

MEDICAMENTEUZE AANPAK VAN BIPOLAIRE STOORNIS

Bipolaire stoornis (vroeger manisch-depressieve stoornis genoemd) wordt gekenmerkt door recidiverende episoden van manie/hypomanie en depressie. Een globale psychosociale aanpak is essentieel. Daarnaast laat een medicamenteuze aanpak bij vele patiënten toe manische en depressieve episoden onder controle te brengen, en nieuwe episoden te voorkomen, maar de ziektelast blijft bij vele patiënten groot. Zowel bij acute manische episoden als in de preventie van nieuwe episoden is lithium voor vele patiënten een goede eerste keuze, ondanks de noodzaak voor regelmatige monitoring. Het therapeutische arsenaal omvat verder antipsychotica, antidepressiva, valproïnezuur, carbamazepine en lamotrigine. De plaats van deze geneesmiddelen in de aanpak van manische en depressieve episoden en in de onderhoudsbehandeling van bipolaire stoornis wordt in dit artikel besproken.

Symptomen, classificatie en diagnose

Bipolaire stoornis (vroeger manisch-depressieve stoornis genoemd) wordt gekenmerkt door recidiverende episoden van manie/hypomanie en depressie, afgewisseld met perioden met weinig of geen symptomen. Men spreekt van een *manische episode* als er gedurende minstens één week ontremming bestaat met onder andere opgewonden of prikkelbare stemming, logorroë (toegenomen spraak), verhoogde activiteit en verminderde slaapbehoefte, en in ernstige gevallen psychotische symptomen (bv. grootheidswanen), met vaak nood voor opname. Bij een *hypomane episode* zijn de symptomen milder en van kortere duur, is het contact met de realiteit niet verloren en zijn er geen psychotische symptomen. De *depressieve episoden* duren doorgaans langer dan de manische episoden. Hoewel (hypo)manie geassocieerd is met een toegenomen creativiteit, heeft bipolaire stoornis een negatieve impact op het leven van de patiënt, met ook een belangrijk risico van zelfdoding.

Bipolaire stoornis wordt onderverdeeld als volgt.

- Bipolaire stoornis type 1, wanneer er minstens één manische episode of één gemengde episode (d.w.z. tegelijkertijd aanwezigheid van zowel manische als depressieve symptomen) is opgetreden; de *lifetime* prevalentie, d.w.z. de kans dat een persoon de ziekte tijdens zijn of haar leven doormaakt, wordt geschat op 0,6%.
- Bipolaire stoornis type 2, wanneer er minstens één hypomane episode maar nog nooit een manie is opgetreden, naast een of meerdere depressieve episodes; de *lifetime* prevalentie wordt geschat op 0,4%.

De meeste patiënten herstellen van de eerste episode, maar 80% van de patiënten hervalt binnen de 5 à 7 jaar; de meeste patiënten hebben 3 of meer episoden over een periode van 20 jaar.

Men spreekt van *rapid cycling* wanneer er binnen één jaar ten minste 4 episoden van manie, hypomanie en/of depressie zijn opgetreden; dit komt voor bij ongeveer 15 à 20% van de patiënten met bipolaire stoornis.

De diagnose van bipolaire stoornis wordt vaak laattijdig gesteld, enerzijds omdat bij vele patiënten de stoornis aanvankelijk unipolair

verloopt, met alleen recidiverende depressies, anderzijds omdat (hypo)manische episoden aanvankelijk soms niet herkend worden.

Niet-medicamenteuze aanpak

Een psychosociale aanpak is uitermate belangrijk. Bepaalde vormen (cognitieve gedragstherapie, interpersoonlijke en sociaal-ritmetherapie, en gezinsgerichte therapie) hebben bewezen zinvol te kunnen zijn als aanvulling aan farmacotherapie, in de onderhoudsbehandeling en in de aanpak van depressieve episoden. Het doel van psychotherapie is onder andere het doen begrijpen en aanvaarden van de ziekte door de patiënt en zijn naasten, het verbeteren van de familiale relaties, het vroegtijdig herkennen van nieuwe episodes, het beter omgaan met stress, en het aanhouden van een regelmatige levensstijl (bv. regelmatig dag- en nachtritme). Een belangrijk effect van een goede psychotherapie is daarenboven dat het de therapietrouw gunstig kan beïnvloeden. Er moet ook aandacht gaan naar uitlokkende factoren (bv. stresserende levensgebeurtenissen) en comorbiditeit (bv. angst- of eetstoornissen, alcohol- en drugsmisbruik).

Medicamenteuze aanpak

Onderzoek naar de medicamenteuze aanpak van bipolaire stoornis is vooral uitgevoerd bij patiënten met bipolaire stoornis type 1 en is vooral gericht op de manische episoden. De meeste studies bij manie duren hooguit 3 tot 6 weken, terwijl bij vele patiënten een langdurigere behandeling nodig is. Extrapolatie vanuit de resultaten bij type 1 naar patiënten met alleen hypomanie of met milde stemmingswisselingen, en naar de werkzaamheid in de dagelijkse praktijk is niet eenvoudig.

Vele van de hier voorgestelde geneesmiddelen kunnen ernstige ongewenste effecten veroorzaken, en bij combinatietherapie neemt het risico daarop nog toe. Toch zal bij vele patiënten combinatietherapie noodzakelijk zijn. Lithium, valproïnezuur en carbamazepine hebben een nauwe therapeutisch-toxische marge en noodzaken een regelmatige monitoring van de plasmaconcentraties, van parameters zoals nier-, lever- en/of schildklierfunctie en van het bloedbeeld. Voor de ongewenste effecten, de interacties en de voorzorgen wordt verwezen naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertorium.

In de **Tabel** wordt een overzicht gegeven van de geneesmiddelen gebruikt bij acute manische of hypomane episode, bij bipolaire depressie en als onderhoudsbehandeling ter preventie van nieuwe episoden. In de tekst hieronder worden bijkomende commentaren gegeven.

Behandeling van een acute manische of hypomane episode

- Een eventueel reeds ingestelde onderhoudsbehandeling moet worden geoptimaliseerd, met aandacht voor de therapietrouw. Bij een milde episode is het niet steeds nodig een medicamenteuze behandeling te starten of bijkomende medicatie toe te voegen aan de onderhoudsbehandeling. Gemengde episoden worden behandeld als manische episoden.

- Antidepressiva moeten bij optreden van acute manie worden gestopt aangezien zij de situatie kunnen verslechteren. Of dit ook zo is bij hypomanie, is minder duidelijk.

- *Lithium*, *antipsychotica* en *valproïnezuur* zijn eerstekeuzemiddelen bij manische episodes; *carbamazepine* is geen eerste keuze omwille

Tabel: Overzicht van de geneesmiddelen gebruikt bij bipolaire stoornis

Acute manische of hypomane episode, en gemengde episode	<ul style="list-style-type: none"> - Eerste keuze: <ul style="list-style-type: none"> • Lithium, zeker in afwezigheid van psychotische symptomen en wanneer een onderhoudsbehandeling wordt voorzien • Antipsychotica, zeker bij ernstige manie met psychotische symptomen • Valproïnezuur, mogelijk vooral bij gemengde episoden - Tweede keuze: carbamazepine
Acute depressieve episode bij een bipolaire stoornis (bipolaire depressie)	<ul style="list-style-type: none"> - Lithium - Antipsychotica (vooral evidentie voor quetiapine) - Antidepressiva: hun plaats is controversieel. <ul style="list-style-type: none"> • bij bipolaire stoornis type 1: antidepressivum altijd in combinatie met een antimanisch middel; antidepressivum stoppen zodra de symptomen onder controle zijn • bij bipolaire stoornis type 2: antidepressivum eventueel in monotherapie mits monitoring i.v.m. optreden van manie - Valproïnezuur, lamotrigine: onduidelijke plaats
Preventie van nieuwe episoden	<ul style="list-style-type: none"> - Eerste keuze: lithium: preventie van manische en depressieve episoden - Mogelijke alternatieven: <ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotica (vooral gegevens voor quetiapine en olanzapine): preventie van nieuwe episodes bij patiënten die goed reageerden op het geneesmiddel bij een acute episode (quetiapine: preventie van manische en depressieve episoden; olanzapine: preventie van manische episoden) • Valproïnezuur (vooral in combinatie met lithium): preventie van manische episoden • Carbamazepine: preventie van manische episoden • Lamotrigine: preventie van depressieve episoden • Antidepressiva: enkel bij bipolaire stoornis type 2 als mogelijke onderhoudsbehandeling, mits monitoring i.v.m. optreden van manie

van de beperkte evidentie van doeltreffendheid en het risico van interacties (enzym-inducerende eigenschappen): zie tabel.

- Lithium blijft voor vele patiënten met manische episodes de eerste keuze, onder andere omwille van de goede evidentie dat het bij voortgezette behandeling het risico van nieuwe episodes vermindert

(zie verder). Met lithium kan pas een effect worden gezien vanaf 6 à 10 dagen na starten van de behandeling. In de manische fase wordt lithium getitreerd tot een concentratie van 0,8 tot 1,0 mmol/l (volgens sommige bronnen tot 1,2 mmol/l, maar de ongewenste effecten nemen dan sterk toe).

- Antipsychotica werken sneller dan lithium, en kunnen daarom ook kortdurend aan lithium worden toegevoegd om de acute fase te overbruggen. Associëren van antipsychotica aan lithium verhoogt de kans op maligne antipsychoticasyndroom.
- In de eerste dagen kan bij agitatie en slapeloosheid kortdurend een *benzodiazepine* worden geassocieerd, maar benzodiazepines hebben geen effect op de kernsymptomen van manie.

Behandeling van een acute depressieve episode

- Ook bij een acute depressieve episode bij een bipolaire stoornis (bipolaire depressie) moet een eventueel reeds ingestelde onderhoudsbehandeling worden geoptimaliseerd.
- De behandeling van bipolaire depressie is een uitdaging, gezien de weinige behandelingen met bewezen effect en het belangrijke percentage therapieresistente patiënten. *Lithium*, *antipsychotica* en *antidepressiva* worden voorgesteld; de plaats van *valproïnezuur* en *lamotrigine* is onduidelijk: zie tabel.
- Het effect van lithium bij een acute depressieve episode is minder groot dan bij acute manie. Toch heeft lithium ook hier een plaats, gezien de bewezen gunstige effecten op lange termijn (zie verder). Het duurt 6 à 8 weken vooraleer een effect wordt gezien. Er is minder informatie over de therapeutische plasmaconcentraties bij acute depressie, maar waarschijnlijk gelden dezelfde adviezen als bij acute manie.
- Verschillende antipsychotica zijn onderzocht bij bipolaire depressie, maar met variabele resultaten. Vooral met quetiapine zijn er aanwijzingen van een gunstig symptomatisch effect. Het snel intredend effect kan een voordeel zijn.
- Het gebruik van antidepressiva bij bipolaire depressie is controversieel. Er is geen

overtuigend bewijs dat ze bij bipolaire depressie werkzaam zijn (voor paroxetine zijn er aanwijzingen dat het in dat kader niet doeltreffend is). Daarenboven zijn er aanwijzingen dat antidepressiva (waarschijnlijk vooral de tricyclische antidepressiva en venlafaxine) een manische episode of *rapid cycling* kunnen uitlokken; antidepressiva moeten daarom, zeker bij patiënten met bipolaire stoornis type 1, steeds gecombineerd worden met een antimanisch middel (lithium, valproïnezuur of een antipsychoticum).

Onderhoudsbehandeling ter preventie van een nieuwe episode

- De beslissing een onderhoudsbehandeling te starten hangt onder andere af van het aantal en de ernst van de reeds opgetreden manische of depressieve episoden.
- *Lithium* blijft de hoeksteen van de preventieve behandeling van bipolaire stoornis op lange termijn gezien zowel op de manische episoden als op de depressieve episoden een preventief effect is aangetoond; andere geneesmiddelen die in aanmerking komen zijn: *antipsychotica*, *carbamazepine*, *lamotrigine*, *valproïnezuur* en *antidepressiva* (deze laatste enkel bij bipolaire stoornis type 2): zie tabel.
- Lithium is het enige geneesmiddel waarvoor aanwijzingen bestaan voor een vermindering van het risico van zelfdoding, en de evidentie voor dit gunstige effect werd recent nog versterkt in een meta-analyse. De nood voor regelmatige monitoring en het risico van soms ernstige ongewenste effecten en interacties kunnen de langetermijnbehandeling bemoeilijken. Er wordt gestreefd naar plasmaconcentraties tussen 0,4 à 1,0 mmol/l (minstens 0,6 mmol/l wanneer manische episoden overheersen of wanneer bij een

patiënt een eerste maal gestart wordt met lithium als onderhoudsbehandeling).

- De plaats van antipsychotica in de lange-termijnbehandeling is onduidelijk. Er zijn een aantal studies (vooral met quetiapine en olanzapine) waarin bij patiënten die gunstig reageerden op het ogenblik van een acute episode, een preventief effect op nieuwe episoden werd gezien wanneer de behandeling werd voortgezet. Deze studies hadden een zogenaamde *enrichment design* wat kritisch moet worden bekeken: in dergelijke studies wordt enkel bij de patiënten die in de acute fase goed reageren op het geneesmiddel, het langetermijneffect onderzocht; door deze selectie kan de grootte van het effect en de extrapoleerbaarheid van de resultaten worden overschat. Er is met de antipsychotica op lange termijn een risico van tardieve dyskinesie en van metabole ongewenste effecten (gewichtstoename, bloeddrukstijging, hyperlipidemie en hyperglykemie); regelmatige monitoring van de metabole parameters is aanbevolen [zie Folia maart 2013]. Depotpreparaten van antipsychotica worden niet routinematig aanbevolen maar kunnen gebruikt worden bij patiënten die gunstig reageerden op orale behandeling, maar recidiveerden omwille van slechte therapietrouw.

Het is niet duidelijk hoelang de behandeling moet worden voortgezet. Bij vele patiënten wordt deze levenslang voortgezet. Indien beslist wordt om de behandeling te stoppen, dient dit geleidelijk te gebeuren. Dit is zeker belangrijk voor lithium dat bij plots stoppen een hoog risico van recidieven geeft.

Zwangerschap en bipolaire stoornis

Zwangerschap en de postpartumperiode gaan gepaard met een verhoogd risico van

herval. Episoden van manie en depressie geven op zichzelf grote risico's voor de foetus, maar ook de geneesmiddelen die gebruikt worden ter controle of preventie van nieuwe episoden, geven mogelijke risico's (teratogeniteit, complicaties bij de pasgeborene, nadelige gevolgen voor het kind op lange termijn). Dit maakt dat, samen met de vrouw en in overleg met een gespecialiseerd team, tijdig, best reeds vóór de conceptie, moet nagekeken worden hoe optimaal kan behandeld worden.

Vooral voor valproïnezuur, maar ook voor carbamazepine, lamotrigine, lithium en paroxetine is er in meer of mindere mate evidentie van teratogeniteit; met valproïnezuur zijn er ook aanwijzingen van negatieve gevolgen op de neurologische ontwikkeling van het kind op lange termijn. Voor de andere antidepressiva en voor de antipsychotica zijn de gegevens te schaars om uitspraken te doen over het risico van majeure congenitale afwijkingen maar een risico is niet uit te sluiten; met alle antipsychotica en antidepressiva kunnen neonatale complicaties optreden. In alle geconsulteerde bronnen wordt aanbevolen om valproïnezuur in de mate van het mogelijke te vermijden gedurende de ganse duur van de zwangerschap, en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt tijdens behandeling met valproïnezuur anticonceptie aanbevolen. Behandeling met eender welk geneesmiddel noodzaakt een nog regelmatigere opvolging bij zwangere vrouwen dan buiten de zwangerschap.

Nota

De referenties kunnen geraadpleegd worden via www.bcfi.be