

## RICHTLIJN

### AMSTERDAMSE GENEESMIDDELEN COMMISSIE KINDER- EN JEUGDPSYCHIATRIE

# DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN DE BIPOLAIRE STOORNIS BIJ JEUGDIGEN

**Auteurs:**

Britt Hoogenboom, kinder- en jeugdpsychiater, de Bascule  
Nick Goddard, kinder- en jeugdpsychiater, de Bascule

**Datum:**

18-03-2010

---

Versiedatum 18-09-2010

Auteur: B. Hoogenboom, N. Goddard

*Disclaimer: Geprinte versies van documenten kunnen verouderd zijn! Voor de actuele versie ga naar BIM!*

*Pagina 1*

<b>Inhoudsopgave:</b>	<b>blz.</b>
Inleiding	3
Algemeen	4-5
Behandeling van de acute manie en de gemengde episode	6-7
Behandeling van de acute bipolaire depressie	8-9
Voortgezette behandeling	10
(Indicatie voor) onderhoudsbehandeling	11
Farmacotherapie bij jeugdigen met co-morbide ADHD	12
Medicatie	13-15
Literatuuroverzicht	16-17
Beslisboom behandeling van de acute manie en de gemengde episode (richtlijn NVvP)	18
Beslisboom behandeling van de acute bipolaire depressie (richtlijn NVvP)	19
Beslisboom indicatie voor onderhoudsbehandeling (richtlijn NVvP)	20
Beslisboom onderhoudsbehandeling (richtlijn NVvP)	21

:

**Inleiding:**

Deze richtlijn is gericht op de medicamenteuze behandeling van de bipolaire I of de bipolaire II stoornis volgens de criteria van de DSM-IV TR, bij jeugdigen van 12-18 jaar. De medicamenteuze behandeling van kinderen onder de 12 jaar wordt buiten beschouwing gelaten aangezien bij deze leeftijdsgroep de validiteit van de diagnose bipolaire stoornis ter discussie staat; deze diagnose wordt de laatste jaren met name in de Verenigde Staten vaak gesteld. Een bipolaire I of II stoornis volgens de criteria van de DSM-IV TR is bij kinderen onder de 12 jaar zeer zeldzaam.

Een beperking van de richtlijn is dat er relatief weinig placebogecontroleerd onderzoek is gedaan naar de behandeling van de bipolaire stoornis bij jeugdigen. Daarbij is het onderzoek veelal gedaan bij een groep van zowel kinderen als jeugdigen. Aangezien er onduidelijkheid is ten aanzien van de diagnostiek van de bipolaire stoornis op de kinderleeftijd is er bij deze onderzoeken sprake van heterogene groep, waardoor het moeilijk is om de resultaten te extrapoleren naar de behandeling van jeugdigen met een bipolaire I of II stoornis volgens de criteria van de DSM-IV TR.

Deze richtlijn is met name gebaseerd op de herziene richtlijn Bipolaire stoornissen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (2008) en op het Handboek Bipolaire stoornissen (2008). De richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie is gericht op volwassenen, maar zeker bij adolescenten valt te overwegen hier gebruik van te maken. In de herziene richtlijn staan ook enige specifieke adviezen voor adolescenten. Een PDF-bestand van die richtlijn is te vinden op [www.nvvp.net](http://www.nvvp.net); producten; richtlijnen; bipolaire stoornissen, versie 2008. Aan het eind van deze richtlijn zijn 4 beslisbomen opgenomen uit de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie.

## **Algemeen:**

### Prevalentie:

De bipolaire stoornis begint in bijna de helft van de gevallen vóór het 21<sup>e</sup> jaar, met een duidelijke piek vlak na de puberteit. De life-time prevalentie van de bipolaire stoornis bij jeugdigen is ongeveer 1% en de life-time prevalentie bij volwassenen is 1-2 %. Er bestaat een vroege vorm en een late vorm van de bipolaire stoornis. De vroege vorm begint gemiddeld rond het 18<sup>e</sup> jaar en heeft vaak een erfelijke component. De late vorm begint gemiddeld rond 40-jarige leeftijd.

### Erfelijkheid:

Uit onderzoek bij volwassenen is naar voren gekomen dat de concordantie voor monozygote tweelingen 60-70 % is en voor dizygoten 20-25 %. Uit high-risk onderzoek bij kinderen van ouders met een bipolaire stoornis kwam naar voren dat 40% van hen een life time diagnose van een stemmingsstoornis heeft (algemene bevolking 19 %) en dat 10-14 % van hen een bipolaire stoornis heeft. Ook angststoornissen 21 %, en middelenmisbruik (16 %) komen vaker voor.

### Klinisch beeld:

De diagnose wordt in eerste instantie in ongeveer 50 % van de gevallen gemist en wordt pas na de tweede of derde episode gesteld, ongeveer 5 tot 10 jaar nadat de diagnose is begonnen. De bipolaire stoornis begint in 75 % van de gevallen met 1 of meer depressieve episoden. Uit één onderzoek kwam naar voren dat een depressie bij een adolescent bij 28 % de eerste episode bleek te zijn van een uiteindelijke bipolaire stoornis. Als de bipolaire stoornis op jeugdige leeftijd begint dan is dit vaak een ernstige vorm. Ongeveer 50 % van de adolescenten met een bipolaire stoornis vertoont tijdens het beloop een gemengde episode en eveneens 50 % van hen is een keer psychotisch tijdens het beloop.

### Voorspellende factoren voor een bipolaire stoornis:

- Depressies die plotseling beginnen met psychomotorische retardatie en stemmingsincongruente wanen
- Een positieve familie-anamnese voor bipolaire stoornis
- Een farmacologisch geïnduceerde hypomanie.

### Differentiaal diagnose:

Psychose of gedragsstoornis.

### Co-morbiditeit:

- ADHD: circa 60 %
- ODD: circa 40 %
- alcohol- en drugsmisbruik: circa 22 %
- ernstige angststoornissen: circa 40 %

### Beloop van de bipolaire stoornis:

- Vaak delay in diagnose van 5-10 jaar.
- De eerste episode is vaak een depressie.
- Bij spontaan beloop duren episodes maanden (depressieve episodes duren langer).
- Na een manie heeft meer dan 80 % van de patiënten minimaal 1 recidief (manie/depressie).
- Met onderhoudsmedicatie ook kans op recidieven.

- Verandering dag/nachtritme (weinig slaap: manie) en seizoensritme (depressies in voorjaar en najaar of depressies in najaar/winter en manie in de zomer) zijn van invloed.
- De eerste episode wordt vaak vooraf gegaan door veel stress, terwijl dit bij latere episodes veel minder het geval is; 'kindling-hypothese': de oorspronkelijk erfelijk bepaalde kwetsbaarheid neemt toe onder invloed van stress en doorgemaakte episodes met veranderingen op neuronaal celniveau, de 'trait' verandert met als gevolg een verdere gevoeligheid voor stress en episodes (elke episode laat een litteken na).
- Kans op overlijden a.g.v. suïcide: 10-15 %

Meetinstrumenten (zie ook: [www.kennscentrumbipolairestoornissen.nl](http://www.kennscentrumbipolairestoornissen.nl)):

- Diagnostiek: MDQ
- Effect behandeling op manie: YMRS (Young Mania Rating Scale) en CGI-BP
- Effect behandeling op depressie: CDI (8 tm 17 jaar) en BDI-II (vanaf 18 jaar) en CGI-BP
- Beloop: life chart

Behandeling:

Naast medicatie nemen bij de behandeling van de bipolaire stoornis psychoeducatie, het geven van leefregels, psychotherapie en eventueel gezinsbehandeling een belangrijke plaats in. Een onderdeel van psychoeducatie is het maken van een noodplan. Het doel van een noodplan is om vroege symptomen te herkennen en daarnaar te handelen. Het wordt samen met de jongere, de ouders en andere betrokkenen opgesteld. Voor een format zie: [www.kennscentrumbipolairestoornissen.nl](http://www.kennscentrumbipolairestoornissen.nl) (kopje: meetinstrumenten). Indien er geen opnamecriteria zijn kan de medicamenteuze behandeling van een jeugdige met een bipolaire stoornis ambulante plaatsvinden. Indien de behandelend psychiater weinig ervaring heeft op het gebied van de medicamenteuze behandeling van de bipolaire stoornis bij jongeren is het raadzaam om, naast het raadplegen van onderstaande richtlijn, een collega met meer ervaring op dit gebied te consulteren. Binnen de Bascule kan, wat betreft de behandeling van een (hypo)manie, bijvoorbeeld worden overlegd met een kinder- en jeugdpsychiater van de zorglijn Psychotische Stoornissen, vervonden aan het JoPP (Jongeren Psychose Punt; ambulante en outreachende hulpverlening).

### **Behandeling van de acute manie en de gemengde episode:**

Zie beslisboom A uit de richtlijn bipolaire stoornis van de NVvP (tevens opgenomen in deze richtlijn). Zie die richtlijn voor specifieke aanvullingen. Onderstaand enkele belangrijke algemene overwegingen en overwegingen ten aanzien van de farmacotherapie bij jeugdigen.

#### Algemene overwegingen t.a.v. volwassenen:

- De eventuele respons van eerste- of tweedegraads familieleden op een bepaalde behandeling kan worden meegenomen in het maken van een keuze.
- Van de antipsychotica is haloperidol mogelijk iets effectiever bij de behandeling van een ernstige manie dan olanzapine, quetiapine en aripiprazol.
- Bij een gemengde of dysfore manie is valproïnezuur mogelijk iets effectiever dan lithium. Van de atypische antipsychotica zijn over olanzapine en aripiprazol gunstige resultaten gepubliceerd bij de behandeling van de gemengde episode.

#### Overwegingen t.a.v. jeugdigen:

- Wat betreft de stemmingsstabilisatoren is er enige voorkeur voor valproïnezuur. In een open onderzoek bij 42 kinderen en jeugdigen van 8-18 jaar waarbij lithium werd vergeleken met carbamazepine en valproïnezuur verbeterde namelijk 53 % op valproïnezuur en 38 % op lithium of carbamazepine (het ging om verbetering en niet om remissie). Ook uit andere open onderzoeken (wel ook bij heterogene groepen van kinderen en jeugdigen) en case reports kwam een positief effect van valproïnezuur naar voren. Daarbij komt dat er bij jongeren veel ervaring is met valproïnezuur bij de behandeling van epilepsie. Er is bij de behandeling van meisjes met valproïnezuur mogelijk wel een verhoogd risico op de ontwikkeling van het polycysteus ovarium syndroom (met risico op onvruchtbaarheid). Bij een open onderzoek naar het effect van lithium onder 100 jongeren tussen de 12-18 jaar verbeterde 63 % van de jongeren en trad 26 % in remissie. Carbamazepine gaf bij open onderzoek een matig effect op de behandeling van de bipolaire I en II stoornis.
- Wat betreft de antipsychotica is er een lichte voorkeur voor olanzapine. Placebo gecontroleerd multicenter onderzoek naar het effect van olanzapine op de acute manie bij 107 jongeren tussen de 13 en 17 jaar liet namelijk een verbetering zien van 45 % versus 18 % en een remissie van 35 % versus 11 % op placebo. Twee open onderzoeken bij groepen van kinderen en jeugdigen geven aanwijzingen voor effect van monotherapie van risperidon. Een open onderzoek en 5 case reports lieten duidelijk effect zien van clozapine monotherapie en additie bij therapieresistentie.  
*Ontwikkelingen sinds richtlijn NVvP 2008: 1) dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek naar aripiprazole 10 en 30 mg., n = 296, 10-17 jr., significant hogere respons dan met placebo, 2) dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek naar risperidon 0,5-2 mg. en 3-6 mg., n = 169, 10-17 jr., met risperidon een significant grotere afname van YMRS score en met 0,5-2 mg. beste profiel wat betreft effect/bijwerkingen.*
- Combinatiebehandelingen: Uit open onderzoek kwam effectiviteit naar voren van de combinatie van valproïnezuur en quetiapine, lithium en risperidon en valproïnezuur en risperidon. Casereports laten aanwijzingen zien voor het effect van additie van carbamazepine aan lithium indien dat onvoldoende effectief is.

Carbamazepine wordt in het algemeen echter als tweede keus beschouwd gezien de grote kans op bijwerkingen en farmacokinetische interacties. Uit een open onderzoek bij 90 kinderen en jeugdigen van 5-17 jaar naar de combinatie van lithium en valproïnezuur was er na 8 weken een remissie bij 47 %. De verbetering hield stand na 20 weken.

Adviezen voor jeugdigen (vanuit de richtlijn voor bipolaire stoornis van de Bascule):

*Matig ernstige manie:*

Bij jongens starten met valproïnezuur en bij meisjes lijkt een antipsychoticum de voorkeur te hebben (voorkeur voor antipsychoticum gezien de teratogene effecten van valproïnezuur en de verhoogde kans op polycysteus ovarium syndroom en de wellicht kleine, maar wel aanwezige kans op het ontstaan van een ebsteinanomalie bij gebruik van lithium tijdens de zwangerschap). Aripiprazole, olanzapine en risperidone zijn in placebo gecontroleerd onderzoek effectief gebleken bij jeugdigen. Quetiapine geeft een kleinere kans op hyperprolactinemie dan olanzapine en risperidon.

*Matige ernstige manie en geen respons na 2 weken adequate dosering en/of adequate bloedspiegel:*

Bij jongens toevoegen van een antipsychoticum of quetiapine of wisselen naar een antipsychoticum. Bij meisjes wisselen naar ander antipsychoticum of toevoegen van lithium dan wel wisselen naar lithium. Bij een gemengde episode of dysfore manie bij meisjes: overwegen om valproïnezuur toe te voegen of te wisselen naar valproïnezuur i.p.v. lithium.

*Indien wederom geen respons na 2 weken:*

Bij jongens wisselen van valproïnezuur naar lithium, combinatie van lithium en valproïnezuur of toevoegen van lithium aan antipsychoticum. Bij meisjes lithium wisselen naar valproïnezuur of combinatie van lithium en valproïnezuur.

*Ernstige manie:*

Starten met een antipsychoticum. Bij jongens eventueel in combinatie met valproïnezuur en bij meisjes eventueel in combinatie met lithium.

*Ernstige manie en geen respons na 2 weken adequate dosering en/of adequate bloedspiegel:*

Indien nog geen stemmingsstabilisator: toevoegen.

*Indien wederom geen respons na 2 weken:*

Wisselen van stemmingsstabilisator of combinatie van lithium en valproïnezuur. Indien al 2 stemmingsstabilisatoren gehad of indien wederom geen effect: atypisch antipsychoticum wisselen naar haloperidol (is bij volwassenen effectiever gebleken). Een andere mogelijkheid is om het antipsychoticum te wisselen naar clozapine of om clozapine toe te voegen aan een stemmingsstabilisator.

In geval van een ernstige slaapstoornis of ernstige onrust kan tijdelijk een benzodiazepine worden voorgeschreven.

### **Behandeling van de acute bipolaire depressie:**

Zie beslisboom B uit de richtlijn bipolaire stoornis van de NVvP (tevens opgenomen in deze richtlijn). Zie die richtlijn voor specifieke aanvullingen. Onderstaand enkele belangrijke algemene overwegingen en overwegingen ten aanzien van de farmacotherapie bij jeugdigen.

#### Algemene overwegingen t.a.v. volwassenen:

- Er is geen overtuigend bewijs van de werkzaamheid van antidepressiva bij de bipolaire stoornis, noch als monotherapie, noch in combinatie met andere middelen.
- Bij een bipolaire I stoornis wordt een antidepressivum als monotherapie afgeraden i.v.m. de mogelijk verhoogde kans op het induceren van een (hypo)manie of een rapid cycling beloop. Deze kans lijkt vooral verhoogd bij tricyclische antidepressiva en gemengde heropnameremmers zoals venlafaxine.
- Bij een bipolaire II stoornis kan een antidepressivum als monotherapie worden overwogen. Er dient dan wel op te worden gelet of er geen manische episode of rapid cycling patroon ontstaat. Een bipolaire II depressie kan ook als een bipolaire I depressie worden behandeld.
- Behandeling van een matig ernstige bipolaire I depressie: monotherapie met een stemmingsstabilisator. Indien geen effect na 4-6 weken: behandelen als ernstige depressie.
- Behandeling van een ernstige bipolaire I depressie: combinatie van een antidepressivum met een stemmingstabilisator. Quetiapine als monotherapie is tevens een optie aangezien 2 placebogecontroleerde onderzoeken effect hebben aangetoond van quetiapine bij de behandeling van de acute bipolaire depressie. Van olanzapine als monotherapie is ook effect aangetoond maar dit was niet zo effectief als de combinatie van olanzapine en fluoxetine.
- In de richtlijn van de NVvP voor bipolaire stoornis wordt de behandeling van de psychotische depressie niet specifiek besproken. In de multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met een depressie (2005, te vinden op nvvp.net) wordt genoemd dat onderzoek beter effect suggereert van de combinatie van een antidepressivum en een antipsychoticum dan van monotherapie met een antidepressivum of een antipsychoticum.

#### Overwegingen t.a.v. jeugdigen:

- Er worden in de richtlijn van de NVvP geen specifieke opmerkingen gemaakt over de farmacotherapie van de acute bipolaire depressie bij jeugdigen.
- Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van stemmingsstabilisatoren of SSRI's op de bipolaire depressie bij jeugdigen. Advies NICE-guidelines (UK): profylaxe (antipsychoticum of stemmingstabilisator) continueren en combineren met psychotherapie. Indien geen effect na 4 weken: toevoegen fluoxetine 10-20 mg.
- *Ontwikkelingen sinds de richtlijn van de NVvP 2008: Een dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek naar quetiapine 300-600 mg. bij de behandeling van een bipolaire depressie, n = 32, leeftijd 12-18 jr.; geen significant verschil in effect.*

#### Adviezen voor jeugdigen (vanuit de richtlijn voor bipolaire stoornis van de Bascule):

---

Versiedatum 18-09-2010

Auteur: B. Hoogenboom, N. Goddard

Disclaimer: Geprinte versies van documenten kunnen verouderd zijn! Voor de actuele versie ga naar BIM!

Pagina 8



- Behandeling van een mogelijke bipolaire depressie (nooit eerder hypomaan of manisch maar wel met voorspellende factoren voor een bipolaire stoornis): behandeling conform het protocol behandeling van een depressieve stoornis bij jongeren van de Bascule. Dus: indien een psychologische behandeling na 4-6 weken niet effectief blijkt te zijn dan kan bij jongeren vanaf 12 jaar medicatie worden overwogen. Starten met fluoxetine en bij onvoldoende effect na 6-8 weken wisselen naar sertraline of citalopram. Aangezien fluoxetine een langere halfwaardetijd heeft dan sertraline en citalopram kan, bij een hoog risico op het bestaan van een bipolaire depressie, worden overwogen om met 1 van de laatstgenoemde middelen te starten in plaats van met fluoxetine (met het oog op het risico van het induceren en voortduren van een manische episode). Indien er hypomane of manische symptomen ontstaan: stoppen van het antidepressivum en starten met een stemmingsstabilisator of een atypisch antipsychoticum.
- Behandeling van een bipolaire II depressie: behandel met alleen een SSRI (cave manie of rapid cycling, voorkeur voor sertraline of citalopram gezien de lange halfwaardetijd van fluoxetine) of behandel als een bipolaire I depressie.
- Behandeling van een bipolaire I depressie: combinatie van een SSRI met een stemmingsstabilisator of met een atypisch antipsychoticum (voorkeur olanzapine of quetiapine).
- Lamotrigine wordt in de volwassen richtlijn genoemd als mogelijke stemmingsstabilisator bij de bipolaire depressie (zie beslisboom B). Er is echter geen onderzoek gedaan naar het effect van lamotrigine bij jeugdigen met een bipolaire depressie.

## **Voortgezette behandeling:**

### Algemene overwegingen t.a.v. volwassenen:

- De geïndiceerde duur van een voortgezette behandeling van een acute episode wordt in de richtlijn bipolaire stoornis van de NVvP niet genoemd.
- In het handboek Bipolaire stoornissen (2008) wordt een voortzetting van de acute behandeling van een aantal maanden geadviseerd.
- In de multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met een depressie (2005) wordt genoemd dat bij een eenmalige depressieve episode voortzetting van de behandeling de kans op terugval halveert vergeleken met placebo. Er wordt verder beschreven dat bij patiënten met een recidiverende depressieve stoornis voortgezette behandeling gedurende 1 tot enkele jaren effectief is.
- Met het oog op het voorkomen van onthoudingsverschijnselen maar vooral om terugval te voorkomen is het van belang om een stemmingsstabilisator geleidelijk, in een periode van maanden, uit te sluiten.

### Overwegingen t.a.v. jeugdigen:

- In de richtlijn 'diagnostiek en behandeling van een depressieve stoornis bij jongeren' van de Bascule wordt na een eerste depressieve episode een voortgezette behandeling tot 1 jaar geadviseerd en na 2 of meer episodes tot 2 jaar.

### Adviezen voor jeugdigen (vanuit de richtlijn voor bipolaire stoornis van de Bascule):

- Na herstel van een eerste manische episode (en geen indicatie voor onderhoudsbehandeling, zie beslisboom C): na 2-3 maanden de medicatie geleidelijk afbouwen en stoppen in een periode van ongeveer 3 maanden. De totale duur van de behandeling na herstel is dus ongeveer 5-6 maanden.
- Na herstel van een eerste depressieve episode: na 6 maanden de medicatie geleidelijk afbouwen en stoppen in een periode van ongeveer 3 maanden. De totale duur van de behandeling na herstel is dus ongeveer 9 maanden.

**Indicatie voor onderhoudsbehandeling:**

Zie beslisboom C uit de richtlijn bipolaire stoornis van de NVvP (tevens opgenomen in deze richtlijn).

**Onderhoudsbehandeling:**

Zie beslisboom D uit de richtlijn bipolaire stoornis van de NVvP (tevens opgenomen in deze richtlijn).

Algemene overwegingen t.a.v. volwassenen:

- Een onderhoudsbehandeling is in principe voor onbepaalde tijd.
- Lithium is bij volwassenen het middel van eerste keus bij de onderhoudsbehandeling.
- De werkzaamheid van olanzapine als monotherapie is alleen bewezen bij patiënten die eerder in een manische episode goed op olanzapine hebben gereageerd. Gezien het risico van het metabole syndroom en tardieve dyskinesie wordt olanzapine in de richtlijn van de NVvP echter niet als middel van eerste keus genoemd.

Overwegingen t.a.v. jeugdigen:

Er is geen voorkeur voor lithium of valproïnezuur op grond van effectiviteit. In een dubbelblind onderzoek gedurende 18 maanden naar de effectiviteit van valproïnezuur versus lithium werd geen verschil gevonden in terugval. Bij een vervolgonderzoek van 18 maanden naar de onderhoudsbehandeling met dan wel lithium monotherapie of valproïnezuur monotherapie was er gemiddeld na 14 weken in beide groepen extra medicatie nodig.

**Farmacotherapie bij jeugdigen met co-morbide ADHD:**

Gerandomiseerd, placebo gecontroleerd onderzoek bij 40 kinderen en adolescenten met ADHD liet zien dat behandeling met een lage dosis van een stimulant (methylfenidaat, dexamfetamine) effectief en veilig was zodra de stemmingssymptomen onder controle waren met valproïnezuur. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling met atomoxetine, SSRI's en tricyclische antidepressiva (kunnen een manie luxeren).

## **Medicatie:**

Voor uitgebreidere informatie wordt verwezen naar de richtlijn bipolaire stoornis van de NVVP (hoofdstuk 8). Onderstaand de meest relevante informatie en enige specifieke aspecten met betrekking tot jeugdigen.

Algemene controles voorafgaand of kort na het starten van psychofarmaca bij de bipolaire stoornis:

Lengte, gewicht, bloeddruk, pols

Bij cardiale anamnese: ECG

Bloedonderzoek: HB, Ht, leucocyten/differentiatie, trombocyten, Na, K, Ca, creatinine, ureum, GFR (glomerulaire filtratie snelheid; voor formule zie richtlijn NVvP, hoofdstuk 8), AF, ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT, TSH/FT4, glucose, lipidspectrum.

## Lithium:

### *Bijwerkingen:*

Lithium lijkt door adolescenten redelijk goed te worden getolereerd. Bepaalde bijwerkingen zoals toename van acné, gewichtstoename en tremoren zouden voor adolescenten echter aanleiding kunnen zijn om de behandeling voortijdig te staken.

Nierfunctie: Eventuele afname in glomerulaire filtratiesnelheid of ontstaan van nefrogene diabetes insipidus zijn reversibel bij volwassenen. Jonge kinderen: meer bijwerkingen.

Bij adolescenten lijkt het mee te vallen. Schildklier: Een aantal case reports van hypothyreoïdie bij kinderen en adolescenten. Botgroei: Lithium zet zich af in de botten bij kinderen in de groei. Het is vooralsnog onduidelijk of dit klinische consequenties heeft, bijvoorbeeld voor de lengtegroei. Lithium lijkt geen negatieve invloed te hebben op de botgroei; een indirect effect via hypothyreoïdie die is echter denkbaar.

Hart: Reversibele geleidingsstoornissen, ernstige hartproblemen zijn zeer zeldzaam.

### *Teratogene effecten:*

Bij gebruik in de zwangerschap is er een kleine kans op een ernstige hartafwijking (ebsteinanomalie). In de richtlijn bipolaire stoornis van de NVvP (hoofdstuk 9) wordt wel genoemd dat lithium voor de onderhoudsbehandeling tijdens de zwangerschap de voorkeur heeft boven carbamazepine en valproïnezuur en mogelijk ook boven de atypische antipsychotica.

### *Dosering:*

- Volwassenen: Bij acute episode starten met Camcolit of Priadel 800 mg./dag, na 3 dagen bloedspiegel (geadviseerde spiegel 0,8-1,2 mmol/l.), bij te hoge spiegel naar beneden bijstellen en bij te lage spiegel nog niet bijstellen. Bij onderhoudsbehandeling starten met 400-800 mg./dag, na 5-7 dagen bloedspiegel (geadviseerde spiegel 0,6-0,8 mmol/l).
- Jongeren hebben soms een hogere lithiumklaring (halfwaardetijd ongeveer 12 uur) en hebben daardoor soms een relatief hogere dosering nodig. Een advies bij de acute manie is: starten met 10 mg./kg.dag en op geleide van spiegel iedere 2-3 dagen ophogen.

### *Controles:*

Bij aanvang: zie algemene controles. Verder: urineonderzoek (albumine, sediment, soortelijk gewicht).

Na 3 maanden: Na, K, Ca, creatinine, ureum, TSH/FT4, leucocyten/differentiatie.  
Ieder half jaar: Na, K, Ca, creatinine, ureum, TSH/FT4, lithiumspiegel  
Jaarlijks: lichaamsgewicht, bloeddruk, leucocyten/differentiatie, GFR  
Lithiumspiegel: 3 dagen na 1<sup>e</sup> dosis, vervolgens na 5-7 dagen, na elke dosisverandering, na starten/stoppen interacterende medicatie, na bereiken stabiele spiegel liefst iedere 3 maanden maar minimaal ieder half jaar.

#### Valproïnezuur:

##### *Bijwerkingen:*

Wordt redelijk goed verdragen. Mogelijk verhoogde kans op het polycysteus ovariumsyndroom (in kader van het metabole syndroom). Cave hyperammoniëmie (2 case reports van hyperammoniëmie bij valproïnezuur in combinatie met risperidon). Cave tijdelijke haaruitval.

##### *Teratogene effecten:*

Spina bifida.

##### *Dosering:*

- Volwassenen: Bij acute episode starten met 20 mg./kg. lichaamsgewicht of starten met 300 mg./dag (Chrono) en geleidelijk ophogen tot 20 mg./kg. Verder doseren op geleide van bloedspiegel (geadviseerde spiegel: 80-120 mg./l). Bij onderhoudsbehandeling starten met 300 mg./dag, dosis in 2-4 weken opbouwen tot 20 mg./kg. Na 5-7 dagen bloedspiegel (geadviseerde bloedspiegel 60-80 mg./l)
- Jongeren: Starten met 500 mg., streven naar minimaal 1000 mg. Wordt sneller geëlimineerd dan bij volwassenen, halfwaardetijd is ongeveer 7 uur.

##### *Controles:*

Bij aanvang: zie algemene controles.

Na 3 maanden en vervolgens jaarlijks: HB, Ht, leucocyten/differentiatie, trombocyten, Na, K, Ca, creatinine, ureum, AF, ALAT, ASAT, γ-GT, TSH/FT4, gewicht.

##### *Bloedspiegel:*

Na 5-7 dagen en 5-7 dagen na iedere dosisverandering. De dosis is goed ingesteld als 2 achtereenvolgende metingen constante therapeutische bloedspiegels aantonen. Vervolgens bloedspiegel op indicatie.

#### Carbamazepine:

##### *Interacties:*

Carbamazepine heeft interacties met verschillende farmaca (o.a. afname klaring van lithium en afname van werkzaamheid orale anticonceptie) en is daarom geen middel van voorkeur.

##### *Bijwerkingen:*

Cave agranulocytose, of aplastische anemie (27 casus met aplastische anemie en 10 casus met agranulocytose zijn beschreven).

*Teratogene effecten:*  
Spina bifida.

*Dosering:*

Bij acute episode starten met Tegertol CR Divitab 400 mg./dag. Na 5-7 dagen bloedspiegel. Verder doseren op geleide van bloedspiegel (geadviseerde spiegel 8-12 mg./l). Maximaal 1200 mg. verdeeld over 3 maal daagse inname. Bij onderhoudsbehandeling starten met 200 mg./dag en in enkele weken opbouwen tot gemiddeld 10 mg./kg.dag. Vervolgens na 5-7 dagen bloedspiegel (geadviseerde spiegel 6-6 mg./l).

*Controles:*

Bij aanvang: zie algemene controles.

Bij instellen maandelijks gedurende 3 maanden en vervolgens jaarlijks: HB, Ht, leucocyten/differentiatie, trombocyten, Na, K, Ca, creatinine, ureum, AF, ALAT, ASAT, y-GT.

Jaarlijks: gewicht en TSH/FT4.

*Bloedspiegel:*

Bij instellen na 5-7 dagen en 5-7 dagen na elke dosisverandering. Vervolgens 4-6 weken na begin van behandeling. De dosis is goed ingesteld als 2 achtereenvolgende metingen constante therapeutische bloedspiegels aantonen. Bij onderhoudsbehandeling bloedspiegel op indicatie.

Antipsychotica:

*Dosering:*

Genoemde doseringen in onderzoek bij jeugdigen: Olanzapine; 15 mg. Quetiapine; 400-800 mg. (er zijn inmiddels retard tabletten: Seroquel XR; er kan worden gestart met 300 mg.). Risperidon; 0,5-4 mg.

*Mogelijke bijwerkingen:*

Gewichtstoename. Metabole effecten. Hyperprolactinemie. Extrapiramidale bijwerkingen. Cardiale bijwerkingen. Zeldzaam: agranulocytose (clozapine).

*Teratogene effecten:*

Wat betreft de klassieke antipsychotica wordt haloperidol het meest veilig geacht. Van de atypische psychotica is nog weinig bekend over de veiligheid bij zwangerschap. De beperkte gegevens lijken echter gunstig.

*Controles:*

Bij start BMI, nuchter glucose, lipidenspectrum, prolactine, bloeddruk; 1<sup>e</sup> jaar iedere 3 maanden herhalen en vervolgens jaarlijks. Na 1,2,3 en 6 maanden observatie bewegingsstoornissen. Zie ook: richtlijn bipolaire stoornis van de NVvP, hoofdstuk 8, schema routineonderzoeken bij psychofarmacagebruik bij bipolaire stoornissen. Zie ook richtlijn somatische screening bij antipsychotica van de Bascule. Controles bij clozapine: zie de richtlijn van de clozapine plus werkgroep (clozapinepluswerkgroep.nl).

## Literatuuroverzicht:

Danielyan A, Kowatch RA. Management options for bipolar disorder in children and adolescents. *Paediatric Drugs*. 2005;7(5):277-94.

DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, Bryan H, Vogel D, Sampang S, Delgado SV, Sorter M, Strakowski SM. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disorder* 2009 Aug;11(5):483-93..

Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, Ivanova S, Carson WH, Chang K. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Oct;70(10):1441-51.

Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, Quiroz J, Kusumakar V. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disorder* 2009 Nov;11(7):687-700.

Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disorder* 2005 Dec;7(6):483-96.

Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disorder* 2005 Dec;7(6):483-96.

McClellan J, Kowatch R, Findling RL; Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Jan;46(1):107-25.

Wagner KD. Diagnosis and treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 15:30-4.

Pavaluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Sep;44(9):846-71.

Reichart CG, Wals M, Hillegers MHJ. Kinderen van ouders met een bipolaire stoornis. *Tijdschrift voor psychiatrie* 2007 Maart, 49 (3), 179-188.

Rende R, Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Ryan N, Leonard H, Hunt J, Iyengar S, Keller M. Childhood-onset bipolar disorder: Evidence for increased familial loading of psychiatric illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Feb;46(2):197-204.

Soutullo CA, Chang KD, Diez-Suarez A, Figueroa-Quintana A, Escamilla-Canales I, Rapado-Castro M, Ortuno F. Bipolar disorder in children and adolescents: international



perspective on epidemiology and phenomenology. Bipolar Disorder 2005 Dec;7(6):497-506.

**Overige geraadpleegde literatuur:**

*Richtlijnen:*

Richtlijn Bipolaire stoornissen van de Nederlandse vereniging voor psychiatrie (NL, 2008)

Kenniscentrum kinder- en jeugdpsychiatrie

Nice guideline- bipolar disorder (UK, 2006)

Bipolar disorder- APA guidelines (VS, 2002)

Multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen clienten met een depressie (NL, 2005)

*Boeken:*

Handboek Bipolaire stoornissen (Nolen 2008).

Praktische psychofarmacologie (Moleman, 4e herziene druk 2005).

Behandelingsstrategieën bij de manisch depressieve stoornis (1996).

Synopsis of Psychiatry (Kaplan en Sadock), 8<sup>e</sup> editie

*Websites:*

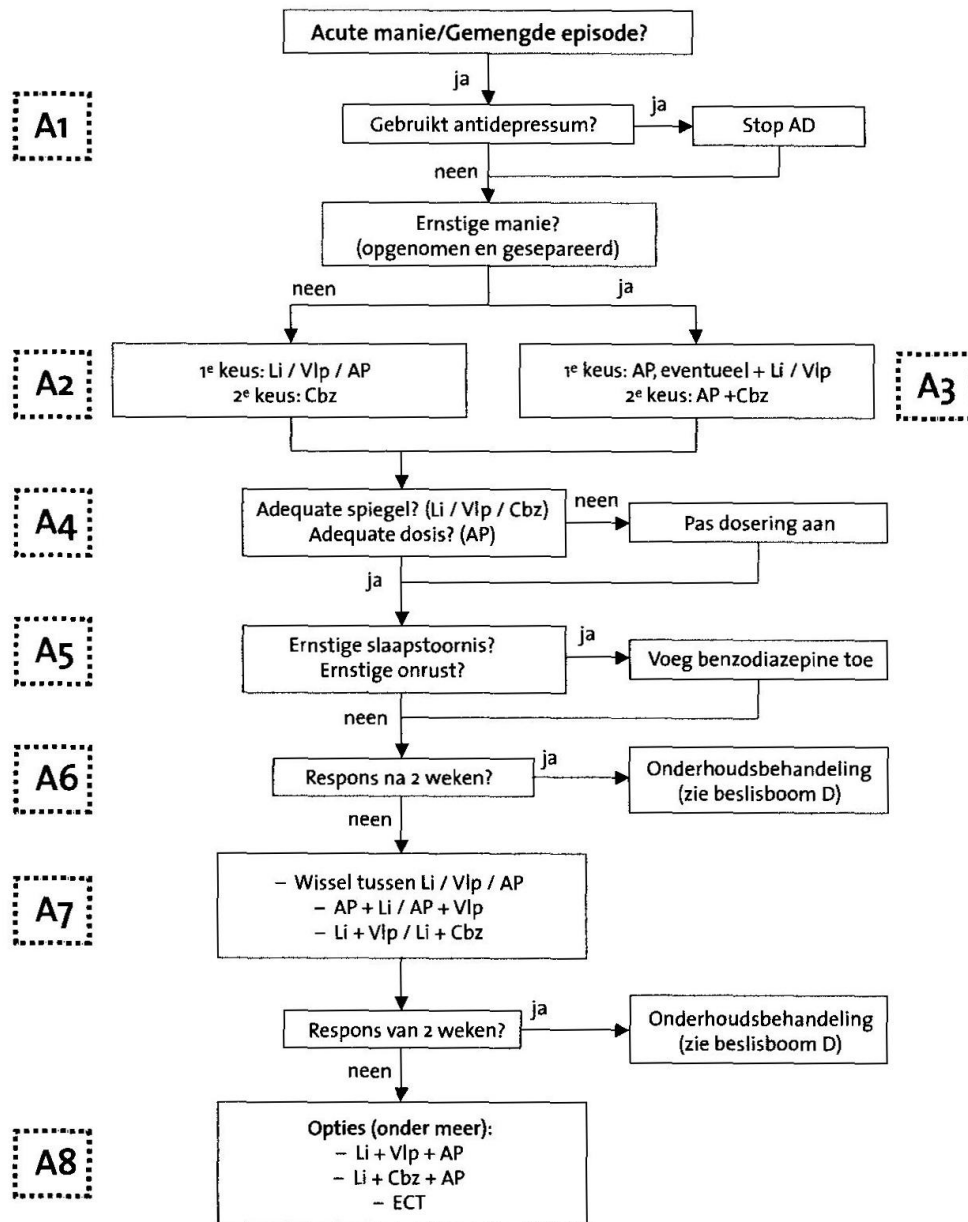
[www.nvvp.net](http://www.nvvp.net)

[www.kenniscentrumbipolairestoornissen.nl](http://www.kenniscentrumbipolairestoornissen.nl)

[www.kenniscentrum-kjp.nl](http://www.kenniscentrum-kjp.nl)

[www.clozapinepluswerkgroep.nl](http://www.clozapinepluswerkgroep.nl)

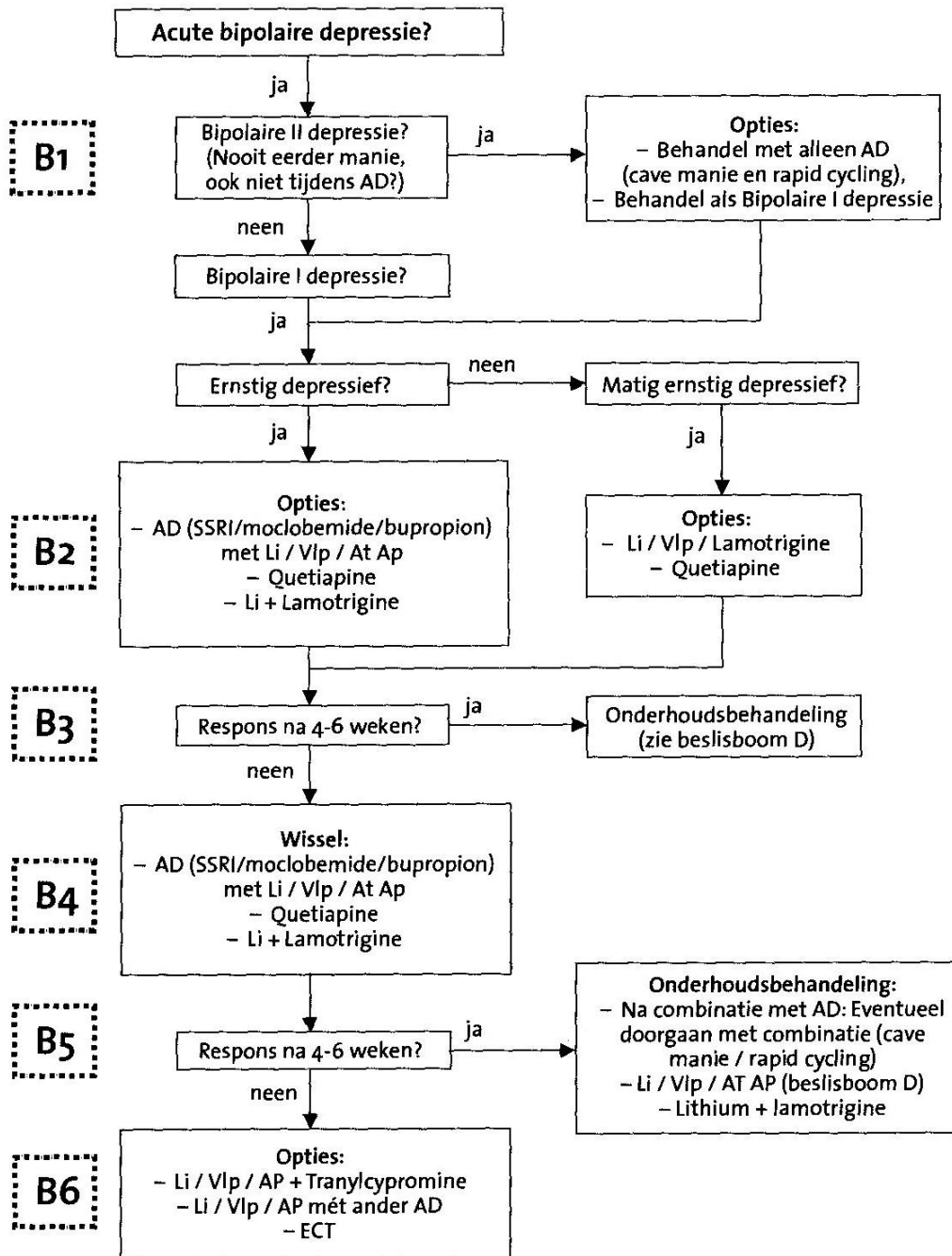
## Beslisboom A Behandeling van acute manie en gemengde episode



AD antidepressivum  
AP antipsychoticum  
Cbz carbamazepine

ECT elektroconvulsietherapie  
Li lithium  
Vlp valproïnezuur

## Beslisboom B Behandeling van acute bipolaire depressie



AD antidepressivum

AP antipsychoticum

At AP atypisch antipsychoticum

Cbz carbamazepine

ECT elektroconvulsietherapie

Li lithium

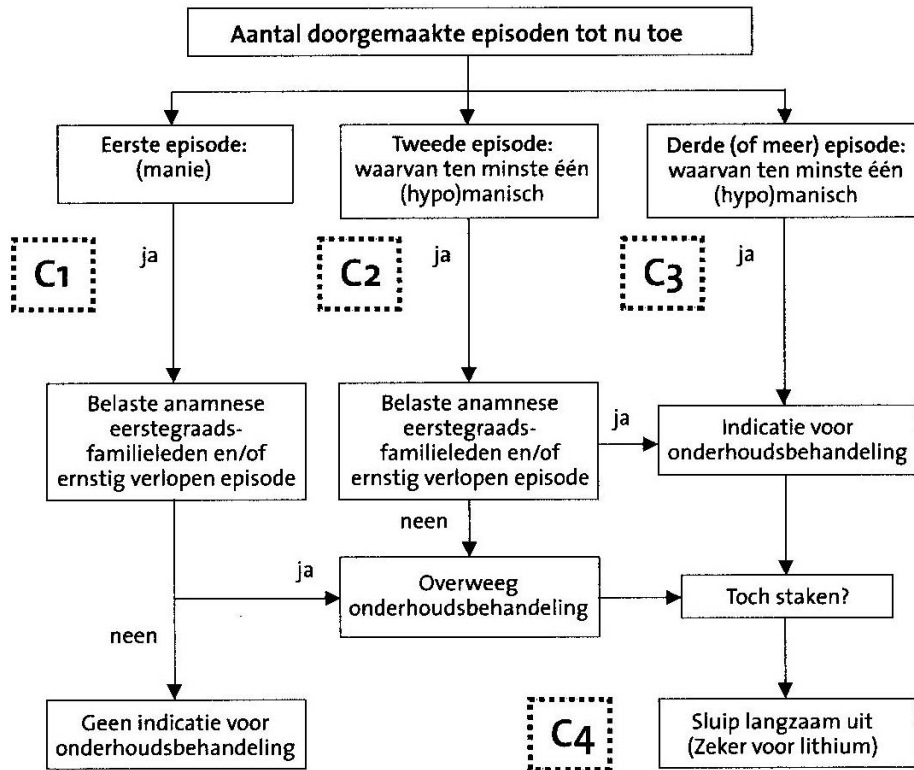
Vlp valproïnezuur

Versiedatum 18-09-2010

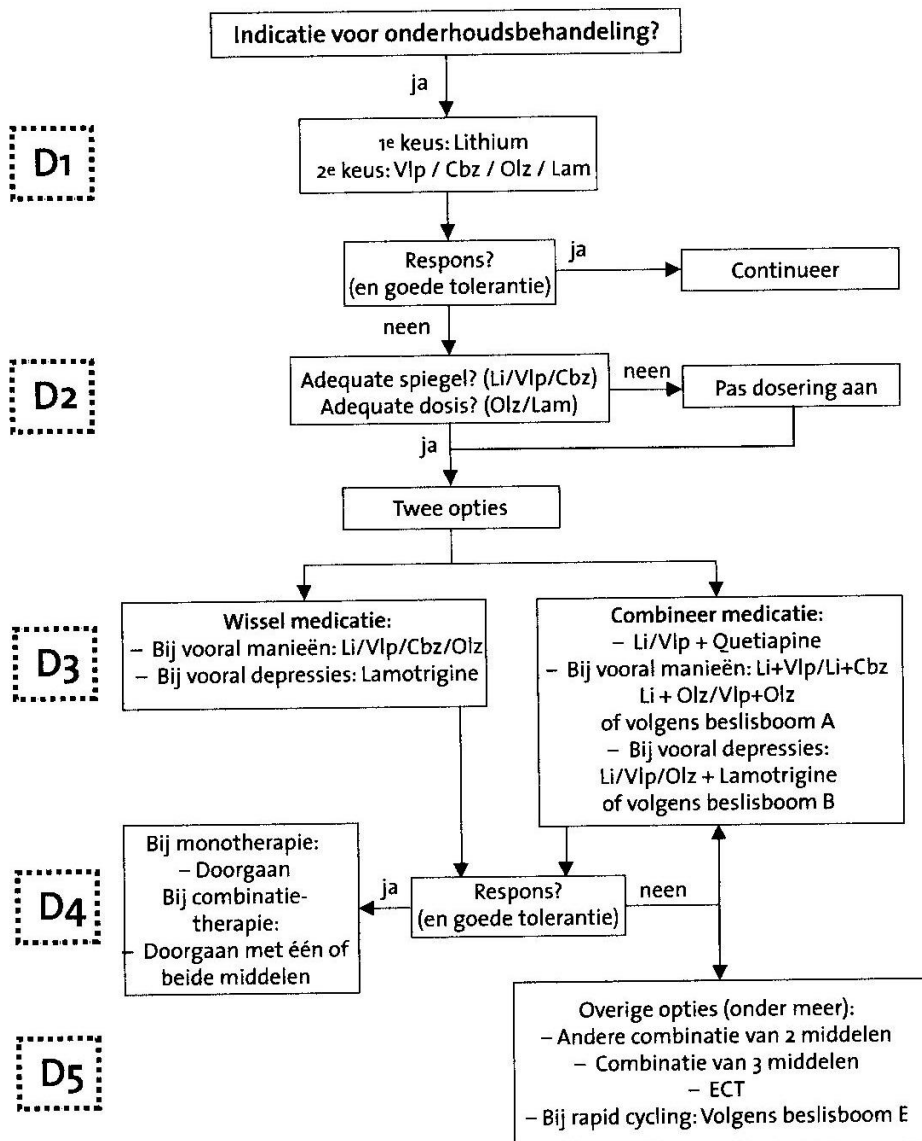
Auteur: B. Hoogenboom, N. Goddard

Disclaimer: Geprinte versies van documenten kunnen verouderd zijn! Voor de actuele versie ga naar BIM!

## Beslisboom C Indicatie voor onderhoudsbehandeling



## Beslisboom D Onderhoudsbehandeling



Cbz carbamazepine  
ECT elektroconvulsietherapie  
Lam lamotrigine

Li lithium  
Olz olanzapine  
Vlp valproïnezuur