

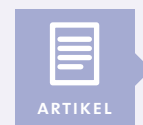
De effectiviteit van medicamenteuze en psychotherapeutische behandeling van comorbide angststoornissen bij patiënten met bipolaire stoornis

W.A.M. VAN DER VEEN, J.W. RENES, R.W. KUPKA, E.J. REGEER

- ACHTERGROND** De aanwezigheid van een comorbide angststoornis bij een bipolaire stoornis gaat vaak samen met een slechtere prognose. Over de behandeling van comorbide angststoornissen geven de richtlijnen voor de behandeling van de bipolaire stoornis summier advies.
- DOEL** Een overzicht geven van de effectiviteit van medicamenteuze en psychotherapeutische behandelingen van comorbide angststoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis.
- METHODE** Na systematisch literatuuronderzoek in PubMed, Embase, Cochrane en PsycINFO en screening van potentiële studies werden 11 studies geïncludeerd.
- RESULTATEN** In vijf studies onderzocht men primair of secundair het effect van medicatie op de behandeling van comorbide angststoornissen. Uit één studie bleek dat olanzapine en lamotrigine effectief zijn bij de behandeling van de angststoornis, waarbij olanzapine effectiever was dan lamotrigine. Er werden tegenstrijdige resultaten gevonden voor quetiapine en valproïnezuur. Risperidon was in één studie niet effectief. Er werden geen studies gevonden die het effect van psychotherapeutische behandeling van comorbide angststoornissen onderzochten. In twee casestudies en vier studies waaraan ook patiënten met andere diagnoses dan een bipolaire stoornis deelnamen, werd een positief effect gevonden van gedragstherapie en cognitieve gedragstherapie (CGT) op de behandeling van de comorbide angststoornis.
- CONCLUSIE** Deze literatuurstudie laat zien dat er nog geen eenduidige wetenschappelijke evidentie is voor de behandeling van comorbide angststoornissen bij de bipolaire stoornis. Gezien de tegenstrijdige effecten van medicatie en de kans op complicaties heeft psychotherapie enige voorkeur. Indien deze onvoldoende werkzaam is, kan medicamenteuze behandeling overwogen worden.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)6, 388-396

TREFWOORDEN angststoornis, behandeling, bipolaire stoornis, medicatie, psychotherapie



ARTIKEL



De bipolaire stoornis gaat vaak gepaard met comorbide angststoornissen. Uit een studie van het Stanley Foundation Bipolar Network (SFBN) bleek een *lifetime*prevalentie van een comorbide angststoornis van 42%. Bij 30% van de patiënten was er sprake van een angststoornis op het moment van onderzoek (McElroy e.a. 2001). In een andere klinische populatie, deelnemers aan het *Systematic Treat-*

ment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), werd een *lifetime*prevalentie van comorbide angststoornissen gevonden van 51,2% (Simon e.a. 2004). De prevalentie van de verschillende angststoornissen verschilt per studie. In **TABEL 1** worden de prevalentiecijfers weergegeven van de Nederlandse *Mental Health Survey and Incidence Study* (NEMESIS-1), een Nederlandse bevolkingsstudie (Ravelli

e.a. 1998), en van de SFBN en de STEP-BD (McElroy e.a. 2001; Simon e.a. 2004).

Naast comorbide angststoornissen komen bij patiënten met een bipolaire stoornis ook veelvuldig angstklachten voor zonder dat er sprake is van een angststoornis, met name tijdens depressieve episoden. Deze klachten verdwijnen over het algemeen bij de behandeling van de stemmingsepisode (Hirschfeld e.a. 2006; Otto e.a. 2006).

De aanwezigheid van een comorbide angststoornis bij patiënten met bipolaire stoornis wordt geassocieerd met ernstigere klachten en een slechter beloop in vergelijking met patiënten zonder comorbide angststoornis (Feske e.a. 2000; Frank e.a. 2002; Gaudiano & Miller 2005; Keller e.a. 2006; Keck e.a. 2006; Otto e.a. 2006). Daarnaast reageren patiënten met bipolaire stoornis en een comorbide angststoornis vaak minder goed op zowel medicamenteuze als psychotherapeutische behandeling gericht op de bipolaire stoornis, zoals interpersoonlijke en sociaalritmetherapie (Feske e.a. 2000; Frank e.a. 2005; Gaudiano & Miller 2005). Uit een andere studie blijkt juist mogelijk meer effect van psychotherapie gericht op de bipolaire stoornis bij patiënten met een comorbide angststoornis dan bij patiënten zonder angststoornis. Uit een studie van de STEP-BD bleek dat patiënten met een bipolaire depressie en een comorbide lifetimeangststoornis vaker herstelden met psychotherapie dan met *collaborative care*, waarbij er bij patiënten zonder comorbide angststoornissen geen significant verschil was tussen beide behandelmethoden (Deckersbach e.a. 2014).

Gezien de grote invloed op het beloop en de prognose van de bipolaire stoornis is het van belang de comorbide angststoornis adequaat te behandelen. De behandeling van angststoornissen op zichzelf behelst een combinatie van psychologische interventies (zoals exposure en cognitieve gedragstherapie) en antidepressiva (Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen; van Balkom e.a. 2013). Hoewel antidepressiva regelmatig voorgeschreven worden bij patiënten met een bipolaire stoornis, bestaat er nog geen eenduidigheid over de effectiviteit en bestaat voor sommige patiënten het risico van inductie van een (hypo-)manische episode of een beloop met *rapid cycling* (Fountoulakis e.a. 2008).

De verschillende richtlijnen doen geen specifieke aanbevelingen over de behandeling van comorbide angststoornissen (Richtlijn bipolaire stoornissen 2015; APA guideline 2002; NICE guideline 2014) behalve de richtlijn van de World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) waarin additie van gabapentine wordt benoemd. Er wordt echter tevens aangegeven dat hier geen ondersteunend bewijs voor is (Grunze e.a. 2012).

In dit artikel geven wij een overzicht van de literatuur over de effectiviteit van verschillende medicamenteuze en

AUTEURS

WILLEMJIN VAN DER VEEN, tijdens het schrijven van dit artikel: arts in opleiding tot psychiater; thans: psychiater, Altrecht GGZ, Utrecht.

JAN WILLEM RENES, psychiater, Altrecht GGZ, Utrecht.

RALPH KUPKA, hoogleraar Bipolaire stoornissen, VU medisch centrum, Amsterdam, en psychiater, GGZ inGeest en Altrecht GGZ, Utrecht.

ELINE REGEER, psychiater, Altrecht GGZ, Utrecht.

CORRESPONDENTIEADRES

W.A.M. van der Veen, Altrecht GGZ,
Nieuwe Houtenseweg 12, 3524 SH Utrecht.
E-mail: wvan.derveen@altrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-10-2017.

psychotherapeutische behandelingen van comorbide angststoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis. Tevens doen we enkele aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk.

METHODE

In de medische databases PubMed, Embase, Cochrane Library en PsycINFO zochten we naar alle relevante studies tot 16-10-2016. Hiervoor werden de zoektermen 'bipolar disorder' of 'manic depression' gecombineerd met de zoektermen 'anxiety', 'panic', 'phobia', 'obsessive-compulsive disorder', 'ocd', 'post-traumatic stress disorder' of 'PTSD' en de termen 'therapy', 'treatment' of 'psychotherapy'.

De studies werden vervolgens gescreend door twee verschillende onderzoekers (W.V. en E.R.). Hierbij werden de volgende inclusiecriteria gehanteerd: 1. de studie betrof een behandelstudie; 2. de onderzochte populatie was 18 jaar of ouder; 3. de onderzochte populatie bestond uit patiënten met een bipolaire stoornis of de resultaten waren uitgesplitst voor patiënten met een bipolaire stoornis; 4. er was sprake van een comorbide angststoornis (volgens de criteria van de DSM-IV); 5. de ernst van de angststoornis voor en na een behandeling werd gespecificeerd met een gekwalificeerde metinglijst.

De gehele screening werd door de twee onderzoekers afzonderlijk verricht. De resultaten van beide onderzoekers werden daarna vergeleken om te voorkomen dat relevante studies gemist werden. Bij verschil van mening werd na discussie consensus bereikt. Referenties van geïncludeerde studies werden gecheckt op relevantie.

TABEL 1 Prevalentiecijfers (in %) van een grote studie binnen de algemene populatie in Nederland (Ravelli e.a. 1998) en van twee grote internationale studies bij patiënten met een bipolaire stoornis

| | NEMESIS-I (Ravelli e.a. 1998) | SFBN (McElroy e.a. 2001) | | STEP-BD (Simon e.a. 2004) | |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
| | 12-maandsprevalentie | Lifetimeprevalentie | Puntprevalentie | Lifetimeprevalentie | Puntprevalentie |
| Totaal | - | 42 | 30 | 51,2 | 30,5 |
| Paniekstoornis/ agorafobie | 14,4/17,5 | 20 | 9 | 17,3/8,5 | 8,0/4,4 |
| Sociale fobie | 38,1 | 16 | 13 | 22,0 | 12,7 |
| Specifieke fobie | 31,6 | 10 | 8 | - | - |
| GAS | 27,8 | 3 | 3 | 18,4 | 2,3 |
| PTSS | - | 7 | 4 | 17,2 | 5,1 |
| OCS | 7,2 | 9 | 8 | 9,9 | 5,7 |
| Overig | 27,8 | 3 | 2 | - | - |

GAS: gegeneraliseerde angststoornis; PTSS: posttraumatische stressstoornis; OCS: obsessieve-compulsieve stoornis

Bron: McElroy e.a. 2001; Simon e.a. 2004.

RESULTATEN

De zoekstrategie leverde na screening 11 relevante studies en 3 relevante reviews. Rakofsky en Dunlop (2011) evalueerden de resultaten van medicamenteuze behandelingen van comorbide angststoornissen en angstklachten bij de bipolaire stoornis. Provencher e.a. (2011) en Stratford e.a. (2015) onderzochten hetzelfde voor de psychotherapeutische behandelmethoden. Alle studies werden gecheckt op relevante referenties. Aanvullend op deze reviews bevat het huidige artikel een overzicht van zowel medicamenteuze als psychotherapeutische behandeling en zijn recentere studies geïncludeerd.

Er bleken meerdere studies beschikbaar naar het effect van psychotherapeutische en medicamenteuze behandeling van de bipolaire stoornis, waarbij effect op specifieke angstklachten was meegenomen als secundaire uitkomstmaat. Omdat de interventies niet primair gericht waren op angst en het hier met name studies betrof bij patiënten die op dat moment een stemmingsepisode doormaakten, namen wij deze studies niet op in dit artikel. Een overzicht van deze studies kunt u desgewenst opvragen bij de auteurs. De gegevens van de 11 gevonden studies zijn samengevat in **TABEL 2 EN 3**.

Medicamenteuze behandeling

Wij vonden vijf studies waarin men het effect van medicamenteuze behandeling van een comorbide angststoornis bij patiënten met een bipolaire stoornis onderzocht ofwel dit effect meenam als secundaire uitkomstmaat.

Sheehan e.a. (2009) vergeleken het effect van risperidon met placebo bij 111 patiënten met een bipolaire stoornis met ten hoogste een matig ernstige stemmingsepisode en

een comorbide paniekstoornis dan wel gegeneraliseerde angststoornis. Patiënten werden 8 weken gevolgd en gebruikten behoudens sederende medicatie geen andere psychofarmaca. De primaire uitkomst was de score op de *Clinician Global Improvement Scale for Anxiety* (CGI-2I). Secundaire uitkomsten waren scores op de *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) en de *Sheehan Panic Disorder Scale* (SPS). Risperidon bleek niet significant effectiever dan een placebo op zowel de CGI-2I, HAM-A als SPS.

In een tweede onderzoek evalueerden Sheehan e.a. (2013) in een driearmige studie het verschil tussen de effectiviteit van quetiapine met gereguleerde afgifte, valproïnezuur en placebo bij 149 patiënten met een bipolaire stoornis zonder ernstige stemmingsepisode en daarnaast een comorbide paniekstoornis dan wel gegeneraliseerde angststoornis. Wederom was er sprake van monotherapie, behoudens een lage dosering sederende medicatie. Auteurs hanteerden dezelfde uitkomstmaten als in hun eerdere studie. De gemiddelde verbetering op de CGI-2I was in de groep behandeld met quetiapine hoger dan in de groepen behandeld met valproïnezuur en placebo, maar dit verschil was niet significant ($p < 0,07$). Quetiapine was daarnaast significant effectiever dan valproïnezuur en placebo gemeten met de HAM-A en de SPS ($p < 0,003$ en $p < 0,01$). Valproïnezuur was op geen van de uitkomstmaten significant effectiever ten opzichte van een placebo.

Gao e.a. (2014) onderzochten in een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) het effect van behandeling met quetiapine met gereguleerde afgifte vergeleken met placebo, bij 100 patiënten met een bipolaire I- of II-depressie en tevens een gegeneraliseerde angststoornis en andere comorbide stoornissen. In deze studie werd onderhouds-

TABEL 2 Effect van psychotherapie op angst bij patiënten met een bipolaire stoornis

| 1e auteur (jaar) | Onderzoeksopzet | Patiënten (aantal) | Stemming | Angstschaal | Follow-up (maanden) | Behandeling | Resultaat |
|------------------|-----------------|-----------------------------------|----------|--------------|---------------------|---|---|
| Angst-stoornis | | | | | | | |
| Bear (1985) | Casestudie | Bp I + OCS (2) | E | - | 30 9 | GT, 51 sessies in 15 maanden en 30 sessies in 9 maanden | Reductie OCS-symptomen |
| Hamblen (2004) | Casestudie | EPA + PTSS (3), waaronder Bp (1) | D | CAPS | 3 | CGT, 12 sessies in 10 weken | Reductie PTSS-symptomen waarna PTSS in remissie |
| Lu (2009) | Pilotstudie | EPA + PTSS (14), waaronder Bp (?) | ? | PCL | 6 | CGT, 12-16 sessies van 1 uur | Sign. reductie PTSS-symptomen |
| Mueser (2007) | Pilotstudie | EPA +PTSS (80) waaronder Bp (7) | ? | PCL | 3 | CGT in groep, 21 sessies | Sign. reductie PTSS-symptomen |
| Mueser (2008) | RCT | EPA +PTSS (108) waaronder Bp (25) | ? | CAPS BAI | 6 | CGT, wekelijks, 12-16 sessies vs. TAU | Sign. meer reductie PTSS- en angstsymptomen in CGT- t.ov. TAU-groep |
| Rosenberg (2004) | Pilotstudie | EPA + PTSS (22) waaronder Bp (3) | N | CAPS BPRS | 3 | CGT, 12- 16 sessies van 1 uur | Sign. reductie PTSS-symptomen |

Bp: bipolaire stoornis; OCS: obsessieve-compulsieve stoornis; E: euthym; GT: gedragstherapie; EPA: ernstige psychiatrische aandoening; PTSS: post-traumatische stressstoornis; D: depressieve episode; CGT: cognitieve gedragstherapie; ?: onbekende stemming ten tijde van studiedeelname; CAPS: Clinician Administered PTSD Scale; PCL: PTSC Checklist; BAI: Beck Anxiety Inventory; TAU: treatment as usual; N: niet-ernstige stemmingsepisode; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

behandeling met lithium, valproïnezuur en/of lamotrigine gecontinueerd. Overige medicatie werd gestaakt. Verandering op de HAM-A was één van de secundaire uitkomstmaten. Na 8 weken behandeling was er geen significant verschil tussen de quetiapine- en de placebogroep. Dit betrof zowel het effect op de angststoornis als op de depressieve episode. In een gerandomiseerde, enkelblinde pilotstudie onderzochten Maina e.a. (2008) het effect van additie van lamotrigine en olanzapine aan lithium bij 40 patiënten met een bipolaire stoornis en een comorbide angststoornis vastgesteld met het *Structured Clinical Interview for DSM Disorders* (SCID-I). Patiënten waren ten minste 2 maanden euthym en scoorden voor aanvang van de studie minimaal 12 punten op de HAM-A. Patiënten werden 12 weken gevolgd. Het effect

op de ernst van de angstklachten was de primaire uitkomstmaat. Bij beide middelen was er sprake van een significante vermindering van de score op de HAM-A na 12 weken (beide $p < 0,001$). De vermindering in de groep patiënten met olanzapineadditie was significant groter dan in de groep patiënten met lamotrigineadditie ($p < 0,009$). Perugi e.a. (2010) onderzochten in een open follow-upstudie het effect van valproïnezuur bij patiënten met een paniekstoornis en comorbide bipolaire stoornis zonder ernstige stemmingsepisode op dat moment en patiënten met alleen een paniekstoornis therapieresistent voor antidepressiva. Hier werd dus de invloed van de bipolaire stoornis op de behandeling van de angststoornis onderzocht, in tegenstelling tot de eerder genoemde studies.

TABEL 3 Effect van medicamenteuze behandeling op angst bij patiënten met een bipolaire stoornis

| 1e auteur | Onderzoeksopzet | Patiënten (aantal) | Stemming | Angst-schaal | Duur (weken) | Behandeling | Resultaten |
|----------------|---|---|----------|------------------------|--------------|--|---|
| Angststoornis | | | | | | | |
| Sheehan (2009) | RCT Dubbelblind placebo-gecontroleerd | Bp I, II of NAO + PS/ GAS (111) | N | CGI-21 HAM-A SPS | 8 | Risperidon 0,5-4 mg | Geen sign. verschil t.o.v. placebo |
| Sheehan (2012) | RCT Dubbelblind placebo-gecontroleerd | Bp I, II of NAO + PS/ GAS (149) | N | CGI-21 HAM-A SPS | 8 | Quetiapine XR 50-300 mg Valproïnezuur 500-3000 mg (streefspiëgel valproïnezuur 96-144 mg/ml) | Quetiapine: sign. reductie angst t.o.v. placebo op HAM-A en SPS. Niet sign. reductie op CGI-21. Valproïnezuur: geen sign. verschil t.o.v. placebo op een van de uitkomstmaten. |
| Gao (2014) | RCT Dubbelblind placebo-gecontroleerd | Bp I of II + PS/GAS (100) | D | HAM-A | 8 | Quetiapine XR 50-300 mg | Geen sign. verschil t.o.v. placebo |
| Maina (2008) | Pilot Gerandomiseerd enkelblind | Bp I of II + AS (47) | E | HAM-A | 12 | Lithium + olanzapine 5-10 mg Lithium + lamotrigine 50-200 mg (streefspiëgel lithium 0,6-1,2 mmol/l) | Beide sign. reductie angst t.o.v. uitgangswaarde Olanzapine > lamotrigine |
| Perugi (2010) | Open follow-upstudie | Bp I of II + PS (35) PS + AD-resistentie | D H | PDAI | 156 | Valproïnezuur 400-1500 mg (geen streefspiëgel valproïnezuur aanwezig) | 88,6% remissie 48,6% terugval Geen sign. verschil t.o.v. PS + AD-resistentie |

RCT: gerandomiseerde gecontroleerde trial; Bp: bipolaire stoornis; NAO: niet anderszins omschreven; PS: paniekstoornis; GAS: gegeneraliseerde angststoornis; N: niet-ernstige stemmingsepisode; CGI-21: Clinician Global Improvement Scale For Anxiety; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; SPS: Sheehan Panic Disorder Scale; D: depressieve episode; AS: angststoornis; E: euthym; AD: antidepressivum; H: hypomane episode; PDAI: Panic Disorder/Agoraphobia Interview

Omdat de studie, ondanks het andere perspectief, wel aan de inclusiecriteria voldeed, is deze toch meegenomen in dit overzicht. Alle eerder gestarte antidepressiva en stemmingsstabilisatoren werden gecontinueerd. Patiënten werden 3 jaar gevolgd en elke 2 maanden werden de angstklachten geëvalueerd met het *Panic Disorder/Agoraphobia Interview*.

De resultaten van 12 patiënten met een therapieresistente paniekstoornis werden vergeleken met de resultaten van 35 patiënten met een bipolaire stoornis, met een kaplan-

meiercurve. Bij alle patiënten met een therapieresistente paniekstoornis en bij 88,6% van de patiënten met een bipolaire stoornis werd symptomatische remissie bereikt. Bij 58,3% respectievelijk 48,6% was in de follow-upperiode echter sprake van een recidief van de paniekstoornis. Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen. Behandeling met valproïnezuur was in deze studie dus effectief in de behandeling van een paniekstoornis bij patiënten met een bipolaire stoornis, maar voorkomt geen terugval.

Psychotherapeutische behandeling

Er werden geen studies gevonden naar de effectiviteit van psychotherapie bij comorbide angststoornissen bij enkel patiënten met een bipolaire stoornis. Om toch zicht te krijgen op het effect van psychotherapeutische behandeling kozen we ervoor om ook relevante casestudies mee te nemen, evenals studies met een heterogene populatie waarin de resultaten niet zijn uitgesplitst voor patiënten met een bipolaire stoornis. Er werden bij uitbreiding van de zoekstrategie twee casestudies gevonden met een positief effect van gedragstherapie en cognitieve gedragstherapie (CGT) (Baer e.a. 1985; Hamblen e.a. 2004). In drie pilotstudies en een RCT werd tevens een positief effect gevonden van CGT bij de behandeling van posttraumatische stressstoornis bij patiënten met ernstige psychiatrische stoornissen, waaronder de bipolaire stoornis (Lu e.a. 2004; Rosenberg e.a. 2004; Mueser e.a. 2007; 2008). De resultaten werden niet uitgesplitst voor de bipolaire stoornis.

DISCUSSIE

Hoewel angststoornissen veelvuldig voorkomen in combinatie met een bipolaire stoornis en veel invloed hebben op het beloop en de prognose van laatstgenoemde stoornis, is de effectiviteit van de medicamenteuze en psychotherapeutische behandeling van angststoornissen slechts beperkt onderzocht. In dit artikel tonen wij een overzicht van de aanwezige studies.

Medicamenteuze behandeling

Uit onze onderzoeksresultaten blijkt dat het aantal studies naar het effect van medicamenteuze behandeling van angststoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis beperkt is. Uit een RCT bleek geen aanvullende waarde van risperidon (Sheehan e.a. 2009). Quetiapine was in een studie effectief bij de behandeling van een comorbide paniekstoornis of gegeneraliseerde angststoornis (Sheehan e.a. 2013), maar was in een tweede studie niet significant effectiever dan een placebo (Gao e.a. 2014). Valproïnezuur was in de studie van Sheehan e.a. (2013) niet significant effectiever dan een placebo. In een andere studie was er geen verschil tussen de effectiviteit van valproïnezuur bij de behandeling van patiënten met een angststoornis en een comorbide bipolaire stoornis ten opzichte van patiënten met een therapieresistente paniekstoornis zonder bipolaire stoornis, maar werd er bij 88,6% wel remissie van de angststoornis bereikt (Perugi e.a. 2010). Olanzapine en lamotrigine waren beide als additie bij lithium effectief bij de behandeling van angststoornissen, waarbij met olanzapine het beste resultaat werd bereikt (Maina e.a. 2008).

Psychotherapie

Er zijn geen gerichte studies naar de psychotherapeutische behandeling voor comorbide angststoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis. Zoals benoemd, is er gezien de relevantie van deze vorm van behandeling voor gekozen onze zoekstrategie uit te breiden en ook relevante casestudies mee te nemen, evenals studies waarvan de resultaten niet werden uitgesplitst voor patiënten met een bipolaire stoornis. Meerdere casestudies en studies naar het effect van CGT bij patiënten met een ernstige psychiatrische stoornis en een comorbide angststoornis laten positieve resultaten zien (Bear e.a. 1985; Hablen e.a. 2004; Rosenberg e.a. 2004; Mueser e.a. 2007; Mueser e.a. 2008; Lu e.a. 2009).

Beperkingen

De gevonden studies hebben meerdere beperkingen. De medicamenteuze studies die we in dit artikel bespreken, verschillen onderling sterk qua studieopzet. De follow-upduur en het beleid omtrent medicatie voor de bipolaire stoornis wisselen sterk. Ook worden de verschillende angststoornissen in sommige studies gepoold, en in andere studies afzonderlijk onderzocht, waardoor er sprake kan zijn van een vertekend beeld.

Omdat er geen studies zijn naar psychotherapeutische behandeling werden hierbij casestudies of studies met een kleine onderzoekspopulatie dan wel kleine subgroep van patiënten met een bipolaire stoornis meegenomen. Door de kleine aantallen deelnemers in deze studies zijn alleen grote effecten van de onderzochte therapieën meetbaar en kunnen kleinere effecten niet aangetoond worden door een gebrek aan power. Ook wordt er niet altijd gebruikgemaakt van een controlegroep waardoor het effect niet goed te vergelijken is met andere behandelingen of placebo. Daarnaast kan in dat geval niet gecorrigeerd worden voor andere effecten van de studie op de uitkomst, zoals het verbeteren van de medicatietrouw van de reeds aanwezige medicatie. Tevens zijn de meegenomen studies naar psychotherapeutische behandeling veelal niet gerandomiseerd of geblindeerd.

Leidraad voor behandeling

Ondanks de beperkingen van de gevonden studies kunnen de resultaten van deze literatuurstudie een leidraad zijn voor de behandeling van comorbide angststoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis.

Psychotherapie is effectief bij de behandeling van angststoornissen en er zijn aanwijzingen voor effect bij de behandeling van comorbide angststoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis. Daarbij gebruiken veel

patiënten met een bipolaire stoornis meerdere medicijnen waarbij additie van medicatie extra bijwerkingen en complicaties kan veroorzaken. Om deze redenen heeft psychotherapeutische behandeling enigszins de voorkeur, vooral wanneer dit ook de voorkeur van de patiënt is. Nader onderzoek is nodig om het precieze effect te verhelderen.

De keuze voor medicatie dient altijd afgestemd te worden per individuele patiënt en hangt mede af van de medicatie die de patiënt reeds gebruikt en het bijwerkingenprofiel van nieuwe medicatie. Uit onze resultaten blijkt dat bij een stemmingsepisode waarbij angstklachten op de voorgrond staan een atypisch antipsychoticum, al dan niet als additie op lithium, werkzaam kan zijn. Ook is er enige evidentie dat behandeling met lamotrigine of valproïnezuur effectief kan zijn.

Omdat selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) bij unipolaire stemmingsstoornissen met angstklachten goed resultaat geven (Boulenger e.a. 2010) en uit ervaring in de klinische praktijk deze ook werkzaam lijken, kan men overwegen een SSRI te starten naast een stemmings-

stabilisator. Opvallend genoeg hebben wij bij ons literatuuronderzoek hier geen studies over gevonden. Bij het gebruik van een SSRI is het uiteraard van belang het beloop van de stemming te monitoren om de inductie van een manie of een beloop met *rapid cycling* tijdig te signaleren, al wordt aangenomen dat deze kans kleiner is bij gebruik van SSRI's dan bij gebruik van venlafaxine of een tricyclisch antidepressivum (Leverich e.a. 2006).

CONCLUSIE

De huidige richtlijnen voor bipolaire stoornissen geven geen inhoudelijk advies over de behandeling bij comorbide angststoornissen. De WFSBP-richtlijn noemt gabapentine als meest gebruikte medicament, maar stelt tegelijkertijd dat hier geen evidence voor is (Grunze e.a. 2012). Ook in onze literatuurstudie werd hier geen evidence voor gevonden. Nader onderzoek is nodig naar de effectiviteit van zowel medicamenteuze als psychotherapeutische behandeling voor comorbide angststoornissen bij de bipolaire stoornis door RCT's met een controlegroep en ruime patiëntenpopulatie.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. Second edition. Am J Psychiatry 2002; 159 (4 Suppl): 1-50.
- Baer L, Minichiello WE, Jenike MA. Behavioral treatment in two cases of obsessive-compulsive disorder with concomitant bipolar affective disorder. Am J Psychiatry 1985; 142: 358-60.
- Balkom ALJM van, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, Bockting CLH, Spijker J, Hermens MLM, e.a. Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen (3e rev.). Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
- Boulenger JP, Hermes A, Huusom AK, Weiller E. Baseline anxiety effect on outcome of SSRI treatment in patients with severe depression: escitalopram vs paroxetine. Curr Med Res Opin 2010; 26: 605-14.
- Deckersbach T, Peters AT, Sylvia L, Urdahl A, Magalhães PV, Otto MW, e.a. Do comorbid anxiety disorders moderate the effects of psychotherapy for bipolar disorder? Results From STEP-BD. Am J Psychiatry 2014; 171: 178-86.
- Feske U, Frank E, Mallinger AG, Houck PR, Fagiolini A, Shear MK, e.a. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. Am J Psychiatry 2000; 57: 956-62.
- Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11: 999-1029.
- Frank E, Cyranowski JM, Rucci P, Shear MK, Fagiolini A, Thase ME, e.a. Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 905-11.
- Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, e.a. Two year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I Disorder. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 996-1004.
- Gao K, Wu R, Kemp DE, Chen J, Karberg E, Conroy C, e.a. Efficacy and safety of Quetiapine-XR as monotherapy or adjunctive therapy to a mood stabilizer in acute bipolar depression with generalized anxiety disorder and other comorbidities: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2014; 75: 1062-8.
- Gaudiano BA, Miller IW. Anxiety disorder comorbidity in bipolar I disorder: relationship to depression severity and treatment outcome. Depress Anxiety 2005; 21: 71-7.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin JM, e.a. 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 J Biol Psychiatry 2013; 14: 154-219.
- Hamblen JL, Jankowsky K, Rosenberg SD, Mueser KT. Cognitive-behavioral treatment for PTSD in people with severe mental illness: three case studies. Am J Psychiatr Rehabil 2004; 7: 147-70.

- Hirschfeld RM. Introduction: an overview of the issues surrounding the recognition and management of bipolar disorder and comorbid anxiety. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 3-4.
- Keck PE jr, Strawn JR, McElroy SL. Pharmacologic treatment considerations in co-occurring bipolar and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 8-15.
- Keller MB. Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 5-7.
- Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, e.a. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 232-9.
- Lu W, Fite R, Kim E, Hyer L, Yanos PT, Mueser KT. Cognitive-behavioral treatment of PTSD in severe mental illness: pilot study replication in an ethnically diverse population. *Am J Psychiatr Rehabil* 2009; 12: 73-91.
- Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 609-16.
- McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE jr, Frye MA, Denicoff KD, e.a. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 420-6.
- Mueser KT, Bolton E, Carty PC, Bradley MJ, Ahlgren KF, Distaso DR, e.a. The Trauma Recovery Group: a cognitive-behavioral program for post-traumatic stress disorder in persons with severe mental illness. *Community Ment Health J* 2007; 43: 281-304.
- Mueser KT, Rosenberg SD, Xie H, Jankowski MK, Bolton EE, Lu W, e.a. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral treatment for posttraumatic stress disorder in severe mental illness. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76: 259-71.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical guideline CG185. Bipolar disorder: assessment and management. Londen: NICE; 2014.
- Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, e.a. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 20-5.
- Pankowski S, Adler M, Andersson G, Lindfors N, Svanborg C. Group acceptance and commitment therapy (ACT) for bipolar disorder and co-existing anxiety – an open pilot study. *Cogn Behav Ther* 2016; 9: 1-15.
- Perugi G, Frare F, Toni C, Tusini G, Vannucchi G, Akiskal HS. Adjunctive valproate in panic disorder patients with comorbid bipolar disorder or otherwise resistant to standard antidepressants: a 3-year 'open' follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 553-60.
- Provencher MD, Hawke LD, Thienot E. Psychotherapies for comorbid anxiety in bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord* 2011; 133-3: 371-80.
- Ravelli A, Bijl RV, van Zessen G. Comorbiditeit van psychiatrische stoornissen in de Nederlandse bevolking; resultaten van de Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Tijdschr Psychiatr* 1998; 40: 531-44.
- Rakofsky JJ, Dunlop BW. Treating Nonspecific Anxiety and Anxiety Disorders in Patients with Bipolar Disorder: A Review. *J Clin Psychiatry* 2011; 72-1: 81-90.
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn bipolaire stoornissen. Utrecht: De Tijdstroom; 2015.
- Rosenberg SD, Mueser KT, Jankowski MK, Acker K. Cognitive-behavioral treatment of PTSD in severe mental illness: results of a pilot study. *Am J Psychiatr Rehabil* 2004; 7-2: 171-86.
- Sheehan DV, McElroy SL, Harnett-Sheehan K, Keck PE jr, Janvas J, Rogers J, e.a. Randomized, placebo-controlled trial of risperidone for acute treatment of bipolar anxiety. *J Affect Disord* 2009; 115: 376-85.
- Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Hidalgo RB, Janvas J, McElroy SL, Amado D, e.a. Randomized, placebo-controlled trial of quetiapine XR and divalproex ER monotherapies in the treatment of the anxious bipolar patient. *J Affect Disord* 2013; 145: 83-94.
- Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, e.a. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2222-9.
- Stratford HJ, Cooper MJ, Di Simplicio M, Blackwell SE, Holmes EA. Psychological therapy for anxiety in bipolar spectrum disorders: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 2015; 35: 19-34.

SUMMARY

The effects of pharmacological and psychotherapeutic treatment of comorbid anxiety disorders in patients with bipolar disorder

W.A.M. VAN DER VEEN, J.W. RENES, R.W. KUPKA, E.J. REGEER

BACKGROUND The co-occurrence of bipolar disorder and anxiety disorder is associated with a worse prognosis. Clinical guidelines do not give clear therapeutic recommendations on this subject.

AIM To review the evidence on the effectiveness of both psychotherapy and pharmacotherapy for anxiety disorders in patients with a bipolar disorder.

METHOD A systematic search in PubMed, Embase, Cochrane en PsycINFO and subsequent screening of potential studies resulted in 11 included studies.

RESULTS Five studies examined the effect of pharmacotherapy on treatment of comorbid anxiety disorders. One of these studies showed that both olanzapine and lamotrigine provided positive results in treating the anxiety disorders, with olanzapine being the more effective of the two. Conflicting results were found for quetiapine and valproic acid. The conclusion of one study was that risperidone was not effective. No studies were found researching the effect of psychotherapy on treatment of comorbid anxiety disorders. However, two case studies and four studies that included patients with mixed diagnoses, including bipolar disorder, proposed evidence that behavioral and cognitive behavioral therapy (CBT) had a positive effect on treatment of the comorbid anxiety disorder.

CONCLUSION There is little evidence on the treatment of comorbid anxiety disorders in people with bipolar disorder. Psychotherapy is preferred due to the uncertainty of the effects of pharmacotherapy and the associated risk of causing side effects. Pharmacotherapy can be considered in cases where this is insufficiently effective.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)6, 388-396

KEY WORDS anxiety disorder, bipolar disorder, pharmacotherapy, psychotherapy, treatment