen*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie/De Tijdstroom Uitgeverij.
- Perry, A., TARRIER, 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. *British Journal of Psychiatry*, 167, 589-595.
- Reynolds, T., Thornicroft, G., Abas, M., Woods, B., Hoe, J., Leese, M., e.a. (2000). Camberwell Assessment of Need for the Elderly (CANE): Development, validity and reliability. *British Journal of Psychiatry*, 176, 444-452.
- Ruchlewska, A., Wierdsma, A.I., Kamperman, A.M., Gaag, M. van der, Smulders, R., e.a. (2014). Effect of crisis plans on admissions and emergency visits: a randomized controlled trial. *PloS One*, 9, e91882.
- Wiersma, D. (2006). Needs of people with severe mental illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 113, 115-119.

Hoofdstuk 6 Psychosociale en psychologische interventies

- Abraham, K. (1927). Notes on the psychoanalytical investigation and treatment of manic-depressive insanity and allied conditions. In: D. Bryan, & A. Strachey (Eds.), *Selected papers of Karl Abraham, MD* (pp. 137-56). London: Hogarth Press.
- Anaya, C., Martinez Aran, A., Ayuso-Mateos, J.L., Wykes, T., Vieta, E., & Scott, J. (2012). A systematic review of cognitive remediation for schizo-affective and affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 142, 13-21.

- Ball, J.R., Mitchell, P.B., Corry, J.C., Skillecorn, A., Smith, M., & Malhi, G.S. (2006). A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *Journal of Clinical Psychiatry*, *67*, 277-286.
- Basco, M.R., & Rush, A.J. (2007). *Cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder (2nd rev. ed.)*. New York: Guilford Press.
- Bauer, M.S., & McBride, L. (2003). *Group Psychotherapy for Bipolar Disorder: The Life Goals Program (2nd ed.)*. New York: Springer Publishing Co Inc.
- Bauer, M.S., McBride, L., Williford, W.O., Glick, H., Kinosian, B., Altshuler, L., e.a. (2006a). Collaborative care for bipolar disorder: Part I, Intervention and implementation in a randomized effectiveness trial. *Psychiatric Services*, *57*, 927-936.
- Bauer, M.S., McBride, L., Williford, W.O., Glick, H., Kinosian, B., Altshuler, L., e.a. (2006b). Collaborative care for bipolar disorder: Part II, Impact on clinical outcome, function, and costs. *Psychiatric Services*, *57*, 937-945.
- Beek, J.L.M. van der, Knoppert-van der Klein, E.A.M., Laport, R.B., Meer, C.R. van, Nolen, W.A., e.a. (1999). *Richtlijn voorlichting patiënten geestelijke gezondheidszorg*. Amsterdam: Uitgeverij Boom.
- Berg, D.P. van den, Bont, P.A. de, Vleugel, B.M. van der, Roos, C. de, Jongh, A. de, Minnen, A. van, e.a. (2015). Prolonged exposure versus eye movement desensitization and reprocessing versus waiting list for posttraumatic stress disorder in patients with a psychotic disorder: a randomized controlled trial. *JAMA Psychiatry*, in press.
- Berg, D.P. van den, & Gaag, M. van der (2012). Treating trauma in psychosis with EMDR: a pilot study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *43*, 664-671.
- Bernhard, B. (2009). *Wirksamkeit einer kognitiv-psychoedukativen Gruppenintervention bei bipolaren Patienten*. München: Medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians Universität München. http://edoc.ub.uni-muenchen.de/9765/1/Bernhard_Britta.pdf.
- Beynon, S., Soares-Weiser, K., Woolacott, N., Duffy, S., & Geddes, J.R. (2008). Psychosocial interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: systematic review of controlled trials. *British Journal of Psychiatry*, *192*, 5-11.
- Bordbar, M.R.F. (2009). Short-term family-focused psycho-educational program for bipolar mood disorder in Mashhad. *Iranian Journal of Medical Sciences*, *34*, 104-109.
- Bosch, L.M.C. van den, Ingenhoven, T.J.M., Trijsburg, R.W., Verheul, R., & Wijne, I.R.M. (2008). *Multidisciplinaire richtlijn persoonlijkheidsstoornissen, Versie 1.0*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Cakir, S., & Ozerdem, A. (2010). [Psychotherapeutic and psychosocial approaches in bipolar disorder: a systematic literature review]. *Türk Psikiyatri Dergisi [Turkish Journal of Psychiatry]*, *21*, 143-154.

- Castle, D., Berk, M., Berk, L., Lauder, S., Chamberlain, J., & Gilbert, M. (2007). Pilot of group intervention for bipolar disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 11, 279-284.
- Castle, D., C. White, J. Chamberlain, M. Berk, L. Berk, S. Lauder, G., e.a. (2010). Group-based psychosocial intervention for bipolar disorder: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 196, 383-388.
- Clarkin, J.F., Glick, I.D., Haas, G.L., Spencer, J.H., Lewis, A.B., Peyser, J., e.a. (1990). A randomized clinical-trial of inpatient family intervention 5: Results for affective-disorders. *Journal of Affective Disorders*, 18, 17-28.
- Clarkin, J.F., Carpenter, D., Hull, J., Wilner, P., & Glick, I. (1998). Effects of psychoeducational intervention for married patients with bipolar disorder and their spouses. *Psychiatric Services*, 49, 531-533.
- Cochran, S.D. (1984). Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *Journal of consulting and Clinical Psychology*, 52, 873-878.
- Colom, F., & Vieta, E. (2006). *PsychoEducation: Manual for bipolar disorder*. Cambridge. Cambridge University Press.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Goikolea, J.M., Benabarre, A., e.a. (2003a). A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry*, 60, 402-407.
- Colom, F., Vieta, E., Reinares, M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Goikolea, J.M., e.a. (2003b). Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1101-1105.
- Colom, F., Vieta, E., Sanchez-Moreno, J., Palomino-Otiniano, R., Reinares, M., Goikolea, J.M., e.a. (2009). Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *British Journal of Psychiatry*, 194, 260-265.
- Cook, J.A., Copeland, M.E., Floyd, C.B., Jonikas, J.A., Hamilton, M.M., Razzano, L.A., e.a. (2012). A randomized controlled trial of effects of Wellness Recovery Action Planning on depression, anxiety, and recovery. *Psychiatric Services*, 63, 541-547.
- Copeland, M.E. (1994). *Living without depression and manic depression: A workbook for maintaining mood stability*. Oakland: New Harbinger.
- Costa, R.T., Cheniaux, E., Rosaes, P.A., Carvalho, M.R., Freire, R.C., Versiani, M., e.a. (2011). The effectiveness of cognitive behavioral group therapy in treating bipolar disorder: a randomized controlled study. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 33, 144-149.
- Costa, R.T., Cheniaux, E., Rangé, B.P., Versiani, M., & Nardi, A.E. (2012). Group cognitive behavior therapy for bipolar disorder can improve the quality of life. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45, 862-868.

- D'Souza, R., Piskulic, D., & Sundram, S. (2010). A brief dyadic group based psychoeducation program improves relapse rates in recently remitted bipolar disorder: A pilot randomised controlled trial. *Journal of Affective Disorders, 120*, 272-276.
- Dashtbozorgi, B., Ghadirian, F., Khajeddin, N., & Karami, K. (2009). Effect of family psychoeducation on the level of adaptation and improvement of patients with mood disorders. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology, 15*, 193-200.
- De Barros Pellegri-nelli, K., de O Costa, L.F., Silval, K.I., Dias, V.V., Roso, M., Bandeira, M., e.a. (2012). Psychoeducation efficacy and symptomatic and functional recovery in severe bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 14*, 106.
- De Barros Pellegri-nelli, K., de O Costa, L.F., Silval, K.I., Dias, V.V., Roso, M.C., Bandeira, M., e.a. (2013). Efficacy of psychoeducation on symptomatic and functional recovery in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 127*, 153-158.
- Depp, C.A., Mausbach, B.T., Harmell, A.L., Savla, G.N., Bowie, C.R., Harvey, P.D., e.a. (2012). Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 14*, 217-226.
- Dijk, S. van, Jeffrey, J., & Katz, M.R. (2013). A randomized, controlled, pilot study of dialectical behavior therapy skills in a psychoeducational group for individuals with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 145*, 386-393.
- Dogan, S., & Sabanciogullari, S. (2003). The effects of patient education in lithium therapy on quality of life and compliance. *Archives of Psychiatric Nursing, 17*, 270-275.
- Druss, B.G., Zhao, L., von Esenwein, S.A., Bona, J.R., Fricks, L., e.a. (2010). The Health and Recovery Peer (HARP) Program: A peer-led intervention to improve medical self-management for persons with serious mental illness. *Schizophrenia Research, 118*, 264-270.
- Eker, F., & Harkin, S. (2012). Effectiveness of six-week psychoeducation program on adherence of patients with bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders, 138*, 409-416.
- Fagiolini, A., Frank, E., Axelson, D.A., Birmaher, B., Cheng, Y., Curet, D.E., e.a. (2009). Enhancing outcomes in patients with bipolar disorder: results from the Bipolar disorder Center for Pennsylvanians Study. *Bipolar Disorders, 11*, 382-390.
- Falloon, I.R., Krekorian, H., Shanahan, W.J., Laporta, M., & McLees, S. (1993). A family-based approach to adult mental disorders. *Journal of Family Therapy, 15*, 147-161.
- Fjorback, L.O., Arendt, M., Ornbøl, E., Fink, P., & Walach, H. (2011). Mindfulness-based stress reduction and mindfulness-based cognitive therapy: a systematic review of randomized controlled trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 124*, 102-119.

- Frank, E., Swartz, H.A., Mallinger, A.G., Thase, M.E., Weaver, E.V., & Kupfer, D.J. (1999). Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: effects of changing treatment modality. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, *108*, 579-587.
- Frank, E., Kupfer, D.J., Thase, M.E., Mallinger, A.G., Swartz, H.A., Fagioli, A.M., e.a. (2005). Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 996-1004.
- Garber-Epstein, P., Zisman-Ilani, Y., Levine, S., & Roe, D. (2013). Comparative impact of professional mental health background on ratings of consumer outcome and fidelity in an illness management and recovery program. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, *36*, 236-242.
- Geddes, J.R., & Miklowitz, D.J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *Lancet*, *381*, 1672-1682.
- Gent, E.M. van, & Zwart, F.M. (1991). Psychoeducation of partners of bipolar-manic patients. *Journal of Affective Disorders*, *21*, 15-18.
- Gent, E.M. van, Vida, S.L., & Zwart, F.M. (1988). Group therapy in addition to lithium therapy in patients with bipolar disorders. *Acta Psychiatrica Belgica*, *88*, 405-418.
- George, E.L., Taylor, D.O., Goldstein, B.I., & Miklowitz, D.J. (2011). Family focused therapy for bipolar adolescents: lessons from a difficult treatment case. *Cognitive and Behavioral Practice*, *18*, 384-393.
- Gindre, C., Husky, M., Brebant, C., Gay, C., Cuche, H., & Swendsen, J. (2009). Changes in daily life associated with psychoeducation for bipolar disorder. *Annales Medico-Psychologiques*, *167*, 280-284.
- Glick, I.D., Clarkin, J.F., Haas, G.L., Spencer, J.H., & Chen, C.L. (1991). A randomized clinical-trial of inpatient family intervention .6. mediating variables and outcome. *Family Process*, *30*, 85-99.
- Glick, I.D., Clarkin, J.F., Haas, G.L., & Spencer, J.H. Jr. (1993). Clinical significance of inpatient family intervention: conclusions from a clinical trial. *Hospital and Community Psychiatry*, *44*, 869-873.
- Glick, I.D., Clarkin, J.F., Spencer, J.H., Haas, G.L., Lewis, A.B., Peyser, J., e.a. (1985). A controlled evaluation of inpatient family intervention .1. preliminary-results of the 6-month follow-up. *Archives of General Psychiatry*, *42*, 882-886.
- Glick, I.D., Spencer, J.H., Clarkin, J.F., Haas, G.L., Lewis, A.B., Peyser, J., e.a. (1990). A randomized clinical trial of inpatient family intervention. IV. Follow-up results for subjects with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *3*, 187-200.
- Glick, I.D., Clarkin, J.F., Haas, G.L., & Spencer, J.H. Jr. (1993). Clinical significance of inpatient family intervention: conclusions from a clinical trial. *Hospital and Community Psychiatry*, *44*, 869-873.

- Gomes, B.C., Abreu, L.N., Brietzke, E., Caetano, S.C., Kleinman, A., Nery, F.G., e.a. (2011). A randomized controlled trial of cognitive behavioral group therapy for bipolar disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 80, 144-150.
- Goodwin, F.K., & Jamison, K.R. (2007). *Manic depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression*. New York: Oxford University Press.
- Haas, G.L., Glick, I.D., Clarkin, J.F., Spencer, J.H., Lewis, A.B., Peyser, J., e.a. (1988). Inpatient family intervention - a randomized clinical-trial .2. results at hospital discharge. *Archives of General Psychiatry*, 45, 217-224.
- Hofman, A., Honig, A., & Vossen, M. (1992). Het manisch depressief syndroom; psycho-educatie als onderdeel van de behandeling. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 34, 549-558.
- Honig, A., Hofman, A., Hilwig, M., Noorthoorn, E., & Ponds, R. (1995). Psychoeducation and expressed emotion in bipolar disorder: preliminary findings. *Psychiatry Research*, 56, 299-301.
- Jackson, H.J., McGorry, P.D., Killackey, E., Bendall, S., Allott, K., Dudgeon, P., e.a. (2008). Acute-phase and 1-year follow-up results of a randomized controlled trial of CBT versus Befriending for first-episode psychosis: The ACE project. *Psychological Medicine*, 38, 725-735.
- Javadpour, A., Hedayati, A., Dehbozorgi, G.R., & Azizi, A. (2013). The impact of a simple individual psycho-education program on quality of life, rate of relapse and medication adherence in bipolar disorder patients. *Asian Journal of Psychiatry*, 6, 208-213.
- Johnson, S., & Tran, T. (2007). Bipolar disorder: what can psychotherapists learn from the cognitive research? *Journal of Clinical Psychology*, 63, 425-432.
- Jones, S., Mulligan, L.D., Law, H., Dunn, G., Welford, M., Smith, G., e.a. (2013). A randomised controlled trial of recovery focused CBT for individuals with early bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 12, 204.
- Kabat-Zinn, J. (1994). *Wherever you go, there you are*. New York: Hyperion.
- Kessing, L.V., Hansen, H.V., Hvenegaard, A., Christensen, E.M., Dam, H., Gluud, C., e.a.; Early Intervention Affective Disorders (EIA) Trial Group (2013). Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *British Journal of Psychiatry*, 202, 212-219.
- Kilbourne, A.M., Post, E.P., Nosseck, A., Drill, L., Cooley, S., & Bauer, M.S. (2008). Improving medical and psychiatric outcomes among individuals with bipolar disorder: a randomized controlled trial. *Psychiatric Services*, 59, 760-768.
- Kilbourne, A.M., Goodrich, D.E., Lai, Z., Clogston, J., Waxmonsky, J., & Bauer, M.S. (2012). Life Goals Collaborative Care for patients with bipolar disorder and cardiovascular disease risk. *Psychiatric Services*, 63, 1234-1238.
- Klerman, G.L., & Weissman, M.M. (1995). *Interpersonal psychotherapy of depression. a brief, focused, specific strategy*. Lanham: Jason Aronson.

- Klerman, G.L., Weissman, M.M., Rounsaville, B.J., & Chevron, E.S. (1984). *Interpersonal psychotherapy of depression*. New York: Basic Books.
- Kupfer, D.J., Axelson, D.A., Birmaher, B., Brown, C., Curet, D.E., Fagiolini, A., e.a. (2009). Bipolar disorder center for Pennsylvanians: implementing an effectiveness trial to improve treatment for at-risk patients. *Psychiatric Services*, *60*, 888-897.
- Lahera, G., Benito, A., Montes, J.M., Fernández-Liria, A., Olbert, C.M., & Penn, D.L. (2013). Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *146*, 132-136.
- Lam, D.H.M. (2005). Cost-effectiveness of relapse-prevention cognitive therapy for bipolar disorder: 30-Month study. *British Journal of Psychiatry*, *186*, 500-506.
- Lam, D. (2006). Cognitive behavioural therapy does not reduce overall episode recurrence in people with recurrent bipolar disorder. *Evidence-based Mental Health*, *9*, 99.
- Lam, D.H., Jones, H.S., & Bright, J.A. (1999). *Cognitive therapy for bipolar disorder. a therapist's guide to concepts, methods, and practice*. New York: John Wiley and Sons Ltd.
- Lam, D.H., Bright, J., Jones, S., Hayward, P., Schuck, N., Chisholm, D., e.a. (2000). Cognitive therapy for bipolar illness: A pilot study of relapse prevention. *Cognitive Therapy and Research*, *24*, 503-520.
- Lam, D.H., Watkins, E.R., Hayward, P., Bright, J., Wright, K., Kerr, N. e.a. (2003). A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 145-152.
- Lam, D.H., Hayward, P., Watkins, E.R., Wright, K., & Sham, P. (2005a). Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 324-329.
- Lam, D.H., McCrone, P., Wright, K., & Kerr, N. (2005b). Cost-effectiveness of relapse prevention cognitive therapy for bipolar disorder: 30-month study. *British Journal of Psychiatry*, *186*, 500-506.
- Lam, D.H., Burbeck, R., Wright, K., & Pilling, S. (2009). Psychological therapies in bipolar disorder: the effect of illness history on relapse prevention - a systematic review. *Bipolar Disorders*, *11*, 474-482.
- Lieberman, D.Z., Kelly, T.F., Douglas, L., & Goodwin, F.K. (2010). A randomized comparison of online and paper mood charts for people with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *124*, 85-89.
- Lobban, F., Taylor, L., Chandler, C., Tyler, E., Kinderman, P., Kolamunnage-Dona, R., e.a. (2010). Enhanced relapse prevention for bipolar disorder by community mental health teams: cluster feasibility randomised trial. *British Journal of Psychiatry*, *196*, 59-63.

- Madigan, K., Egan, P., Brennan, D., Hill, S., Maguire, B., Horgan, E., e.a. (2012). A randomised controlled trial of carer-focussed multi-family group psychoeducation in bipolar disorder. *European Psychiatry*, 27, 281-284.
- Meyer, T.D., & Hautzinger, M. (2012). Cognitive behaviour therapy and supportive therapy for bipolar disorders: relapse rates for treatment period and 2-year follow-up. *Psychological Medicine*, 42, 1429-1439.
- Miklowitz, D.J. (2008). Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. *American Journal of Psychiatry*, 165, 1408-1419.
- Miklowitz, D.J. (2009). Group psychoeducation increases time to recurrence in stabilised bipolar disorders. *Evidence Based Mental Health*, 12, 110.
- Miklowitz, D.J., & Goldstein, M.J. (1990). Behavioral family treatment for patients with bipolar affective disorder. *Behavior Modification*, 14, 457-489.
- Miklowitz, D.J., & Goldstein, M.J. (1997). *Bipolar disorder: a family-focused treatment approach*. New York: Guilford.
- Miklowitz, D.J., Simoneau, T.L., George, E.L., Richards, J.A., Kalbag, A., Sachs-Ericsson, N., e.a. (2000). Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*, 48, 582-592.
- Miklowitz, D.J., George, E.L., Richards, J.A., Simoneau, T.L., & Suddath, R.L. (2003). A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60, 904-912.
- Miklowitz, D.J., Otto, M.W., Frank, E., Reilly-Harrington, N.A., Kogan, J.N., Sachs, G.S., e.a. (2007a). Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1340-1347.
- Miklowitz, D.J., Otto, M.W., Frank, E., Reilly-Harrington, N.A., Wisniewski, S.R., Kogan, J.N., e.a. (2007b). Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Archives of General Psychiatry*, 64, 419-426.
- Miklowitz, D.J., Axelson, D.A., Birmaher, B., George, E.L., Taylor, D.O., Schneck, C.D., e.a. (2008). Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder: results of a 2-year randomized trial. *Archives of General Psychiatry*, 65, 1053-1061.
- Miller, I.W., Solomon, D.A., Ryan, C.E., & Keitner, G.I. (2004). Does adjunctive family therapy enhance recovery from bipolar I mood episodes? *Journal of Affective Disorders*, 82, 431-436.
- NICE (2009). *Depression in adults: The treatment and management of depression in adults* [NICE clinical Guideline 90]. Manchester: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk/CG90.

- Parikh, S.V., Zaretsky, A., Beaulieu, S., Yatham, L.N., Young, L.T., Patelis-Siotis, I., e.a. (2012). A randomized controlled trial of psychoeducation or cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) study [CME]. *Journal of Clinical Psychiatry*, *73*, 803-810.
- Perich, T., Manicavasagar, V., Mitchell, P.B., Ball, J.R., & Hadzi-Pavlovic, D. (2013). A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *127*, 333-343.
- Perlick, D.A., Miklowitz, D.J., Lopez, N., Chou, J., Kalvin, C., Adzhiashvili, V., e.a. (2010). Family-focused treatment for caregivers of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *12*, 627-637.
- Perry, A., TARRIER, 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.
- Pickett-Schenk, S.A., Lippincott, R.C., Bennett, C., & Steigman, P.J. (2008). Improving knowledge about mental illness through family-led education: the journey of hope. *Psychiatric Services*, *59*, 49-56.
- Prasko, J., Latalova, K., Cerna, M., Grambal, A., Jelenova, D., Kamaradova, D., e.a. (2013). Internet based psychoeducative CBT program for bipolar patients treated with thymostabilisers: Abstracts of the 21th European Congress of Psychiatry. *European Psychiatry*, *28*, 1.
- Proudfoot, J., Parker, G., Manicavasagar, V., Hadzi-Pavlovic, D., Whitton, A., Nicholas, J., e.a. (2012). Effects of adjunctive peer support on perceptions of illness control and understanding in an online psychoeducation program for bipolar disorder: A randomised controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, *142*, 98-105.
- Rea, M.M., Tompson, M.C., Miklowitz, D.J., Goldstein, M.J., Hwang, S., & Mintz, J. (2003). Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *71*, 482-492.
- Reinares, M., Vieta, E., Colom, F., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Comes, M., e.a. (2004). Impact of a psychoeducational family intervention on caregivers of stabilized bipolar patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *73*, 312-319.
- Reinares, M., Colom, F., Sánchez-Moreno, J., Torrent, C., Martínez-Arán, A., Comes, M., e.a. (2008). Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disorders*, *10*, 511-519.
- Reinares, M., Sanches-Moreno, J., & Fountoulakis, K.N. (2014). Psychosocial interventions in bipolar disorder: What, for whom and when. *Journal of Affective Disorders*, *15*, 46-55.

- Richards, J.A., & Miklowitz, D.J. (2002). Bipolar disorder and family psycho-educational treatment: a comparison of one-year effects using repeated measures analysis of variance and random regression models. In: A. Schaub (Ed.), *New family interventions and associated research in psychiatric disorders* (pp. 187-204). New York, NY: Springer-Verlag Publishing.
- Sajatovic, M., Davies, M.A., Ganocy, S.J., Bauer, M.S., Cassidy, K.A., Hays, R.W., e.a. (2009). A comparison of the life goals program and treatment as usual for individuals with bipolar disorder. *Psychiatric Services*, 60, 1182-1189.
- Salyers, M.P., Hicks, L.J., McGuire, A.B., Baumgardner, H., Ring, K., & Kim, H.W. (2009). A pilot to enhance the recovery orientation of assertive community treatment through peer provided illness management and recovery. *American Journal of Psychiatric Rehabilitation*, 12, 191-204.
- Schmitz, J.M., Averill, P., Sayre, S.U., McCleary, P., Moeller, F.G., & Swann, A. (2002). Cognitive-behavioral treatment of bipolar disorder and substance abuse: A preliminary randomized study. *Addictive Disorders and their Treatment*, 1, 17-24.
- Schöttle, D., Huber, C.G., Bock, T., & Meyer, T.D. (2011). Psychotherapy for bipolar disorder: a review of the most recent studies. *Current Opinion in Psychiatry*, 24, 549-555.
- Schulte, P.F.J. (1998). Psychoedukative Schulung für manisch-depressive Patienten und ihre Angehörigen. *Sozialpsychiatrische Informationen*, 28, 16-20.
- Schwannauer, M. (2007). *Cognitive, interpersonal and psychoSocial factors influencing vulnerability, treatment outcome and relapse in bipolar Affective Disorders: a Clinical randomised controlled treatment trial*. The University of Edinburgh.
- Scott, J. (2003). *Omgaan met stemmingsschommelingen: Zelfhulp op basis van cognitieve gedragstechnieken*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Scott, J., Garland, A., & Moorhead, S. (2001). A pilot study of cognitive therapy in bipolar disorders. *Psychological Medicine*, 31, 459-467.
- Scott, J., Paykel, E., Morriss, R., Bentall, R., Kinderman, P., Johnson, T., e.a. (2006). Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 188, 313-320.
- Scott, J.C., Colom, F., Popova, E., Benabarre, A., Cruz, N., Valenti, M., e.a. (2009). Long-term mental health resource utilization and cost of care following group psychoeducation or unstructured group support for bipolar disorders: a cost-benefit analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 378-386.
- Simon, G.E., Ludman, E.J., Unützer, J., Bauer, M.S., Operskalski, B., & Rutter, C. (2005). Randomized trial of a population-based care program for people with bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 35, 13-24.
- Simon, G., Ludman, E., Bauer, M., Unützer, J., & Operskalski, B. (2006). Longterm effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 500-508.

- Smith, D.J., Griffiths, E., Poole, R., di Florio, A., Barnes, E., Kelly, M.J., e.a. (2011). Beating Bipolar: exploratory trial of a novel Internet-based psychoeducational treatment for bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 13, 571-577.
- Solomon, D.A., Keitner, G.I., Ryan, C.E., Kelley, J., & Miller, I.W. (2008). Preventing recurrence of bipolar I mood episodes and hospitalizations: family psychotherapy plus pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone. *Bipolar Disorders*, 10, 798-805.
- Spencer, J.H., Glick, I.D., Haas, G.L., Clarkin, J.F., Lewis, A.B., Peyser, J., e.a. (1988). A randomized clinical-trial of inpatient family intervention .3. effects at 6-month and 18-month follow-ups. *American Journal of Psychiatry*, 145, 1115-1121.
- Spijker, J., Bockting, C.L.H., Meeuwissen, J.A.C., Vliet, I.M. van, Emmelkamp, P.M.G., Hermens, M.L.M., e.a. (2013). *Multidisciplinaire richtlijn depressie (derde revisie, 2013)*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Staring, A.B., Gaag, M. van der, Koopmans, G.T., Selten, J.P., Beveren, J.M. van, Hengeveld, M.W., e.a. (2010). Treatment adherence therapy in people with psychotic disorders: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 197, 448-455.
- Swartz, H.A., Frank, E., & Cheng, Y. (2012). A randomized pilot study of psychotherapy and quetiapine for the acute treatment of bipolar II depression. *Bipolar Disorders*, 14, 211-216.
- Szentagotai, A., & David, D. (2010). The efficacy of cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a quantitative meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 66-72.
- Todd, N.J., Solis-Trapala, I., Jones, S.H., & Lobban, F.A. (2012). An online randomised controlled trial to assess the feasibility, acceptability and potential effectiveness of 'Living with Bipolar': a web-based self-management intervention for bipolar disorder: trial design and protocol. *Contemporary Clinical Trials*, 33, 679-688.
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., del Mar Bonnin, C., Reinares, M., Daban, C., Solé, B., e.a. (2012). Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73, 899-905.
- Torrent, C., Bonnin Cdel, M., Martínez-Arán, A., Valle, J., Amann, B.L., Gonzalez-Pinto, A., e.a. (2013). Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 170, 852-859.
- Uebelacker, L.A., Beevers, C.G., Battle, C.L., Strong, D., Keitner, G.I., Ryan, C.E., e.a. (2006). Family functioning in bipolar I disorder. *Journal of Family Psychology*, 20, 701-704.
- Vaughn, C.E., & Leff, J.P. (1976). The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. A comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. *British Journal of Psychiatry*, 129, 125-137.

- Vieta, E., Pacchiarotti, I., Valenti, M.B., Scott, J., & Colom, F. (2009). A critical update on psychological interventions for bipolar disorders. *Current Psychiatry Reports, 11*, 494-502.
- Wals, M., & Been, D. de (2008). Psychologische factoren en persoonlijkheidsontwikkeling. In: *Handboek bipolaire stoornissen* (pp. 171-179). Utrecht: De Tijdstroom Uitgeverij.
- Weiss, R.D., Griffin, M.L., Kolodziej, M.E., Greenfield, S.F., Najavits, L.M., Daley, D.C., e.a. (2007). A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *American Journal of Psychiatry, 164*, 100-107.
- Weiss, R.D., Griffin, M.L., Jaffee, W.B., Bender, R.E., Graff, F.S., Gallop, R.J., e.a. (2009). A 'community-friendly' version of integrated group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: a randomized controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence, 104*, 212-219.
- Werf-Eldering, M.J. van der, Schouws, S., Arts, B., & Jabben, N. (2012). Cognitieve stoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis: determinanten en consequenties. *Tijdschrift voor Psychiatrie, 54*, 709-718.
- Williams, J.M., Alatiq, Y., Crane, C., Barnhofer, T., Fennell, M.J., Duggan, D.S., e.a. (2008). Mindfulness-based Cognitive Therapy (MBCT) in bipolar disorder: preliminary evaluation of immediate effects on between-episode functioning. *Journal of Affective Disorders, 107*, 275-279.
- Zaretsky, A.E., Segal, Z.V., & Gemar, M. (1999). Cognitive therapy for bipolar depression: a pilot study. *Canadian Journal of Psychiatry, 44*, 491-494.
- Zaretsky, A., Lancee, W., Miller, C., Harris, A., & Parikh, S.V. (2008). Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder? *Canadian Journal of Psychiatry, 53*, 441-448.

Hoofdstuk 7 Farmacotherapie acute episodes

- Ahuja, S., Bose, A., Lu, K., Greenberg, W., Németh, G., & Laszlovszky, I. (2011, October). A multicenter, randomized, double-blind trial to evaluate the effect of cariprazine in bipolar depression. In: A. Leon, & V. Haynes (Chairs), *Conference of the International Society for CNS Clinical Trials and Methodology*. Amelia Island, Florida: ISCTM.
- Altshuler, L., Suppes, T., Black, D., Nolen, W.A., Keck, P.E., Frye, M.A., e.a. (2004). Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *American Journal of Psychiatry, 160*, 1252-1262.
- Amsterdam, J.D., & Shults, J. (2005). Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression: Lack of manic induction. *Journal of Affective Disorders, 87*, 121-130.

- Amsterdam, J.D., & Shults, J. (2009). Does tachyphylaxis occur after repeated antidepressant exposure in patients with Bipolar II major depressive episode? *Journal of Affective Disorders*, *115*, 234-240.
- Astrazeneca (2011b). An 8-week, multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study of the efficacy and safety of quetiapine fumarate (SEROQUEL) extended-release in children and adolescent subjects with bipolar depression. Available from: clinicaltrials.gov/show/NCT00811473 [accessed 17 February 2014].
- Astrazeneca (2011b). An international, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase iv study of the safety and efficacy of lithium versus placebo as an add on to SEROQUEL XR (quetiapine fumarate) in adult patients with acute mania. [NCT00931723/D144AC00003]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00931723> [accessed February 28 2014].
- Astrazeneca (2012a). Effectiveness of quetiapine XR vs. sertaline in acute bipolar depression as add-on therapy to previous mood stabilizer treatment: a pilot study [D1443L00058].
- Astrazeneca (2012b). Efficacy and safety of quetiapine versus quetiapine plus lithium in bipolar depression (QUALITY) [D1443L00055]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883493> [accessed 27 March 2013].
- Baldessarini, R.J., Faedda, G.L., Offidani, E., Vazquez, G.H., Marangoni, C., Serra, G., e.a. (2013). Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review. *Journal of Affective Disorders*, *148*, 129-135.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, *47*, 435-440.
- Bauer, M., Beaulieu, S., Dunner, D.L., Lafer, B., & Kupka, R. (2008). Rapid cycling bipolar disorder: diagnostic concepts. *Bipolar Disorders*, *10*, 153-162.
- Behzadi, A.H., Omrani, Z., Chalian, M., Asadi, S., & Ghadiri, M. (2009). Folic acid efficacy as an alternative drug added to sodium valproate in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *120*, 441-445.
- Bloch, M.H., & Hannestad, J. (2012). Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *17*, 1272-1282.
- Bose, A., Starace, A., Wang, Q., Diaz, E., Goodman, J., Ruth, A., e.a. (2012, May). Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: A double-blind, placebo-controlled, phase III trial. In: M.D. Silk (Chair), *165th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. Philadelphia, PA: APA.

- Bowden, C.L., Mitchell, P., & Suppes, T. (1999). Lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *European Neuropsychopharmacology*, 9, S113-S17.
- Brazier, J., Ratcliffe, J., Salomon, J., & Tsuchiya, A. (2007). *Measuring and valuing health benefits for economic evaluation*. New York: Oxford University Press.
- Bridle, C., Palmer, S., Bagnall, A.M., Darba, J., Duffy, S., Sculpher, M., e.a. (2004). A rapid and systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of newer drugs for treatment of mania associated with bipolar affective disorder. *Health Technology Assessment*, 8, iii-iv, 1-187.
- Briggs, A., Sculpher, M., & Claxton, K. (2006). *Decision modelling for health economic evaluation*. New York: Oxford University Press.
- Bristol-Myers Squibb (2006). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in the treatment of patients with bipolar I disorder with a major depressive episode [CN138096].
- Bristol-Myers Squibb (2007). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in the treatment of patients with bipolar I disorder with a major depressive episode [CN138146].
- Bristol-Myers Squibb (2011). A 12-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive aripiprazole therapy in the treatment of mania in bipolar I disorder patients treated with valproate or lithium and in need of further clinical improvement.
- Brown, E., Dunner, D.L., McElroy, S.L., Keck, P.E., Adams, D.H., Degenhardt, E., e.a. (2009). Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12, 773-782.
- Brown, E.B., McElroy, S.L., Keck, P.E., Jr., Deldar, A., Adams, D.H., Tohen, M., e.a. (2006). A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1025-1033.
- Calabrese, J.R., Bowden, C.L., Sachs, G.S., Ascher, J.A., Monaghan, E., & Rudd, G.D. (1999). A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 79-88.
- Calabrese, J.R., Huffman, R.F., White, R.L., Edwards, S., Thompson, T.R., Ascher, J.A., e.a. (2008). Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disorders*, 10, 323-333.
- Calabrese, J.R., Keck, P.E. Jr., Macfadden, W., Minkwitz, M., Ketter, T.A., Weisler, R.H., e.a. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1351-1360.

- Caldwell, D.M., Ades, A.E., & Higgins, J.P. (2005). Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ*, *331*, 897-900.
- Camuri, G., Dell'Osso, B., Guerrieri, I., Arici, C., Oldani, L., & Altamura, A.C. (2013). Augmentative repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) in the acute treatment of drug-resistant depression [Abstracts of the 21th European Congress of Psychiatry]. *European Psychiatry*, *28*(Supplement), 1794.
- Caro, J.J., Huybrechts, K.F., Xenakis, J.G., O'Brien, J.A., Rajagopalan, K., & Lee, K. (2006). Budgetary impact of treating acute bipolar mania in hospitalized patients with quetiapine: an economic analysis of clinical trials. *Current Medical Research and Opinion*, *22*, 2233-2242.
- Carvalho, A.F., Dimellis, D., Gonda, X., Vieta, E., McIntyre, R.S., & Fountoulakis, K.N. (2014). Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, *75*, e578-586.
- Chalon, S. (2006). Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *75*, 259-269.
- Cheema, N., Frangou, S., & McCrone, P. (2013). Cost-effectiveness of ethyleicosa-pentaenoic acid in the treatment of bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *3*, 73-81.
- Chengappa, K.N., Levine, J., Gershon, S., Mallinger, A.G., Hardan, A., Vagnucci, A., e.a. (2000). Inositol as an add-on treatment for bipolar depression. *Bipolar Disorders*, *2*, 47-55.
- Chiu, C.C., Huang, S.Y., Chen, C.C., & Su, K.P. (2005). Omega-3 fatty acids are more beneficial in the depressive phase than in the manic phase in patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*, 1613-1614.
- Christensen, J., Gronborg, T.K., Sorensen, M.J., Schendel, D., Parner, E.T., Pedersen, L.H., e.a. (2013). Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, *309*, 1696-1703.
- Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., e.a. (2011). Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, *378*, 1306-1315.
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J.R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *346*, f3646.
- Citrome, L., Ketter, T.A., Cucchiaro, J., & Loebel, A. (2014). Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in the treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Journal of Affective Disorders*, *155*, 20-27.
- Collins, J.C., & McFarland, B.H. (2008). Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *107*, 23-28.

- Colombo, C., Lucca, A., Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E., & Smeraldi E. (2000). Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: Replication of main effects and interaction. *Psychiatry Research*, 95, 43-53.
- Cookson, J., Keck, P.E. Jr., Ketter, T.A., & Macfadden, W. (2007). Number needed to treat and time to response/remission for quetiapine monotherapy efficacy in acute bipolar depression: evidence from a large, randomized, placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*, 22, 93-100.
- Corya, S.A., Perlis, R.H., Keck, P.E. Jr., Lin, D.Y., Case, M.G., Williamson, D.J., e.a. (2006). A 24-week open-label extension study of olanzapine-fluoxetine combination and olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 798-806.
- Curtis, L. (2013). *Unit costs of health and Social care 2013*. Canterbury: University of Kent.
- Dauphinais, D.R., Rosenthal, J.Z., Terman, M., DiFebo, H.M., Tuggle, C., & Rosenthal, N.E. (2012). Controlled trial of safety and efficacy of bright light therapy vs. negative air ions in patients with bipolar depression. *Psychiatry Research*, 196, 57-61.
- Davis, L.L., Bartolucci, A., & Petty, F. (2005). Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 85, 259-266.
- Denicoff, K.D., Singh, J., Sporn, J., Zarate, C.A., Quiroz, J.A., Brutsche, N.E., e.a. (2005). Antiglucocorticoid therapy in bipolar depression with mifepristone. *Bipolar Disorders*, 75(Suppl 2), 47.
- Denney, E.B., Schnyer, R., Bernstein, I.H., Gonzalez, R., Shivakumar, G., Kelly, D.I., e.a. (2009). The safety, acceptability, and effectiveness of acupuncture as an adjunctive treatment for acute symptoms in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 897-905.
- Depp, C.A.D. (2006). Health-related quality of life and functioning of middle-aged and elderly adults with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 215-221.
- Dias, S., Sutton, A.J., Ades, A.E., & Welton, N.J. (2013). Evidence synthesis for decision making 2: A generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medical Decision Making*, 33, 607-617.
- Diazgranados, N., Ibrahim, L., Brutsche, N.E., Newberg, A., Kronstein, P., Khalife, S., e.a. (2010). A randomized add-on trial of an n-methyl-d-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 67, 793-802.
- Dolan, P., Gudex, C., Kind, P., & Williams, A. (1996). The time trade-off method: results from a general population study. *Health Economics*, 5, 141-154.

- Dolan, P. (1997). Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical Care*, 35, 1095-1108.
- Dolberg, O.T., Schreiber, S., & Grunhaus, L. (2001). Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biological Psychiatry*, 49, 468-470.
- Dube, S., Tollefson, G.D., Thase, M.E., Briggs, S.D., Campen, L.E. van, Case, M., e.a. (2007). Onset of antidepressant effect of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination in bipolar depression. *Bipolar Disorders*, 9, 618-627.
- Ekman, M., Lindgren, P., Miltenburger, C., Meier, G., Locklear, J.C., & Chatterton, M.L. (2012). Cost effectiveness of quetiapine in patients with acute bipolar depression and in maintenance treatment after an acute depressive episode. *Pharmacoeconomics*, 30, 513-530.
- Endicott, J., Paulsson, B., Gustafsson, U., Schioler, H., & Hassan, M. (2008). Quetiapine monotherapy in the treatment of depressive episodes of bipolar I and II disorder: Improvements in quality of life and quality of sleep. *Journal of Affective Disorders*, 111, 306-319.
- Endicott, J., Rajagopalan, K., Minkwitz, M., Macfadden, W.; BOLDER Study Group. (2007). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvements in quality of life. *International Clinical Psychopharmacology*, 22, 29-37.
- Fenwick, E., Claxton, K., & Sculpher, M. (2001). Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Economics*, 10, 779-787.
- Fieve, R.R., Platman, S.R., & Plutchik, R.R. (1968). The use of lithium in affective disorders I: Acute endogenous depression. *American Journal of Psychiatry*, 125, 487-491.
- Forest (2010). Forest Laboratories, Inc Forest Laboratories, Inc. and Gedeon Richter Plc Announce results from a phase II study of cariprazine for the treatment of bipolar depression. Available from: <http://news.frx.com/press-release/rd-news/forest-laboratories-inc-and-gedeon-richter-announce-positive-phase-iii-results> [accessed 20 February 2014].
- Forest (2012). Forest Laboratories, Inc. and Gedeon Richter Plc announce positive phase III results with the investigational antipsychotic cariprazine in patients with acute mania associated with bipolar I disorder [Press release 8 February 2012]. Available from: <http://news.frx.com/press-release/product-news/forest-laboratories-inc-and-gedeon-richter-plc-announce-positive-phase-ii> [accessed 20 February 2014].
- Fountoulakis, K.N., Kontis, D., Gonda, X., & Yatham, L.N. (2013). A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 15, 115-1137.
- Frangou, S., Lewis, M., & McCrone, P. (2006). Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry*, 188, 46-50.

- Furey, M.L., & Zarate, C.A. (2013). Pulsed intravenous administration of scopolamine produces rapid antidepressant effects and modest side effects. *Journal of Clinical Psychiatry*, *74*, 850-851.
- Gao, K., Pappadopulos, E., Karaya, O.N., Kolluri, S., & Calabrese, J.R. (2013). Risk for adverse events and discontinuation due to adverse events of ziprasidone monotherapy relative to placebo in the acute treatment of bipolar depression, mania, and schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *33*, 425-431.
- Gao, K.M., Kemp, D.E., Ganocy, S.J., Muzina, D.J., Xia, G.H., Findling, R.L., e.a. (2008). Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant monotherapy in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *10*, 907-915.
- Geddes, J.R., Calabrese, J.R., & Goodwin, G.M. (2009). Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *British Journal of Psychiatry*, *194*, 4-9.
- Ghaemi, S.N., El-Mallakh, R.S., Baldassano, C.F., Ostacher, M.M., Hsu, D.J., Pardo, T.B., e.a. (2005). A randomized clinical trial of efficacy and safety of long-term antidepressant use in bipolar disorder [abstract]. *Bipolar Disorders*, *7*(Suppl 2), 59.
- Ghaemi, S.N., Gilmer, W.S., Goldberg, J.F., Zablotsky, B., Kemp, D.E., Kelley, M.E., e.a. (2007). Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, *68*, 1840-1844.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 1537-15347.
- Gitlin, M., & Frye, M.A. (2012). Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disorders*, *14*(Suppl 2), 51-65.
- GlaxoSmithKline (2005a). A 52 week, open-label, multicenter, flexible-dose continuation study of lamictal (lamotrigine) in patients with bipolar disorder [SCAB2002]. Available from: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SCAB2002#rs> [accessed 28 February 2014].
- GlaxoSmithKline (2005b). A 52 week, open, multicenter, flexible-dose continuation study of lamictal (lamotrigine) in patients with bipolar disorder who have completed protocol [SCAA2010]. Available from: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SCAA2014#rs> [accessed 28 February 2014].
- GlaxoSmithKline (2005c). A double-blind, placebo-controlled, comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression [29060/352]. Available from: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/29060/352#rs> [accessed 28 February 2014].

- GlaxoSmithKline (2005d). A multicenter, double-blind, placebo-controlled, fixed dose (50 or 200mg per day) 7 week evaluation of the safety and efficacy of lamictal (lamotrigine) in the treatment of a major depressive episode in patients suffering from bipolar disorder [SCAB2001]. Available from: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SCAB2001#rs> [accessed 28 February 2014].
- GlaxoSmithKline (2005e). A multicenter, double-blind, placebo-controlled, flexible dose (100-400mg) 10 week evaluation of the safety and efficacy of lamictal (lamotrigine) in the treatment of a major depressive episode in patients with bipolar disorder [SCAA2010]. Available from: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SCAA2010#rs> [accessed 28 February 2014].
- Glover, G., Arts, G., & Babu, K.S. (2006). Crisis resolution/home treatment teams and psychiatric admission rates in England. *British Journal of Psychiatry*, *189*, 441-445.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 564-566.
- Goldsmith, D.R., Wagstaff, A.J., Ibbotson, T., & Perry, C.M. (2004). Spotlight on lamotrigine in bipolar disorder. *CNS Drugs*, *18*, 63-67.
- Goodwin, F.K., Fireman, B., Simon, G.E., Hunkeler, E.M., Lee, J., & Revicki, D. (2003). Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*, *290*, 1467-1473.
- Goodwin, G.M. (2007). Quetiapine more effective than placebo for depression in bipolar I and II disorder. *Evidence-based Mental Health*, *10*, 82.
- Grisaru, N., Chudakov, B., Yaroslavsky, Y., & Belmaker, R.H. (1998). Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *American Journal of Psychiatry*, *155*, 1608-1610.
- Grunze, H.C. (2010). Quetiapine is effective in the treatment of adults in the acute phase of bipolar depression. *Evidence-based Mental Health*, *13*, 88.
- Haslemo, T., Olsen, K., Lunde, H., & Molden, E. (2012). Valproic acid significantly lowers serum concentrations of olanzapine—an interaction effect comparable with smoking. *Therapeutic Drug Monitoring*, *34*, 512-517.
- Hayes, J., Prah, P., Nazareth, I., King, M., Walters, K., Petersen, I., e.a. (2011). Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995-2009. *PLoS One*, *6*, e28725.
- Hayhurst, H.P. (2006). Measuring health-related quality of life in bipolar disorder: Relationship of the EuroQol (EQ-5D) to condition-specific measures. *Quality of Life Research*, *15*, 1271-1280.

- Health and Social Care Information Centre (2013). *Prescription Cost Analysis England 2012: Prescription items dispensed in the community in England and listed alphabetically within chemical entity by therapeutic class*. Leeds: Health and Social Care Information Centre.
- Health and Social Care Information Centre (2014). *Prescription Cost Analysis England 2013: Prescription items dispensed in the community in England and listed alphabetically within chemical entity by therapeutic class*. Leeds: Health and Social Care Information Centre.
- Himmelhoch, J.M., Thase, M.E., Mallinger, A.G., & Houck, P. (1991). Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 148, 910-916.
- Hirschfeld, R.M., Weisler, R.H., Raines, S.R., Macfadden, W.; BOLDER Study Group (2006). Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 355-362.
- Israel, M., & Beaudry, P. (1988). Carbamazepine in psychiatry: a review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 33, 577-584.
- Johnson, S., Nolan, F., Pilling, S., Sandor, A., Hout, J., McKenzie, N., e.a. (2005). Randomised controlled trial of acute mental health care by a crisis resolution team: the north Islington crisis study. *BMJ*, 331, 599.
- Judd, L., Akiskal, H.S., Schettler, P., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J.D., e.a. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60, 261-269.
- Judd, L., Akiskal, H.S., Schettler, P., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D.A., e.a. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59, 530-537.
- Judd, L.L., Schettler, P.J., Akiskal, H.S., Coryell, W., Leon, A.C., Maser, J.D., e.a. (2008). Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 65, 386-394.
- Kanba, S., Kawasaki, H., Ishigooka, J., Sakamoto, K., Kinoshita, T., & Kuroki, T. (2014). A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of acute manic or mixed episodes in Asian patients with bipolar I disorder (the AMAZE study). *World Journal of Biological Psychiatry*, 15, 113-121.
- Kaplan, R.M., & Anderson, J.P. (1988). A general health policy model: update and applications. *Health Service Research*, 23, 203-235.
- Kaptsan, A., Yaroslavsky, Y., Applebaum, J., Belmaker, R.H., & Grisaru, N. (2003). Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disorders*, 5, 36-39.

- Katagiri, H., Tohen, M., McDonnell, D.P., Fujikoshi, S., Case, M., Kanba, S., e.a. (2013). Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Japanese subpopulation analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry*, *13*, 138.
- 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. *Biological Psychiatry*, *60*, 1020-1022.
- Kessell, A., & Holt, N.F. (1975). A controlled study of a tetracyclic antidepressant-maprotiline (Ludiomil). *Medical Journal of Australia*, *1*, 773-776.
- Ketter, T.A., Cucchiari, J., Silva, R., Warner, P., Pikalov, A., Sarma, K., e.a. (2012). Lurasidone for bipolar i depression: Effects on quality of life and functioning. *Neuropsychopharmacology*, *38*, S169-S170.
- Knesivich, M., Wang, Q., Bose, A., Papadakis, K., Starace, A., Thomson, L., e.a. (2009, June-July). Phase II trial of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: effect across symptoms. In *49th Annual New Research Approaches for Mental Health Interventions Meeting, 29 June -2 July 2009*. Hollywood, FL.
- Kulkarni, J., Anderson, R., Sheppard, S., Garland, K.A., De Castella, A., & Fitzgerald, P.B. (2005). Anti-estrogen: a potential treatment for women in the manic phase of bipolar affective disorder? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, A53.
- Kulkarni, J., Garland, K.A., Scaffidi, A., Headey, B., Anderson, R., de Castella, A., e.a. (2006). A pilot study of hormone modulation as a new treatment for mania in women with bipolar affective disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *31*, 543-547.
- 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. *Journal of Clinical Psychiatry*, *64*, 1483-1494.
- Kupka, R.W., Luckenbaugh, D.A., Post, R.M., Suppes, T., Altshuler, L.L., Keck, P.E. Jr. e.a. (2005). Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 1273-1280.
- 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. *Psychopharmacology Bulletin*, *31*, 705-710.
- Lombardo, I., Sachs, G., Kolluri, S., Kremer, C., & Yang, R. (2012). Two 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of ziprasidone in outpatients with bipolar i depression: Did baseline characteristics impact trial outcome? *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *32*, 470-478.

- Loos, M.L. van der, Mulder, P.G., Hartong, E.G., Blom, M.B., Vergouwen, A.C., Keyzer, H.J. de, e.a. (2009). Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 223-231.
- Loos, M.L. van der, Mulder, P., Hartong, E.G., Blom, M.B., Vergouwen, A.C., Noorden, M.S. van, e.a. (2010). Efficacy and safety of two treatment algorithms in bipolar depression consisting of a combination of lithium, lamotrigine or placebo and paroxetine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122, 246-254.
- Loos, M.L. van der, Mulder, P., Hartong, E.G., Blom, M.B., Vergouwen, A.C., Noorden, M.S. van, e.a. (2011). Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. *Bipolar Disorders*, 13, 111-117.
- Lu, G., & Ades, A.E. (2004). Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 23, 3105-3124.
- Marmol, F. (2008). Lithium: bipolar disorder and neurodegenerative diseases. Possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32, 1761-1771.
- McCrone, P., Johnson, S., Nolan, F., Pilling, S., Sandor, A., Hout, J., e.a. (2009). Economic evaluation of a crisis resolution service: a randomised controlled trial. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 18, 54-58.
- McElroy, S., Pikalov, A., Cucchiari, J., Hsu, J., Kroger, H., Phillips, D., e.a. (2013). Short-and longer-term treatment with lurasidone in patients with bipolar I depression: Effect on metabolic syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 38, S535-S536.
- McElroy, S.L., Weisler, R.H., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., e.a. (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 163-174.
- McElroy, S.L., Winstanley, E.L., Martens, B., Patel, N.C., Mori, N., Moeller, D., e.a. (2011). A randomized, placebo-controlled study of adjunctive ramelteon in ambulatory bipolar I disorder with manic symptoms and sleep disturbance. *International Clinical Psychopharmacology*, 26, 48-53.
- McElroy, S.L., Zarate, C.A., Cookson, J., Suppes, T., Huffman, R.F., Greene, P., e.a. (2004). A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 204-210.
- McKnight, R.F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G.M., & Geddes, J.R. (2012). Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379, 721-728.
- Minnai, G.P., Salis, P.G., Oppo, R., Loche, A.P., Scano, F., & Tondo, L. (2011). Effectiveness of maintenance electroconvulsive therapy in rapid-cycling bipolar disorder. *Journal of ECT*, 27, 123-126.

- Morriss, R., Yang, M., Chopra, A., Bentall, R., Paykel, E., & Scott, J. (2013). Differential effects of depression and mania symptoms on social adjustment: prospective observational study in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *15*, 80-91.
- Muzina, D.J., Ganocy, S., Khalife, S., e.a. (2008, May). A double-blind, placebo-controlled study of divalproex extended-release in newly diagnosed mood stabilizer naive patients with acute bipolar depression (NR3-028). In: D. Baron (Chair), *New Research Abstracts of the 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. Washington, DC: APA.
- Muzina, D.J., Gao, K., Kemp, D.E., Khalife, S., Ganocy, S.J., Chan, P.K., e.a. (2011). Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naive bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, *72*, 813-819.
- Nahas, Z., Kozel, F.A., Li, X., Anderson, B., & George, M.S. (2003). Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disorders*, *5*, 40-47.
- Nemeroff, C.B., Evans, D.L., Gyulai, L., Sachs, G.S., Bowden, C.L., Gergel, I.P., e.a. (2001). Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 906-912.
- NHS. (2012). *Hospital episode statistics: Admitted patient care 2011-12: Summary report 2011-12*. London: National Health Service, The Information Centre.
- NHS Business Services Authority PPD (2014). *Electronic Drug Tariff for England and Wales, February 2014*. Redditch, UK: NHS.
- NHS DoH (2013). *NHS Reference Costs 2012-13*. London: NHS, Department of Health.
- NICE (2003). The clinical effectiveness and cost effectiveness of new drugs for bipolar disorder. NICE Technology Appaisal 66. London 2003.
- NICE (2005). Violence: The short-term management of disturbed/violent behaviour in in-patient psychiatric settings and emergency departments [CG25]. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- NICE (2008). *Social value judgements: Principles for the development of NICE guidance*. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- NICE (2009). *Depression in adults: The treatment and management of depression in adults* [NICE clinical Guideline 90]. Manchester: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk/CG90.
- NICE (2011a). *Self-harm (longer term management)* [CG133]. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- NICE (2011b). *Service user experience in adult Mental health* [CG136]. London: National Institute for Health and Care Excellence.

- NICE (2012). *The guidelines manual*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012. Available from: <http://publications.nice.org.uk/pmg6>.
- NICE (2013). Process and methods guides: Guide to the methods of technology appraisal 2013. Available from: <http://publications.nice.org.uk/pmg9> [accessed 11 March 2014]. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- NICE (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults* [CG178]. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- NICE/NCCMH (2006). *Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care*. Leicester and London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.
- NICE/NCCMH (2014). *Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care*. London: National Institute for Health and Care 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. *American Journal of Psychiatry*, 163, 210-216.
- Nierenberg, A.A. (2007). Combined olanzapine plus fluoxetine modestly improves symptoms of acute bipolar I depression compared to lamotrigine. *Evidence-based Mental Health*, 10, 12.
- 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 Psychiatrica Scandinavica*, 115, 360-365.
- Novick, D.M., Swartz, H.A., & Frank, E. (2010). Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder; a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disorders*, 12, 1-9.
- Oquendo, M.A., Galfalvy, H.C., Currier, D., Grunebaum, M.F., Sher, L., Sullivan, G.M., e.a. (2011). Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: a randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior. *American Journal of Psychiatry*, 168, 1050-1056.
- Osher, Y., Bersudsky, Y., & Belmaker, R.H. (2005). Omega-3 eicosapentaenoic acid in bipolar depression: report of a small open-label study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 726-729.
- Pacchiarotti, I., Bond, D.J., Baldessarini, R.J., Nolen, W.A., Grunze, H., Licht, R.W., e.a. (2013). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *American Journal of Psychiatry*, 170, 1249-1262.

- 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. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18, 404-413.
- Pfizer (2009a). A six-week, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of flexible doses of oral ziprasidone in outpatients with bipolar I depression [NCT00282464]. Available at: www.clinicaltrials.gov [accessed 20 February 2014].
- Pfizer (2009b). A six-week, randomized, double-blind, multicenter, fixed-flexible dose, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of oral ziprasidone in outpatients with bipolar I depression [NCT00141271]. Available at: www.clinicaltrials.gov [accessed 20 February 2014].
- Praharaj, S.K., Ram, D. & Arora, M. (2009). Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 117, 146-150.
- Preston, G.A., Marchant, B.K., Reimherr, F.W., Strong, R.E., & Hedges, D.W. (2004). Borderline personality disorder in patients with bipolar disorder and response to lamotrigine. *Journal of Affective Disorders*, 79, 297-303.
- Quante, A., Zeugmann, S., Luborzewski, A., Schommer, N., Langosch, J., Born, C., e.a. (2010). Aripiprazole as adjunct to a mood stabilizer and citalopram in bipolar depression: a randomized placebo-controlled pilot study. *Human Psychopharmacology*, 25, 126-132.
- Revicki, D.A., Hanlon, J., Martin, S., Gyulai, L., Nassir Ghaemi, S., Lynch, F., e.a. (2005). Patient-based utilities for bipolar disorder-related health states. *Journal of Affective Disorders*, 87, 203-210.
- Revicki, D.A., Paramore, L.C., Sommerville, K.W., Swann, A.C., & Zajecka, J.M. (2003). Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: health-related quality of life and medical cost outcomes. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 288-294.
- Rosenberg, G. (2007). The mechanism of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64, 2090-2103.
- Rudd, D., Ascher, J., Huffman, R., Laurenza, A., Astbury, C., Watson, C., e.a. (1998, November). Lamotrigine: Spectrum of antidepressant activity in bipolar disorder. In *11th European College of Neuropsychopharmacology Congress*. European College of Neuropsychopharmacology, Paris.
- Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., e.a. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1905-1917.

- Sachs, G.S., Ice, K.S., Chappell, P.B., Schwartz, J.H., Gurtovaya, O., Vanderburg, D.G., e.a. (2011). Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 1413-1422.
- 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. *New England Journal of Medicine*, 356, 1711-1722.
- Sarris, J., Mischoulon, D., & Schweitzer, I. (2012). Omega-3 for bipolar disorder: meta-analysis of use in mania and bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73, 81-86.
- Schaffer, L.C., Schaffer, C.B., Miller, A.R., Manley, J.L., Piekut, J.A., & Nordahl, T.E. (2013). An open trial of pregabalin as an acute and maintenance adjunctive treatment for outpatients with treatment resistant bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 147, 407-410.
- Schering-Plough (2007). A phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial evaluating the safety and efficacy of asenapine in subjects continuing lithium or valproic acid/divalproex sodium for the treatment of an acute manic or mixed episode [A7501008]. Available from: <http://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT00145470> [accessed 28 February 2014].
- Selle, V., Schalkwijk, S., Vázquez, G.H., & Baldessarini, R.J. (2014). Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*, 47, 43-52.
- Sheehan, D.V., Harnett-Sheehan, K., Hidalgo, R.B., Janavs, J., McElroy, S.L., Amado, D., e.a. (2013). Randomized, placebo-controlled trial of quetiapine XR and divalproex ER monotherapies in the treatment of the anxious bipolar patient. *Journal of Affective Disorders*, 145, 83-94.
- Sheehan, D.V., McElroy, S.L., Harnett-Sheehan, K., Keck, P.E. Jr., Janavs, J., Rogers, J., e.a. (2009). Randomized, placebo-controlled trial of risperidone for acute treatment of bipolar anxiety. *Journal of Affective Disorders*, 115, 376-385.
- Shelton, R.C., & Stahl, S.M. (2004). Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1715-1719.
- Shi, L., Namjoshi, M.A., Swindle, R., Yu, X., Risser, R., Baker, R.W., e.a. (2004). Effects of olanzapine alone and olanzapine/fluoxetine combination on health-related quality of life in patients with bipolar depression: secondary analyses of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clinical Therapeutics*, 26, 125-134.
- Sidor, M.M., & MacQueen, G.M. (2011). Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 156-167.

- Sidor, M.M., & MacQueen, G.M. (2012). An update on antidepressant use in bipolar depression. *Current Psychiatry Reports, 14*, 696-704.
- Silverstone, T. (2001). Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 104*, 104-109.
- Singh, V., Bowden, C.L., & Mintz, J. (2013). Relative effectiveness of adjunctive risperidone on manic and depressive symptoms in mixed mania. *International Clinical Psychopharmacology, 28*, 91-95.
- Smith, A.H., Naylor, G.S., & Moody, J.P. (1978). Placebo-controlled double-blind trial of mianserin hydrochloride. *British Journal of Clinical Pharmacology, 5*, 67S-70S.
- Speer, A.M., Benson, B.E., Kimbrell, T.K., Wassermann, E.M., Willis, M.W., Herscovitch, P., et al. (2009). Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: relationship to baseline cerebral activity on PET. *Journal of Affective Disorders, 115*, 386-394.
- Stamm, T.A., Lewitzka, U., Sauer, C., Pilhatsch, M., Smolka, M.N., Koeberle, U., et al. (2014). Supraphysiological doses of levothyroxine in bipolar depression: A randomised controlled, double blind study. *Journal of Clinical Psychiatry, 75*, 162-168.
- Sunovion (2012a). A randomized, 6-week, double-blind, placebo-controlled, fixed-flexible dose, parallel-group study of lurasidone for the treatment of bipolar I depression [D1050236]. 2012a. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00868959>.
- Sunovion (2012b). A randomized, 6-week, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose, parallel-group study of lurasidone adjunctive to lithium or divaproex for the treatment of bipolar I depression [D1050235]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00868959>.
- Suppes, T., Phillips, K.A., & Judd, C.R. (1994). Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biological Psychiatry, 36*, 338-340.
- Suppes, T., Datto, C., Minkwitz, M., Nordenhem, A., Walker, C., & Darko, D. (2010). Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *Journal of Affective Disorders, 121*, 106-115.
- Szegedi, A., Calabrese, J.R., Stet, L., MacKle, M., Zhao, J., & Panagides, J. (2012). Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: Results of a 12-week core study and 40-week extension. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 32*, 46-55.
- Szuba, M.P., Amsterdam, J.D., Fernando, A.T. 3rd, Gary, K.A., Whybrow, P.C., & Winokur, A. (2005). Rapid antidepressant response after nocturnal TRH administration in patients with bipolar type I and bipolar type II major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 25*, 325-330.

- Tamayo, J.M., Sutton, V.K., Mattei, M.A., Diaz, B., Jamal, H.H., Vieta, E., e.a. (2009). Effectiveness and safety of the combination of fluoxetine and olanzapine in outpatients with bipolar depression: an open-label, randomized, flexible-dose study in Puerto Rico. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29, 358-361.
- Thase, M.E., Jonas, A., Khan, A., Bowden, C.L., Wu, X., McQuade, R.D., e.a. (2008). Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28, 13-20.
- Thase, M.E., Macfadden, W., Weisler, R.H., Chang, W., Paulsson, B., Khan, A., e.a. (2006). Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26, 600-609.
- Thase, M.E. (2007). BOLDER II study of quetiapine therapy for bipolar depression. *Future Neurology*, 2, 373-377.
- Tohen, M., Frank, E., Bowden, C.L., Colom, F., Ghaemi, S.N., Yatham, L.N., e.a. (2009). The International Society for Bipolar disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disorders*, 11, 453-473.
- Tohen, M., Vieta, E., Calabrese, J., Ketter, T.A., Sachs, G., Bowden, C., e.a. (2003). Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Archives of general Psychiatry*, 60, 1079-1088.
- Tohen, M., Calabrese, J., Vieta, E., Bowden, C., Gonzalez-Pinto, A., Lin, D., e.a. (2007). Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 104, 137-146.
- Tohen, M., McDonnell, D.P., Case, M., Kanba, S., Ha, K., Fang, Y.R., e.a. (2012). Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *British Journal of Psychiatry*, 201, 376-382.
- Tohen, M., Katagiri, H., Fujikoshi, S., & Kanba, S. (2013). Efficacy of olanzapine monotherapy in acute bipolar depression: a pooled analysis of controlled studies. *Journal of Affective Disorders*, 149, 196-201.
- Tondo, L., Vazquez, G., & Baldessarini, R. (2010). Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121, 404-414.
- Vieta, E., Berk, M., Wang, W., Colom, F., Tohen, M., & Baldessarini, R.J. (2009). Predominant previous polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, 119, 22-27.

- Wang, Z., Gao, K., Kemp, D.E., Chan, P.K., Serrano, M.B., Conroy, C., e.a. (2010). Lamotrigine adjunctive therapy to lithium and divalproex in depressed patients with rapid cycling bipolar disorder and a recent substance use disorder: a 12-week, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology Bulletin*, 43, 5-21.
- Watson, S., Gallagher, P., Porter, R.J., Smith, M.S., Herron, L.J., Bulmer, S., e.a. (2012). A randomized trial to examine the effect of mifepristone on neuropsychological performance and mood in patients with bipolar depression. *Biological Psychiatry*, 72, 943-949.
- Weisler, R.H., Calabrese, J.R., Thase, M.E., Arvekvist, R., Stening, G., Paulsson, B., e.a. (2008). Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 769-782.
- Werneke, U. (2009). Complementary medicines in mental health. *Evidence-based Mental Health*, 12, 1-4.
- Wu, J.C., Kelsoe, J.R., Schachat, C., Bunney, B.G., DeModena, A., Golshan, S., e.a. (2009). Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 66, 298-301.
- Yang, F.D.L. (2009). Optimized therapeutic scheme and individualized dosage of sodium valproate in patients with bipolar sub-type 1. *Chinese Journal of New Drugs*, 18, 47-52.
- Yong Ning, Z., & Hui, Z. (2005). Therapeutic effect of mirtazapine combined with lithium carbonate on bipolar depression. *Chinese Mental Health Journal*, 19, 492-494.
- Young, A.H., Gallagher, P., Watson, S., Del-Estal, D., Owen, B.M., & Ferrier, I.N. (2004). Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1538-1545.
- Young, A.M., McElroy, S., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., & Brecher, M. (2008). Placebo-controlled study with acute and continuation phase of quetiapine in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *European Neuropsychopharmacology*, 18, S371-S372.
- Young, A.H., McElroy, S.L., Bauer, M., Philips, N., Chang, W., Olausson, B., e.a. (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 150-162.
- Young, A.H., McElroy, S.L., Olausson, B., & Paulsson, B. (2012). A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 15, 96-112.

- Zarate, C.A. Jr., 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. *Biological Psychiatry*, 56, 54-60.
- Zhang, Z.J., Kang, W.H., Tan, Q.R., Li, Q., Gao, C.G., Zhang, F.G., e.a. (2007). Adjunctive herbal medicine with carbamazepine for bipolar disorders: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 360-369.
- Zhu, B., Tunis, S.L., Zhao, Z., Baker, R.W., Lage, M.J., Shi, L., e.a. (2005). Service utilization and costs of olanzapine versus divalproex treatment for acute mania: results from a randomized, 47-week clinical trial. *Current Medical Research and Opinion*, 21, 555-564.

Hoofdstuk 8 Farmacotherapie onderhoud

- Adab, N., Kini, U., Vinten, J., Ayres, J., Baker, G., Clayton-Smith, J., e.a. (2004a). The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75, 1575-1583.
- Adab, N., Tudur, S.C., Vinten, J., Williamson, P., & Winterbottom, J. (2004b). Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2004(3)*, Article CD004848. The Cochrane Library Database.
- Ahlfors, U.G., Baastrup, P.C., Dencker, S.J., Elgen, K., Lingjaerde, O., Pedersen, V., e.a. (1981). Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness: A comparison with lithium. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 64, 226-237.
- Aigner, M. (2010). Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: A randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Journal fur Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 11, 86-87.
- Allison, D.B., Mentore, J.L., Heo, M., Chandler, L.P., Cappelleri, J.C., Infante, M.C., e.a. (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1686-1696.
- Altamura, A., Russo, M., Vismara, S., & Mundo, E. (2004). Comparative evaluation of olanzapine efficacy in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 454-456.
- Altamura, A.C., Salvadori, D., Madaro, D., Santini, A., & Mundo, E. (2003). Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. *Journal of Affective Disorders*, 76, 267-271.

- Amsterdam, J.D., & Shults, J. (2005). Fluoxetine monotherapy of bipolar type II and bipolar NOS major depression: a double-blind, placebo-substitution, continuation study. *International Clinical Psychopharmacology*, 20, 257-264.
- Amsterdam, J.D., & Shults, J. (2010). Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar ii disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *American Journal of Psychiatry*, 167, 792-800.
- Amsterdam, J.D., Luo, L., & Shults, J. (2013). Efficacy and mood conversion rate during long-term fluoxetine v. lithium monotherapy in rapid- and non-rapid-cycling bipolar II disorder. *British Journal of Psychiatry*, 202, 301-306.
- Amsterdam, J.D., Shults, J., Brunswick, D.J., & Hundert, M. (2004). Short-term fluoxetine monotherapy for bipolar type II or bipolar NOS major depression: Low manic switch rate. *Bipolar Disorders*, 6, 75-81.
- Angst, J., Angst, F., Gerber-Werder, R., & Gamma, A. (2005). Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Archives of Suicide Research*, 9, 279-300.
- Baastrup, P.C., Poulsen, J.C., Schou, M., Thomsen, K., & Amdisen, A. (1970). Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet*, 2, 326-330.
- Baldessarini, R.J., Tondo, L., & Viguera, A.C. (1999). Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar Disorders*, 1, 17-24.
- Berghofer, A., Grof, P., & Müller-Oerlinghausen, B. (2006). Recommendations for the safe use of lithium. In M. Bauer, P. Grof, & B. Müller-Oerlinghausen, *Lithium in NeuroPsychiatry* (pp 443-464). London: Informa Healthcare.
- Berk, M., Copolov, D.L., Dean, O., Lu, K., Jeavons, S., Schapkaitz, I., e.a. (2008). N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder - A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biological Psychiatry*, 64, 468-475.
- Berk, M., Dean, O.M., Cotton, S.M., Gama, C.S., Kapczinski, F., Fernandes, B., e.a. (2012). Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: A double-blind randomized placebo controlled trial. *BMC Medicine*, 10, 91.
- Berky, M., Wolf, C., & Kovács, G. (1998). A randomised, double-blind one-year study in 168 patients followed by an open prolongation of one year. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 248, S119.
- Berwaerts, J., Melkote, R., Nuamah, I., & Lim, P. (2012). A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. *Journal of Affective Disorders*, 138, 247-258.

- Bobo, W.V., Epstein, R.A., Lynch, A., Patton, T.D., Bossaller, N.A., & Shelton, R.C. (2011). A randomized open comparison of long-acting injectable risperidone and treatment as usual for prevention of relapse, rehospitalization, and urgent care referral in community-treated patients with rapid cycling bipolar disorder. *Clinical Neuropharmacology*, *34*, 224-233.
- Bowden, C.L., Swann, A.C., Calabrese, J.R., McElroy, S.L., Morris, D., Petty, F., e.a. (1997). Maintenance clinical trials in bipolar disorder: Design implications of the divalproex-lithium-placebo study. *Psychopharmacology Bulletin*, *33*, 693-699.
- Bowden, C.L., Calabrese, J.R., McElroy, S.L., Gyulai L, Wassef, A., Petty, F., e.a. (2000). A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Archives of General Psychiatry*, *57*, 481-489.
- Bowden, C.L., Calabrese, J.R., Sachs, G., Yatham, L.N., Asghar, S.A., Hompland, M., e.a. (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 392-400.
- Bowden, C.L., Collins, M.A., McElroy, S.L., Calabrese, J.R., Swann, A.C., Weisler, R.H., e.a. (2005). Relationship of mania symptomatology to maintenance treatment response with divalproex, lithium, or placebo. *Neuropsychopharmacology*, *30*, 1932-1939.
- Bowden, C.L., Calabrese, J.R., Ketter, T.A., Sachs, G.S., White, R.L., & Thompson, T.R. (2006). Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 1199-1201.
- Bowden, C.L., Gundapaneni, B., O'Gorman, C., Pappadopulos, E., Schwartz, J., Kobes, R., e.a. (2010a, May). Treatment outcomes based on disease severity for subjects with bipolar I disorder treated with ziprasidone plus a mood stabilizer [Poster Number: NR4-13]. In: J. Licinio (Chair), *163rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. New Orleans, LA: APA.
- Bowden, C.L., Vieta, E., Ice, K.S., Schwartz, J.H., Wang, P.P., & Versavel, M. (2010b). Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, *71*, 130-137.
- Bowden, C.L., Singh, V., Weisler, R., Thompson, P., Chang, X., Quinones, M., e.a. (2012). Lamotrigine vs. lamotrigine plus divalproex in randomized, placebo-controlled maintenance treatment for bipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *126*, 342-350.
- Burdick, K.E., Braga, R.J., Nnadi, C.U., Shaya, Y., Stearns, W.H., & Malhotra, A.K. (2012). Placebo-controlled adjunctive trial of pramipexole in patients with bipolar disorder: targeting cognitive dysfunction. *Journal of Clinical Psychiatry*, *73*, 103-112.

- Calabrese, J.R., Bowden, C.L., Sachs, G., Yatham, L.N., Behnke, K., Mehtonen, O.P., e.a. (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *64*, 1013-1024.
- Calabrese, J.R., Shelton, M.D., Rappaport, D.J., Youngstrom, E.A., Jackson, K., Bilali, S., e.a. (2005). A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 2152-2161.
- 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. *Journal of Clinical Psychiatry*, *61*, 841-850.
- Caldwell, D.M., Ades, A.E., & Higgins, J.P. (2005). Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ*, *331*, 897-900.
- Calvert, N.W., Burch, S.P., Fu, A.Z., Reeves, P., & Thompson, T.R. (2006). The cost-effectiveness of lamotrigine in the maintenance treatment of adults with bipolar I disorder. *Journal of Managed Care Pharmacy*, *12*, 322-330.
- Carlson, B.X., Ketter, T.A., Sun, W., Timko, K., McQuade, R.D., Sanchez, R., e.a. (2012). Aripiprazole in combination with lamotrigine for the long-term treatment of patients with bipolar I disorder (manic or mixed): a randomized, multicenter, double-blind study (CN138-392). *Bipolar Disorders*, *14*, 41-53.
- Christensen, J., Gronborg, T.K., Sorensen, M.J., Schendel, D., Parner, E.T., Pedersen, L.H., e.a. (2013). Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, *309*, 1696-1703.
- Cipriani, A., Pretty, H., Hawton, K., & Geddes, J.R. (2005). Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: A systematic review of randomized trials. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 1805-1819.
- Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G., Geddes, J.R., Higgins, J.P., Churchill, R., e.a. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, *373*, 746-758.
- Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., e.a. (2011). Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, *378*, 1306-1315.
- Cipriani, A., Reid, K., Young, A.H., Macritchie, K., & Geddes, J. (2013a). Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*;10:CD003196.
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J.R. (2013b). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *346*, f3646.

- Cipriani, A., Barbui, C., Rendell, J., & Geddes, J.R. (2014). Clinical and regulatory implications of active run-in phases in long-term studies for bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *129*, 328-342.
- Coxhead, N., Silverstone, T., & Cookson, J. (1992). Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *85*, 114-118.
- Cundall, R.L., Brooks, P.W., & Murray, L.G. (1972). A controlled evaluation of lithium prophylaxis in affective disorders. *Psychological Medicine*, *2*, 308-311.
- Curtis, L. (2013). *Unit costs of health and Social care 2013*. Canterbury: University of Kent.
- Dubovsky, S.L., & Dubovsky, A.N. (2012). Maintenance treatment of bipolar disorder with ziprasidone in adjunctive use with lithium or valproate. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, *4*, 1-8.
- Dunner, D.L., Stallone, F., & Fieve, R.R. (1976). Lithium carbonate and affective disorders, V: A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. *Archives of General Psychiatry*, *33*, 117-120.
- Ekman, M., Lindgren, P., Miltenburger, C., Meier, G., Locklear, J.C., & Chatterton, M.L. (2012). Cost effectiveness of quetiapine in patients with acute bipolar depression and in maintenance treatment after an acute depressive episode. *Pharmacoeconomics*, *30*, 513-530.
- El-Mallakh, R.S. (2010). A blinded, randomized comparison of immediate-release and extended-release carbamazepine capsules in manic and depressed bipolar subjects. *Annals of Clinical Psychiatry*, *22*, 3-8.
- El-Mallakh, R.S., Salem, M.R., Chopra, A.S., Mickus, G.J., & Penagaluri, P. (2009). Adverse event load in bipolar participants receiving either carbamazepine immediate-release or extended-release capsules: a blinded, randomized study. *International Clinical Psychopharmacology*, *24*, 145-149.
- Esparon, J., Kolloori, J., Naylor, G.J., Mcharg, A.M., Smith, A.H.W., & Hopwood, S.E. (1986). Comparison of the Prophylactic Action of Flupentixol with Placebo in Lithium Treated Manic-Depressive Patients. *British Journal of Psychiatry*, *148*, 723-725.
- Fajutrao, L.P. (2009). Cost-effectiveness of quetiapine plus mood stabilizers compared with mood stabilizers alone in the maintenance therapy of bipolar I disorder: Results of a markov model analysis. *Clinical Therapeutics*, *31*, 1456-1468.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 217-222.

- Geddes, J.R., Goodwin, G.M., Rendell, J., Azorin, J.M., Cipriani, A., Ostacher, M.J., e.a. (2010). Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*, 375, 385-395.
- Geddes, J.R., & Miklowitz, D.J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *Lancet*, 381, 1672-1682.
- Gelenberg, A.J., Kane, J.M., Keller, M.B., Lavori, P., Rosenbaum, J.F., Cole, K., e.a. (1989). Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *New England Journal of Medicine*, 321, 1489-1493.
- Ghaemi, S.N., Ostacher, M.M., El-Mallakh, R.S., Borrelli, D., Baldassano, C.F., Kelley, M.E., e.a. (2010). Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 372-380.
- Ghaemi, S.N., Wingo, A.P., Filkowski, M.A., & Baldessarini, R.J. (2008). Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118, 347-356.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1537-15347.
- GlaxoSmithKline (2012a). A clinical evaluation of BW430C (lamotrigine) in bipolar I disorder: Long-term extension study (extension of study SCA104779) [SCA106052]. Available from: <http://www.gsk-clinical-studyregister.com/study/SCA106052#ps> [accessed 4 March 2014].
- GlaxoSmithKline (2012b). An evaluation of BW430C (lamotrigine) versus placebo in the prevention of mood episodes in patients with bipolar I disorder [SCA104779]. Available from: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SCA104779#ps> [accessed 4 March 2014].
- Glover, G., Arts, G., & Babu, K.S. (2006). Crisis resolution/home treatment teams and psychiatric admission rates in England. *British Journal of Psychiatry*, 189, 441-445.
- Goldberg, J.F. (2008). Six-month prospective life charting of mood symptoms with lamotrigine monotherapy versus placebo in rapid cycling bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 63, 125-130.
- Greil, W., Haag, M., Huber, D., & Schmidt, S. (1986). Maintenance treatment in affective-disorders - overview and design of a collaborative study. *PharmacoPsychiatry*, 19, 167-169.
- Greil, W., Kleindienst, N., Erazo, N., & Muller-Oerlinghausen, B. (1998). Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18, 455-460.

- Greil, W., Ludwig-Mayerhofer, W., Erazo, N., Schochlin, C., Schmidt, S., Engel, R.R., e.a. (1997). Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders--a randomised study. *Journal of Affective Disorders*, 43, 151-161.
- Greil, W., Ludwig-Mayerhofer, W., Steller, B., Czernik, A., Giedke, H., Muller-Oerlinghausen, B., e.a. (1993). The recruitment process for a multicenter study on the long-term prophylactic treatment of affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 28, 257-265.
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., Bowden, C., Licht, R.W., Möller, H.J., e.a.; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar disorders. (2013). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 14, 154-219.
- Gyulai, L., Bowden, C.L., McElroy, S.L., Calabrese, J.R., Petty, F., Swann, A.C., e.a. (2003). Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1374-1382.
- 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. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 144-151.
- Hayes, J., Prah, P., Nazareth, I., King, M., Walters, K., Petersen, I., e.a. (2011). Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995-2009. *PLoS One*, 6, e28725.
- Holmes, L.B., Harvey, E.A., Coull, B.A., Huntington, K.B., Khoshbin, S., Hayes, A.M., e.a. (2001). The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *New England Journal of Medicine*, 344, 1132-1138.
- Jensen, H.V., Plenge, P., Mellerup, E.T., Davidsen, K., Toftegaard, L., Aggernaes, H., e.a. (1995). Lithium prophylaxis of manic-depressive disorder: daily lithium dosing schedule versus every second day. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 92, 69-74.
- Jensen, H.V., Davidsen, K., Toftegaard, L., Mellerup, E.T., Plenge, P., Aggernaes, H., e.a. (1996a). Double-blind comparison of the side-effect profiles of daily versus alternate-day dosing schedules in lithium maintenance treatment of manic-depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 36, 89-93.
- Jensen, H.V., Plenge, P., Stensgaard, A., Mellerup, E.T., Thomsen, C., Aggernaes, H., e.a. (1996b). Twelve-hour brain lithium concentration in lithium maintenance treatment of manic-depressive disorder: daily versus alternate-day dosing schedule. *Psychopharmacology (Berl)*, 124, 275-278.
- Johnson, S., Nolan, F., Pilling, S., Sandor, A., Hout, J., McKenzie, N., e.a. (2005). Randomised controlled trial of acute mental health care by a crisis resolution team: the north Islington crisis study. *BMJ*, 331, 599.

- Judd, L., Akiskal, H.S., Schettler, P., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J.D., e.a. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60, 261-269.
- Judd, L., Akiskal, H.S., Schettler, P., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D.A., e.a. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59, 530-537.
- Judd, L.L., Schettler, P.J., Akiskal, H.S., Coryell, W., Leon, A.C., Maser, J.D., e.a. (2008). Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 65, 386-394.
- Keck, J. (2007). Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: A 100-week, double-blind study versus placebo. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 1480-1491.
- Keck, P.E. Bowden, C.L., Meinhold, J.M., Gyulai, L., Prihoda, T.J., Baker, J.D., e.a. (2005). Relationship between serum valproate and lithium levels and efficacy and tolerability in bipolar maintenance therapy. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 9, 271-277.
- Keck, P.E. Jr., Calabrese, J.R., McQuade, R.D., Carson, W.H., Carlson, B.X., Rollin, L.M., e.a. (2006). A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 626-637.
- Keller, M.B., Lavori, P.W., Kane, J.M., Gelenberg, A.J., Rosenbaum, J.F., Walzer, E.A., e.a. (1992). Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. *Archives of General Psychiatry*, 49, 371-376.
- Kemp, D.E. (2012). Ziprasidone with adjunctive mood stabilizer in the maintenance treatment of bipolar I disorder: Long-term changes in weight and metabolic profiles. *European Neuropsychopharmacology*, 22, 123-131.
- Kemp, D.E., De Hert, M., Rahman, Z., Fyans, P., Eudicone, J.M., Marler, S.V., e.a. (2013). Investigation into the long-term metabolic effects of aripiprazole adjunctive to lithium, valproate, or lamotrigine. *Journal of Affective Disorders*, 148, 84-91.
- Kerr, M., Bray, B., Medcalf, J., O'Donoghue, D.J., & Matthews, B. (2012). Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 27(Suppl 3), iii73-iii80.
- Kessing, L.V., Hansen, H.V., Hvenegaard, A., Christensen, E.M., Dam, H., Gluud, C., e.a. (2013). Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *British Journal of Psychiatry*, 202, 212-219.
- Kleindienst, N., & Greil, W. (2000). Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology*, 42(Suppl 1), 2-10.

- Kleindienst, N., & Greil, W. (2004). Are illness concepts a powerful predictor of adherence to prophylactic treatment in bipolar disorder? *Journal of Clinical Psychiatry, 65*, 966-974.
- Kripalani, M., Shawcross, J., Reilly, J., & Main, J. (2009). Lithium and chronic kidney disease. *BMJ, 339*, b2452.
- Langosch, J.M., Drieling, T., Biedermann, N.C., Born, C., Sasse, J., Bauer, H., e.a. (2008). Efficacy of quetiapine monotherapy in rapid-cycling bipolar disorder in comparison with sodium valproate. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 28*, 555-560.
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., e.a. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet, 382*, 951-962.
- Licht, R.W., Nielsen, J.N., Gram, L.F., Vestergaard, P., & Bendz, H. (2010). Lamotrigine versus lithium as maintenance treatment in bipolar I disorder: an open, randomized effectiveness study mimicking clinical practice. The 6th trial of the Danish University Antidepressant Group (DUAG-6). *Bipolar Disorders, 12*, 483-493.
- Loo, C., Katalinic, N., Mitchell, P.B., & Greenberg, B. (2011). Physical treatments for bipolar disorder: a review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *Journal of Affective Disorders, 132*, 1-13.
- Macfadden, W., Alphas, L., Haskins, J.T., Turner, N., Turkoz, I., Bossie, C., e.a. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disorders, 11*, 827-839.
- Marcus, R. (2011). Aripiprazole improved time to any mood episode when added to mood stabilizer. *Psychiatric Annals, 41*, 353.
- Marcus, R., Khan, A., Rollin, L., Morris, B., Timko, K., Carson, W., e.a. (2011). Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disorders, 13*, 133-144.
- McCrone, P., Johnson, S., Nolan, F., Pilling, S., Sandor, A., Hout, J., e.a. (2009). Economic evaluation of a crisis resolution service: a randomised controlled trial. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale, 18*, 54-58.
- McKendrick, J.C. (2007). Cost effectiveness of olanzapine in prevention of affective episodes in bipolar disorder in the United Kingdom. *Journal of Psychopharmacology, 21*, 588-596.
- McKnight, R.F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G.M., & Geddes, J.R. (2012). Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet, 379*, 721-728.

- Mendlewicz, J., Fieve, R.R., & Stallone, F. (1973). Relationship between the effectiveness of lithium therapy and family history. *American Journal of Psychiatry*, *130*, 1011-1013.
- Mendlewicz, J., & Stallone, F. (1975). Genetic factors and lithium response in manic-depressive illness. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, *10*, 23-29.
- Minnai, G.P., Salis, P.G., Oppo, R., Loche, A.P., Scano, F., & Tondo, L. (2011). Effectiveness of maintenance electroconvulsive therapy in rapid-cycling bipolar disorder. *Journal of ECT*, *27*, 123-126.
- Miura, T., Noma, H., Furukawa, T.A., Mitsuyasu, H., Tanaka, S., Stockton, S., e.a. (2014). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, *1*, 351-359.
- Morrow, J., Russell, A., Guthrie, E., Parsons, L., Robertson, I., Waddell, R., e.a. (2006). Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *77*, 193-198.
- Murphy, B.L., Stoll, A.L., Harris, P.Q., Ravichandran, C., Babb, S.M., Carlezon, W.A. Jr., e.a. (2012). Omega-3 fatty acid treatment, with or without cytidine, fails to show therapeutic properties in bipolar disorder: a double-blind, randomized add-on clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *32*, 699-703.
- NHS (2012). *Hospital episode statistics: Admitted patient care 2011-12: Summary report 2011-12*. London: National Health Service, The Information Centre.
- NHS Business Services Authority PPD (2014). *Electronic Drug Tariff for England and Wales, February 2014*. Redditch, UK: NHS.
- NHS DoH. (2013). *NHS Reference Costs 2012-13*. London: NHS, Department of Health.
- NICE (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults [CG178]*. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- NICE/NCCMH (2006). *Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care*. Leicester and London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.
- NICE/NCCMH (2014). *Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care*. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- Nielsen, J., Kane, J.M., & Correll, C.U. (2012). Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disorders*, *14*, 863-869.

- Nolen, W.A., & Weisler, R.H. (2013). The association of the effect of lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder with lithium plasma levels: A post hoc analysis of a double-blind study comparing switching to lithium or placebo in patients who responded to quetiapine (Trial 144). *Bipolar Disorders*, *15*, 100-109.
- Norris, E.R., Karen, B., Correll, J.R., Zemanek, K.J., Lerman, J., Primelo, R.A., e.a. (2013). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *144*, 141-147.
- O'Brien, M.D., & Gilmour-White, S.K. (2005). Management of epilepsy in women. *Postgraduate Medical Journal*, *81*, 278-285.
- Okuma, T., Inanaga, K., & Otsuki S. (1981). A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology*, *73*, 95-96.
- Omtzigt, J.G., Nau, H., Los, F.J., Pijpers, L., & Lindhout, D. (1992). The disposition of valproate and its metabolites in the late first trimester and early second trimester of pregnancy in maternal serum, urine, and amniotic fluid: effect of dose, co-medication, and the presence of spina bifida. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *43*, 381-388.
- Perlis, R.H., Sachs, G.S., Lafer, B., Otto, M.W., Faraone, S.V., Kane, J.M., e.a. (2002). Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 1155-1159.
- Prien, R.F., Caffey, E.M. Jr., & Klett, C.J. (1973a). Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Archives of General Psychiatry*, *28*, 337-341.
- Prien, R.F., Klett, C.J., & Caffey, E.M. Jr. (1973b). Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Archives of General Psychiatry*, *29*, 420-425.
- Prien, R.F., Klett, C.J., & Caffey, E.M. Jr. (1974). Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. *American Journal of Psychiatry*, *131*, 198-203.
- Prien, R.F., Kupfer, D.J., Mansky, P.A., Small, J.G., Tuason, V.B., Voss, C.B., e.a. (1984). Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Archives of General Psychiatry*, *41*, 1096-1104.
- Quiroz, J.A., Yatham, L.N., Palumbo, J.M., Karcher, K., Kushner, S., & Kusumakar, V. (2010). Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biological Psychiatry*, *68*, 156-162.
- Quitkin, F., Rifkin, A., & Kane, J. (1979). The prophylactic effect of lithium and imipramine in bipolar II and unipolar patients: a preliminary report [proceedings]. *Psychopharmacology Bulletin*, *15*, 35-39.

- Quitkin, F.M., Kane, J., Rifkin, A., Ramos-Lorenzi, J.R., & Nayak, D.V. (1981). Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. A double-blind study. *Archives of General Psychiatry*, 38, 902-907.
- Rahman, Z. (2011). Effect of aripiprazole in combination with lamotrigine in the long-term maintenance of patients with bipolar I disorder [Poster Number: CN138-392]. *Bipolar Disorders*, 13(Suppl 1), 79
- Revicki, D.A., Hirschfeld, R.M., Ahearn, E.P., Weisler, R.H., Palmer, C., & Keck, P.E. Jr. (2005). Effectiveness and medical costs of divalproex versus lithium in the treatment of bipolar disorder: results of a naturalistic clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 86, 183-193.
- Sajatovic, M., Gyulai, L., Calabrese, J.R., Thompson, T.R., Wilson, B.G., White, R., e.a. (2005). Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 305-311.
- Severus, E., Taylor, M.J., Sauer, C., Pfennig, A., Ritter, P., Bauer, M., & Geddes, J.R. (2014). Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Bipolar Disorders*, 2, 15.
- Shapiro, D.R., Quitkin, F.M., & Fleiss, J.L. (1989). Response to maintenance therapy in bipolar illness: Effect of index episode. *Archives of General Psychiatry*, 46, 401-405.
- Sidor, M.M., & MacQueen, G.M. (2012). An update on antidepressant use in bipolar depression. *Current Psychiatry Reports*, 14, 696-704.
- Soares-Weiser, K.V., Bravo Vergel, Y., Beynon, S., Dunn, G., Barbieri, M., Duffy, S., e.a. (2007). A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health Technology Assessment*, 11, iii-iv, ix-206.
- Solomon, D.A., Ristow, W.R., Keller, M.B., Kane, J.M., Gelenberg, A.J., Rosenbaum, J.F., e.a. (1996). Serum lithium levels and psychosocial function in patients with bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1301-1307.
- Solomon, D.A., Ryan, C.E., Keitner, G.I., Miller, I.W., Shea, M.T., Kazim, A., e.a. (1997). A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 95-99.
- Stallone, F., Shelley, E., Mendlewicz, J., & Fieve, R.R. (1973). The use of lithium in affective disorders, 3: A double-blind study of prophylaxis in bipolar illness. *American Journal of Psychiatry*, 130, 1006-1010.
- Stoll, A.L., Severus, W.E., Freeman, M.P., Rueter, S., Zboyan, H.A., Diamond, E., e.a. (1999). Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 56, 407-412.
- Suppes, T. (2009). Maintenance treatment with quetiapine added to either lithium or divalproex in bipolar I disorder. *Journal of Cancer Education Conference*.

- Suppes, T., Webb, A., Paul, B., Carmody, T., Kraemer, H., & Rush, A.J. (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. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 1164-1169.
- Suppes, T., Vieta, E., Liu, S., Brecher, M., & Paulsson, B. (2009). Trial I, maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *American Journal of Psychiatry*, *166*, 476-488.
- Thies-Flechtner, K., Muller-Oerlinghausen, B., Seibert, W., Walther, A., & Greil, W. (1996). Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders: Data from a randomized prospective trial. *PharmacoPsychiatry*, *29*, 103-107.
- Tohen, M., Chengappa, K.N., Suppes, T., Zarate, C.A. Jr., Calabrese, J.R., Bowden, C.L., e.a. (2002). Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of General Psychiatry*, *59*, 62-69.
- Tohen, M., Chengappa, K.N., Suppes, T., Baker, R.W., Zarate, C.A., Bowden, C.L., e.a. (2004). Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *British Journal of Psychiatry*, *184*, 337-345.
- Tohen, M., Greil, W., Calabrese, J.R., Sachs, G.S., Yatham, L.N., Oerlinghausen, B.M., e.a. (2005). Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 1281-1290.
- Tohen, M., Calabrese, J.R., Sachs, G.S., Banov, M.D., Detke, H.C., Risser, R., e.a. (2006). Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 247-256.
- Tohen, M., Wang, W.V., Leboyer, M., & Jen, K.Y. (2012). Variables as mediators or moderators in predicting relapse to any type of mood episode in a bipolar maintenance study. *Journal of Clinical Psychiatry*, *73*, e913-e17.
- Vieta, E., Manuel Goikolea, J., Martínez-Arán, A., Comes, M., Verger, K., Masramon, X., e.a. (2006). A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *67*, 473-477.
- Vieta, E., Cruz, N., Garcia-Campayo, J., De Arce, R., Manuel Crespo, J., Valles, V., e.a. (2008a). A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*, 445-452.

- Vieta, E., Suppes, T., Eggens, I., Persson, I., Paulsson, B., & Brecher, M. (2008b). Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *Journal of Affective Disorders, 109*, 251-263.
- Vieta, E., Montgomery, S., Sulaiman, A.H., Cordoba, R., Huberlant, B., Martinez, L., e.a. (2012a). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. *European Neuropsychopharmacology, 22*, 825-835.
- Vieta, E., Suppes, T., Ekholm, B., Udd, M., & Gustafsson, U. (2012b). Long-term efficacy of quetiapine in combination with lithium or divalproex on mixed symptoms in bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders, 142*, 36-44.
- Vries, C. de, Bergen, A. van, Regeer, E.J., Benthem, E., Kupka, R.W., & Boks, M.P. (2013). The effectiveness of restarted lithium treatment after discontinuation: reviewing the evidence for discontinuation-induced refractoriness. *Bipolar Disorders, 15*, 645-649.
- Weisler, R.H. (2009). Quetiapine or lithium versus placebo for maintenance treatment of bipolar I disorder after stabilization on quetiapine. *Bipolar Disorders, 11*(Suppl 1), 89.
- Weisler, R.H., Nolen, W.A., Neijber, A., Hellqvist, A., & Paulsson, B. (2011). Trial 144 Study I. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *Journal of Clinical Psychiatry, 72*, 1452-1464.
- Werneke, U., Ott, M., Renberg, E.S., Taylor, D., & Stegmayr, B. (2012). A decision analysis of long-term lithium treatment and the risk of renal failure. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 126*, 186-197.
- Wolf, C., Berky, M., & Kovacs, G. (1997). Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorders: a randomised, double-blind 1-year study in 168 patients. In 10th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 13-17 September 1997. Vienna, Austria.
- Woo, Y.S., Bahk, W.M., Chung, M.Y., Kim, D.H., Yoon, B.H., Lee, J.H., e.a. (2011). Aripiprazole plus divalproex for recently manic or mixed patients with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind maintenance trial. *Human Psychopharmacology, 26*, 543-553.
- Woodward, T.C.T. (2009). Cost-effectiveness of quetiapine with lithium or divalproex for maintenance treatment of bipolar I disorder. *Journal of Medical Economics, 12*, 259-268.
- Woodward, T.C.T. (2010). Cost effectiveness of adjunctive quetiapine fumarate extended-release tablets with mood stabilizers in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Pharmacoeconomics, 28*, 751-764.

- Yatham, L.N., Fountoulakis, K.N., Rahman, Z., Ammerman, D., Fyans, P., Marler, S.V., e.a. (2013a). Efficacy of aripiprazole versus placebo as adjuncts to lithium or valproate in relapse prevention of manic or mixed episodes in bipolar I patients stratified by index manic or mixed episode. *Journal of Affective Disorders*, 147, 365-372.
- Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Parikh, S.V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M., e.a. (2013b). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders*, 15, 1-44.
- Young, A.H., McElroy, S.L., Olausson, B., & Paulsson, B. (2012). A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 15, 96-112.
- Zarate, C.A. Jr., & Tohen, M. (2014). Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. *American Journal of Psychiatry*, 161, 169-171.

Hoofdstuk 9 Overige biologische interventies

ECT

- Avery, D., & Winokur, G. (1977). The efficacy of electroconvulsive therapy and antidepressants in depression. *Biological Psychiatry*, 12, 507Y523.
- Black, D.W., Winokur, G., & Nasrallah, A. (1987a). The treatment of depression: electroconvulsive therapy vs antidepressants: a naturalistic evaluation of 1,495 patients. *Comprehensive Psychiatry*, 28, 169Y182.
- Broek, W.W. van den, Birkenhäger, T.K., Boer, D. de, Burggraaf, J.P., Gemert, B. van, Groenland, T.H.N., e.a. (2010). *Richtlijn elektroconvulsietherapie*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie/De Tijdstroom Uitgeverij.
- Ciapparelli, A., Dell'Osso, L., Tundo, A., Pini, S., Chiavacci, M.C., Di Sacco, e.a. (2001). Electroconvulsive therapy in medication-nonresponsive patients with mixed mania and bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 552-555.
- Daly, J.J., Prudic, J., Devanand, D.P., Nobler, M.S., Lisanby, S.H., Peyser, S., e.a. (2001). ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. *Bipolar Disorders*, 3, 95-104.
- Devanand, D.P., Polanco, P., Cruz, R., Shah, S., Paykina, N., Singh, K., e.a. (2000). The efficacy of ECT in mixed affective states. *Journal of ECT*, 16, 32-37.
- Dierckx, B., Heijnen, W.T., Broek, W.W. van den, & Birkenhäger, T.K. (2012). Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disorders*, 14, 146-150.

- Greenhalgh, J., Knight, C., Hind, D., Beverley, C., & Walters, S. (2005). Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technology Assessment*, 9, 1-156, iii-iv.
- Greenblatt, M., Grosser, G.H., & Wechsler, H. (1964). Differential response of hospitalized depressed patients to somatic therapy. *American Journal of Psychiatry*, 120, 935-943.
- Gruber, N.P., Dilsaver, S.C., Shoaib, A.M., & Swann, A.C. (2000). ECT in mixed affective states: a case series. *Journal of ECT*, 16, 183-188.
- Grunhaus, L., Schreiber, S., Dolberg, O.T., Hirshman, S., & Dannon, P.N. (2002). Response to ECT in major depression: are there differences between unipolar and bipolar depression? *Bipolar Disorders*, 4(Suppl 1), 91-93.
- Homan, S., Lachenbruch, P.A., Winokur, G., & Clayton, P. (1982) An efficacy study of electroconvulsive therapy and antidepressants in the treatment of primary depression. *Psychological Medicine*, 12, 615-624.
- Keck, P.E. Jr, Mendlewicz, J., Calabrese, J.R., Fawcett, J., Suppes, T., Vestergaard, P.A., e.a. (2000). A review of randomized, controlled clinical trials in acute mania. *Journal of Affective Disorders*, 59(Suppl 1), S31-S37.
- Loo, C., Katalinic, N., Mitchell, P.B., & Greenberg, B. (2011). Physical treatments for bipolar disorder: a review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *Journal of Affective Disorders*, 132, 1-13.
- McCabe, M.S. (1976). ECT in the treatment of mania: a controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 133, 688-691.
- Medda, P., Perugi, G., Zanello, S., Ciuffa, M., & Cassano, G.B. (2009). Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 118, 55-59.
- Medda, P., Perugi, G., Zanello, S., Ciuffa, M., Rizzato, S., & Cassano, G.B. (2010). Comparative response to electroconvulsive therapy in medication-resistant bipolar I patients with depression and mixed state. *Journal of ECT*, 26, 82-86.
- Minnai, G.P., Salis, P.G., Oppo, R., Loche, A.P., Scano, F., & Tondo, L. (2011). Effectiveness of maintenance electroconvulsive therapy in rapid-cycling bipolar disorder. *Journal of ECT*, 27, 123-126.
- Mukherjee, S. (1989). Mechanisms of the antimanic effect of electroconvulsive therapy. *Convulsive Therapy*, 5, 227-243.
- Mukherjee, S., Sackeim, H.A., Schnur, D.B. (1994). Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *American Journal of Psychiatry*, 151, 169-176.
- Nolen, W.A., Kupka, R.W., Schulte, P.F.J., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Honig, A., Reichart, C.G., e.a. (2008). *Richtlijn bipolaire stoornissen*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie/De Tijdstroom Uitgeverij.

- NVvP. (2000). *Richtlijn elektroconvulsiotherapie* [eerste versie]. Amsterdam: Uitgeverij Boom.
- Perris, C., & D'Elia, G. (1966). A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses, IX: Therapy and prognosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 194, 153-171.
- Schiele, B.C., & Schneider, R.A. (1949). The selective use of electroconvulsive therapy in manic patients. *Diseases of the Nervous System*, 10, 291-297.
- Sienaert, P., Vansteelandt, K., Demyttenaere, K., & Peuskens, J. (2009). Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. *Bipolar Disorders*, 11, 418-424.
- Sienaert, P., Lambrichts, L., Dols, A., & De Fruyt, J. (2013). Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: a systematic review. *Bipolar Disorders*, 15, 61-69.
- Sikdar, S., Kulhara, P., Avasthi, A., & Singh, H. (1994). Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. *British Journal of Psychiatry*, 164, 806-810.
- Small, J.G., Klapper, M.H., Kellams, J.J., Miller, M.J., Milstein, V., Sharpley, P.H., e.a. (1988). Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Archives of General Psychiatry*, 45, 727-732.
- Stromgren, L.S. (1973). Unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy. Investigations into the therapeutic effect in endogenous depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 240, 8-65.
- Vaidya, N.A., Mahableshwarkar, A.R., & Shahid, R. (2003). Continuation and maintenance ECT in treatment-resistant bipolar disorder. *Journal of ECT*, 19, 10-16.
- Valenti, M., Benabarre, A., Garcia-Amador, M., Molina, O., Bernardo, M., & Vieta, E. (2008). Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *European Psychiatry*, 23, 53-56.
- Versiani, M., Cheniaux, E., & Landeira-Fernandez, J. (2011). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *Journal of ECT*, 27, 153-164.
- Waarde, J.A. van, Verwey, B., Broek, W.W. van den, & Mast, R.C. van der (2009). Electroconvulsive therapy in the Netherlands: a questionnaire survey on contemporary practice. *Journal of Electroconvulsive Therapy*, 25, 190-194.
- Lichttherapie
- Benedetti, F., Colombo, C., Barbini, B., Campori, E., & Smeraldi, E. (2001a). Morning sunlight reduces length of hospitalization in bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 62, 221-223.
- Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E., Fulgosi, M.C., Pontiggia, A., & Colombo, C. (2001b). Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression: new findings supporting the internal coincidence model? *Journal of Psychiatric Research*, 35, 323-329.

- Benedetti, F., Barbini, B., Fulgosi, M.C., Colombo, C., Dallaspeszia, S., Pontiggia, A., e.a. (2005). Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1535-1540.
- Colombo, C., Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E., & Smeraldi, E. (1999). Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Research*, 86, 267-270.
- Colombo, C., Lucca, A., Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E., & Smeraldi, E. (2000). Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: Replication of main effects and interaction. *Psychiatry Research*, 95, 43-53.
- Dauphinais, D.R., Rosenthal, J.Z., Terman, M., DiFebo, H.M., Tuggle, C., & Rosenthal, N.E. (2012). Controlled trial of safety and efficacy of bright light therapy vs. negative air ions in patients with bipolar depression. *Psychiatry Research*, 196, 57-61.
- Golden, R.N., Gaynes, B.N., Ekstrom, R.D., Hamer, R.M., Jacobsen, F.M., Suppes, T., e.a. (2005). The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *American Journal of Psychiatry*, 162, 656-662.
- Lieverse, R., Riemersma-van der Lek, R.F., Voermans, J.M., & Hoogendijk, W.J. (2012). Chronotherapie bij stemmingsstoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 54, 527-537.
- Spijker, J., Bockting, C.L.H., Meeuwissen, J.A.C., Vliet, I.M. van, Emmelkamp, P.M.G., Hermens, M.L.M., e.a. (2013). *Multidisciplinaire richtlijn depressie (derde revisie, 2013)*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Sit, D., Wisner, K.L., Hanusa, B.H., Stull, S., & Terman, M. (2007). Light therapy for bipolar disorder: a case series in women. *Bipolar Disorders*, 9, 918-927.
- Terman, M., & Terman, J.S. (1999). Bright light therapy: side effects and benefits across the symptom spectrum. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 799-808.
- Wu, J.C., Kelsoe, J.R., Schachat, C., Bunney, B.G., DeModena, A., Golshan, S., e.a. (2009). Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 66, 298-301.

Hoofdstuk 10 Somatische aspecten

- Adab, N., Jacoby, A., Smith, D., & Chadwick, D. (2001). Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 70, 15-21.
- Akkerhuis, G.W., & Nolen, W.A. (2003). Lithium-associated psoriasis and omega-3 fatty acids. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1355.

- Aiken, C.B., & Orr, C. (2010). Rechallenge with lamotrigine after a rash: a prospective case series and review of the literature. *Psychiatry (Edgmont)*, 7, 27-32.
- Aizenberg, D., Sigler, M., Zemishlany, Z., & Weizman, A. (1996). Lithium and male sexual function in affective patients. *Clinical Neuropharmacology*, 19, 515-9.
- Alphen, C. van, Ammeraal, M., Blanke, C., Boonstra, N., Boumans, H., Bruggeman, R., e.a. (2012). *Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie*. Utrecht: De Tijdstroom Uitgeverij.
- Askmark, H., & Wiholm, B.E. (1990). Epidemiology of adverse reactions to carbamazepine as seen in a spontaneous reporting system. *Acta Neurologica Scandinavica*, 81, 131-40.
- Baek, J.H., Kinrys, G., & Nierenberg, A.A. (2014). Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129, 17-23.
- Barrueto, F. Jr., & Hack, J.B. (2001) Hyperammonemia and coma without hepatic dysfunction induced by valproate therapy. *Academic emergency Medicine*, 8, 999-1001.
- Battle, D.C., Von Riotte, A.B., Gaviria, M., & Grupp, M. (1985). Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *New England Journal of Medicine*, 312, 408-414.
- Bedford, J.J., Weggerly, S., Ellis, G., McDonald, F.J., Joyce, P.R., Leader, J.P., e.a. (2008). Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3, 1324-1331.
- Bendz, H., & Aurell, M. (1999). Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Safety*, 21, 449-456.
- Bendz, H., Aurell, M., & Lanke, J. (2001). A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *European Psychiatry*, 16, 199-206.
- Bertolino, J.G. (1990). Carbamazepine: What physicians should know about its hematologic effects. *Postgraduate Medicine*, 88, 183-186.
- Beus, E. de, & Rookmaaker, M.B. (2013). *Richtlijn renale bijwerkingen chronisch lithiumgebruik*. Raadpleegbaar via: <http://www.nefrovisie.nl/wp-content/uploads/2014/02/Lithiumrichtlijn-definitief-2013.pdf>. Nieuwegein: Nederlandse Federatie voor Nefrologie.
- Bobo, W.V., Cooper, W.O., Stein, C.M., Olfson, M., Graham, D., Daugherty, J., e.a. (2013). Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry*, 70, 1067-1075.
- Bocchetta, A., & Loviselli, A. (2006). Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 2, 23.
- Boton, R., Gaviria, M., & Battle, D.C. (1987). Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *American Journal of Kidney Diseases*, 10, 329-345.

- Bowden, C.L. (2003). Valproate. *Bipolar Disorders*, 5, 189-202.
- 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, 918-24.
- Bowden, C.L., Calabrese, J.R., Mcelroy, S.L., Gyulai, L., Wassef, A., Petty, F., e.a. (2000). A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Archives of General Psychiatry*, 57, 481-489.
- Burgess, A., Geddes, J., Hwaton, K., Townsend, E., Jamison, K., & Goodwin, G. (2001). Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001(3), Article CD003013. The Cochrane Library Database.
- Cahn, W., Ramlal, D., Bruggeman, R., Haan, L. de, Scheepers, F.E., Soest, M.M. van, e.a. (2008). Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychotica gebruik. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50, 579-591.
- 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. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 1012-1019.
- Campbell, E., Kennedy, F., Russell, A., Smithson, W.H., Parsons, L., Morrison, P.J., e.a. (2014). Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85, 1029-1034.
- CBG (2014). Aangescherpte waarschuwing: valproaat (waaronder Depakine, Propymal, Orfiril) verhoogt de kans op afwijkingen foetus [internetpagina]. Utrecht: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Raadpleegbaar via: http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/actueel/141222_DHPC_valproaat/default.htm.
- Chicharro, A.V., De Marinis, A.J., & Kanner, A.M. (2007). The measurement of ammonia blood levels in patients taking valproic acid: looking for problems where they do not exist? *Epilepsy and Behavior*, 11, 361-366.
- Citrome, L. (2013). A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: an evidence-based medicine approach. *CNS Drugs*, 27, 879-910.
- Citrome, L., Ketter, T.A., Cucchiari, J., & Loebel, A. (2014). Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in the treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Journal of Affective Disorders*, 155, 20-27.
- Clozapine Plus Werkgroep (2013). *Richtlijn voor het gebruik van clozapine*. Heerhugowaard: Clozapine Plus Werkgroep. Raadpleegbaar via: www.clozapine-pluswerkgroep.nl/publicaties/richtlijn-voor-het-gebruik-van-clozapine.
- Cohen, L.S. (2007). Treatment of bipolar disorder during pregnancy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(Suppl 9), 4-9.

- Cohen, L.S., Friedman, J.M., Jefferson, J.W., Johnson, E.M., & Weiner, M.L.A. (1994). Reevaluation of risk of in-utero exposure to lithium. *JAMA*, *271*, 146-150.
- Cunnington, M.C., Weil, J.G., Messenheimer, J.A., Ferber, S., Yerby, M., & Tennis, P. (2011). Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology*, *76*, 1817-1823.
- Daban, C., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Benabarre, A., e.a. (2006). Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *26*, 178-181.
- Darbà, J., Kaskens, L., Aranda, P., Arango, C., Bobes, J., Carmena, R., & Rejas, J. (2013). A simulation model to estimate 10-year risk of coronary heart disease events in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with second-generation antipsychotic drugs. *Annals of Clinical Psychiatry*, *25*, 17-26.
- De Hert, M., Dekker, J.M., Wood, D., Kahl, K.G., Holt, R.I., & Möller, H.J. (2009). Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness: Position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European Psychiatry*, *24*, 412-424.
- De Hert, M., Dobbelaere, M., Sheridan, E.M., Cohen, D., & Correll, C.U. (2011). Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *European Psychiatry*, *26*, 144-158.
- De Hert, M., Yu, W., Detraux, J., Sweers, K., Winkel, R. van, & Correll, C.U. (2012). Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs*, *26*, 733-759.
- Dealberto, M.J. (2007). Valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy: review of 14 cases in the psychiatric setting. *International Clinical Psychopharmacology*, *22*, 330-337.
- Deligiannidis, K.M., Byatt, N., & Freeman, M.P. (2014). Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *34*, 244-255.
- Diaz, V.V., Balanzá-Martinez, V., Soeiro-de-Souza, M.G., Moreno, R.A., Figueira, M.L., Machado-Vieira, R., e.a. (2012). Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *126*, 315-331.

- Dols, A., Sienaert, P., Gerven, H. van, Schouws, S., Stevens, A., Kupka, R., & Stek, M.L. (2013). The prevalence and management of side effects of lithium and anticonvulsants as mood stabilizers in bipolar disorder from a clinical perspective: a review. *International Clinical Psychopharmacology*, *28*, 287-296.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, *285*, 2486-2497.
- Findling, R.L., Landersdorfer, C.B., Kafantaris, V., Pavuluri, M., McNamara, N.K., McClellan, J., e.a. (2010). First-dose pharmacokinetics of lithium carbonate in children and adolescents. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *30*, 404-410.
- Gareri, P., Segura-García, C., Manfredi, V.G., Bruni, A., Ciambrone, P., Cerninara, G., e.a. (2014). Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clinical Interventions in Aging*, *9*, 1363-1373.
- Gau, C.S., Chang, C.J., Tsai, F.J., Chao, P.F., & Gau, S.S. (2010). Association between mood stabilizers and hypothyroidism in patients with bipolar disorders: a nested, matched case-control study. *Bipolar Disorders*, *12*, 253-263.
- Gelenberg, A.J., & Jefferson, J.W. (1995). Lithium tremor. *Journal of Clinical Psychiatry*, *56*, 283-287.
- Geeraerts, I., & Sienaert, P. (2013). Schattingsmethoden versus klinische titratie bij het opstarten van lithium; een systematisch overzicht *Tijdschrift voor Psychiatrie*, *55*, 761-771.
- Gerhard, T., Huybrechts, K., Olfson, M., Schneeweiss, S., Bobo, W.V., Doraiswamy, P.M., e.a. (2014). Comparative mortality risks of antipsychotic medications in community-dwelling older adults. *British Journal of Psychiatry*, *205*, 44-51.
- Ghose, K. (1991). The need for a review journal of drug use and the elderly. *Drugs and Aging*, *1*, 2-5.
- Ghozzi, H., Hakim, A., Sahnoun, Z., Ben Mahmoud, L., Atheymen, R., Hammami, S., e.a. (2011). Relation entre les concentrations plasmatiques d'acide valproïque et la survenue d'une hépatotoxicité [Relationship between plasma concentrations of valproic acid and hepatotoxicity in patients receiving high doses]. *Revue Neurologique*, *167*, 600-606.
- Goodwin, F.K., Jamison, K.R., & Ghaemi, S.N. (2007). *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. New York: Oxford University Press.
- Hallam, K.T. (2010). Managing the impact of mood stabiliser-induced tremors in patients with bipolar disorder. *Acta NeuroPsychiatrica*, *22*, 259-260.

- Harden, C.L. (2008). Sexual dysfunction in women with epilepsy. *Seizure*, 17, 131-135.
- Hasnain, M., Vieweg, W.V., & Hollett, B. (2012). Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians. *Postgraduate Medicine*, 124, 154-167.
- Hetrick, S., Merry, S., McKenzie, J., Sindahl, P., & Proctor, M. (2007). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007(3), Article CD004851. The Cochrane Library Database.
- Hillemacher, T., Bleich, S., Kornhuber, J., & Frieling, H. (2006). Hair loss as a side effect of lamotrigine treatment. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1451.
- Hoogd, S. de, Overbeek, W.A., Heerdink, E.R., Correll, C.U., Graeff, E.R. de, & Staal, W.G. (2012). Differences in body mass index z-scores and weight status in a Dutch pediatric psychiatric population with and without use of second-generation antipsychotics. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 22, 166-173. PMID: 22506734.
- Hung, C.C., Li, T.M., Wei, I.H., & Huang, C.C. (2011). The real mechanism of VPA-induced hyperammonemia remains unknown. *General Hospital Psychiatry*, 33, 84e3-4.
- Jafferany, M. (2008). Lithium and skin: dermatologic manifestations of lithium therapy. *International Journal of Dermatology*, 47, 1101-1110.
- Jansen, P.A.F. (1999). Atypische antipsychotica bij ouderen. *COBO-Bulletin*, 32, 39-42.
- Jansen, P.A.F. (2000). Valkuilen bij medicatiegebruik door ouderen. *GeneesmiddelenBulletin*, 34, 1.
- Jentink, J., Dolk, H., Loane, M.A., Morris, J.K., Wellesley, D., Garne, E., e.a. (2010a). Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*, 341, c6581.
- Jentink, J., Loane, M.A., Dolk, H., Barisic, I., Garne, E., Morris, J.K., & e.a. (2010b). Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *New England Journal of Medicine*, 362, 2185-2193.
- Jerrell, J.M. (2010). Neurological and cardiovascular adverse events associated with antimanic treatment in children and adolescents. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 16, 25-31. PMID: 19769597.
- Joffe, R.T., MacDonald, C., & Kutcher, S.P. (1988). Lack of differential cognitive effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 8, 425-428.
- Jones, K.L., Lacro, R.V., Johnson, K.A., & Adams, J. (1989). Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 320, 1661-1666.
- Jong, L.T.W. de, & Kolling, P. (2011). Antipsychotica tijdens de zwangerschap. *GeneesmiddelenBulletin*, 4, 37-43.

- Keck, P.E., & McElroy, S.L. (2003). Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *Journal of Clinical Psychiatry*, *64*, 1426-1435.
- Kirov, G., Tredget, J., John, R., Owen, M.J., & Lazarus, J.H. (2005). A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *Journal of Affective Disorders*, *87*, 313-317.
- Kleiner, J., Altshuler, L., Hendrick, V., & Hershman, J.M. (1999). Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, *60*, 249-255.
- Konz, H.W., Meesters, P.D., Paans, N.P., Grootheest, D.S. van, Comijs, H.C., Stek, M.L., e.a. (2014). Screening for metabolic syndrome in older patients with severe mental illness. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*, 1116-1120.
- Kupfer, D.J. (2005). The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA*, *293*, 2528-2530.
- Labiner, D.M. (2002). Lamotrigine and rash: scratching beneath the surface. *Journal of Clinical Psychiatry*, *63*, 1010-1011.
- Lackman, G.M. (2004). Valproic-acid-induced thrombocytopenia and hepatotoxicity: discontinuation of treatment? *Pharmacology*, *70*, 57-58.
- Lepkifker, E., Sverdlik, A., Iancu, I., Ziv, R., Segev, S., & Kotler, M. (2004). Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, *65*, 850-856.
- Lieshout, J. van, Felix-Schollaart, B., Bolsius, E.J.M., Boer, A.M., Burgers, J.S., Bouma, M., e.a. (2013). NHG-Standaard Schildklierandoening, tweede herziening. *Huisarts en Wetenschap*, *56*, 320-330.
- Licht, R.W., Vestergaard, P., Kessing, L.V., Larsen, J.K., & Thomsen, P.H. (2003). Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 1-22.
- Malhi, G.S., & Tanious, M. (2011). Optimal frequency of lithium administration in the treatment of bipolar disorder: clinical and dosing considerations. *CNS Drugs*, *25*, 289-298.
- Markowitz, G.S., Radhakrishnan, J., Kambham, N., Valeri, A.M., Hines, W.H., & D'Agati, V.D. (2000). Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, *11*, 1439-1448.
- McHenry, C.R., & Lee, K. (1996). Lithium therapy and disorders of the parathyroid glands. *Endocrine Practice*, *2*, 103-109.
- McKinney, P.A., Finkenbine, R.D., & Devane, C.L. (1996). Alopecia and mood stabilizer therapy. *Annals of Clinical Psychiatry*, *8*, 183-5.

- McKnight, R.F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G.M., & Geddes, J.R. (2012). Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379, 721-728.
- Meeuwissen, J., Meijel, B. van, Gool, R. van, & Hermens, M.; Werkgroep Richtlijnontwikkeling Algemene somatische screening & Leefstijl (2015). *Richtlijn somatische screening bij mensen met een ernstige psychische aandoening*. Utrecht: Trimbos-instituut/V&VN.
- Mercke, Y., Sheng, H., Khan, T., & Lippmann, S. (2000). Hair loss in psychopharmacology. *Annals of Clinical Psychiatry*, 12, 35-42.
- Miodownik, C., Witztum, E., & Lerner, V. (2002). Lithium-induced tremor treated with vitamin B6: a preliminary case series. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 32, 103-108.
- Nadebaum, C., Anderson, V., Vajda, F., Reutens, D., & Wood, A. (2012). Neurobehavioral Consequences of Prenatal Antiepileptic Drug exposure. *Developmental NeuroPsychology*, 37, 1-29.
- Ng, F., Berk, M., Sachs, G.S., Wilting, I., Ferrier, I.N., Cassidy, F., e.a. (2009). The International Society of Bipolar disorders (ISBD) consensus guidelines for safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disorders*, 11, 559-595.
- Ngyen, H.T.T., Sharma, V., & McIntyre, R.S. (2009). Teratogenesis associated with antibipolar agents. *Advances in Therapy*, 26, 281-294.
- NHG (2012). *Multidisciplinaire richtlijn polyfarmacie bij ouderen*. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap.
- NICE (2005). *Depression in children and young people: Identification and management in primary, community and secondary care* [guidelines]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg28>.
- NVOG (2012). *Richtlijn: SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.
- Pappadopulos, E., Newcomer, J.W., & Kolluri, S. (2012). Changes in weight, plasma lipids, and glucose in adults treated with ziprasidone: a comprehensive analysis of pfizer-initiated clinical trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73, e742-e748.
- Patrizi, A., Savoia, F., Negosanti, F., Posar, A., Santucci, M., & Neri, I. (2005). Telogen effluvium caused by magnesium valproate and lamotrigine. *Acta Dermato-venereologica*, 85, 77-78.
- Perucca, E., Aldenkamp, A., Tallis, R., & Krämer, G. (2006). Role of valproate across the ages: Treatment of epilepsy in the elderly. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum*, 184, 28-37.
- Pijl, H., & Meinders, A.E. (1996). Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment: Mechanisms and management. *Drug Safety*, 14, 329-342.
- Ramsay, R.E., Rowan, A.J., & Pryor, F.M. (2004). Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology*, 62(Suppl 2), S24-S29.

- Rej, S., Herrmann, N., & Shulman, K. (2012). The effects of lithium on renal function in older adults: a systematic review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 25, 51-61.
- Remmer, H.I., & Falk, W.E. (1986). Successful treatment of lithium-induced acne. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47, 48.
- Sajatovic, M., Madhusoodanan, S., & Coconcea, N. (2005). Managing bipolar disorder in the elderly: defining the role of the newer agents [Review]. *Drugs and Aging*, 22, 39-54.
- Schneeweiss, S., Setoguchi, S., Brookhart, A., Dormuth, C., & Wang, P.S. (2007). Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *Canadian Medical Association Journal*, 176, 627-632.
- Schouws, S.N., Stek, M.L., Comijs, H.C., & Beekman, A.T. (2010). Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 125, 330-335.
- Senturk, V., Goker, C., Bilgic, A., Olmez, S., Tugcu, H., Oncu, B., e.a. (2007). Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disorders*, 9(Suppl 1), 136-44.
- Setoguchi, S., Wang, P.S., Alan Brookhart, M., Canning, C.F., Kaci, L., & Schneeweiss, S. (2008). Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56, 1644-1650.
- Shan, J.C., Hsieh, M.H., Liu, C.C., Wen, C.C., & Liu, C.M. (2009). Clinical alertness to valproic acid-induced hyperammonemia: two case reports. *Journal of Psychopharmacology*, 24, 943-945.
- Shon, S.H., Joo, Y., Lee, J.S., & Kim, H.W. (2014). Lamotrigine treatment of adolescents with unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24, 285-287.
- Sirmans, S.M., & Pate, K.A. (2013). Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology*, 6, 1-13.
- Smaldone, M., Sukkariéh, T., Reda, A., & Khan, A. (2004). Epilepsy and erectile dysfunction: a review. *Seizure*, 13, 453-459.
- Sobotka, J.L., Alexander, B., & Cook, B.L. (1990). A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *DICP*, 24, 1214-9.
- Stoll, A.L., Vucovic, A., & McElroy, S.L. (1991). Histamine₂-receptor antagonists for the treatment of valproate-induced gastrointestinal distress. *Annals of Clinical Psychiatry*, 3, 301-304.
- Tengstrand, M., Star, K., Puijtenbroek, E.P. van, & Hill, R. (2010). Alopecia in association with lamotrigine use: an analysis of individual case safety reports in a global database. *Drug Safety*, 33, 653-658.
- Tomson, T., & Battino, D. (2008). Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Seizure*, 17, 166-171.

- Torrent, C., Amann, B., Sanchez-Moreno, J., Colom, F., Reinares, M., Comes, M., e.a. (2008). Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118, 4-18.
- Trimbos-instituut (2008). *Addendum ouderen bij MDR depressie* [addendum bij de Multidisciplinaire richtlijn depressie bij volwassenen]. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Trimbos-instituut (2009). *Multidisciplinaire richtlijn depressie bij jeugd, Addendum* [addendum bij de Multidisciplinaire richtlijn depressie bij volwassenen]. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Wang, P.S., Schneeweiss, S., Avorn, J., Fischer, M.A., Mogun, H., Solomon, D.H., e.a. (2005). Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical anti-psychotic medications. *New England Journal of Medicine*, 353, 2335-2341.
- Wingo, A.P., Harvey, P.D., & Baldessarini, R.J. (2009). Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disorders*, 11, 113-25.
- Yeung, C.K., & Chan, H.H. (2004). Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. *American Journal of Clinical Dermatology*, 5, 3-8.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 161, 608-20.
- Young, R.C. (2005). Evidence-based pharmacological treatment of geriatric bipolar disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 28, 837-869.
- Zimmermann, U., Rechlin, T., Plaskacewicz, G.J., Barocka, A., Wildt, L., & Kaschka, W.P. (1997). Effect of naltrexone on weight gain and food craving induced by tricyclic antidepressants and lithium: an open study. *Biological Psychiatry*, 41, 747-749.

Hoofdstuk 11 Kinderwens en zwangerschap

- Akdeniz, F., Vahip, S., Pirildar, S., Vahip, I., Doganer, I., & Bulut, I. (2003). Risk factors associated with childbearing-related episodes in women with bipolar disorder. *Psychopathology*, 36, 234-238.
- Anderson, C.A., & Hammen, C.L. (1993). Psychosocial outcomes of children of unipolar depressed, bipolar, medically ill, and normal women: A longitudinal study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61, 448-454.
- Austin, M.P. (1992). Puerperal affective psychosis: is there a case for lithium prophylaxis? *British Journal of Psychiatry*, 161, 692-694.
- Bergink, V., Bouvy, P.F., Vervoort, J.S., Koorengel, K.M., Steegers, E.A., & Kushner, S.A. (2012). Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *American Journal of Psychiatry*, 169, 609-615.

- Blackmore, E.R., Jones, I., Doshi, M., Haque, S., Holder, R., & Brockington, I. (2006). Obstetric variables associated with bipolar affective puerperal psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *188*, 32-36.
- Blehar, M.C., DePaulo, J.R.J., Gershon, E.S., Reich, T., Simpson, S.G., & Nurnberger, J.I.J. (1998). Women with bipolar disorder: Findings from the NIMH Genetics Initiative sample. *Psychopharmacology Bulletin*, *34*, 239-243.
- Bodén, R., Lundgren, M., Brandt, L., Reutfors, J., Andersen, M., & Kieler, H. (2012). Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ*, *345*, e7085.
- Bulbul, F., Copoglu U.S., Alpak, G., Unal, A., Demir, B., Tastan, M.F., e.a. (2013). Electroconvulsive therapy in pregnant patients. *General Hospital Psychiatry*, *35*, 636-639.
- Campbell, E., Kennedy, F., Russell, A., Smithson, W.H., Parsons, L., Morrison, P.J., e.a. (2014). Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *85*, 1029-1034.
- CBG (2014). Aangescherpte waarschuwing: Valproaat (waaronder Depakine, Propymal, Orfiril) verhoogt de kans op afwijkingen foetus [internetpagina]. Utrecht: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Raadpleegbaar via: http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/actueel/141222_DHPC_valproaat/default.htm.
- Cohen, L.S., Friedman, J.M., Jefferson, J.W., Johnson, E.M., & Weiner, M.L. (1994). A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *Journal of American Medical Association*, *271*, 146-150.
- Cohen, L.S., Sichel, D.A., Robertson, L.M., Heckscher, E., & Rosenbaum J.F. (1995). Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, *152*, 1641-1645.
- Craddock, N., & Jones, I. (2001). Molecular genetics of bipolar disorder [Review]. *British Journal of Psychiatry*, *41*, s128-s33.
- Deligiannidis, K.M., Byatt, N., & Freeman, M.P. (2014). Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *34*, 244-255.
- Diav-Citrin, O., Shechtman, S., Tahover, E., Finkel-Pekarsky, V., Arnon, J., Kennedy, D., e.a. (2014). Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *American Journal of Psychiatry*, *171*, 785-794.
- Freeman, M.P., Smith, K.W., Freeman, S.A., McElroy, S.L., Kmetz, G.E., Wright, R., e.a. (2002). The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *Journal of Clinical Psychiatry*, *63*, 284-287.

- Galbally, M., Roberts, M., & Buist, A. (2010). Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *44*, 967-977.
- Geddes, J.R., & Miklowitz, D.J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *Lancet*, *381*, 1672-1682.
- Gent, E.M. van, & Verhoeven W.M. (1992). Bipolar illness, lithium prophylaxis, and pregnancy. *PharmacoPsychiatry*, *25*, 187-191.
- Gentile, S. (2008). Infant safety with antipsychotic therapy in breast-feeding: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, *69*, 666-673.
- Gentile S. (2012). Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opinion in Drug Safety*, *11*, 425-437.
- Goedhart, G., Snijders, A.C., Hesselink, A.E., Poppel, M.N. van, Bonsel, G.J., & Vrijkotte, T.G. (2010). Maternal depressive symptoms in relation to perinatal mortality and morbidity: results from a large multiethnic cohort study. *Psychosomatic Medicine*, *72*, 769-776.
- Grof, P., Robbins, W., Alda, M., Berghoefer, A., Vojtechovsky, M., Nilsson, A., e.a. (2000). Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *61*, 31-39.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, *64*, 42-48.
- Heffner, J.L., DelBello, M.P., Fleck, D.E., Adler, C.M., & Strakowski, S.M. (2012). Unplanned pregnancies in adolescents with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, *169*, 1319.
- Kendell, R.E., Chalmers, J.C., & Platz, C. (1987). Epidemiology of puerperal psychoses. *British Journal of Psychiatry*, *150*, 662-673.
- Kumar, R., Marks, M., Wieck, A., Hirst, D., Campbell, I., & Checkley, S. (1993). Neuroendocrine and psychosocial mechanisms in post-partum psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *17*, 571-579.
- Lee, H.C., & Lin, H.C. (2010). Maternal bipolar disorder increased low birth-weight and preterm births: A nationwide population-based study. *Journal of Affective Disorders*, *121*, 100-105.
- McKnight, R.F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G.M., & Geddes, J.R. (2012). Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, *379*, 721-728.
- Mesman, E., Nolen, W.A., Reichart, C.G., Wals, M., & Hillegers, M.H. (2013). The Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, *170*, 542-549.

- Munk-Olsen, T., Laursen, T.M., Mendelson, T., Pedersen, C.B., Mors, O., & Mortensen, P.B. (2009). Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Archives of General Psychiatry*, *66*, 189-195.
- Munk-Olsen, T., Laursen, T.M., Meltzer-Brody, S., Mortensen, P.B., & Jones, I. (2012). Psychiatric disorders with postpartum onset: possible early manifestations of bipolar affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, *69*, 428-434.
- Nadebaum, C., Anderson, V., Vajda, E., Reutens, D., & Wood, A. (2012). Neuro-behavioral Consequences of Prenatal Antiepileptic Drug exposure. *Developmental Neuropsychology*, *37*, 1-29.
- Newport, D.J., Stowe, Z.N., Viguera, A.C., Calamaras, M.R., Juric, S., Knight, B., e.a. (2008). Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disorders*, *10*, 432-436.
- NVOG (2012). *Richtlijn: SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.
- Sharma, V. (2003). Role of sleep in the causation of puerperal psychosis. *Medical Hypotheses*, *61*, 477-481.
- Sharma, V., & Pope, C.J. (2012). Pregnancy and bipolar disorder: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, *73*, 1447-1455.
- Sharma, V., Smith, A., & Mazmanian, D. (2006). Olanzapine in the prevention of postpartum psychosis and mood episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *8*, 400-404.
- Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E., Craig, J., Lindhout, D., Sabers, A., e.a. (2011). Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurology*, *10*, 609-617.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 179-184.
- Viguera, A.C., Whitfield, T., Baldessarini, R.J., Newport, D.J., Stowe, Z., Reminick, A., e.a. (2007). Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *American Journal of Psychiatry*, *164*, 1817-1824.
- Viguera, A.C., Tondo, L., Koukopoulos, A.E., Reginaldi, D., Lepri, B., & Baldessarini, R.J. (2011). Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *American Journal of Psychiatry*, *168*, 1179-1185.
- Wisner, K.L., Hanusa, B.H., Peindl, K.S., & Perel, J.M. (2004). Prevention of postpartum episodes in women with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *56*, 592-596.

- 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. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 608-620.
- Yonkers, K.A., Vigod, S., & Ross, L.E. (2011). Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. *Obstetrics and Gynecology*, *117*, 961-977.

Hoofdstuk 12 Diagnostiek en behandeling bij kinderen en adolescenten

- Achenbach, T.M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Axelson, D., Findling, R.L., Fristad, M.A., Kowatch, R.A., Youngstrom, E.A., Horwitz, S.M., e.a. (2012). Examining the proposed disruptive mood dysregulation disorder diagnosis in children in the Longitudinal Assessment of Manic Symptoms study. *Journal of Clinical Psychiatry*, *73*, 1342-1350.
- Bhowmik, D., Aparasu, R.R., Rajan, S.S., Sherer, J.T., Ochoa-Perez, M., & Chen, H. (2014). Risk of manic switch associated with antidepressant therapy in pediatric bipolar depression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *24*, 551-561.
- Birmaher, B., Axelson, D., Monk, K., Kalas, C., Goldstein, B., Hickey, M. B., e.a. (2009). Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Archives of General Psychiatry*, *66*, 287-296.
- Chang, K., Saxena, K., & Howe, M. (2006). An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *45*, 298-304.
- Chang, K., Wagner, C., Gallelli, K., Howe, M., Karchemskiy, A., Garrett, A., e.a. (2006). Effects of divalproex on brain chemistry, morphometry, and function in adolescents at risk for bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, *31*, S151-S152.
- Correll, C. (2010). Antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients: frequency, monitoring and management strategies. *European Neuropsychopharmacology*, *20*, S196.
- Correll, C.U. (2011). Individualizing treatment for patients with bipolar disorder: optimizing efficacy, safety, and tolerability. *Current Psychiatry*, *10*, S49-S81. Available form: http://www.currentpsychiatry.com/fileadmin/cp_archive/pdf/Supp/SupplCP_Compedium4.pdf.

- Correll, C.U., Sheridan, E.M., & DelBello, M.P. (2010). Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disorders*, *12*, 116-141.
- Cummings, C.M., & Fristad, M.A. (2007). Medications prescribed for children with mood disorders: Effects of a family-based psychoeducation program. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *15*, 555-562.
- De Hert, M., Dobbelaere, M., Sheridan, E.M., Cohen, D., & Correll, C.U. (2011). Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *European Psychiatry*, *26*, 144-158.
- Depue, R.A., Slater, J.F., Wolfstetterkausch, H., Klein, D., Goplerud, E., & Farr, D. (1981). A behavioral paradigm for identifying persons at risk for bipolar depressive disorder: a conceptual-framework and 5 validation studies. *Journal of Abnormal Psychology*, *90*, 381-437.
- Dubicka, B., Carlson, G.A., Vail, A., & Harrington R. (2008). Prepubertal mania: diagnostic differences between US and UK clinicians. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *17*, 153-161.
- Duffy, A., Alda, M., Crawford, L., Milin, R., & Grof, P. (2007). The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disorders*, *9*, 828-838.
- Duffy, A., Alda, M., Hajek, T., Sherry, S.B., & Grof, P. (2010). Early stages in the development of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *121*, 127-135.
- Findling, R.L., McNamara, N.K., Youngstrom, E.A., Stansbrey, R., Gracious, B.L., Reed, M.D., e.a. (2005). Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *44*, 409-417.
- Findling, R.L., Youngstrom, E.A., McNamara, N.K., Stansbrey, R.J., Wynbrandt, J.L., Adegbite, C., e.a. (2012). Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *73*, 57-63.
- Fristad, M.A., & MacPherson, H.A. (2014). Evidence-based psychosocial treatments for child and adolescent bipolar spectrum disorders. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, *43*, 339-355.
- Fristad, M.A., Verducci, J.S., Walters, K., & Young, M.E. (2009). Impact of multi-family psychoeducational psychotherapy in treating children aged 8 to 12 years with mood disorders. *Archives of General Psychiatry*, *66*, 1013-1021.
- Geller, B., Luby, J.L., Joshi, P., Wagner, K.D., Emslie, G., Walkup, J.T., e.a. (2012). A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Archives of General Psychiatry*, *69*, 515-528.

- Goldstein, B.I., Shamseddeen, W., Axelson, D.A., Kalas, C., Monk, K., Brent, D.A., e.a. (2010). Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 388-396.
- Goldstein, T.R., Ha, W., Axelson, D.A., Goldstein, B.I., Liao, F.Z., Gill, M.K., e.a. (2012). Predictors of prospectively examined suicide attempts among youth with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 69, 1113-1122.
- Goldstein, T.R., Fersch-Podrat, R., Axelson, D.A., Gilbert, A., Hlastala, S.A., Birmaher, B., e.a. (2014). Early intervention for adolescents at high risk for the development of bipolar disorder: pilot study of interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT). *Psychotherapy*, 51, 180-189.
- Hetrick, S., Simmons, M., & Merry, S. (2008). SSRIs and depression in children and adolescents: the imperative for shared decision-making. *Australasian Psychiatry*, 16, 354-358.
- 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 Disorders*, 7, 344-350.
- Hlastala, S.A., Kotler, J.S., McClellan, J.M., & McCauley, E.A. (2010). Interpersonal and social rhythm therapy for adolescents with bipolar disorder: treatment development and results from an open trial. *Depression and Anxiety*, 27, 457-464.
- Horn, K., Roessner, V., & Holtmann, M. (2011). Neurocognitive performance in children and adolescents with bipolar disorder: a review. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 20, 433-450.
- Huisman, M., Oldehinkel, A.J., Winter, A. de, Minderaa, R.B., Bildt, A. de, Huizink, A.C., (2008). Cohort Profile: The Dutch 'TRacking Adolescents' Individual Lives 'Survey', TRAILS. *International Journal of Epidemiology*, 37, 1227-1235.
- James, A., Hoang, U., Seagroatt, V., Clacey, J., Goldacre, M., & Leibenluft, E. (2014). A comparison of American and English hospital discharge rates for pediatric bipolar disorder, 2000 to 2010. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53, 614-624.
- Justo, L.P., Soares, B.G.O., & Calil, H.M. (2007a). Family interventions for bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007(4), Article CD005167. The Cochrane Library Database.
- Justo, L.P., Soares, B.G.O., & Calil, H.M. (2007b). Family interventions for bipolar disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disorders*, 9, 55.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., e.a. (1997). Schedule For Affective Disorders And Schizophrenia for school-age children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 980-988.

- Leibenluft, E. (2011). Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *American Journal of Psychiatry*, *168*, 129-142.
- Lewinsohn, P.M., Klein, D.N., & Seeley, J.R. (1995). Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *34*, 454-463.
- Lim, C.J., Leckman, J.F., Young, C., & Martin, A. (2005). Antidepressant-induced manic conversion: A developmentally informed synthesis of the literature. *International Review of Neurobiology*, *65*, 25-52.
- Lindgren, E., Soderberg, S., & Skar, L. (2014). Managing transition with support: experiences of transition from child and adolescent psychiatry to general adult psychiatry narrated by young adults and relatives. *Psychiatry Journal*, *2014*, 457160.
- Mesman, E., Nolen, W.A., Reichart, C.G., Wals, M., & Hillegers, M.N.J. (2013). The Dutch Bipolar Offspring Study: 12-Year Follow-Up. *American Journal of Psychiatry*, *170*, 542-549.
- Miklowitz, D.J., Axelson, D.A., Birmaher, B., George, E.L., Taylor, D.O., Schneck, C.D., e.a. (2008). Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder: Results of a 2-year randomized trial. *Archives of General Psychiatry*, *65*, 1053-1061.
- Moreno, C., Laje, G., Blanco, C., Jiang, H., Schmidt, A.B., & Olfson, M. (2007). National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Archives of General Psychiatry*, *64*, 1032-1039.
- NVN (2014). *Richtlijn epilepsie*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Raadpleegbaar via: <http://epilepsie.neurologie.nl/cms/site/index.php?pageid=108>.
- Østergaard, S.D., Straszek, S., Petrides, G., Skadhede, S., Jensen, S.O., Munk-Jørgensen, P., e.a. (2014). Risk factors for conversion from unipolar psychotic depression to bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *16*, 180-189.
- Pacchiarotti, I., Bond, D.J., Baldessarini, R.J., Nolen, W.A., Grunze, H., Licht, R.W., e.a. (2013). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *American Journal of Psychiatry*, *170*, 1249-1262.
- Papachristou, E., Ormel, J., Oldehinkel, A.J., Kyriakopoulos, M., Reinares, M., Reichenberg, A., e.a. (2013). Child Behavior Checklist-Mania Scale (CBCL-MS): development and evaluation of a population-based screening scale for bipolar disorder. *PLoS One*, *8*, e69459.
- Patel, N.C., DelBello, M.P., Cecil, K.M., Adler, C.M., Bryan, H.S., Stanford, K.E., e.a. (2006). Lithium treatment effects on myo-inositol in adolescents with bipolar depression. *Biological Psychiatry*, *60*, 998-1004.

- Pathak, S., Findling, R.L., Earley, W.R., Acevedo, L.D., Stankowski, J., & Delbello, M.P. (2013). Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74, e100-109.
- 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. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43, 528-537.
- Post, R.M., Leverich, G.S., Kupka, R.W., Keck, P.E., Jr., McElroy, S.L., Altshuler, L.L., e.a. (2010). Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 864-872.
- Stringaris, A., Baroni, A., Haimm, C., Brotman, M., Lowe, C.H., Myers, F., e.a. (2010). Pediatric bipolar disorder versus severe mood dysregulation: risk for manic episodes on follow-up. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 397-405.
- Suominen, K., Mantere, O., Valtonen, H., Arvilommi, P., Leppamaki, S., Paunio, T., e.a. (2007). Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disorders*, 9, 698-705.
- Tramontina, S., Zeni, C.P., Ketzer, C.R., Pheula, G.F., Narvaez, J., & Rohde, L.A. (2009). Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attentiondeficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 756-764.
- Trimbos-instituut (2009). *Multidisciplinaire richtlijn depressie bij jeugd, Addendum* [addendum bij de Multidisciplinaire richtlijn depressie bij volwassenen]. Utrecht: Trimbos-instituut.

Hoofdstuk 13 Diagnostiek en behandeling bij ouderen

- Abou-Saleh, M.T., & Coppen, A. (1983). Puerperal affective disorders and response to lithium. *British Journal of Psychiatry*, 142, 539.
- Adityanjee, A., Munshi, K.R., & Thampy, A. (2005). The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity (Review). *Clinical Neuropharmacology*, 28, 38-49.
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J.T.O., e.a. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128, 149-162.

- Chen, S.T., Altshuler, L.L., Melnyk, K.A., Erhart, S.M., Miller, E., & Mintz, J. (1999). Efficacy of lithium vs. valproate in the treatment of mania in the elderly: a retrospective study. *Journal of Clinical Psychiatry*, *60*, 181-186.
- Cullen, M., Mitchell, P., Brodaty, H., Boyce, P., Parker, G., Hickie, I., e.a. (1991). Carbamazepine for treatment-resistant melancholia. *Journal of Clinical Psychiatry*, *52*, 472-476.
- Da Silva, J., Goncalves-Pereira, M., Xavier, M., & Mukaetova-Ladinska, E.B. (2013). Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *British Journal of Psychiatry*, *202*, 177-186.
- Depp, C.A., & Jeste, D.V. (2004). Bipolar disorders in older adults: a critical review. *Bipolar Disorders*, *6*, 343-367.
- Dols, A., Rhebergen, D., Beekman, A., Kupka, R., Sajatovic, M., & Stek, M.L. (2014). Psychiatric and medical comorbidities: results from a bipolar elderly cohort study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*, 1066-1074.
- Forester, B.P., Streeter, C.C., Berlow, Y.A., Tian, H., Wardrop, M., Finn, C.T., e.a. (2009). Brain lithium levels and effects on cognition and mood in geriatric bipolar disorder: a lithium-7 magnetic resonance spectroscopy study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*, 13-23.
- Freeman, M.P., & Freeman, S.A. (2006). Lithium: clinical considerations in internal medicine [Review]. *American Journal of Medicine*, *19*, 478-481.
- Gareri, P., Segura-García, C., Manfredi, V.G., Bruni, A., Ciambrone, P., Cermignara, G., e.a. (2014). Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clinical Interventions in Aging*, *9*, 1363-1373.
- Geddes, J.R., Goodwin, G.M., Rendell, J., Azorin, J.M., Cipriani, A., Ostacher, M.J., e.a. (2010). Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*, *375*, 385-395.
- Gerhard, T., Huybrechts, K., Olfson, M., Schneeweiss, S., Bobo, W.V., Doraiswamy, P.M., e.a. (2014). Comparative mortality risks of antipsychotic medications in community-dwelling older adults. *British Journal of Psychiatry*, *205*, 44-51.
- Goldberg, J.F., Sacks, M.H., & Kocsis, J.H. (2000). Low-dose lithium augmentation of divalproex in geriatric mania. *Journal of Clinical Psychiatry*, *61*, 304.
- Goossens, P.J.J., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Kroon, H., & Achterberg, T. van (2007). Self-reported care needs of outpatients with a bipolar disorder in the Netherlands. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, *14*, 527-621.
- Gupta, S., Chohan, M., & Madhusoodanan, S. (2004). Treatment of acute mania with aripiprazole in an older adult with noted improvement in coexisting Parkinson's Disease. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, *6*, 50-51.

- Himmelhoch, J., Neil, J.R., May, S.J., Fuchs, C.Z., & Licata, S.M. (1980). Age, dementia, dyskinesias, and lithium response. *American Journal of Psychiatry*, *137*, 941-945.
- Hirschfeld, R.M., Calabrese, J.R., Weissman, M.M., Reed, M., Davies, M.A., Frye, M.A., e.a. (2003). Screening for bipolar disorder in the community. *Journal of Clinical Psychiatry*, *64*, 53-59.
- Jackson, J.W., Weele, T.J. van der, Viswanathan, A., Blacker, D., & Schneeweiss, S. (2014). The explanatory role of stroke as a mediator of the mortality risk difference between older adults who initiate first- versus second-generation antipsychotic drugs. *American Journal of epidemiology*, *180*, 847-852.
- Jansen, P.A., Bekker, F.M., Nieuwkerk, J.F. van, Nolen, W.A., & Schols, D. (1989). Blijvende neurologische schade bij therapeutische concentraties van lithium in het plasma. *Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde*, *133*, 181.
- Kando, J.C., Tohen, M., Castillo, J., & Zarate, C.A. Jr. (1996). The use of valproate in an elderly population with affective symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*, *57*, 238-240.
- Kessing, L.V. (2004). Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *6*, 421-425.
- Kessing, L.V., Sondergard, L., Forman, J.L., & Andersen, P.K. (2008). Lithium treatment and risk of dementia. *Archives of General Psychiatry*, *65*, 1331-1335.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., & Walters, E.E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 593-602.
- Konz, H.W., Meesters, P.D., Paans, N.P., Grootheest, D.S. van, Comijs, H.C., Stek, M.L., & Dols, A. (2014). Screening for metabolic syndrome in older patients with severe mental illness. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*, 1116-1120.
- Lala, S.V., & Sajatovic, M. (2012). Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *25*, 20-25.
- Lammeren, A. van, Dols, A., Gerven, H. van, Kupka, R.W., & Stek, M.L. (2011). Manie op latere leeftijd: bipolaire stoornis als diagnose per exclusionem. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, *53*, 813-823.
- Licht, R.W., Vestergaard, P., Kessing, L.V., Larsen, J.K., & Thomsen, P.H. (2003). Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 1-22.

- Madhusoodanan, S., Brenner, R., Araujo, L., & Abaza, A. (1995). Efficacy of risperidone treatment for psychoses associated with schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or senile dementia in 11 geriatric patients: a case series. *Journal of Clinical Psychiatry*, *6*, 514-518.
- Martino, D.J., Igoa, A., Marengo, E., Scapola, M., Ais, E.D., & Strejilevich, S.A. (2008). Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *105*, 291-295.
- McFarland, B.H., Miller, M.R., & Straumfjord, A.A. (1990). Valproate use in the older manic patient. *Journal of Clinical Psychiatry*, *51*, 479-481.
- Mordecai, D.J., Sheikh, J.I., & Glick, I.D. (1999). Divalproex for the treatment of geriatric bipolar disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *14*, 494-496.
- Murray, N., Hopwood, S., Balfour, D.J., Ogston, S., & Hewick, D.S. (1983). The influence of age on lithium efficacy and side-effects in out-patients. *Psychological Medicine*, *13*, 53-60.
- Nicolato, R., Romano-Silva, M.A., Correa, H., Dos Santos, R.R., & Teixeira, A.L. (2006). Stuporous catatonia in an elderly bipolar patient: response to olanzapine. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *40*, 498.
- Niedermier, J.A., & Nasrallah, H.A. (1998). Clinical correlates of response to valproate in geriatric inpatients. *Annals of Clinical Psychiatry*, *10*, 165-168.
- Noaghiul, S., Narayan, M., & Nelson, J.C. (1998). Divalproex treatment of mania in elderly patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *6*, 257-262.
- Perucca, E., Aldenkamp, A., Tallis, R., & Krämer, G. (2006). Role of valproate across the ages: Treatment of epilepsy in the elderly. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum*, *184*, 28-37.
- Puryear, L.J., Kunik, M.E., & Workman, R. Jr. (1995). Tolerability of divalproex sodium in elderly psychiatric patients with mixed diagnoses. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *8*, 234-237.
- Reynolds, T., Thornicroft, G., Abas, M., Woods, B., Hoe, J., Leese, M., e.a. (2000). Camberwell Assessment of Need for the Elderly (CANE): Development, validity and reliability. *British Journal of Psychiatry*, *176*, 444-452.
- Risinger, R.C., Risby, E.D., & Risch, S.C. (1994). Safety and efficacy of divalproex sodium in elderly bipolar patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, *55*, 215.
- Robillard, M., & Conn, D.K. (2002). Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. *Canadian Journal of Psychiatry*, *47*, 767-770.
- Sajatovic, M., Gyulai, L., Calabrese, J.R., Thompson, T.R., Wilson, B.G., White, R., e.a. (2005a). Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *13*, 305-311.
- Sajatovic, M., Madhusoodanan, S., & Coconcea, N. (2005b). Managing bipolar disorder in the elderly: defining the role of the newer agents [Review]. *Drugs and Aging*, *22*, 39-54.
- Sajatovic, M., Calabrese, J.R., & Mullen, J. (2008a). Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar Disorders*, *10*, 662-671.

- Sajatovic, M., Coconcea, N., Ignacio, R.V., Blow, F.C., Hays, R.W., Cassidy, K.A., e.a. (2008b). Aripiprazole therapy in 20 older adults with bipolar disorder: a 12-week, open-label trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 41-46.
- Sajatovic, M., Gildengers, A., Al Jurdi, R.K., Gyulai, L., Cassidy, K.A., Greenberg, R.L., e.a. (2011). Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report. *Bipolar Disorders*, 13, 294-302.
- Samamé, C., Martino, D.J., & Strejilevich, S.A. (2013). A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 15, 633-644.
- Sanderson, D.R. (1998). Use of mood stabilizers by hospitalized geriatric patients with bipolar disorder. *Psychiatric Services*, 49, 1145-1147.
- Schaffer, C.B., Batra, K., Garvey, M.J., Mungas, D.M., & Schaffer, L.C. (1984). The effect of haloperidol on serum levels of lithium in adult manic patients. *Biological Psychiatry*, 19, 1495-1499.
- Schneeweiss, S., Setoguchi, S., Brookhart, A., Dormuth, C., & Wang, P.S. (2007). Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *Canadian Medical Association Journal*, 176, 627-632.
- Schneider, A.L., & Wilcox, C.S. (1998). Divalproate augmentation in lithium-resistant rapid cycling mania in four geriatric patients. *Journal of Affective Disorders*, 47, 201-205.
- Schouws, S.N., Comijs, H.C., Stek, M.L., Dekker, J., Oostervink, F., Naarding, P., e.a. (2009). Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 508-515.
- Schouws, S.N., Stek, M.L., Comijs, H.C., & Beekman, A.T. (2010). Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 125, 330-335.
- Schouws, S.N., Comijs, H.C., Stek, M.L., & Beekman, A.T. (2012). Self-reported cognitive complaints in elderly bipolar patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 700-706.
- Setoguchi, S., Wang, P.S., Alan Brookhart, M., Canning, C.F., Kaci, L., & Schneeweiss, S. (2008). Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56, 1644-1650.
- Sharma, V., Persad, E., Mazmanian, D., & Karunaratne, K. (1993). Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Canadian Journal of Psychiatry*, 38, 137-139.
- Shulman, R.W., Singh, A., & Shulman, K.I. (1997). Treatment of elderly institutionalized bipolar patients with clozapine. *Psychopharmacology Bulletin*, 33, 113-118.
- Stone, K. (1989). Mania in the elderly. *British Journal of Psychiatry*, 155, 220-224.

- Tamashiro, J.H., Zung, S., Zanetti, M.V., De Castro, C.C., Vallada, H., Busatto, G.F., e.a. (2008). Increased rates of white matter hyperintensities in late-onset bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 10, 765-775.
- Unutzer, J., Simon, G., Pabiniak, C., Bond, K., & Katon, W. (1998). The treated prevalence of bipolar disorder in a large staff-model HMO. *Psychiatric Services*, 49, 1072-1078.
- Velde, C.D. van der (1970). Effectiveness of lithium carbonate in the treatment of manic-depressive illness. *American Journal of Psychiatry*, 123, 345-351.
- Wang, P.S., Schneeweiss, S., Avorn, J., Fischer, M.A., Mogun, H., Solomon, D.H., e.a. (2005). Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical anti-psychotic medications. *New England Journal of Medicine*, 353, 2335-2341.
- Wiersma, D. (2006). Needs of people with severe mental illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, S429, 115-119.
- Young, R.C. (2005). Evidence-based pharmacological treatment of geriatric bipolar disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 28, 837-869.

