

# Hoogste tijd voor onderzoek naar het afbouwen van onderhoudsbehandeling voor bipolaire stoornissen

A. Dols, H. Mathijssen, R.W. Kupka, E.J. Regeer

- Achtergrond** Bij bipolaire stoornissen wordt meestal een indicatie gesteld voor preventieve onderhoudsbehandeling, maar wetenschappelijk bewijs hiervoor is beperkt.
- Doel** Beargumenteren dat onderzoek naar afbouwen van onderhoudsbehandeling nodig is.
- Methode** Narratief overzicht van evidentie voor effectiviteit van onderhoudsbehandeling voor bipolaire stoornissen, met redenen waarom men vooral medicamenteuze opties kiest.
- Resultaten** De evidentie voor onderhoudsbehandeling is vooral gericht op klinische effectiviteit, terwijl andere uitkomstmaten voor mensen met een bipolaire stoornis belangrijker kunnen zijn. Veel onderzoek naar bipolaire stoornis is gericht op de neurobiologische of genetische aspecten.
- Conclusie** Een niet-medicamenteuze aanpak van de langetermijnbehandeling is onderbelicht gebleven. De wens van veel mensen om met minder of zonder medicatie met een bipolaire aandoening te leven, vereist gedegen onderzoek bij wie, wanneer en hoe we onderhoudsmedicatie succesvol kunnen afbouwen.

## Een klinisch dilemma

‘Hoe lang moet ik deze onderhoudsmedicatie nog blijven gebruiken?’

Na het doormaken van een eerste (hypo)manische episode wordt meestal een bipolaire stoornis gediagnosticeerd/geclassificeerd, wat wordt beschouwd als een blijvende kwetsbaarheid voor recidivering. Bij de acute behandeling van een manische of depressieve episode wordt vrijwel altijd, en meestal met zichtbaar resultaat, gebruikgemaakt van farmacotherapie conform de multidisciplinaire richtlijn.<sup>1</sup> Nadien wordt bij veel patiënten een indicatie gesteld voor preventieve onderhoudsbehandeling, waarbij vrijwel altijd farmacotherapie met een stemmingsstabilisator wordt aanbevolen. Daarbij is het advies om dit in te bedden in een breder behandelkader en gepersonaliseerd toe te passen. Ook internationale richtlijnen adviseren medicatie als essentieel onderdeel van de onderhoudsbehandeling.

Bij de interpretatie van wetenschappelijk onderzoek naar de onderhoudsbehandeling waarop deze richtlijnen berusten, spelen methodologische vraagstukken een grotere rol dan bij effectstudies naar acute behandeling. Zo is er veelal geen scherpe afbakening van voortgezette (enkele maanden) en onderhoudsbehandeling (vele

jaren), en is er meestal een relatief korte follow-up van maximaal twee jaar. Bovendien is er grote variatie in onderzoeksopzet waardoor meta-analyse lastig is. Er is vaak een ‘enriched design’ gebruikt waarbij mensen die in de acute fase goed gereageerd hebben op een middel dit blijven gebruiken (interventiegroep) of (te snel) afbouwen (placebogroep). De primaire uitkomstmaat is meestal een recidief-stemmingsepisode, terwijl voor mensen met een bipolaire stoornis andere uitkomsten belangrijker kunnen zijn, zoals herstel van psychosociaal en maatschappelijk functioneren tussen stemmingsepisoden. Als een patiënt de begrijpelijke vraag stelt hoelang de onderhoudsmedicatie nog moet worden voortgezet, en of deze niet eens kan worden afgebouwd, kunnen we onze adviezen dus slechts met beperkt wetenschappelijk bewijs onderbouwen en varen vooral op ons klinische oordeel. Gepersonaliseerde adviezen kunnen we geven mede op basis van het voorafgaande beloop en de eerdere ervaringen van de patiënt met farmacotherapie. Bij iemand die zonder medicatie (of na eerdere afbouw daarvan) al vaker een recidief heeft doorgemaakt en kennelijk een groot risico op terugval heeft, zal het advies zijn om effectieve medicatie vooralsnog voort te zetten, zeker als de gevolgen van die episode(n) ernstig waren.<sup>1</sup>

## AUTEURS

**Annemiek Dols**, psychiater en onderzoeker, afd. Psychiatrie, UMC Utrecht.

**Henk Mathijssen**, voorzitter Plusminus, vereniging voor mensen met bipolariteit en hun naasten.

**Ralph Kupka**, hoogleraar Bipolaire Stoornissen, Amsterdam UMC, en psychiater, GGZ inGeest en Altrecht.

**Eline Regeer**, psychiater en onderzoeker, Altrecht Bipolair.

## Correspondentie

Annemiek Dols (a.dols@umcutrecht.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-3-2024.

## Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(5):000-000

De duur van dit gebruik blijft een terugkerend onderwerp van gesprek. De balans tussen werking en bijwerking kan veranderen, bijvoorbeeld als de context is veranderd waardoor het terugvalrisico mogelijk kleiner wordt. Uit een review bleek dat 43% van mensen met een bipolaire stoornis de onderhoudsmedicatie niet regelmatig inneemt of zelfs stopt.<sup>2</sup> Bovendien kan onderhoudsmedicatie niet altijd een nieuwe episode voorkómen. In een recente meta-analyse bleek monotherapie effectiever dan placebo in het voorkómen van een nieuwe episode (OR: 0,42).<sup>3</sup> Het gerapporteerde terugvalrisico was 31,4% voor actieve behandeling versus 51,1% voor placebo, waarmee ook mensen die onderhoudsbehandeling gebruiken nog steeds een aanzienlijke kans op terugval houden.<sup>3</sup> Omgekeerd hebben mensen zonder medicatie bijna 50% kans op geen terugval. Verder was het *number needed to treat* (NNT) bij terugvalpreventie 8 voor manie en 11 voor een bipolaire depressie, dus voor elke persoon die volledig profiteert van onderhoudsmedicatie hebben 8-11 personen er minder baat bij.<sup>3</sup>

Bij dit alles moeten we meewegen dat de termijn waarop een recidief te verwachten zou zijn, en dus de termijn waarna preventieve behandeling effectief blijkt te zijn, per patiënt sterk kan verschillen. In effectiviteitsstudies wordt bovendien de mogelijkheid buiten beschouwing gelaten dat de ernst en duur van een recidief zijn afgenomen door preventieve medicatie.

Er is weinig systematisch onderzoek naar langetermijngevolgen van het al dan niet voortzetten van onderhoudsbehandeling bij bipolaire stoornissen. Uit een naturalistische studie bleek dat bij een follow-up van 6 jaar het terugvalpercentage bij patiënten die lithium gefaseerd afbouwden significant groter was (80%) dan bij de groep bij wie het werd voortgezet (40%).<sup>4</sup> Bij 'stoppers' kwam het recidief vooral in de eerste 2 jaar, bij de anderen geleidelijk over de periode van 6 jaar. Uit een review bleek dat staken van onderhoudsmedicatie langer dan een maand geassocieerd was met een verhoogd risico op terugval; daarentegen had 47,3% van de patiën-

ten die langer dan 6 maanden met de medicatie waren gestopt geen terugval in de eerste 2 jaar nadien.<sup>5</sup>

Bij langdurige medicamenteuze behandeling moeten we voor- en nadelen afwegen. Dit kan ingewikkeld zijn bij mensen die naast de bipolaire stoornis ook lichamelijke ziektes en/of cognitieve klachten hebben, zoals ouderen.<sup>6</sup> Veel mensen ervaren bijwerkingen van stemmingsstabilisatoren en antipsychotica. Dit betreffen zowel bijwerkingen zoals tremor, concentratieproblemen, emotionele demping en mentale traagheid, maar ook gezondheidsrisico's op langere termijn, zoals metabool syndroom met verhoogde kans op hart- en vaatziekten, schildklierproblemen of achteruitgang van de nierfunctie. Bovendien willen veel mensen op den duur zonder medicatie door het leven gaan, ook als ze daarvan geen hinderlijke bijwerkingen ervaren.

## Beloop

Kraepelin beschreef de manisch-depressieve psychose als een episodisch optredend ziektebeeld en met in verreweg de meeste gevallen een volledig herstel van elke episode, in een tijdperk zonder medicatie.<sup>7</sup> Over patiënten met meerdere episoden, de 'echte manisch-depressieven', schreef hij dat rekening gehouden moest worden met een aantal of zelfs frequente recidieven, hoewel ook dat in individuele gevallen op voorhand moeilijk te voorspellen was.<sup>7</sup> In onze hedendaagse klinische populatie zien wij dat herstel van acute episodes niet altijd volledig is en dat er een blijvend risico is op terugval en toegenomen somatische en cognitieve comorbiditeit, ondanks (of mede dankzij?) gebruik van onderhoudsmedicatie.

In diverse vervolgstudies van minimaal een jaar na opname bleef 20% tot 74% (subsyndromale) klachten houden en 57% tot 79% functionele beperkingen.<sup>8</sup> Uit een recente Nederlandse cohortstudie bleek dat maar 50% van mensen met een bipolaire stoornis betaald werk heeft.<sup>9</sup>

Naast verschillen in onderzoeksmethode en diagnostische criteria zijn diverse omgevingsfactoren zoals

gebruik van medicatie, gebruik van alcohol en drugs, prestatiedruk voor werknemers en psychosociale omstandigheden onderdeel van de verklaring van deze discrepantie tussen vroege en meer recente studies. Zo is het voorschrijven van antidepressiva geassocieerd met het vaker vóórkomen van een stemmingsomslag naar manie en het ontstaan van een rapidcyclingpatroon en zijn 'klassieke' antipsychotica geassocieerd met depressieve symptomen en verminderd functioneren.

### Neuroprogressie als argument?

Een frequent argument voor langdurige preventieve onderhoudsbehandeling is het concept van ziekteprogressie bij de bipolaire stoornis en de daarmee samenhangende neuroprogressiehypothese. Deze veronderstelt dat elke episode bijdraagt aan een slechtere uitkomst op de langere termijn door onomkeerbare neurobiologische veranderingen.<sup>10</sup> Deze hypothese speelt ook een rol in stadiëringsmodellen; deze zijn ontwikkeld analoog aan de oncologie om tot een betere typering van patiënten te komen en voorspellingen te kunnen doen over behandeluitkomsten.<sup>11</sup> Het aantal doorgemaakte episodes is geassocieerd met hoger terugvalrisico, slechtere respons op lithium, minder effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) en psycho-educatie, cognitieve problemen, neurobiologische en morfologische veranderingen, somatische comorbiditeit, aanhoudende symptomen en beperkingen in het functioneren. Deze bevindingen hebben een stimulans gegeven aan wetenschappelijk onderzoek naar mechanismen van versnelde en vervroegde veroudering en aan behandelingen gericht op het voorkómen van een recidief.

In tegenstelling tot deze neuroprogressiehypothese wijzen bevindingen over het langetermijnbeloop vanuit de ouderenpsychiatrie niet in de richting dat mensen met een bipolaire stoornis als regel progressief achteruitgaan.<sup>12</sup> Er is weliswaar een hogere prevalentie van dementie, maar longitudinaal onderzoek naar cognitief functioneren bij ouderen met een bipolaire stoornis laat zien dat dit bij een kleine subgroep is en dat er bij het merendeel geen versnelde achteruitgang is ten opzichte van gezonde ouderen. Ook het interepisodisch beloop wordt niet beïnvloed door huidige stemmingsklachten of terugval gedurende de follow-upperiode van 5 jaar.<sup>13-15</sup> De lichamelijke gezondheid van deze groep was vergelijkbaar met ouderen in de populatie, hoewel deze in de loop van 3 jaar wel meer verslechterde bij mensen met een bipolaire stoornis, wat grotendeels verklaard kon worden door psychosociale en leefstijlfactoren.<sup>16</sup> Het sneller vóórkomen van recidief (cyclusversnelling) wordt overschat omdat juist mensen bij wie zich dit voordoet, deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek. Deze 'Slaters fallacy' is vernoemd naar Eliot Slater, een psychiater die in 1938 de data van Kraepelin opnieuw heeft geanalyseerd.<sup>17</sup> Cyclusversnelling wordt ook beschreven in de kindling-en-sensitatiehypothese, ontleend aan epilepsie. Dit suggereert dat er een neurobiologisch substraat zou zijn en dat langdurige onder-

houdsbehandeling nodig is om ziekteprogressie en recidieven te voorkomen. De theoretische concepten van neuroprogressie en kindling zijn dus vooralsnog niet met wetenschappelijk onderzoek bewezen of verworpen en zijn daarmee beperkt in te zetten als argument om preventieve medicatie langdurig voort te zetten.

### Biologische oorsprong?

Het aandeel van genetische factoren voor bipolaire stoornis wordt geschat op 70%.<sup>18</sup> De concordantie in tweelingonderzoek was lager (43%), waarmee de factor erfelijkheid dus niet volledig doorgrond is.<sup>18</sup> Deze hoge genetische dan wel biologische bijdrage aan het ontstaan van een bipolaire stoornis kan de suggestie wekken dat biologische (medicamenteuze) behandeling op de voorgrond moet staan.

Er is in Nederland veel onderzoek gedaan naar genetische aspecten. Studies bij mensen met een familiale belasting voor bipolaire stoornis zoals de Nederlandse studie *Bipolar Genetics* (<https://www.umcutrecht.nl/nl/wetenschappelijk-onderzoek/bipolar-genetics-de-resultaten>) en de *Dutch Bipolar Offspring Study* hebben belangrijke inzichten opgeleverd over de genetische component, maar deze bevindingen zijn niet zomaar te vertalen naar het individu.

Ook omgevingsfactoren en ingrijpende levensgebeurtenissen hebben een duidelijke invloed op het ontstaan van de stoornis. Er zijn aanwijzingen dat neuro-inflammatie door ongezonde westerse leefstijl mede hiervoor verantwoordelijk is.<sup>19</sup> Deze hypothese past bij een lage prevalentie van bipolaire stoornissen bij de amish (0,22%) met een leefwijze uit de 18de eeuw vergeleken met de veel hogere prevalentie in de Verenigde Staten (1,0%). Ongezonder dieet, weinig lichaamsbeweging en chronische stress verhogen de concentraties van pro-inflammatoire cytokines in het bloed, die de interne klok verstoren en daarmee ook de slaap als eerste symptoom van zowel manie als depressie.<sup>19</sup> Dergelijke omgevingsfactoren zouden dan ook een belangrijke rol kunnen spelen bij het ontstaan van klachten bij mensen met een genetische aanleg.

Een psychiatrische diagnose als verklaring van de klachten kan in eerste instantie opluchting geven en ontschuldigen, zeker als daarbij benadrukt wordt dat de aandoening een sterke genetische basis heeft. Zo'n diagnose kan echter ook gepaard gaan met stigma en bezorgdheid over mogelijke gevolgen. Bovendien zou het benadrukken van een genetische en neurobiologische component een zekere onvermijdelijkheid kunnen suggereren. Terwijl deze componenten ook met zelfmanagement en een gezonde leefstijl reversibel kunnen zijn en de kans op het ontstaan van klachten kunnen verminderen. Daarnaast is het onderzoek naar psychologische interventies bij de bipolaire stoornis lange tijd achtergebleven in vergelijking met bijvoorbeeld depressieve stoornissen terwijl er juist behoefte is aan onderzoek naar niet-medicamenteuze strategieën om herstel te bewerkstelligen en te behouden.<sup>20,21</sup>

## Toekomst

Volgens Plusminus, de vereniging voor mensen die leven met bipolariteit en hun naasten, is er een aanzienlijke groep mensen met de diagnose bipolaire stoornis die graag al dan niet onder begeleiding medicatie wil afbouwen, en ook een groep die geen medicatie gebruikt. Dit laatste wordt bevestigd door data uit de *Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study* (NEMESIS). In dit onderzoek onder de algemene bevolking voldeed 1,2% ooit in hun leven (*lifetime*) aan de DSM-5-criteria voor een bipolaire stemmingsstoornis. Van hen had 51% in het afgelopen jaar contact met de ggz en gebruikte 43% in die periode medicatie.

In de 'Bijzonder-studie' wordt onderzocht of mensen met een eerder vastgestelde bipolaire stoornis die al minstens vijf jaren geen medicatie gebruiken, voldoen aan de huidige diagnostische criteria, wellicht een minder ernstige vorm hebben of specifieke zelfmanagementstrategieën gebruiken. De eerste resultaten van dit onderzoek laten zien dat mensen ouder dan 50 jaar met een eerder gestelde diagnose bipolaire stoornis die geen onderhoudsmedicatie gebruiken beter sociaal, cognitief en algeheel functioneren, vergeleken met de groep uit de *Dutch Older Bipolars study* (DOBi<sup>22</sup>) die wel medicatie gebruikt, terwijl de ernst van hun aandoening niet verschilde in termen van het aantal opnames, ziekte duur en psychotische symptomen in het verleden.<sup>23</sup>

Het zou dus kunnen dat een deel van de mensen die voldoen aan de criteria van een bipolaire stoornis kan leven zonder medicatie zonder dat dit ten koste gaat van hun functioneren en kwaliteit van leven, of dat deze zelfs beter zijn. Een belangrijke vraag voor verder onderzoek is welke kenmerken, zoals het vermogen om eigen regie te voeren en om te kunnen gaan met de uitdagingen van het leven, bijdragen aan succesvol symptomatisch, functioneel, maatschappelijk en persoonlijk herstel op de lange termijn.

Hoewel we de vraag naar gepersonaliseerd advies over hoe lang onderhoudsmedicatie voortgezet moet worden dus niet goed kunnen beantwoorden op basis van wetenschappelijk onderzoek, kunnen in het individuele geval het voorafgaande beloop en gebleken therapierespons op de langere termijn wel een indicatie geven, zoals we in het voorgaande beschreven. De tijd is gekomen om te onderzoeken in welke mate zelfmanagement, zelfregie, aanpassingen in leefstijl, verminderen van stress, zoals door het aanleren van adequate copingstrategieën, en behandelen van trauma kunnen bijdragen aan het behouden van stabiliteit, en om na te gaan of medicatie dan verminderd of zelfs geheel afgebouwd kan worden. Als na gezamenlijke besluitvorming tussen patiënt, naaste en behandelaar wordt besloten om de onderhoudsmedicatie af te bouwen, gebeurt dat in kleine stappen en volgt men zowel op de korte als ook de langere termijn de effecten daarvan nauwgezet. Daarbij zijn een duidelijk signaleringsplan voor de eerste signalen van terugval en een goede bereikbaarheid van de behandelaar essentieel.

Vaak gebruikte parallellen met somatische ziekten doen de complexiteit van psychiatrische aandoeningen te kort. In gesprek met mensen met de diagnose bipolaire stoornis kunnen we een genuanceerde uitleg geven over zowel biologische aanleg als omgevingsfactoren die mede bepalen of deze aanleg tot uiting komt. Vervolgens kunnen we hen stimuleren om hun copingstrategieën en leefstijl, waarover inmiddels wetenschappelijk onderzoek beschikbaar is,<sup>19</sup> aan te passen om stress te verminderen en de interne klok te stabiliseren, zoals een gezond dieet, geen alcohol, niet roken, regelmatig bewegen, mindfulness, yoga en contact met de natuur. Daarnaast zijn vanuit ervaringsexpertise nog vele andere factoren te onderzoeken die kunnen bijdragen aan herstel.

Er is inmiddels veel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de effecten van farmacotherapie bij bipolaire stemmingsstoornissen. De begrijpelijke wens van veel mensen om met zo min mogelijk (of zelfs geheel zonder) medicatie met deze kwetsbaarheid te leven, vereist gedegen onderzoek bij wie, wanneer en hoe we onderhoudsmedicatie succesvol kunnen afbouwen.

## LITERATUUR

- 1 Kupka R, Dols A, Schulte R, e.a. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornis. Utrecht: Tijdstroom; 2015.
- 2 Chakrabarti S. Medication non-adherence in bipolar disorder: Review of rates, demographic and clinical predictors. *World J Metaanal* 2017; 5: 103.
- 3 Nestsiarovich A, Gaudiot CES, Baldessarini RJ, e.a. Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022; 54: 75-89.
- 4 Biel MG, Peselow E, Mulcare L, e.a. Continuation versus discontinuation of lithium in recurrent bipolar illness: a naturalistic study. *Bipolar Disord* 2007; 9: 435-42.
- 5 Kishi T, Matsuda Y, Sakuma K, e.a. Recurrence rates in stable bipolar disorder patients after drug discontinuation v. drug maintenance: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2021; 51: 2721-9.
- 6 Qureshi MM, Young AH. Hamlet's augury: how to manage discontinuation of mood stabilizers in bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021; 11: 20451253211000612.
- 7 Kraepelin E. Manic-depressive insanity. Barclay RM, vert. Robertson GM, red. Edinburgh: Livingstone; 1921. Reprint: New York: Arno Press; 1976.
- 8 Zarate CA Jr, Tohen M, Land M, e.a. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q* 2000; 71: 309-29.
- 9 Schuster MP, Borkent J, Chrispijn M, e.a. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder compared to a selected control group – a Northern Netherlands LifeLines population cohort study. *J Affect Disord* 2021; 295: 1161-8.
- 10 Rizzo LB, Costa LG, Mansur RB, e.a. The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: implications for clinical care and research. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 42: 157-69.
- 11 Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, e.a. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 957-66.
- 12 Martino DJ, Samame C, Marengo E, e.a. A critical overview of the clinical evidence supporting the concept of neuroprogression in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2016; 235: 1-6.

- 13 Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord* 2003; 73: 261-9.
- 14 Schouws SN, Comijs HC, Dols A, e.a. Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2016; 18: 148-54.
- 15 Schouws S, Korten N, Beekman ATF, e.a. Does cognitive function in older bipolar patients depend on recurrent or current mood symptoms? *Int J Geriatr Psychiatry* 2020; 35: 1163-70.
- 16 Beunders AJM, Kok AAL, Kosmas PC, e.a. Physical comorbidity in older-age bipolar disorder (OABD) compared to the general population – a 3-year longitudinal prospective cohort study. *J Affect Disord* 2021; 288: 83-91.
- 17 Oepen G, Baldessarini RJ, Salvatore P, e.a. On the periodicity of manic-depressive insanity, by Eliot Slater (1938): translated excerpts and commentary. *J Affect Disord* 2004; 78: 1-9.
- 18 Kupka R, Hillegers M, Koenders M, e.a. *Handboek bipolaire stemmingsstoornissen (herziening)*. Amsterdam: Boom; 2022.
- 19 Rantala MJ, Luoto S, Borraz-Leon JJ, e.a. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 122: 28-37.
- 20 Oud M, Mayo-Wilson E, Braidwood R, e.a. Psychological interventions for adults with bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016; 208: 213-22.
- 21 Maassen EF, Regeer BJ, Bunders JFG, e.a. A research agenda for bipolar disorder developed from a patients' perspective. *J Affect Disord* 2018; 239: 11-7.
- 22 Beunders AJM, Kemp T, Korten NCM, e.a. Cognitive performance in older-age bipolar disorder: Investigating psychiatric characteristics, cardiovascular burden and psychotropic medication. *Acta Psychiatr Scand* 2021; 144: 392-406.
- 23 Beunders AJM, Regeer EJ, van Eijkelen M, e.a. Bipolarity in Older individuals Living without Drugs (BOLD): Protocol and preliminary findings. *J Affect Disord* 2024; 348: 160-6.