

De bipolaire stoornis, antidepressiva en de inductie van een (hypo)manie

Een systematisch overzicht

H.M. VISSER, R.C. VAN DER MAST, A. BLOM

ACHTERGROND In de literatuur wordt gewaarschuwd voor inductie van een (hypo)manie door het gebruik van antidepressiva bij een bipolaire stoornis.

DOEL Nagaan (1) wat de bewijskracht is voor de aanname dat het gebruik van een antidepressivum door patiënten met een bipolaire stoornis de kans op een (hypo)manie vergroot; (2) welke risicofactoren hieraan ten grondslag kunnen liggen; en (3) in hoeverre een stemmingsstabilisator hier tegen beschermend werkt.

METHODE Er is literatuur gezocht met behulp van Pubmed (1960-2000), Embase (1987-2000) en de Cochrane Library (1940-2000) met als zoektermen 'antidepressant', gecombineerd met 'mania or hypomania' en 'induction or switch'. Aanvullende publicaties werden verkregen via literatuurlijsten van gevonden artikelen.

RESULTATEN We konden slechts zes relevante onderzoeken insluiten. Deze hadden alle zes methodologische beperkingen. Er blijkt nauwelijks bewijs dat het gebruik van antidepressiva bij de bipolaire stoornis de kans op een (hypo)manie vergroot. Bepaalde patiënten, zoals vrouwen, patiënten met een bipolaire-I- (versus bipolaire-II-) stoornis en patiënten die als laatste episode een manie hadden, zijn mogelijk wel kwetsbaar voor inductie van een manie bij het gebruik van antidepressiva. Stemningsstabilisatoren lijken hiertegen te beschermen.

CONCLUSIE Er is grote behoefte aan adequaat onderzoek van voldoende omvang om de invloed van antidepressiva op de inductie van een (hypo)manie bij de bipolaire stoornis te kunnen aantonen. Vooralsnog kan de behandeling van de bipolaire depressie het beste gebaseerd worden op de resultaten van de 'life chart' van de individuele patiënt.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 9, 599-608]

TREFWOORDEN antidepressivum, bipolaire stoornis, hypomanie, inductie, manie

In de literatuur wordt gewaarschuwd voor het ontstaan van een (hypo)manie en van rapid cycling bij gebruik van antidepressiva door patiënten met een bipolaire stoornis (American Psychiatric Association 1994; Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVVP) 2001; Nolen e.a. 1996). Het voorschrijven van een antidepressivum zonder stemmingsstabilisator bij de bipolaire stoornis

wordt in de praktijk zelfs wel als 'kunstfout' beschouwd. Het is echter de vraag of er een oorzakelijk verband bestaat tussen het gebruik van een antidepressivum bij de bipolaire stoornis en het ontstaan van een manie, en of een stemmingsstabilisator dit kan voorkomen. Immers, ook in het natuurlijk beloop van de bipolaire stoornis ontstaan manieën (American Psychiatric Association

1994), en de klinische ervaring leert dat een stemmingsstabilisator niet altijd beschermt tegen het optreden van een manie bij gebruik van een antidepressivum. Ook blijkt niet iedere patiënt met een bipolaire stoornis bij gebruik van een antidepressivum een manie te ontwikkelen, en mogelijk zijn slechts bepaalde patiënten hiervoor kwetsbaar.

Het doel van dit literatuuronderzoek is na te gaan of: (1) het gebruik van antidepressiva de kans op een manie bij patiënten met een bipolaire stoornis vergroot; (2) hiervoor risicofactoren aanwijsbaar zijn; en (3) het gebruik van een stemmingsstabilisator hier tegen beschermt.

METHODE

Er werd literatuur gezocht met behulp van Pubmed (1960-2000), Embase (1987-2000) en de Cochrane Library (1940-2000), met als zoektermen 'antidepressant', 'mania or hypomania' en 'induction or switch'. Aanvullende publicaties werden verkregen uit referenties van gevonden artikelen. Gevalsbeschrijvingen werden buiten beschouwing gelaten.

De artikelen die relevant waren voor onze vraagstelling werden geïncludeerd als het onderzoek adequaat was gecontroleerd en de onderzoekspopulatie op het eerste gezicht van redelijke omvang was. Van drie dubbelpublicaties werd het eerst verschenen artikel geselecteerd (Angst 1985; Lewis & Winokur 1982; Prien e.a. 1973).

Verder werd gebruikgemaakt van de Richtlijn Bipolaire Stoornissen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP 2001), de Practice guideline for treatment of patients with bipolar disorder van de American Psychiatric Association (American Psychiatric Association 1994) en Behandelingsstrategieën bij de manisch-depressieve stoornis (Nolen e.a. 1996).

RESULTATEN

We vonden 33 overzichts- en onderzoeksar-

tikelen en commentaren over de door antidepressiva geïnduceerde manie bij de bipolaire stoornis¹. Van de overzichtsartikelen zijn de 2 meest recente en uitgebreide geselecteerd (Möller & Grunze 2000; Post e.a. 1997). Er werden 6 artikelen over oorspronkelijk onderzoek geïncludeerd: 5 prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (Cohn e.a. 1989; Himmelhoch e.a. 1991; Prien e.a. 1973; Prien e.a. 1984; Quitkin e.a. 1984) en 1 retrospectief gecontroleerd onderzoek (Bottlender e.a. 1998). Zeven retrospectieve dossieronderzoeken – met tegenstrijdige resultaten – werden geëxcludeerd wegens te kleine onderzoekspopulaties (Angst 1985; Boerlin e.a. 1998; Jann e.a. 1982; Lewis & Winokur 1982; Nasrallah e.a. 1982; Solomon e.a. 1990) en/of het ontbreken van een adequate controlegroep (Altshuler e.a. 1995).

Definitie van de door een antidepressivum geïnduceerde (hypo)manie bij de bipolaire stoornis

Bij de door een antidepressivum geïnduceerde manie gaat het om een, mogelijk oorzaaklijk, verband tussen de start van het antidepressivum en het optreden van een manie. Altshuler e.a. (1995) hanteerden hiervoor een concrete, praktisch bruikbare definitie. Inductie werd door hen 'waarschijnlijk' geacht bij minimaal één van de volgende drie criteria: (1) een duidelijke tijdsrelatie: de manie ontstaat binnen acht weken na de start van het antidepressivum; (2) een verandering in ziektepatroon: de manie treedt op tijdens gebruik van een antidepressivum, terwijl dat niet te verwachten was afgaand op het ziektepatroon vóór de indexmanie; en (3) een verandering in ernst: de manie is voor het eerst ernstig of leidt tot opname.

In de meeste onderzoeken wordt echter niet geoperationaliseerd wanneer er sprake is van inductie van een manie door een antidepressivum. Cohn e.a. (1989) en Himmelhoch e.a. (1991) gingen het aantal manische en hypomanische episoden na tijdens de acute behandelfase, respectievelijk gedurende de eerste zes en zestien

weken na de start van het antidepressivum. In andere onderzoeken daarentegen werd juist het ontstaan van manieën tijdens de voortgezette behandeling en onderhoudsbehandeling na stabilisatie onderzocht, gedurende maximaal twee (Prien e.a. 1973; Prien e.a. 1984) tot tweeënhalf jaar (Quitkin e.a. 1981) na randomisering.

Induceren antidepressiva een manie bij patiënten met een bipolaire depressie?

Gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek
Gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek levert het beste bewijs voor het al of niet bestaan van een door een antidepressivum geïnduceerde manie bij de bipolaire stoornis. In de placebogroep blijkt immers het natuurlijke baseline- of achtergrond risico om manisch te worden.

TABEL 1 Inductie van een manie door antidepressiva bij de bipolaire stoornis? Post hoc analyses

Onderzoek	Onderzoekopzet	n	Follow-up	Uitkomstmaat ¹	Behandeling (n)	Resultaten	Uitvallers
Prien e.a. (1973) ^{2,3}	Prospectief	35	5e-24e maand	Manie met opname en/of extra medicatie	Lithium (17)	2/17=12%	4/17=24%
	Gerandomiseerd				Imipramine (9)	6/9=67%	6/9=67%
	Enkelblind				Placebo (9)	3/9=33% (niet significant)	5/9=56%
Cohn e.a. (1989)	Prospectief	89	6 weken	Manie	Fluoxetine (30) (11 + lithium)	0/30=0%	13/30=43%
	Gerandomiseerd				Imipramine (30) (5 + lithium)	2/30=7%	16/30=53%
	Dubbelblind				Placebo (29) (6+lithium)	1/29=3% (niet significant)	19/29=66%
Bottlender e.a. (1998) ³	Retrospectief	37	Duur opname	Manie	Antidepressiva zonder stemmings-stabilisator (35)	16/35=46%	Niet van toepassing
	dossieronderzoek				Geen antidepressiva (2)	0/2=0%	

¹ In géén van de onderzoeken werd gebruikgemaakt van een testinstrument voor de uitkomst 'manie'

² Aantallen uitval zijn uitvallers in de 5e-24e maand; in de eerste 4 maanden vielen van de oorspronkelijke 44 patiënten er respectievelijk 1/4/4 patiënten uit

³ Van de 35 patiënten die een antidepressivum gebruikten, vertoonden 16 patiënten een omslag naar een manie, terwijl de 2 patiënten die geen antidepressivum gebruikten, geen manie ontwikkelden. Uit deze bevindingen zijn geen conclusies te trekken

Wij vonden slechts twee publicaties van dergelijk onderzoek.

In het onderzoek van Prien e.a. (1973) werden patiënten met minimaal 1 manie in de voorgeschiedenis gerandomiseerd in aansluiting aan een opname voor een acute bipolaire depressie die inmiddels in remissie was (tabel 1). Er waren 3 patiëntengroepen: een met lithium behandelde groep, een met imipramine behandelde groep en een placebogroep. Affectieve episoden die ontstonden in de eerste 4 maanden na randomisering werden niet meegerekend, omdat ervan uitgegaan werd dat dit een terugval zou kunnen zijn van de voorafgaande affectieve episode. Het verschil in percentage manische episoden (met opname en/of extra medicatie) tussen de imipraminegroep (67%) en de placebogroep (33%) bleek niet statistisch significant ($p=0,35$).

Cohn e.a. (1989) hadden drie patiëntengroepen: een groep die behandeld werd met fluoxetine, een groep die behandeld werd met imipramine en een placebogroep. Zij konden evenmin een inductiefenomeen aantonen (tabel 1). De resultaten zijn echter vertekend doordat een aantal patiënten ook lithium gebruikte. Dit was vaker het geval in de fluoxetingroup dan in de imipramine- en placebogroep. Uit de beschrijving van het onderzoek is niet te achterhalen of misschien juist de patiënten zonder lithium manisch waren geworden. Verder wordt de generaliseerbaarheid van de resultaten ernstig beperkt doordat (een onbekend aantal) patiënten die manisch werden in de placebo-washout-week voorafgaande aan randomisering, werden uitgesloten van het onderzoek.

Retrospectief onderzoek Bottlender e.a. (1998) onderzochten de dossiers van 158 opgenomen patiënten naar de relatie tussen het optreden van een omslag van een bipolaire depressie naar een (hypo)manie en behandeling met een antidepressivum (tabel 1). Slechts 37 van de 158 patiënten bleken geen stemmingsstabilisator te gebruiken; van de 35 van hen die een antidepressivum gebruikten, vertoonden 16 patiënten een omslag naar een manie, terwijl de 2 patiënten die

geen antidepressivum gebruikten geen manie ontwikkelden.

Wat zijn de mogelijke risicofactoren voor een door een antidepressivum geïnduceerde manie bij de bipolaire stoornis?

Als mogelijke risicofactoren worden een rapid-cycling-patroon van de bipolaire stoornis (Post e.a. 1997), een hogere frequentie van opnames, een positieve eerstegraadsfamilieanamnese voor psychiatrische aandoeningen en een lagere leeftijd bij begin van de ziekte (Nasrallah e.a. 1982) genoemd. Geen van deze factoren is systematisch onderzocht of wordt door anderen (Altshuler e.a. 1995) betwist. De invloed van het hebben van een bipolaire-I-stoornis, van sekse en van de laatste episode (mania proneness versus depression proneness) zijn wel onderzocht.

Bipolaire-I-stoornis versus bipolaire-II-stoornis Himmelhoch e.a. (1991) vonden weliswaar dat bij de bipolaire-I-stoornis een (hypo)manie tijdens gebruik van imipramine of tranylcypromine bijna drie keer vaker voorkwam dan bij de bipolaire-II-stoornis, maar dit verschil blijkt niet statistisch significant, terwijl het aantal uitvallers hoog was en onduidelijk blijft of dit selectieve uitval betreft (tabel 2). Er werd overigens geen onderscheid gemaakt tussen hypomanische en manische episoden.

Sekse Vrouwen met een bipolaire stoornis lijken kwetsbaarder voor inductie van een manie door een antidepressivum dan mannen (tabel 2). Mannen kregen evenveel manische episoden bij gebruik van imipramine en van placebo, terwijl vijfmaal zoveel vrouwen een manie ontwikkelden bij gebruik van imipramine in vergelijking met een placebo. Als mogelijke verklaring hiervoor geven de auteurs dat vrouwen vaker een rapid-cycling-patroon zouden hebben dan mannen (Quitkin e.a. 1981). Het is echter onbekend of patiënten met een rapid-cycling-patroon in dit onderzoek waren ingesloten. Bovendien is er

TABEL 2 Risicofactoren voor een manie door antidepressiva bij de bipolaire stoornis? Post hoc analyses

Onderzoek	Onderzoekopzet en onderzochte risicofactor	n	Follow-up	Uitkomstmaat	Behandeling (n)	Resultaat	Uitvallers
Himmelhoch e.a. (1991) ¹	Gerandomiseerd Dubbelblind Acute en voortgezette behandeling Bipolaire-I- (versus-II-) stoornis	56	6 weken acute en 10 weken voortgezette behandeling	Hypomanie of manie volgens RDC en RMS > 5	Bipolaire-I- stoornis (24) met imipramine of tranylcypromine Bipolaire-II- stoornis (32) niet met imipramine of tranylcypromine	9/24=38% 4/32=13% (niet significant)	16/56=29%
Quitkin e.a. (1981) ^{2,3}	Gerandomiseerd Dubbelblind Onderhouds- behandeling Vrouwelijke sekse	75	Gemiddeld 19 maanden (1-30 maanden)	Manie volgens RDC	Vrouwen met lithium + imipramine (22) Vrouwen met lithium + placebo (17) Mannen met lithium + imipramine (14) Mannen met lithium + placebo (20)	7/22=32% 1/17=6% 2/14=14% 3/20=15% (niet significant)	Lithium + imipramine 18/37=49% Lithium + placebo 21/38=55%
Quitkin e.a. (1981) ⁴	Gerandomiseerd Dubbelblind Onderhouds- behandeling 'Mania proneness' ⁵	36	Gemiddeld 19 maanden (1-30 maanden)	Manie volgens RDC	'Mania prone' met lithium + imipramine (16) 'Mania prone' met lithium + placebo (20)	6/16=37,5% 1/20=5%	niet bekend ⁶

RDC = Research Diagnostic Criteria

RMS = Raskin Mania Scale

¹ Uitval: 9 patiënten in acute fase en 7 in voortgezette fase, niet onderscheiden naar aard van bipolaire stoornis² De getallen komen uit de oorspronkelijke tekst van het artikel. Het aantal behandelde patiënten (73) komt niet overeen met het aantal in het onderzoek opgenomen patiënten (75). De reden daarvoor werd niet in het artikel vermeld³ Uitvallers niet verdeeld naar sekse⁴ χ^2 -toets = 4,099; $p < 0,05$. Als de laatste episode een depressie was, bleek er geen verschil in optreden van een manie tussen beide behandelcondities⁵ 'Mania prone' betekent dat de laatste episode voor onderhoudsbehandeling een manie was⁶ In het oorspronkelijke artikel is de uitval niet apart voor de 'mania prone' groep aangegeven

geen sprake van een statistisch significant verschil en is het aantal uitvallers groot.

Mania proneness Als de laatste episode voorafgaand aan randomisering voor onderhoudsbehandeling een manie was, bleek de kans op een manie bij behandeling met lithium plus imipramine statistisch significant groter dan bij behandeling met lithium plus placebo (tabel 2). Aangezien de aantallen zeer klein zijn, zijn deze resultaten echter moeilijk generaliseerbaar. Als de laatste episode een depressie was, bleek er geen verschil in optreden van een manie tussen beide behandelcondities (Quitkin e.a. 1981).

Beschermst een stemmingsstabilisator tegen inductie van een manie door een antidepressivum?

Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek Prien e.a. (1984) vergeleken 3 onderhoudsbehandelcondities (imipramine/placebo, imipramine/lithium, placebo/lithium) bij patiënten met een bipolaire-I-stoornis. Allen hadden tevoren een manie, depressie of gemengde episode doormaakt, gevolgd door twee stabiele maanden met lithium plus imipramine; hierna vond randomisering plaats (tabel 3). Er ontstonden meer manische en gemengde episoden in de imipramine/placebogroep dan in de imipramine/lithiumgroep ($p = 0,055$) en de placebo/lithiumgroep. Het relatieve risico (RR) op een manie bij gebruik van lithium en imipramine (versus placebo en imipramine) is 0,53, wat wil zeggen dat lithium de kans op een manie met een factor 0,53 doet afnemen. De absolute risicoreductie (ARR) is 25% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 3-50%). Het aantal behandelingen met lithium dat nodig is om een extra omslag naar een manie te voorkómen, wordt weergegeven in de *number needed to treat* (NNT, Offringa e.a. 2001). De NNT is gelijk aan $1/ARR$ en bedraagt $1/0,25 = 4$ (95%-BI 2-32). Uit de grote spreiding van de ARR en de NNT blijkt dat er slechts voorzichtige conclusies te trekken zijn over het mogelijk beschermende effect van lithium.

De auteurs stellen zich verder terecht de vraag of het percentage manische episoden in de imipramine/placebogroep hoger is omdat imipramine de kans op een manie verhoogt, of omdat imipramine, in tegenstelling tot lithium, niet beschermt tegen manische episoden in het natuurlijk ziektebeloop. Ons inziens is het bovendien mogelijk dat bij een aantal patiënten in de imipramine/placebogroep een manie is opgetreden door het staken van het lithium na randomisering (Moncrieff 1997).

Uit het onderzoek van Quitkin e.a. (1981) die lithium plus imipramine vergeleken met lithium plus placebo bij sedert zes weken euthyme patiënten met een bipolaire-I-stoornis zijn geen conclusies te trekken over het beschermend effect van lithium, omdat lithium niet vergeleken werd met een placebo en er bovendien meer dan 50% uitvallers waren.

We vonden geen prospectief onderzoek over het beschermende effect van een andere stemmingsstabilisator dan lithium en evenmin over het mogelijk beschermend effect van lithium in de acute behandelphase.

Retrospectief onderzoek In het retrospectieve onderzoek van Bottlender e.a. (1998) is de switch-ratio van een bipolaire depressie naar een hypomanie of manie significant lager bij gebruik van een stemmingsstabilisator (lithium, valproïnezuur of carbamazepine) naast het tricyclische antidepressivum (tabel 3). Bij het gevonden 'achtergrond risico' van 57% bedraagt de NNT 4 (95%-BI 3-12) (Offringa e.a. 2001).

CONCLUSIE EN DISCUSSIE

Hoewel de Richtlijn bipolaire stoornis (NVvP 2001) aangeeft dat zowel de acute als voortgezette behandeling van de bipolaire depressie met alleen een antidepressivum 'een duidelijk verhoogde kans' geeft op een manie, levert systematisch literatuuronderzoek hiervoor onvoldoende bewijs. De tegenstrijdige bevindingen worden mogelijk verklaard doordat onderzoekspopula-

TABEL 3 Bescherming door een stemmingsstabilisator tegen inductie van een manie door antidepressiva bij de bipolaire stoornis? Post hoc analyses

Onderzoek	Onderzoeksopzet	n	Follow-up	Uitkomstmaat	Behandeling (n)	Resultaten	Uitvallers
Prien e.a. (1984) ¹	Prospectief Gerandomiseerd Dubbelblind Onderhoudsbehandeling	114	2 jaar	Manie of gemengde episode volgens DSM- III en GAS ≤ 60	Imipramine + placebo (36) Imipramine + lithium (36) Placebo + lithium (42)	19/36=53% 10/36=28% 11/42=26%	Onvoldoende informatie om aantal uitvallers vast te stellen
Bottlender e.a. (1998) ²	Retrospectief dossieronderzoek	92	Duur opname	Hypomanie of manie	Tricyclisch antidepressivum (23) Tricyclisch antidepressivum + stemmings- stabilisator (69)	13/23=57% 18/69=26%	Niet van toepassing

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GAS = Global Assessment Scale

¹ χ^2 -toets = 3,697; p = 0,055; Relatief risico imipramine en lithium versus imipramine en placebo = 0,53² χ^2 -toets = 5,854; p = 0,016; Odds ratio = 0,3 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,1 - 0,7)

ties essentieel van elkaar blijken te verschillen wat betreft eventuele risicofactoren. De beperkte wetenschappelijke onderbouwing voor de door een antidepressivum geïnduceerde (hypo)manie bij de bipolaire stoornis lijkt bovendien in tegenpraak met onze klinische ervaring, zoals ook wordt geïllustreerd in casuïstische mededelingen (Howland e.a. 1996) en het retrospectieve 'life-chart-onderzoek' van Altshuler e.a. (1995).

Patiënten met een bipolaire-I- (versus II-) stoornis zijn mogelijk wel (extra) kwetsbaar voor een door een antidepressivum geïnduceerde (hypo)manie, evenals (tijdens de onderhoudsfase) vrouwen en patiënten met als laatste episode een manie, maar de patiëntenaantallen zijn klein en de 'evidence' is heel zwak. Andere in de literatuur genoemde risicofactoren zijn niet aangetoond. Zo is een rapid-cycling-patroon als risicofactor niet systematisch onderzocht (Post e.a. 1997). Ook

de veronderstelling dat tricyclische antidepressiva in vergelijking met de moderne antidepressiva en de klassieke monoamineoxidaseremmer tranylcypromine een groter risico geven van een manie bij de bipolaire stoornis (NVVP 2001; Nolen & Bloemkolk 2000) is onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd. De NVVP-richtlijn (2001) vermeldt niets over eventuele risicofactoren.

Tijdens onderhoudsbehandeling lijkt lithium te beschermen tegen inductie van een manie bij gebruik van antidepressiva door patiënten met een bipolaire stoornis, en in retrospectief onderzoek blijkt een stemmingsstabilisator tijdens de acute behandel fase de kans op een door een antidepressivum geïnduceerde (hypo)manie te verlagen. Onlangs leek dat ook in naturalistisch onderzoek bevestigd te worden (Henry e.a. 2001).

Alle geïnccludeerde onderzoeken hebben

echter hun methodologische beperkingen. In de vijf prospectieve onderzoeken waren de onderzochte populaties relatief klein (Cohn e.a. 1989; Himmelhoch e.a. 1991; Prien e.a. 1973; Prien e.a. 1984; Quitkin e.a. 1981). Verder was onze vraagstelling vaak niet de primaire vraagstelling van het onderzoek. Zo onderzochten Prien en medewerkers (Prien e.a. 1973; Prien e.a. 1984) het preventieve effect van verschillende behandelingen in de voortgezette fase en in de onderhoudsfase op het optreden van stemmingsepisoden. Cohn e.a. (1989) en Himmelhoch e.a. (1991) bestudeerden eigenlijk het antidepressieve effect van verschillende behandelingen in de acute behandelfase. Bovendien kleefte aan verschillende onderzoeken een mogelijke selectiebias, doordat juist de patiënten die mogelijk een risico liepen van een geïnduceerde manie, niet werden geïncludeerd. In de 2 onderzoeken van Prien en medewerkers (Prien e.a. 1973; Prien e.a. 1984) kunnen manische episoden opgetreden zijn door onttrekking van lithium (Moncrieff 1997). In het retrospectieve, naturalistische patiënt-controle-onderzoek van Bottlender e.a. (1998) is de kans op selectiebias groot. Voor inductie gevoelige patiënten kregen wellicht geen antidepressivum voorgeschreven. Bovendien impliceert de retrospectieve aard van het onderzoek dat de resultaten zijn gebaseerd op dossierinformatie die vaak niet betrouwbaar en volledig is. Ook zijn de aanbevolen grenswaarden van de lithiumbloedconcentratie nogal wisselend; 0,5-1,4 mmol/l (Prien e.a. 1973); 0,6-0,9 mmol/l (Prien e.a. 1984); en 0,8-1,2 mmol/l (Quitkin e.a. 1981), en het vaststellen van de uitkomst manie is vaak niet gestandaardiseerd gebeurd (Prien e.a. 1973; Cohn e.a. 1989; Bottlender e.a. 1998). Bovendien was het percentage uitvallers in de verschillende onderzoeken relatief hoog (Cohn e.a. 1989; Himmelhoch e.a. 1991; Prien e.a. 1973; Quitkin e.a. 1981), of werd dit niet vermeld (Prien e.a. 1984).

Tot welke aanbevelingen voor de dagelijkse klinische praktijk leiden deze bevindingen? Ons inziens is een op de individuele patiënt toegesneden, niet-defensief behandelingsbeleid aangewe-

zen. Zolang het risico van inductie niet duidelijk is, raden wij aan niet te terughoudend te zijn met het voorschrijven van een antidepressivum. Wij onderschrijven de in de nieuwe Richtlijn (NVP 2001) toegevoegde alternatieve (tweede) optie om het antidepressivum enkele maanden na respons niet af te bouwen, maar deze naast de stemmingsstabilisator te continueren.

Op basis van de ziektegeschiedenis en eerder medicatiegebruik wordt in samenspraak met de patiënt beslist over het starten, afbouwen dan wel voortzetten van een antidepressivum. Daarbij is een 'life chart' (Kupka e.a. 1997; Leverich & Post 1996;) een belangrijk hulpmiddel: bij eerder gebruik van een antidepressivum (met of zonder een stemmingsstabilisator) kan door middel van een retrospectieve life chart de invloed hiervan op het beloop van de bipolaire stoornis worden nagegaan. Het risico van inductie van een (hypo)manie moet worden afgewogen tegen een aantal andere aspecten van de ziekte, zoals lijdensdruk, ernst van de depressie en mogelijke gevaren, zoals suïcide. Met een prospectieve life chart kan het beloop van de bipolaire stoornis (vervolgens) nauwkeurig worden vastgelegd en de verdere behandeling hierop worden afgestemd.

NOOT

1. Een uitgebreide literatuurlijst is op verzoek bij de eerste auteur verkrijgbaar.



Met dank aan Prof. Dr. W.A. Nolen, als hoogleraar psychiatrie werkzaam bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht en Altrecht te Utrecht, voor zijn kritisch commentaar.

LITERATUUR

- Altshuler, L.L., Post, R.M., Leverich, G.S., e.a. (1995). Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1130-1138.
- American Psychiatric Association (1994). *Practice guideline for treatment of patients with bipolar disorder*. Washington DC: American Psychiatric Association.

- Angst, J. (1985). Switch from depression tot mania – a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology*, 18, 140-154.
- Boerlin, H.L., Gitlin, M.J., Zoellner, L.A., e.a. (1998). Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 374-379.
- Bottlender, R., Rudolf D., Strauss, A., e.a. (1998). Antidepressant-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar I depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248, 296-300.
- Cohn, J.B., Collins, G., Ashbrook, E., e.a. (1989). A comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 4, 313-322.
- Henry, C., Sorbara, F., Lacoste, J., e.a. (2001). Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 249-255.
- Himmelhoch, J.M., Thase M.E., Mallinger, A.G., e.a. (1991). Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 148, 910-916.
- Howland, R.H. (1996). Induction of mania with serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 425-427.
- Kupka, R.W., Akkerhuis G.W., Nolen, W.A., e.a. (1997). De life-chart-methode voor de manisch-depressieve stoornis. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 39, 232-239.
- Jann, M.W., Bitar, A.H., & Rao, A. (1982). Lithium prophylaxis of tricyclic-antidepressant-induced mania in bipolar patients. *American Journal of Psychiatry*, 139, 683-684.
- Leverich, G.L., & Post, R.M. 1996. Life charting the course of bipolar disorder. *Current review of mood and anxiety disorders*, 1, 48-61.
- Lewis, J.L., & Winokur, G. (1982). The induction of mania. A natural history with controls. *Archives of General Psychiatry*, 39, 303-306.
- Möller, H.J., & Grunze, H. (2000). Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250, 57-68.
- Moncrieff, J. (1997). Lithium: evidence reconsidered. *British Journal of Psychiatry*, 171, 113-119.
- Nasrallah, H.A., Lyskowski, J.L., & Schroeder, D. (1982). TCA-induced mania: differences between switchers and non switchers. *Biological Psychiatry*, 17, 271-274.
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (2001). Richtlijn bipolaire stoornissen. Amsterdam: Boom.
- Nolen, W.A., & Bloemkolk, D. (2000). Treatment of bipolar depression, a review of the literature and a suggestion for an algorithm. *Neuropsychobiology*, 42 (Suppl. 1), 11-17.
- Nolen, W.A., Hartong, E.G.Th.M., & Knoppert-van der Klein, E.A.M. (1996). *Behandelingsstrategieën bij de manisch-depressieve stoornis*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Offringa, M., Assendelft, W.J.J., & Scholten, R.J.P.M. (2001). *Inleiding in evidence-based medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Post, R.M., Denicoff, K.D., Leverich, G.S., e.a. (1997). Drug-induced switching in bipolar disorder: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs*, 8, 352-365.
- Prien, R.F., Klett, C.J., & Caffey, E.M. (1973). 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., Kupfer, D.J., Mansky, P.A., 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.
- Quitkin, F.M., Kane, J., Rifkin, A., e.a. (1981). Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. A double-blind study. *Archives of General Psychiatry*, 38, 902-907.
- Solomon, R.L., Rich, C.L., & Darko, D.F. (1990). Antidepressant treatment and the occurrence of mania in bipolar patients admitted for depression. *Journal of Affective disorders*, 18, 253-257.

AUTEURS

H.M. VISSER is als assistent-geneeskundige in opleiding tot psychiater werkzaam bij Mentrum GGZ Amsterdam.

R.C. VAN DER MAST is psychiater en was ten tijde van het schrijven van dit artikel als A-opleider psychiatrie verbonden aan Mentrum GGZ Amsterdam. Zij is nu werkzaam als psychiater bij het Leids Universitair Medisch Centrum.

A. BLOM is als psychiater werkzaam bij Mentrum GGZ Amsterdam, Sector Volwassenen Noord.

Correspondentieadres: mevrouw H.M. Visser, assistent-geneeskundige in opleiding tot psychiater, Mentrum GGZ Amsterdam, secretariaat A-opleiding psychiatrie, 2e Constan-tijn Huygensstraat 37, 1054 AG Amsterdam. Telefoon: (020)5892144, fax: (020)4898150.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-2-2002.

SUMMARY

Bipolar disorder, antidepressants and induction of (hypo)mania. A systematic review – H.M. Visser, A. Blom, R.C. van der Mast –

BACKGROUND The literature gives caution for the induction of a (hypo)mania owing to the use of antidepressants in bipolar disorder.

AIM To examine (1) the evidence for the assumption that the use of antidepressants by patients with a bipolar disorder increases the risk of (hypo)mania; (2) the underlying risk factors; and (3) the extent to which a mood stabilizer may be protective.

METHOD A systematic review was conducted searching Pubmed for the period of 1960–2000, Embase from 1987–2000 and the Cochrane Library for the period of 1940–2000 using as key words ‘antidepressant’, combined with ‘mania or hypomania’ and ‘induction or switch’. Additional publications were obtained by hand searching the references of the articles found.

RESULTS Only six relevant studies could be included. All of them had methodological shortcomings. Overall, there appears to be hardly any evidence that the use of antidepressants in bipolar disorder increases the risk of (hypo)mania or mania. However, certain patients among whom women, patients with a bipolar-I disorder and patients who had a mania as a last episode, may be vulnerable. Mood stabilizers are possibly protective.

CONCLUSION There is a great need for adequate studies of sufficient size providing evidence on the influence of antidepressants on the induction of (hypo)mania in bipolar disorder. For the time being, treatment of bipolar depression may best be based on the results of the life chart of the individual patient.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 9, 599–608]

KEYWORDS antidepressant, bipolar disorder, hypomania, induction, mania