

Zorgstandaard Bipolaire
stoornissen

EBRO Module

**Tijdige herkenning bipolaire
stoornissen**

19-10-2017

Inhoudsopgave

Methode	4
1.1 Inleiding	4
1.2 Doelstelling	4
1.3 Afbakening	5
1.4 EBRO-module gebruikers	5
1.5 Status van de EBRO-module	5
1.6 Werkgroep en werkwijze	5
1.7 Wetenschappelijke onderbouwing	7
1.8 Implementatie	9
1.9 Herziening	9
Uitgangsvraag A: hoog-risico groepen	11
1.10 Zoekstrategie	11
1.11 Geïnccludeerde studies	11
1.12 Resultaten en wetenschappelijke conclusies	12
Screening op bipolaire stoornissen	15
1.13 Wetenschappelijke onderbouwing	15
1.14 Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies	16
1.15 Resultaten	16
1.16 Wetenschappelijke conclusies	20
1.17 Overwegingen van de werkgroep	25
1.18 Aanbevelingen	26
Bijlagen	29
Bijlage 1 Review-protocollen	30
Bijlage 2 Zoekstrategieën	34
Bijlage 3 Referenties	48
Bijlage 4 Screeningsinstrumenten voor bipolaire stoornis	53
Bijlage 5 Tabellen met Uitkomsten van geselecteerde studies	56
Bijlage 6 Excluded studies NICE Bipolar Guideline (Appendix 34)	84
Bijlage 7 Evidence tabellen	85

1. Inleiding

Dit document betreft de evidence based module 'Tijdige herkenning bipolaire stoornissen'. Deze module is gemaakt als aanvulling op de Multidisciplinaire Richtlijn Bipolaire Stoornissen (Kupka e.a. 2015). De module en de Multidisciplinaire Richtlijn vormen samen de wetenschappelijke evidence base¹ voor de Zorgstandaard Bipolaire stoornissen, die in 2017 geautoriseerd is.

Bipolaire stoornissen kunnen zich op elke leeftijd manifesteren, maar beginnen vaak in de adolescentie en de jonge volwassenheid, d.w.z. tussen het 15e en 25e levensjaar (Kupka e.a., 2008). De stoornis kan beginnen met een manische episode, maar veel vaker met een depressie of met een ongedifferentieerd psychotisch beeld. In deze module ligt de nadruk op mensen die zich presenteren met een depressie of met een (al dan niet psychotische) manische episode. Het is aannemelijk dat door het tijdig stellen van de diagnose en het instellen van een adequate behandeling het risico van een ongunstig beloop wordt verkleind. De vroege herkenning van relatief ongedifferentieerde psychotische beelden met enkele maniforme kenmerken valt buiten de zorgstandaard bipolaire stoornissen. Ook primair psychotische beelden, met name bij mensen met een hoog op schizofrenie, vallen buiten de zorgstandaard bipolaire stoornissen en dus buiten deze module.

Inhoud

Hoofdstuk 2 beschrijft de methodische verantwoording. In hoofdstuk 3 en 4 komen de antwoorden op de geformuleerde uitgangsvragen aan bod. Samengevat zijn dat respectievelijk: A. Welke hoog-risico groepen kunnen worden onderscheiden; en: B Welke instrumenten zijn geschikt voor screening van mensen uit hoog-risicogroepen. In de bijlagen staan de referentielijsten en gegevenstabellen met de resultaten uit het literatuuronderzoek.

¹ Voor genoemde zorgstandaard is meer aanvullende 'evidence base' opgebouwd. De resultaten van een systematische cliëntenraadpleging; een aanvullende literatuurreview en analyse naar kosteneffectiviteit en budget impact; en een conjunct analyse van gepast psychotherapie-aanbod op basis van expertoordelen zijn toegevoegd als bijlagen bij de Zorgstandaard.

2. Methode

Inleiding

Deze EBRO-module is ontwikkeld door de werkgroep Zorgstandaard Bipolaire stoornissen (verder: de werkgroep), op initiatief van het Kenniscentrum Bipolaire Stoornissen (KenBiS) en de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). EBRO staat voor: Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling. De ontwikkeling is gefinancierd vanuit het Netwerk kwaliteitsontwikkeling GGZ. Methodologische en organisatorische ondersteuning is geboden door het Trimbos-instituut.

Deze EBRO-module is een aanvulling op de Multidisciplinaire Richtlijn Bipolaire Stoornissen (2015). In deze richtlijn ontbrak een systematisch antwoord op de vraag hoe een bipolaire stoornis tijdig herkend kan worden. Daarvoor was om te beginnen inzicht gewenst in de factoren die het ontwikkelen van een bipolaire stoornis voorspellen, met name de vraag of bij bepaalde groepen mensen de kans op het ontstaan van een bipolaire stoornis groter is dan bij mensen in het algemeen, en of er (screenings) instrumenten zijn die dit risico kunnen detecteren. Dergelijke screeningsinstrumenten kunnen helpen bij gerichte verwijzing naar een psychiater voor nader diagnostisch onderzoek.

De volgende drie uitgangsvragen zijn geformuleerd door de werkgroep:

A (Welke hoog-risico groepen kunnen worden onderscheiden)

- A1. Welke specifieke gedragingen, symptomen en overige factoren hangen samen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een bipolaire stoornis?
- A2. Welke hoog-risico groepen m.b.t. het ontwikkelen van een bipolaire stoornis zijn er in de bevolking? M.a.w. bij welke groepen komen verhoudingsgewijs veel mensen voor die ofwel een bipolaire stoornis hebben, ofwel een verhoogde kans maken dat zij een dergelijke stoornis ontwikkelen.

B (Screening van mensen uit hoog-risicogroepen)

- B1. Met behulp van welke instrumenten kan een betrouwbare en valide indicatie worden verkregen dat mogelijk sprake is bipolaire stoornissen?

Doelstelling

Deze EBRO-module is ontwikkeld als hulpmiddel voor, en achtergrondstuk bij het opstellen van de Zorgstandaard Bipolaire stoornissen. De module ordent wetenschappelijke evidentie over hoog-risico groepen en het screenen op het mogelijk ontstaan en bestaan van een bipolaire stoornis bij adolescenten en volwassenen. Het detecteren c.q. diagnosticeren van een bipolaire stoornis bij kinderen voor de puberteit valt buiten deze module. De aanbevelingen zijn bedoeld ter ondersteuning van de zorg uitgevoerd door alle professionals die betrokken zijn bij de zorgverlening voor deze groepen patiënten. De EBRO-module geeft een overzicht van goed ('optimaal') handelen volgens de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en overige overwegingen, als waarborg voor kwalitatief hoogwaardige zorg. De EBRO-module kan tevens richting geven aan de onderzoeksagenda voor wetenschappelijk onderzoek naar bipolaire stoornissen.

Indien de aanbevelingen uit deze module in de concrete situatie niet aansluiten bij de wensen of behoeften van de patiënt, en de hulpverlener acht afwijken niet schadelijk voor de patiënt, dan is het in principe mogelijk beredeneerd af te wijken.

Afbakening

Deze EBRO-module is gericht op het tijdige herkennen van (prodromale) symptomen die mogelijk duiden op een bipolaire stoornis of een verhoogd risico op het ontwikkelen daarvan. In de EBRO-module is gezocht naar oorspronkelijke onderzoeken zonder begindatum tot en met november 2015, voor onderzoek naar hoog-risico groepen en screeningsinstrumenten. In sommige gevallen zijn gepubliceerde aanvullende reviews van recenter datum geraadpleegd. Nog niet gepubliceerde onderzoeken zijn niet meegenomen.

In de Multidisciplinaire Richtlijn Bipolaire stoornissen (2015) is ook enige informatie te vinden over screening op bipolaire stoornissen. Daarbij was de enige uitgangsvraag welke screeningsinstrumenten voldoende klinisch bruikbaar (met een goede sensitiviteit en specificiteit) en betrouwbaar zijn, in vergelijking met een diagnose volgens de gouden standaard (gebaseerd op DSM- of ICD-criteria), voor volwassenen. In deze nieuwe module zijn twee uitgangsvragen toegevoegd.

EBRO-module gebruikers

De ontwikkeling van de multidisciplinaire EBRO-module geschiedt primair vanuit een inhoudelijke invalshoek ten behoeve van de verbetering van de kwaliteit van de zorgverlening. De gebruikers van de EBRO-module zijn doorgaans allen professioneel betrokken bij de zorg voor patiënten met een bipolaire stoornis of voor patiënten bij wie men die aandoening vermoedt.

In de werkgroep waren ook patiënten- en familieverenigingen vertegenwoordigd, waarmee het perspectief van de patiënten met een bipolaire stoornis en hun betrokkenen in de EBRO-module een plaats gekregen heeft. Ook niet-professionele zorgverleners en/of belangen- verenigingen kunnen tot de gebruikers van de EBRO-module behoren.

Status van de EBRO-module

De professionaliteit van hulpverleners in de gezondheidszorg brengt met zich mee dat zij (mede door zich te baseren op de resultaten van een EBRO-module) zo veel mogelijk evidence-based handelen, volgens de laatste stand van de wetenschap. De EBRO-module biedt geen wettelijke voorschriften, maar zo veel mogelijk op bewijs gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan hulpverleners, organisaties, zorgverleners, beleidsmakers, inhoudelijk adviseurs en mensen met een psychiatrische diagnose kennis kunnen ontleen om kwalitatief hoogwaardige zorg te verlenen en te waarborgen.

De module is niet bindend. De betreffende professionals kunnen, als zij dat passend achten, op basis van de eigen professionele autonomie afwijken van de EBRO-module. Afwijken van de EBRO-module is, als de situatie dat vereist, zelfs noodzakelijk. Er is wel een plicht dit schriftelijk vast te leggen.

Werkgroep en werkwijze

De werkgroep die deze module heeft ontwikkeld is dezelfde als de werkgroep die de Zorgstandaard Bipolaire stoornissen heeft gemaakt. De werkgroep, onder voorzitterschap van prof. dr. R.W. Kupka, bestond uit ervaringsdeskundigen (van wie een tevens het naastenperspectief behartigde), een huisarts, psychiaters, psychologen, een psychotherapeut, verpleegkundig specialisten, een vertegenwoordiger van de zorgverzekeraars (agendalid) en een tekstschrijver. Zij waren allen door de beroepsverenigingen dan wel belangenverenigingen uitgenodigd en op persoonlijke titel aan het project verbonden. In totaal kwam de werkgroep voorafgaand aan de commentaarfase acht keer bijeen in een periode van 15 maanden (juni 2015 - oktober 2016).

Naast de werkgroep is een adviesgroep samengesteld, die geraadpleegd kon worden door leden van de werkgroep en die in de commentaarfase gevraagd is schriftelijk te reageren op de concepttekst. De

werkgroep is methodologisch en organisatorisch ondersteund door een technisch team van het Trimbos-instituut. Dit team bestond voor deze module en de mede daarop te baseren zorgstandaard uit een projectleider, een informatiespecialist, twee literatuur reviewers, een gezondheidseconoom, een expert inzake conjunct analyse en een notulist / project assistent. De tabellen 2.1, 2.2 en 2.3 geven een overzicht van de samenstelling van de werkgroep, de groep van adviseurs en het ondersteunende technische team.

Het literatuuronderzoek

De informatiespecialisten van het Trimbos-instituut verrichtten in overleg met de werkgroepleden op systematische wijze literatuuronderzoek en maakten een selectie in de gevonden onderzoeken (zie voor informatie over de zoekstrategie en de selectiecriteria: het reviewprotocol, bijlage 1 en 2). De reviewers beoordeelden de kwaliteit en inhoud van de aldus verkregen literatuur en verwerkten deze in evidentietabellen, beschrijvingen van de wetenschappelijke onderbouwing en wetenschappelijke (gewogen) conclusies. Leden van de EBRO-module werkgroep gingen op basis van de gevonden literatuur met elkaar in discussie over praktijkoverwegingen en aanbevelingen.

Commentaarfase en autorisatiefase

[Deze alinea wordt geschreven nadat deze fasen afgerond zijn is gemaakt. De onderhavige tekst dient als achtergrondstuk bij de Zorgstandaard bipolaire stoornissen, welke momenteel ter becommentariëring is aangeboden aan o.a. beroeps- en belangenverenigingen en adviseurs. De onderhavige module is op aanvraag beschikbaar. Eventueel commentaar wordt besproken in de werkgroep. Na het doorvoeren van eventuele op deze bijeenkomst voorgestelde wijzigingen in deze module en de bijbehorende zorgstandaard wordt de definitieve tekst ter autorisatie aangeboden aan de beroepsverenigingen.]

Tabel 1.1 Leden van de werkgroep

Voorzitter	Dhr. Ralph Kupka
Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB)	Mw. Marieke van Eijkelen
DFZ (agendalid)	Dhr. Paul Felix
Nederlandse Vereniging van Psychiatrie (NVvP)	Dhr. Rocco Hoekstra
Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB)	Dhr. John Huijg
Tekstschrijver	Mw. Anneke Huson
Nederlandse Vereniging voor Psychotherapie (NVP)	Mw. Amati de Jong
Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)	Mw. Manja Koenders
Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB)	Dhr. Henk Mathijssen
Nederlandse Vereniging van Psychiatrie (NVvP)	Mw. Catrien Reichart
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)	Dhr. Sicco Steenhuisen
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)	Mw. Irene Tolner
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)	Mw. Thea van Troost

Tabel 1.2 Adviseurs

Persoonlijke titel	Dhr. Kees Aaldijk
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)	Mw. Misha van Bendegem
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)	Mw. Thea Daggenvoorde
Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)	Mw. Martine Daniels
Nederlandse Vereniging van Psychiatrie (NVvP)	Mw. Annemieke Dols

Persoonlijke titel	Dhr. Rick Dooremalen
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)	Dhr. Peter Goossens
Landelijke Vereniging POH-GGZ	Mw. Mieke van der Heijden
Nederlandse Vereniging van Psychiatrie (NVvP)	Mw. Manon Hillegers
Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB)	Mw. Anneke Hoogelander
Nederlandse Vereniging van Psychiatrie (NVvP)	Mw. Loes Kaarsgaren
Nederlandse Vereniging van Psychiatrie (NVvP)	Dhr. René Kees
Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)	Dhr. Tim Peetoom
Nederlandse Vereniging van Psychiatrie (NVvP)	Dhr. Janwillem Renes
GGZ Nederland	Mw. Lisette Rops
Nederlandse Vereniging van Psychiatrie (NVvP)	Dhr. Raphael Schulte
Nederlandse Vereniging van Psychiatrie (NVvP)	Mw. Anja Stevens

Tabel 1.3 Technisch team Trimbos-instituut

Projectleider	Dhr. Harry Michon
Adviseur	Mw. Daniëlle van Duin
Budget Impact Analyse	Dhr. Joran Lokkerbol
Review	Dhr. Matthijs Oud
Search	Mw. Angita Peterse
Conjunct Analyse	Dhr. Bob van Wijngaarden
Projectassistentie	Mw. Nelleke van Zon

Wetenschappelijke onderbouwing

De module is ontwikkeld volgens de methodiek van de Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO).

2.1.1 Wetenschappelijke onderbouwing per hoofdstuk

In de twee hoofdstukken over de bevindingen (3 en 4) is in de inleiding beschreven op welke wijze de conclusies en aanbevelingen tot stand zijn gekomen. Er zijn speciaal voor deze module bedachte zoekstrategieën uitgevoerd, maar is ook gebruik gemaakt van de evidentie die gevonden is over screeningsinstrumenten in de MDR bipolaire stoornissen (Kupka e.a. 2015). In de hoofdstukken is relevante literatuur beschrijvend samengevat (er is geen meta-analyse gemaakt).

2.1.2 Zoek- en selectiestrategie

Om de klinische uitgangsvragen te kunnen beantwoorden, is door de informatiespecialist van het Trimbos-instituut, in overleg met de werkgroepleden op systematische wijze literatuuronderzoek verricht en is een selectie gemaakt binnen de gevonden onderzoeken volgens vooraf vastgestelde selectiecriteria. Er is gezocht naar systematische reviews en oorspronkelijke onderzoeken. Er is gezocht naar literatuur in de Engelse, Nederlandse, Franse en Duitse taalgebieden. Voor het zoeken naar publicaties is gebruik gemaakt van de databases CINAHL, Medline, PreMedline, PsycINFO, CDSR, CENTRAL, DARE, & HTA.

Bij de selectie van artikelen zijn de volgende criteria gehanteerd:

- Geeft het gevonden onderzoek voldoende antwoord op de uitgangsvraag (evalueert het onderzoek de essentiële en belangrijke uitkomstmaten?)
- Sluit de doelgroep van het gevonden onderzoek voldoende aan bij de doelgroep van de EBRO-module (personen die kenmerken bezitten die mogelijk duiden op een (risico op het ontwikkelen van een) bipolaire stoornis)
- Is de bestudeerde groep voldoende groot?
- Is er sprake van een randomised controlled trial (RCT), een cohortonderzoek, een cross-sectioneel onderzoek, een patiënt-controleonderzoek of diagnostisch test accuratesse onderzoek?
- Zie voor meer informatie over de reviewprotocollen (en selectiecriteria) en de zoekstrategieën respectievelijk bijlage 1 en bijlage 2.

2.1.3 Beoordeling van de kwaliteit van het bewijs

In deze EBRO-module zijn geen meta-analysen uitgevoerd en er zijn nog geen duidelijke richtlijnen voor om dit soort evidentie te beoordelen met Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). De kwaliteit van de evidentie is wel ingeschat met behulp van de principes van GRADE. De kwaliteit van het bewijs kent daarbij vier niveaus: zeer zwak, zwak, matig en hoog. Het onderzoeksdesign bepaalt de uitgangspositie van de kwaliteit van bewijs.

Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) hebben over het algemeen meer bewijskracht dan observationele onderzoeken. Daarom is hun uitgangspositie hoog, terwijl de uitgangspositie van observationele onderzoeken laag is. De kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat wordt, behalve door de methodologische kwaliteit van de individuele onderzoeken, ook bepaald door andere factoren, zoals de mate van consistentie van de gevonden resultaten uit de verschillende onderzoeken, de precisie van de gevonden uitkomst en of we met (in)direct bewijs te maken hebben. Bij het narratief inschatten van de waarde van de evidentie is de volgende strategie gehanteerd (gebaseerd op de pijlers van GRADE):

1. Methodologische kwaliteit – was het een betrouwbaar design, bij voorkeur een (R)CT of prospectief uitgevoerd cohort onderzoek (over een lange periode).
2. Consistentie – waren er meerdere onderzoeken die ongeveer dezelfde resultaten hadden of verschilden ze van elkaar.
3. Precisie – zijn er grote groepen patiënten onderzocht en/of waren de resultaten overtuigend, of waren de onderzochte groepen klein en/of de resultaten weinig overtuigend.
4. (In)directheid van bewijs – zijn de onderzochte groepen en setting representatief voor de doelgroep van deze richtlijn of gaat het om een specifieke subpopulatie.
5. Publicatie bias – zijn alle beschikbare resultaten wel gerapporteerd?

Samenvatten van de resultaten

Van elk geselecteerd artikel is een samenvatting gemaakt in een zogeheten evidentietabel, waarin de belangrijkste kenmerken van individuele onderzoeken zijn opgenomen (zoals doel van het onderzoek, het onderzoeksdesign, aantal patiënten, de patiëntkenmerken, type instrument, de uitkomstmaten en de resultaten). De resultaten van onderzoeken zijn op beschrijvende wijze samengevat (een narratieve review) en het vertrouwen in de conclusies met de eerder beschreven GRADE-principes ingeschat.

Aanbevelingen

De kracht van het wetenschappelijke bewijs is niet de enige factor die de sterkte van de aanbevelingen bepaalt. De aanbevelingen zijn gebaseerd op enerzijds wetenschappelijk bewijs, en anderzijds op overige overwegingen, zoals: praktijkervaringen van de werkgroepleden, ervaringen en voorkeuren van patiënten met een bipolaire stoornis en familie, kosten, beschikbaarheid (in

verschillende echelons) en organisatorische aspecten. Deze laatste zijn opgenomen onder het kopje 'Overige overwegingen'.

Implementatie

Deze module dient zoals gesteld als achtergrondstuk oftewel bouwsteen voor de zorgstandaard Bipolaire stoornissen. De zorgstandaard is compact geschreven en in een voor een breder publiek begrijpelijke taal opgesteld. Dat is mede gedaan om de toegankelijkheid te borgen van de kennis en inzichten om kwalitatief hoogwaardige zorg te bieden.

De definitieve tekst van de zorgstandaard zal mede gebaseerd worden op een praktijktest. Verder zal een implementatieplan geschreven worden.

Herziening

Uiterlijk in 2020 bepaalt het netwerk kwaliteitsontwikkeling ggz in samenspraak met de betrokken partijen of deze EBRO-module nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de MDR Bipolaire stoornissen (2015) te herzien, daarmee moet onderhavige module ook worden herzien.

De geldigheid van de onderhavige module komt eerder te vervallen wanneer nieuwe ontwikkelingen ertoe aanleiding geven om een vervroegd herzieningstraject te starten.

3. Uitgangsvraag A: hoog-risico groepen

Uitgangsvraag A1

Welke specifieke gedragingen, symptomen en overige factoren hangen samen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een bipolaire stoornis?

Uitgangsvraag A2

Welke hoog-risico groepen op een bipolaire stoornis zijn er in de bevolking?

Zoekstrategie

Om de uitgangsvragen te beantwoorden is een reviewprotocol opgesteld. (zie bijlage 1) Op basis hiervan is voor de vragen A1 en A2 (hoog-risico groepen) een zoekstrategie verricht op 17 november 2015 in PubMed, PsychInfo en CINAHL (zie bijlage 2).

In bijlage 5 staan alle relevante resultaten uit de systematic reviews (witte vakken) en losse studies (grijze vakken) in twee tabellen, één voor elke uitgangsvraag. De referentie van het artikel, doel onderzoek, type design, resultaten en conclusie zijn daarin opgenomen. Ook zijn de studies ingedeeld op onderwerp (zie de eerste kolom van de tabel). Een samenvatting in het Nederlands per studie is eveneens te vinden in bijlage 5.

Geïnccludeerde studies

In totaal zijn er met de zoekstrategie naar systematic reviews en meta-analyses in eerste instantie 1401 artikelen gevonden. In PubMed 927, in PsychInfo 411 en in CINAHL 63.

Vervolgens werden 569 dubbele artikelen verwijderd. Er bleven hierdoor 832 titels over. Uit deze 832 titels kwamen 115 artikelen (+ 16 twijfelgevallen) door de eerste selectie heen. De overige artikelen werden geëxcludeerd op basis van de titel en samenvatting. De voornaamste exclusieredenen tijdens de eerste selectie waren:

- Andere psychiatrische aandoening;
- Onderzoek naar screening(sinstrumenten), diagnostiek of behandeling;
- Neurobiologisch onderzoek en hersenonderzoek ;
- Onderzoek naar gezondheid van mensen met bipolaire stoornis (lichamelijk, cognitief);
- Risicogedrag, suïcide of zelfbeschadiging bij mensen met bipolaire stoornis;
- Comorbiditeit van een psychische stoornissen in een groep personen met een bipolaire stoornis;
- Design bijv. een case study;
- Artikel in het Portugees, Frans, Italiaans.

Op basis van de volledige tekst vond een tweede selectie van de literatuur plaats. Van de 131 artikelen werden er 94 geëxcludeerd. Voornaamste exclusie oorzaken waren studies naar: genen, prevalentie in de algemene bevolking, comorbiditeit bij personen met een bipolaire stoornis, onderzochte stoornis was niet een bipolaire stoornis, risicofactoren en voorspellers bij personen met een bipolaire stoornis, literatuur met onduidelijk of geen methodologische beschrijving.

Uiteindelijk bleven er vier losse artikelen over en 33 systematic reviews. Referentielijsten van de systematic reviews zijn gecontroleerd op doublures met de losse studies. En die bleken er niet te zijn.

A1 (factoren die samenhangen met een verhoogd risico op een bipolaire stoornis)

Voor deze uitgangsvraag zijn zeven *Systematic Reviews* geïnccludeerd. (Christensen & Kessing, 2006; Correll et al., 2007; Faedda et al., 2014; Faedda et al., 2015; Howes et al., 2011; Skjelstad, Malt, & Holte, 2010; Uchida et al., 2015) De evidentie komt voornamelijk uit reviews over symptomen die voorafgaan aan het krijgen van een bipolaire stoornis. Maar er zijn ook reviews naar risicofactoren en persoonlijkheidskenmerken die een bipolaire stoornis kunnen voorspellen. De resultaten uit deze studies zijn samengevat en waar mogelijk beoordeeld op kwaliteit. (bijlage 5)

A2 (hoog-risico groepen m.b.t. een bipolaire stoornis in de bevolking)

Voor deze uitgangsvraag zijn 26 studies geïnccludeerd. Twaalf van deze studies betreffen systematische reviews zonder meta-analyse (Baldessarini et al., 2013; Cerimele, Chwastiak, Dodson, & Katon, 2013; Depp & Jeste, 2004; Diflorio & Jones, 2010; Douglas & Scott, 2014; Fovet et al., 2015; Marrie et al., 2015; Seitz, Purandare, & Conn, 2010; Skokauskas & Frodl, 2015; van Lammeren, Dols, Van Gerven, Kupka, & Stek, 2011; Vannucchi et al., 2014; Wingo & Ghaemi, 2007). Tien van de studies bevatten een meta-analyse (Amerio et al., 2015; Dowling et al., 2015; Faraone, Biederman, & Wozniak, 2012; Kudlow et al., 2015; Rasic, Hajek, Alda, & Uher, 2014; Scott, McNeill, Cavanagh, Cannon, & Murray, 2006; Swinnen & Selten, 2007; van et al., 2015; Wilde et al., 2014; Wozniak, Faraone, Martelon, McKillop, & Biederman, 2012). Vier andere studies betreffen eigenstandig empirisch onderzoek, waarvan twee prospectief, (Grant et al., 2005; Kroon et al., 2013), één retrospectief (Hamshere et al., 2009) en één cross-sectioneel (Simon et al., 2006).

Het gevonden onderzoek beschreef de prevalentie van bipolaire stoornissen in bepaalde populaties: personen met psychiatrische (ADHD, OCD, Autisme, Asperger, MDD) of somatische aandoeningen (Fibromyalgie, multiple sclerose, overgewicht, personen die een complicatie hebben gehad bij de geboorte), gebruikers van antidepressiva, en niet direct aan een co-morbide aandoeningen gerelateerde populatie (woonplek, etnische achtergrond, migranten). Verder is het verband tussen een bipolaire stoornis en familiegeschiedenis van psychiatrische aandoeningen onderzocht. Ook is er uiteen gezet wat de verschillen zijn tussen leeftijdsgroepen met betrekking tot het hebben van een bipolaire stoornis. De resultaten uit de studies zijn samengevat en waar mogelijk beoordeeld op kwaliteit. (Zie bijlage 5).

Resultaten en wetenschappelijke conclusies

3.1.1 Uitgangsvraag A1 - voorspellende factoren

De volgende bevindingen zijn gedaan wat betreft uitgangsvraag A1: "Welke specifieke gedragingen, symptomen en overige factoren hangen samen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een bipolaire stoornis?"

De gevonden (clusters van) kenmerken zijn niet voldoende sensitief of specifiek om een bipolaire stoornis te kunnen voorspellen. De gevonden kenmerken kunnen namelijk ook voorspellers zijn van andere stoornissen (aspecifiek). Bovendien is de beschikbare evidentie beperkt, er is bijvoorbeeld een gebrek aan grote longitudinale studies. Daarom kan er geen inschatting van een risico op een bipolaire stoornis worden gemaakt op basis van de gevonden kenmerken (prodromale symptomen). Het vertrouwen in de evidentie is daarom zeer zwak.

Ondanks de bovengenoemde beperkingen zijn er wel veel voorkomende prodromen bekend vanuit de literatuur (maar deze kunnen zoals gesteld ook andere stoornissen voorspellen):

1. Voorafgaand aan een bipolaire stoornis heeft een persoon gedurende een periode (1,8-7,3 jaar) last van (een cluster aan) kenmerken die gerelateerd zijn aan een bipolaire stoornis en/of andere psychische stoornis:
 - labiele stemming / stemmingswisselingen
 - subklinische depressie
 - subklinische hypomanische symptomen met of zonder ernstige depressie
 - cyclothymie
 - depressie met psychotische kenmerken
 - ernstige depressie bij een jeugdige
 - prikkelbaarheid, boosheid en agressiviteit
 - functiebeperkingen
 - slaapstoornissen
 - hyperactiviteit en impulsiviteit
 - angst / paniek
 - psychose
2. De sterkte en frequentie van de afzonderlijke manische en depressieve symptomen nemen toe naarmate het ontstaan van de bipolaire stoornis dichterbij komt.
3. Het is niet bekend of (en dan welke) persoonlijkheidskenmerken een voorspeller van een bipolaire stoornis zijn.

3.1.2 Uitgangsvraag A2 - hoog-risico groepen

De volgende bevindingen zijn gedaan bij uitgangsvraag A2, "Welke hoog-risico groepen op een bipolaire stoornis zijn er in de bevolking?"

1. Een bipolaire stoornis komt vaker voor bij personen die al last hebben van een psychiatrische stoornis. De prevalentie van een bipolaire stoornis ligt bij personen met:
 - OCD op 17% (95% BI 12,7%–22,4%) (matig bewijs);
 - ADHD op 19,4% (range 5,1%-47,1%) (zwak bewijs) ;
 - Autisme op 7% (matig bewijs), bij Asperger syndroom was de range 6%-21,4% (zwak bewijs);
 - Een gokverslaving die hulp zoeken op 8,8% (95% BI 4,4%–17,1%) (zwak bewijs);
 - Een psychiatrische klacht (depressie hebben, een trauma, medisch onverklaarbare symptomen of Een ander psychiatrische klacht), die zich melden in de eerste lijn tussen de 3%-9%. (zwak bewijs);
 - Een unipolaire ernstige depressie die behandeld wordt met antidepressiva op 3,3% (zwak bewijs);
 - Een manie-achtige respons was zichtbaar bij 8% van die personen. (matig bewijs).
2. Bij bepaalde somatische ziekten kan een bipolaire stoornis vaker optreden. De prevalentie van een bipolaire stoornis ligt bij personen met:
 - Fibromyalgie op 21% (range 0%-70%), met een OR van 7,55 (95% BI=3,9–14,62) (zwak bewijs)
 - Multiple Sclerosis op 5,83%, met een RR van 1,7 (zwak bewijs)
 - Ook kan er bij overgewicht een verhoogd risico zijn (OR= 1,47; 95% CI, 1,12-1,93) (zeer zwak)

3. De volgende specifieke populatiekenmerken hangen samen met het voorkomen van een bipolaire stoornis:

- achtergesteld gebied (sterk bewijs)
- geen partner (door sterfte of scheiding) (sterk bewijs)
- jong volwassenen (matig bewijs)
- lage sociaal economische status (matig bewijs)
- prevalentie is onder gevangenen 2-7% (zwak bewijs)

En sommige factoren blijken uit onderzoek juist niet van invloed:

- Geslacht (sterk bewijs)
- urbanisatie (sterk bewijs)
- maand/seizoen van geboorte (sterk bewijs)
- geboren is met complicaties tijdens de bevalling (matig)
- Surinaamse en Antilliaanse migranten (zwak bewijs)

Familiegeschiedenis

Als een (direct) familielid een bepaalde psychiatrische stoornis heeft dan is het risico bij anderen in de familie ook verhoogd. Er is sterk bewijs voor een verhoogd risico op een bipolaire stoornis bij mensen als:

- een eerstegraads familielid een bipolaire stoornis heeft (OR=7,92; 95% BI: 2,45–25,61);
- twee eerstegraads familieleden een bipolaire stoornis hebben (OR=6,58; 95% BI: 2,64–16,43);
- een ouder een bipolaire stoornis heeft (OR 4,04; (95% BI=2,33- 7,01) (<20 jaar is de kans hoger);
- een ouder een ernstige psychiatrische aandoening heeft (RR=4,06; 95% BI=1,91-8,62) (<20 jaar is de kans hoger);
- een familielid ADHD heeft (RR=2,6; 95% BI=2,1–3,2).

Er is matig of zwak bewijs voor een verhoogd risico op een bipolaire stoornis bij mensen als:

- een kind een bipolaire stoornis heeft (OR=6,96; 95% BI: 4,8 to 10,1; matig bewijs);
- een familielid het Asperger syndroom heeft (twee keer zoveel kans; zwak bewijs).

Er is ook matig bewijs dat er geen verhoogd risico op een bipolaire stoornis is als

- een ouder schizofrenie heeft (geen significant bewijs gevonden);
- een ouder een ernstige depressie heeft (geen significant bewijs gevonden).

3.1.3 Overige overwegingen en aanbevelingen

Alle overwegingen en aanbevelingen voor deze module zijn in één paragraaf gezet, vanwege de onderlinge samenhang. Zie paragraaf 4.5.

4. Screening op bipolaire stoornissen

In dit hoofdstuk komen de bevindingen aan de orde betreffende uitgangsvraag B1: "Welke methoden (screeningsinstrumenten) zijn geschikt voor een valide en betrouwbare screening van bipolaire stoornissen?"

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij het beantwoorden van de uitgangsvraag is rekening gehouden met de criteria in het reviewprotocol (bijlage 2). Het gaat hierbij om screeningsinstrumenten bij mensen bij wie men op basis van het klachtenpatroon overweegt dat er sprake is van een bipolaire stoornis, of bij mensen die tot een groep behoren die een hoog risico heeft op het ontwikkelen van een bipolaire stoornis. De screeningsinstrumenten moeten zijn vergeleken met een diagnostisch instrument. Eén van de volgende uitkomstmaten moet minimaal zijn gerapporteerd: Area Under the Curve (AUC), Sensitiviteit (Se) of Specificiteit (Sp). De Sensitiviteit en Specificiteit geven de geschatte kans op een correcte screening weer bij een bepaald afkappunt. Alle drie de uitkomsten hebben een uitslag tussen de 0 en 1. Hoe dichter bij 1, des te beter het discriminerend vermogen van het instrument. Een waarde van rond de 0,5 betekent dat de test vergelijkbaar is met het opgooien van een munt en dus niet bruikbaar is. Een waarde van 0,7 is acceptabel, en hogere waarden betekenen een betere voorspellende waarde. Als er een redelijke balans is tussen hoogte van de sensitiviteit en de specificiteit, dan is er sprake van een goede test. De AUC is een meer algemene uitkomstmaat en heeft op zichzelf geen waarde voor de klinische praktijk. Deze uitkomstmaat geeft aan of een test in het algemeen goed kan discrimineren tussen mensen met of zonder een bipolaire stoornis, onafhankelijk van een gekozen afkappunt.

De sensitiviteit en de specificiteit gaan over alle personen die de aandoening respectievelijk wel of niet hebben. De sensitiviteit geeft aan wat de kans is dat het instrument een positieve uitslag geeft bij mensen die de stoornis hebben (correct geïdentificeerde positieven). De specificiteit van het instrument is een maat voor de kans dat bij mensen die geen stoornis hebben het resultaat van de test negatief is (correct geïdentificeerde negatieven).

Voor de praktijk is het over het algemeen belangrijk dat bij de screening zoveel mogelijk patiënten met de stoornis worden gevonden en zo min mogelijk gemist. Daarom is het belangrijk dat de sensitiviteit van een instrument in verhouding tot de specificiteit hoog is. Er kan dan mogelijk genoeg worden genomen met een lagere specificiteit omdat er nog een diagnostisch proces na de screening komt die fout-positief gescreende patiënten identificeert. Een nadeel van een hoge sensitiviteit en een wat lagere specificiteit is dat deze voor hogere kosten zorgt door onnodige diagnostiek en de patiënt belast met zorgen over het mogelijk hebben van een bipolaire stoornis.

4.1.1 Zoekstrategie

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is op twee manieren naar relevante literatuur gezocht.

1. Er is opnieuw naar de resultaten gekeken van eerder literatuuronderzoek dat gedaan is voor de Multidisciplinaire EBRO-module Bipolaire stoornissen (Kupka e.a. 2015) en de daaraan gelieerde *quality standard Bipolar disorder in adults* (NICE 2015). We noemen dit verder het secundaire literatuuronderzoek.

2. Er is een nieuw literatuuronderzoek gedaan naar systematic reviews, oftewel systematische literatuuroverzichten, over screeningsinstrumenten voor bipolaire stoornissen. De zoekstrategie is opgenomen in bijlage 2. Er werd gezocht in de volgende databases: PsycInfo, PubMed en CINAHL. In totaal werden 765 artikelen gevonden. Na ontdubbeling bleven 603 unieke titels over.

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

4.1.2 Resultaten van het secundaire literatuuronderzoek

Voor de eerder ontwikkelde Multidisciplinaire Richtlijn Bipolaire Stoornissen (Kupka e.a. 2015) zijn studies niet meegenomen die voor de onderhavige module mogelijk wel relevant zijn (zie het overzicht in bijlage 6). In totaal zijn twaalf van deze studies alsnog geïnccludeerd (Freeman et al., 2012, Frey et al., 2012, Graves et al., 2007, Hirschfeld et al., 2005, Kemp et al., 2008, Youngstrom et al., 2003, Youngstrom et al., 2004, Youngstrom et al., 2005, Dodd et al., 2009, Hirschfeld et al., 2003, Henry et al., 2008 en Tillman & Geller, 2005). De overige studies (zie bijlage 4) zijn geëxcludeerd omdat het instrument niet in het Engels was, er geen correct uitgevoerde referentietest is gebruikt (informatie uit medische dossiers), er andere serieuze methodologische tekortkomingen waren of het geen origineel onderzoek maar een beschrijving van andere onderzoeken betrof.

4.1.3 Resultaten van het nieuwe literatuuronderzoek

Van de 603 gevonden artikelen bleken er zeven relevant na een eerste selectie: Carvalho et al., 2015, Hoyle, Elliott, & Comer, 2015, Ratheesh, Berk, Davey, McGorry, & Cotton, 2015, Wang et al., 2015, Meyer, Schrader, Ridley, & Lex, 2014, Rucci, Calugi, Miniati, & Fagiolini, 2013 en Weber-Rouget & Aubry, 2009. De belangrijkste exclusiereden bij de overige artikelen was dat de screener zelf niet onderwerp van het onderzoek was, bijvoorbeeld in artikelen over prevalentie en interventie onderzoek. Op basis van het lezen van de volledige tekst werden nog eens vier artikelen definitief geëxcludeerd. Uitgesloten werden: WEBBER-ROUGET2009, omdat deze in het Frans geschreven is, HOYLE2015 vanwege serieuze methodologische tekortkomingen, CARVALHO2015 en RUCCI2013 omdat deze studies bij nader inzien geen relevante of volledige bevindingen rapporteren. Uiteindelijk bleven er drie systematic reviews over: MEYER2014, WANG2015 en RATHEESH2015.

Resultaten

4.1.4 Screeners met minder dan 15 items

Als beperkt wordt tot de resultaten van screeningsinstrumenten met minder dan 15 items, blijven drie instrumenten over: de Mood Disorder Questionnaire (MDQ), de Parent - General Behaviour Inventory (P-GBI) en de Young Mania Rating Scale (YMRS), hoewel deze laatste niet zozeer een diagnostisch instrument is als wel een meetschaal voor de ernst van manische symptomen. Deze zijn in verschillende versies onderzocht: MDQ (6 onderzoeken), P-MDQ (2 studies), YMRS (1 studie), P-YMRS (3 studies), A-YMRS (1 studie) en de P-GBI (3 studies), waarbij P steeds staat voor: Parent, en A voor: Adult. In een box verderop worden de belangrijkste instrumenten beschreven (Voor Engelstalige beschrijvingen zie bijlage 4).

Er was veel variatie in de studies wat betreft de setting (algemene bevolking, eerste lijn, 2^e lijn ambulant, 2^e lijn klinisch, forensisch) en type patiënten (zoals trauma, depressie), leeftijdsgroepen (kinderen, jongeren, volwassenen) of prevalentie van bipolaire stoornis. In tabel 4 van bijlage 5 staan de kenmerken en resultaten opgenomen van de studies naar deze screeningsinstrumenten.

Een belangrijke algemene uitkomst is dat bij geen enkel instrument in minimaal twee studies is aangetoond dat deze een acceptabele sensitiviteit en specificiteit (>0.70) heeft. Het vertrouwen in de voorspellende waarde van een instrument neemt sterk toe als dit wel het geval is. Onderstaand volgt per instrument een overzicht van gevonden resultaten en in bijlage 7 staan de evidence tabellen opgenomen van de individuele studies.

Box Beschrijving van enkele relevante, beschikbare screening-instrumenten

Voor het begrip van de resultaten van het literatuuronderzoek worden in deze box enkele relevante screeningsinstrumenten beschreven. Zie ook bijlage 4 voor korte Engelstalige beschrijvingen.

Mood Disorder Questionnaire (MDQ)

De MDQ is een zelfscorelijst op basis van DSM IV criteria met 14 ja/nee vragen. Met de lijst beoordeelt een persoon of hij/zij in het verleden last heeft gehad van symptomen van een hypo(manie) en of deze symptomen tegelijk optraden in een bepaalde periode. Er volgt een laatste vraag waarin de invuller aan moet geven hoe erg hij/zij werd beperkt door de symptomen. Een cutt-off score van 7 wordt aangeraden, waarbij de invuller minimaal een 'matige' beperking moet ervaren door de symptomen. Er bestaat ook een door de ouder in te vullen versie, waarbij de termen 'zelf' zijn vervangen door 'kind'.

Child Mania Rating Scale – Parent (CMRS-P) en de Conners' (Abbreviated Parent Questionnaire)

De CMRS-P is een verkorte versie van de originele CMRS en ongeveer even nauwkeurig. En de Conners is oorspronkelijk bedoeld om te beoordelen of een kind/adolescent ADHD heeft. De lijsten worden beide door de ouders ingevuld en bevatten 10 vragen met vier antwoordmogelijkheden.

Young Mania Rating Scale (YMRS)

De YMRS helpt om te beoordelen in welke mate verschillende symptomen van een manie in de afgelopen 2 dagen zijn voorgekomen. In de 11 item observatielijst kan de clinicus per item kiezen uit vijf gradaties van ernst. Ook bestaat er een zelfscorelijst voor adolescenten en een speciaal aangepaste versie voor ouders (duurt ongeveer 5 minuten om in te vullen) .

Parent General Behavior Inventory (P-GBI)

De P-GBI is een afgeleide lijst van de GBI en speciaal ontwikkeld zodat ouders deze in kunnen vullen. Zij beoordelen het kind (5-17 jaar) op depressieve, (hypo)manische en bifasische stemmingssymptomen. De oorspronkelijke lijst bestaat uit 73 items. Er zijn verschillende kortere versies ontwikkeld. De PGBI-SF10 en PGBI-10M hebben 10 items, die alleen scoren op manische symptomen. Bij de PGBI-10M kan er per item op een vier-punt Likert-scale een antwoord (nooit tot bijna altijd) worden gegeven.

Hypomania Checklist (HCL-32)

De HCL-32 is een zelfrapportagelijst waarmee manische verschijnselen worden beoordeeld en welke gevolgen deze (hypo)manische episoden hebben voor de patiënt. Verder staan er ook vragen in over hoe anderen reageren op het gedrag. De lijst heeft 32 items die met ja of nee te beantwoorden zijn en het aangeraden afkappunt is 14. De lijst is snel in te vullen door een patiënt (5 a 10 minuten).

Mood Disorder Questionnaire (MDQ)

Naar de MDQ is het meeste onderzoek gedaan. In alle 9 onderzoeken is eenzelfde afkappunt van 7 gehanteerd (HIRSCHFELD2003; DODD2009; GRAVES2007; MEYER2011; NALLET2011; KEMP2008; FREY2012; HIRSCHFELD2005 en WANG2015). De prevalentie van Bipolaire stoornis varieerde van 2,3% tot 33,5%. Met uitzondering van één studie (MEYER2011) liep de range van de sensitiviteit van 0,25 tot 0,67, en de specificiteit van 0,69 tot 0,99. In geen van deze studies kwam de sensitiviteit boven de 0,70 uit.

Van de negen studies toonden er drie (GRAVES2007; MEYER2011; NALLET2011) een sensitiviteit hoger dan 0,60, en alleen MEYER2011 had een sensitiviteit van boven de 0,70. In een studie (KEMP2008) werd post-hoc de sensitiviteit en specificiteit bepaald bij een lager afkappunt van 3. Hierbij werden waarden gevonden die het instrument beter geschikt maken voor screening: de sensitiviteit was 0,71 en de specificiteit 0,68.

De specificiteit was over het algemeen veel hoger dan de sensitiviteit; het instrument lijkt op grond van deze bevindingen geschikter om bipolaire stoornis uit te sluiten dan om mensen met een bipolaire stoornis te identificeren.

Parent-Mood Disorder Questionnaire (P-MDQ)

In twee studies werd de P-MDQ onderzocht (YOUNGSTROM2005, FREEMAN2012). Helaas meldden deze studies alleen de waarde voor de AUC en niet de waarden voor de sensitiviteit en de specificiteit. Daarom is het onduidelijk of dit instrument geschikt is als screeningsinstrument voor bipolaire stoornis.

Child Mania Rating Scale – Parent (CMRS-P)

Naar de CMRS-P is één onderzoek (n=100, gemiddelde leeftijd=10) verricht met afkappunt 10 de onderzoekspopulaties bestond uit een mix van personen uit de algemene bevolking en gespecialiseerde zorg (HENRY2008). Bij een prevalentie van 50% werd een sensitiviteit van 0.92 en een specificiteit van 0.82 gevonden. Dit instrument lijkt geschikte waarden te hebben voor een screener voor bipolaire stoornis bij kinderen/jeugdigen.

Conners' (Abbreviated Parent Questionnaire)

Naar de Conners' is één onderzoek (n=264, gemiddelde leeftijd=11) verricht met afkappunt 10. Het onderzoek vond plaats in de algemene bevolking en tweedelijnszorg, waarbij een prevalentie van 34,9% gevonden werd (TILLMAN2005). De sensitiviteit was 0.73 en de specificiteit 0.86. Dit instrument lijkt geschikte waarden te hebben voor een screener voor bipolaire stoornis bij kinderen/jeugdigen.

Young Mania Rating Scale (YMRS)

In de kinder- en jeugdpsychiatrie (n=117, gemiddelde leeftijd=12) is de YMRS onderzocht (YOUNGSTROM2003). Deze werd afgenomen door hulpverleners (YMRS). De prevalentie van bipolaire stoornis was 49,5%. Er zijn post-hoc verschillende afkappunten gehanteerd, de meest 'efficiënte' bleek 4 bij de YMRS te zijn (Se=1, Sp=0.89). Dit zijn zeer gunstige waarden voor een screeningsinstrument, echter, de waarden zijn gebaseerd op post-hoc analyses.

Adolescent self-report Young Mania Rating Scale (A-YMRS)

In één studie werd de A-YMRS onderzocht (YOUNGSTROM2005). Deze studie meldde echter alleen de waarde voor de AUC en niet de waarden voor de sensitiviteit en de specificiteit. Daarom is het onduidelijk of dit instrument geschikt is als screeningsinstrument voor bipolaire stoornis bij adolescenten.

Parent version Young Mania Rating Scale (P-YMRS)

In de kinder- en jeugdpsychiatrie (n=117, gemiddelde leeftijd=12) is de YMRS onderzocht (YOUNGSTROM2003). Deze werd afgenomen door de ouders (P-YMRS). De prevalentie in de steekproef was 49,5%. Er zijn post-hoc verschillende afkappunten gehanteerd, de meest 'efficiënte' bleek 17 bij de P-YMRS te zijn (Se=0.79, Sp=0.78). Het instrument werd ook onderzocht door YOUNGSTROM2004 en YOUNGSTROM2005 in 2 verschillende leeftijdsgroepen. Echter, deze studies meldden alleen de waarde voor de AUC en niet de waarden voor de sensitiviteit en de specificiteit. Daarom is het op basis van deze 2 studies onduidelijk of dit instrument geschikt is als screeningsinstrument voor bipolaire stoornis bij kinderen/jeugdigen.

Dit instrument lijkt geschikte waarden te hebben als screener voor bipolaire stoornis, echter de waarden zijn gebaseerd op post-hoc analyses.

Parent General Behavior Inventory (P-GBI)

Drie studies onderzochten het discriminerend vermogen van de P-GBI (FREEMAN2012; YOUNGSTROM2004; YOUNGSTROM2005). Helaas meldden deze studies alleen de waarde voor de AUC en niet de waarden voor de sensitiviteit en de specificiteit. Daarom is het onduidelijk of dit instrument geschikt is als screeningsinstrument voor bipolaire stoornis.

4.1.5 Screener met meer dan 15 items

Het meest onderzochte instrument met meer dan 15 items (zonder een bestaande verkorte versie) is de HCL-32. Voor andere instrumenten, zoals bijvoorbeeld de Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) en Mood Spectrum (MOODS-SR) zijn geen geschikte systematische reviews gevonden die voldeden aan de criteria van het reviewprotocol.

Resultaten over de HCL-32 komen uit een matig uitgevoerde review van MEYER2014. In de review hebben de auteurs een meta-analyse uitgevoerd van studies ($k=10$; $N=3683$) naar de sensitiviteit en specificiteit van de HCL-32 bij personen met een bipolaire of depressieve stoornis. Bij een afkappunt van 14 was de sensitiviteit 0,8 en de specificiteit 0,65. Hoewel de sensitiviteit goed te noemen is, blijkt de specificiteit (net) onvoldoende.

Vier individuele studies met de HCL-32

Een viertal individuele studies (Alciati et al. 2012; Meyer et al. 2011; Nallet et al. 2011; Smith et al. 2011) uit de MEYER2014 review is nader bekeken omdat zij resultaten van bepaalde subgroepen rapporteren.

In de studie van Alciati et al. (2012) werd achteraf het optimale afkappunt van 14 bepaald voor het screenen van een bipolaire stoornis bij voornamelijk vrouwelijke patiënten met fibromyalgia (een vorm van reuma). De review auteurs hebben data van Alciati et al. verkregen om de sensitiviteit en specificiteit te bepalen maar hebben dit niet gerapporteerd in het artikel.

In de studie van Meyer et al. (2011) werd een groep van patiënten ($N=488$, gemiddelde leeftijd 39) met psychoses, stemmings- of angststoornis gescreend. De sensitiviteit was hoog (0,88) maar de specificiteit onvoldoende (0,36) voor het herkennen van personen met een bipolaire stoornis.

In de studie van Nallet et al. (2011) werd een groep van patiënten ($N=152$, gemiddelde leeftijd 39) met een middelenverslaving gescreend. De sensitiviteit was hoog (0,91) maar de specificiteit onvoldoende (0,39) voor het herkennen van personen met een bipolaire stoornis.

In de studie van Smith et al. (2011) werd een groep van patiënten ($N=154$, gemiddelde leeftijd 42) met een depressie in de eerstelijnszorg gescreend. De sensitiviteit (0,72) en specificiteit (0,82) waren voldoende voor het herkennen van personen met een bipolaire stoornis in deze groep patiënten.

4.1.6 Instrumenten ter voorspelling van een Bipolaire stoornis

Een systematische review van RATHEESH (2015) wordt hier apart beschreven. RATHEESH (2015) includeerde studies waarbij instrumenten zijn gebruikt om te voorspellen of een persoon na 5 jaar of meer een bipolaire stoornis ontwikkelt. Het ging om zes verschillende vragenlijsten die, behalve in één studie, bij hoog-risico groepen werden afgenomen. In één onderzoek werd de Child Behavior Checklist - Mania Scale (CBCL-MS) afgenomen in de algemene bevolking.

Instrumenten die geen goede voorspeller bleken

- In het onderzoek in de algemene bevolking naar de CBCL-MS werd een zeer lage sensitiviteit (0,33) gevonden.
- bij de afname van de Child Behavior Checklist -Pediatric Bipolar Disorder phenotype (CBCL-PBD) in een hoog risico groep was de sensitiviteit (0,56) onvoldoende.
- In twee andere onderzoeken werd alleen een (lage) AUC gerapporteerd waardoor het onduidelijk is of de Family History Screen (FHS) en de Behavioral Inhibition/ Activation Scales (BIS/BAS) een bipolaire stoornis goed kunnen voorspellen.

Instrumenten die enige voorspellende kracht bezitten

Wel waren er twee studies die goede scores vertoonden, de Hypomanic Personality Scale (HPS) bij universiteit studenten en de General Behavior Inventory-R (GBI-R) bij kinderen (11-21 jaar) van ouders met een bipolaire stoornis.

- Bij een afkapscore van 36 heeft de (HPS) een sensitiviteit van 1 en een specificiteit 0,53. Omdat het hier gaat om het voorspellen op termijn van het ontstaan van een bipolaire stoornis betekent de lage specificiteit dat men erop beducht moet zijn dat bij een grote groep onnodige preventieve interventies worden ingezet of dat individuele betrokkenen zich onnodig zorgen maken naar aanleiding van de uitkomsten.
- De GBI-R is beter in balans met een sensitiviteit van 0,89 en een specificiteit van 0,94 op de depressie subschaal met afkapscore van 21. Ook op de manie subschalen met een afkapscore van 5 werden redelijke scores gevonden: een sensitiviteit van 0,78 en een specificiteit van 0,7.

Wetenschappelijke conclusies

4.1.7 Vertrouwen in de resultaten

Er is sprake van grote heterogeniteit in de studies wat betreft setting, type patiënten, leeftijdsgroep en prevalentie van bipolaire stoornis. De meeste onderzoeken zijn uitgevoerd naar de MDQ en HCL-32. Soms was de methodologische kwaliteit beperkt wanneer de gewenste uitkomstmaten niet gerapporteerd waren, er geen betrouwbaarheidsintervallen gerapporteerd waren van de uitkomstmaten, of als er achteraf (post-hoc) een afkappunt bepaald werd van het instrument. De kwaliteit van het bewijs is bovendien beperkt doordat er weinig studies per instrument, per type patiënt en per setting zijn. Hierdoor is het vertrouwen (volgens GRADE) in de meeste uitkomsten zwak tot zeer zwak. Beter is het vertrouwen ("matig" volgens GRADE) in de uitkomsten van de meta-analyse van MEYER2014 m.b.t. de sensitiviteit en specificiteit van de HCL-32, althans, als deze wordt afgenomen bij patiënten met een (depressieve) stemmingsstoornis.

4.1.8 Conclusies

Hieronder volgen de belangrijkste conclusies voor de verschillende screeningsinstrumenten.

Zeer zwak	<i>Instrumenten waarbij de sensitiviteit en specificiteit het beste in balans is</i> De CMRS-P heeft een gunstige balans van de sensitiviteit en de specificiteit (beide boven de 0,70) <i>HENRY2008</i> De Conners' Abbreviated Parent Questionnaire heeft een gunstige balans van de sensitiviteit en de specificiteit (beide boven de 0,70) <i>TILMAN2005</i> <i>De populaties in deze studies waren gemengd (algemene bevolking en psychiatrische setting) en er is weinig vertrouwen in de uitkomsten.</i>
------------------	---

Zwak	<i>Instrumenten waarbij de sensitiviteit en specificiteit het beste in balans is</i> Als de HCL-32 wordt afgenomen bij personen met een depressie in de eerste lijn dan is de sensitiviteit voldoende (0,72) en is er sprake van een hoge specificiteit (0,82) <i>SMITH2011 (personen met een depressie in de 1e lijn)</i>
-------------	---

Zwak	<i>Instrument met lage sensitiviteit</i> De MDQ heeft in bijna alle onderzoeken een lage sensitiviteit (<0,70) en een hoge specificiteit, en heeft daarmee ongunstige eigenschappen voor een screener in de algemene bevolking. <i>HIRSCHFELD2003 en DODD2009 (algemene populatie uit 1^e lijn);</i> <i>GRAVES2007 (Afrikaanse Amerikanen met trauma in de 1^e lijn);</i> <i>NALLET2011 (middelenverslaafden);</i> <i>KEMP2008 (Gevangenen);</i> <i>FREY2012 (pre- en postpartum vrouwen met psychiatrische problemen);</i> <i>HIRSCHFELD2005 (personen onder behandeling voor een depressie in de 1^e lijn) en</i> <i>WANG2015 (patiënten met een depressie)</i>
-------------	---

	<i>Er is beperkt vertrouwen in de uitkomsten</i>
--	--

Zwak	<i>Instrument met voldoende sensitiviteit</i> Als de MDQ wordt afgenomen bij personen met psychoses, een stemmings- of angststoornis dan is de specificiteit laag ($<0,70$) en is er sprake van een hoge sensitiviteit (0,8) <i>MEYER2011</i> Als de HCL-32 wordt afgenomen bij personen met psychoses, een stemmings- of angststoornis, of een groep met middelenverslaving dan is de specificiteit onvoldoende, maar is er wel sprake van een hoge sensitiviteit ($\geq 0,8$) <i>MEYER2011 (psychoses, stemmings- of angststoornis);</i> <i>NALLET2011 (middelenverslaafden);</i> <i>Er is beperkt vertrouwen in de uitkomsten</i>
-------------	--

Matig	<i>Instrument met voldoende sensitiviteit</i> Als de HCL-32 wordt afgenomen bij personen met een stemmingsstoornis dan is de specificiteit laag ($<0,70$) en is er sprake van een hoge sensitiviteit (0,8) <i>MEYER2014</i> <i>Er is matig vertrouwen in de uitkomsten</i>
--------------	--

	<i>Onduidelijk</i> Over de volgende drie instrumenten kan geen conclusie worden getrokken, omdat de studies de uitkomsten onvolledig rapporteerden. Bij de MDQ is post-hoc het beste afkappunt berekend waarvoor wel gunstige waarden gevonden werden. <i>KEMP2008 (Gevangenen)</i> Voor de P-MDQ zijn niet de relevante uitkomstmaten gerapporteerd. <i>YOUNGSTROM2005 (5-17 jarige in de ambulante psychiatrie), FREEMAN2012 (5-18 jarige die hulp zoeken voor psychische problemen)</i> Voor de YMRS is post-hoc een afkappunt berekend. <i>YOUNGSTROM2003 (5-17 jarige in de psychiatrie)</i> Voor de P-YMRS is post-hoc een afkappunt berekend dan wel zijn relevante uitkomsten niet gerapporteerd. <i>YOUNGSTROM2003 (5-17 jarige in de psychiatrie), YOUNGSTROM2004 (5-17 jarige met symptomen en een gedeelte heeft ouders met BPS), YOUNGSTROM2005 (5-17 jarige in de ambulante psychiatrie)</i> Voor de A-YMRS zijn niet de relevante uitkomstmaten gerapporteerd. <i>YOUNGSTROM2005 (5-17 jarige in de ambulante psychiatrie)</i> Voor de P-GBI zijn niet de relevante uitkomstmaten gerapporteerd. <i>YOUNGSTROM2004 (5-17 jarige met symptomen en een gedeelte heeft ouders met BPS), YOUNGSTROM2005 (5-17 jarige in de ambulante psychiatrie), FREEMAN2012 (5-17 jarige die hulp zoeken voor psychische problemen)</i>
--	---

Instrumenten ter voorspelling van een Bipolaire stoornis (RATHEESH2015)

Zeer Zwak	<i>Instrumenten waarbij de sensitiviteit en specificiteit het beste in balans is</i> De GBI-R (depressie of manie subschaal) heeft een gunstige balans van de sensitiviteit en de specificiteit (beide boven de 0,70). De balans is een stuk gunstiger als de depressie schaal wordt afgenomen in plaats van de manie schaal. <i>(bij 11-21 jarige kinderen van ouders met een bipolaire stoornis)</i> <i>Er is weinig vertrouwen in de uitkomsten.</i>
Zeer Zwak	<i>Instrument met lage sensitiviteit (of Sp)</i> De CBCL-PBD (<i>bij 4-18 jarige kinderen van ouders met een bipolaire stoornis</i>) en CBCL-MS (<i>4-18 jarige</i>) hebben in een lage sensitiviteit (<0,60) en een hoge specificiteit, en heeft daarmee ongunstige eigenschappen voor een voorspeller. De HPS heeft een hoge sensitiviteit (=1), en herkent iedereen die uiteindelijk een bipolaire stoornis ontwikkeld. Maar heeft een lage specificiteit (<0,60), waardoor van de groep van mensen die geen bipolaire stoornis heeft de test aangeeft dat ze wel een bipolaire stoornis heeft (veel fout positieve). Met andere woorden het instrument sluit teveel mensen in. <i>Er is weinig vertrouwen in de uitkomsten</i>
	<i>Onduidelijk</i> Over de volgende twee instrumenten kan geen conclusie worden getrokken, omdat de studies de uitkomsten onvolledig rapporteerden. Voor de FHS (<i><18 jarige met symptomen</i>) en de BIS/BAS (<i>universiteitsstudenten met symptomen</i>) zijn geen primaire uitkomsten gerapporteerd om inzicht te krijgen of deze lijsten een bipolaire stoornis kunnen voorspellen.

Overwegingen van de werkgroep

In de bijeenkomsten van de werkgroep zijn, samengevat, de volgende overwegingen gemaakt.

- Bij de bespreking van de onderzoeken naar voortekenen in deze module is gefocust op persoonskenmerken. Er werd bijvoorbeeld ook een verband gevonden tussen crimineel gedrag en de ontwikkeling van bipolaire stoornissen. Aspecten als crimineel gedrag worden echter in sterke mate beïnvloed door maatschappelijke factoren. Bij dergelijke aspecten zijn oorzaak en gevolg lastig uit elkaar te houden, en dat geldt bij die aspecten (nog) meer dan bij persoonskenmerken. Gekozen is daarom om dergelijke aspecten buiten de scope van de module te houden.
- Bij kinderen van 12-15 jaar en jonger moet worden bedacht dat veel onderzoek naar screening in de Verenigde Staten gedaan is. Dergelijke studies zouden voor landen als Nederland (West-Europa) gerepliceerd moeten worden, gezien de verschillen in ontwikkeling tussen jongeren in de VS en in West-Europa. Zo is in de VS op jongere leeftijd sprake van (beginnende) adolescentie.
- Sommige mensen hebben een grotere kans op het ontwikkelen van een bipolaire stoornis. In de eerste plaats zijn dat mensen van wie de eerstegraads verwanten (ouders, broers of zussen, of de eigen kinderen) een bipolaire stoornis hebben. In de tweede plaats zijn dat mensen met vaak terugkerende depressies bij wie vooralsnog geen (hypo-)manie is opgetreden. Ook is de kans op het ontwikkelen van een bipolaire stoornis groter bij vrouwen die een post partum depressie of post partum psychose hebben doorgemaakt.

Er zijn, kortom, enkele factoren gevonden die voortekenen kunnen zijn van het ontstaan van een bipolaire stoornis. Evenzeer is duidelijk dat de aanwijzingen die volgen uit de betreffende onderzoeken met veel voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden. Het is (vooralsnog) niet mogelijk om concrete voortekenen (prodromen) te benoemen die eenduidig en uitsluitend op het ontstaan van een bipolaire stoornis wijzen.

- Er is in de werkgroep op gewezen dat het in combinatie met elkaar vóórkomen van kenmerken (bijvoorbeeld kind van ouder(s) met bipolaire stoornissen, én terugkerende depressieve periodes) sterkere voorboden zijn van een mogelijke bipolaire stoornis dan de afzonderlijke kenmerken. Dit praktijkinzicht is ook in lijn met de eerste conclusies van het wetenschappelijk onderzoek. De kennis over hoe precies het verband is tussen enerzijds dergelijke 'clusters' van factoren en anderzijds het mogelijke bestaan of later ontstaan van bipolaire stoornissen, is vooralsnog beperkt. Diverse onderzoekers, zoals Howes e.a. (2011), pleiten voor meer onderzoek naar het bestaan van meer specifieke *clusters* van prodromen.
- Signaleren mensen in de nabije omgeving dergelijke 'clusters' van voortekenen, dan kan dat aanleiding kan zijn om aan professionals, zoals de huisarts, te vragen om te onderzoeken of mogelijk sprake is van een bipolaire stoornis. Dergelijk "geïndiceerd screenen" is zinvoller dan screening in de algemene bevolking. Vervolgens kan men, indien de uitkomst wijst op het mogelijk bestaan van een bipolaire stoornis, voor verder onderzoek en diagnostiek doorverwijzen naar specialisten zoals een psychiater of kinder- en jeugdpsychiater. Deze doorverwijzing voor een nadere diagnose is van groot belang omdat het wetenschappelijk onderzoek laat zien dat enerzijds mensen met een bipolaire stoornis niet snel 'gemist' worden door de screener in hoog-risicogroepen, maar anderzijds mogelijk mensen 'ten onrechte' worden aangewezen als iemand met een bipolaire stoornis. Het is daarom heel belangrijk om, bij vermoedens van het bestaan of een groot risico op het ontwikkelen van een bipolaire stoornis, gespecialiseerde professionals te betrekken bij de diagnostiek. Het komt namelijk regelmatig voor dat bij mensen met een bipolaire stoornis ten onrechte en onnodig lang een andere, verkeerde diagnose gesteld is, zoals depressieve stoornis of persoonlijkheidsstoornis.

- Het blijft daarbij belangrijk om te waken voor onnodige stigmatisering. Dat iemand tot een 'hoog-risico groep' behoort, wil bijvoorbeeld niet zeggen dat per definitie op een bipolaire stoornis gescreend moet worden. Zo komt uit de literatuur naar voren dat de prevalentie van een bipolaire stoornis bij mensen met OCS (obsessief compulsieve stoornis) ligt op 17%. Desondanks zijn werkgroepleden van mening dat niet iedereen uit die groep gescreend moet worden op een bipolaire stoornis, om te voorkomen dat mensenodeloos ongerust worden gemaakt. Pas als ook andere sterke voortekenen aanwezig zijn, zoals het hebben van een ouder met een bipolaire stoornis, is er reden om verder onderzoek te doen.
- Vanuit patiëntperspectief, en breed gedeeld door de werkgroep, is gewezen op het belang van een goede bejegening en houding van elke professional die nadere diagnostiek doet naar het eventuele vóórkomen van een bipolaire stoornis bij een bepaalde persoon. Een open, verkennende en vragende houding is aangewezen. Vaak hebben partners aanvullende informatie die een vollediger beeld geeft van wat er aan de hand is. Ook is van belang om de bewuste persoon en diens familie of andere naasten te betrekken bij beslissingen ten aanzien van volgende stappen in het diagnostisch proces. Indien een screener aangeeft dat mogelijk sprake is van een bipolaire stoornis, dan is het goed om hen te betrekken bij het al dan niet doorverwijzen naar een psychiater voor nadere diagnostiek.

Aanbevelingen

De volgende aanbevelingen zijn integraal overgenomen in de Zorgstandaard bipolaire stoornissen .

Voortekenen (prodromen)

- Er zijn klachten die voortekenen kunnen zijn van een bipolaire stoornis (prodromen). Dit geldt met name bij mensen met een familiale belasting. De klachten zijn: slaapstoornissen, hyperactiviteit en impulsiviteit, emotionele labiliteit, stemmingswisselingen, depressieve klachten, prikkelbaarheid, angst en paniek, en psychotische verschijnselen. Dergelijke klachten kunnen echter ook van voorbijgaande aard zijn of samen blijken te hangen met een andere psychische aandoening.

Vroege opsporing

- Screening op een bipolaire stoornis is alleen zinvol bij mensen met een verhoogd risico, zoals hierboven beschreven. Door tijdig gepaste behandeling en begeleiding aan te bieden kunnen ernstiger problemen worden voorkomen.
- Huisartsen, psychotherapeuten en psychiaters moeten bij mensen met stemmingsproblemen en depressieve klachten altijd navragen of iemand familieleden heeft met een bipolaire stoornis. Daarnaast moet er ook worden gevraagd naar mogelijke hypomanische en manische episoden in het verleden.
- Antidepressiva kunnen bij sommige mensen manische verschijnselen teweeg brengen. Als een behandelaar mensen met een depressie antidepressiva voorschrijft moet er daarom, zeker in de eerste weken, goed op worden gelet dat de patiënt niet drukker of hyperactief wordt. Ook bij het (plotseling) staken van een antidepressivum kunnen manische verschijnselen optreden. In dergelijke gevallen moet nader worden onderzocht of er sprake is van een bipolaire stoornis.

- Daarnaast is het aan te bevelen oplettend te zijn bij kinderen van ouders met een bipolaire stoornis. De ouders zelf, leerkrachten, schoolartsen, de huisarts, ggz hulpverleners en ook wijkteams kunnen hierin een actieve rol vervullen. De kinderen kunnen worden voorgelicht over de verhoogde kans op een stemmingsstoornis, en vroege tekenen daarvan. Als er signalen zijn dat deze kinderen depressieve- of angstklachten ontwikkelen is het raadzaam de huisarts te raadplegen. Die kan dan met het kind en de ouders bespreken of het wenselijk is een psychiatrisch consult aan te vragen. Onnodige bezorgdheid en overdiagnostiek moet echter worden voorkomen.
- Bij mensen met terugkerende depressies moet altijd worden nagevraagd of er eerdere perioden zijn geweest van verhoogde stemming, toegenomen activiteit en/of ontremd gedrag. Lichte manische symptomen zijn vaak moeilijk te onderscheiden van normaal functioneren en worden door de patiënt vaak niet herkend en gerapporteerd. Daardoor kan met name de bipolaire II stoornis over het hoofd worden gezien. Het wordt daarom aanbevolen om, met toestemming van de patiënt, ook familie en naasten te raadplegen (heteroanamnese). Bij psychiatrische diagnostiek, zeker als het gaat om gedrag dat niet rechtstreeks kan worden geobserveerd, is de heteroanamnese een essentiële aanvulling op het verhaal van de patiënt.

Instrumenten voor vroege opsporing

- Bij een vermoeden van een bipolaire stoornis, of een verhoogd risico daarop, wordt aanbevolen de Mood Disorders Questionnaire (MDQ) als screeningsinstrument te gebruiken. Bij een negatieve uitkomst kan een bipolaire stoornis vrijwel zeker worden uitgesloten. Bij een positieve uitkomst is het sterk aan te raden dat een psychiater nader diagnostisch onderzoek doet om te bepalen of er inderdaad sprake is van een bipolaire stoornis.

Bijlagen

Bijlage 1 Review-protocollen

Onderwerp	A. Wie is at risk voor een Bipolaire stoornis?
Uitgangsvragen	A1. Welke specifieke gedragingen, symptomen en overige factoren hangen samen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een bipolaire stoornis? A2. Welke hoog risico groepen op een bipolaire stoornis zijn er in de bevolking? M.a.w. bij welke groepen komen verhoudingsgewijs veel mensen voor die ofwel een bipolaire stoornis hebben, ofwel een verhoogde kans maken dat zij een dergelijke stoornis ontwikkelen. Ter toelichting - in de werkgroep is afgesproken om na te gaan wie een verhoogd risico hebben op een bipolaire stoornis – voor de hele bevolking dan wel binnen de groep mensen met psychische klachten. Door de vertaling daarvan in A1 en A2 kunnen beide vragen beantwoord worden. Aandachtspunten bij het beantwoorden van de vragen / subvragen • Bij A1 wordt bij de analyse apart aandacht besteed aan de vraag welke invloed het hebben van psychische klachten heeft (zoals de ernst van problemen). Enkele vragen die in de werkgroep naar voren kwamen kunnen niet beantwoord worden met deze search of zijn minder geschikt voor een literatuursearch. De volgende vragen lenen zich wat dat betreft meer voor bespreking in en beantwoording door de werkgroep: • Wat levert het vroegtijdig herkennen van bipolaire stoornissen op? • Maakt het verschil of vroege kenmerken van een bipolaire stoornissen manifest worden in de adolescentie of op jongvolwassen leeftijd of op latere leeftijd? • Moet er gekeken worden naar mensen waarbij eerst verkeerde diagnoses gesteld zijn en waarbij later toch geconcludeerd wordt dat er sprake is van bipolaire stoornissen?
Doelstelling	Prodromen van een bipolaire stoornis en hoog risico groepen identificeren.
Criteria voor inclusie van studies in de review	
Populatie	Personen die (prodromale) symptomen vertonen of kenmerken bezitten die mogelijk duiden op een (risico op het ontwikkelen van een) bipolaire stoornis. <i>Prodromen</i> Als er bijvoorbeeld gekeken wordt naar de Ultra Hoog Risico (UHR) groep bij een vroege psychose dan zijn dit vaak symptomen op subklinisch niveau. Het gaat dan om bizarre opvattingen, achterdocht, perceptuele aberraties en desorganisatie. Ook personen met een depressieve stoornis kunnen bepaalde symptomen vertonen die voorspellend zijn voor een bipolaire stoornis. <i>Hoog risico groepen</i> Dit kunnen bijvoorbeeld mensen met reeds bestaande psychische symptomen zijn zoals depressieve symptomen. Maar ook met differentiaal of comorbide

	diagnose zoals een burn out, ADHD, verslaafden, langdurige/terugkerende depressies of schildklier problemen. Maar ook personen die erfelijk belast zijn door een eerstegraads familielid.
Uitkomstmaten	• Prevalentie en incidentie cijfers • Risico factor (relative risk, odds ratio) • Associaties (p-waardes)
Studiedesign	Epidemiologisch onderzoek • Systematic reviews / meta-analysis • Vergelijkend onderzoek • Longitudinaal onderzoek / Cohort onderzoek (pro en retro) • Cross sectioneel onderzoek
Databases searched	• Core databases: CINAHL, Medline, PreMedline, PsycINFO • Topic specific databases: CDSR, CENTRAL, DARE, HTA
Data searched	Vanaf 2000
De review strategie	Getrapte aanpak: 1. Bestaande systematische overzichtsstudies (systematic reviews) worden geselecteerd. 2. Dan bespreking met de werkgroep welke specifieke factoren/groepen ze nog missen en/of er een update moet komen van bepaalde systematic reviews) 3. Bestaande individuele studies worden geselecteerd en narratief beschreven op basis van de bij punt 2 besloten onderwerpen.
<i>Voetnoot.</i> In dit protocol is geen leeftijdsgrens opgenomen. Bij de rubriek Populatie kan ook beperkt worden tot personen van 12 jaar en ouder.	

Topic	B Screening
Review question(s)	B1 With the help of which instruments can reliable and valid screening of bipolar disorder be made?
Sub-question(s)	Which professions (psychiatrist, GP, nurse etc) can use the screening instruments and in which setting?
Objectives	- To evaluate the diagnostic accuracy of screening tools. - To identify the most effective methods for assessing an individual's needs. - To suggest how screening of bipolar disorder can be improved.
Criteria for considering studies for the review	
Types of participants	* Persons in high risk populations such as clients of forensic care; homeless people; people with addictions. * People with a depression not yet on medication management; or -with for recurrent depressions * Persons with a suspected BPD. Patients can have suspected mental health co-morbidities.
Intervention	Screening instruments. (<15 items)
Comparator	Reference standard: Longitudinal, Expert, All Data (LEAD) procedure (operationalisation of optimal clinical expert judgement) - Clinical judgement based on the Diagnostic Statistical Manual (DSM IV) - International Classification of Diseases (ICD) diagnosis of personality disorders - Structured Clinical Interview for DSM-IV
Outcomes	Primary outcomes: - Sensitivity (Se): the proportion of true positives of all cases diagnosed with BPD in the population. - Specificity (Sp): the proportion of true negatives of all cases not-diagnosed with BPD in the population. Secondary outcomes: - Positive Predictive Value (PPV): the proportion of patients with positive test results who are correctly diagnosed. - Negative Predictive Value (NPV): the proportion of patients with negative test results who are correctly diagnosed. - Area under the Curve (AUC): are constructed by plotting the true positive rate as a function of the false positive rate for each threshold. % correct / hit ratio
Time	
Study design	The following designs will be considered: - Cross-sectional studies - RCTs - psychometric evaluation
Dosage	-
Study setting/country	Including primary, secondary and tertiary care

Search strategy	Databases searched: Pubmed, PsycInfo, CINAHL, Cochrane database of systematic reviews Date limiters: from inception. Limited to systematic reviews and meta-analyses.
Study design filter used	no
Question specific search strategy	no
Searching other resources	• Recent existing guidelines • Recent SR / MA • Received from experts.
The review strategy	The information specialist will carry out the search strategy. The reviewer will select the studies in two phases, based on the 'Criteria for considering studies for the review' above: 1. Based on title and abstract. When included or in doubt: 2. based on full text. Data extraction will take place in evidence tables.
<i>Note.</i>	

Bijlage 2 Zoekstrategieën

A Zoekstrategieën t.b.v. Uitgangsvragen A1 / A2 (hoog-risico factoren)

PsycInfo

#	Query	Limiters/Expanders	Last Run Via	Results
S16	S3 AND S12	Limiters - Publication Year: 2000-; Publication Type: All Journals; Methodology: - Longitudinal Study, - --Prospective Study, ---Retrospective Study Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	938
S15	S3 AND S12	Limiters - Publication Type: All Journals; Methodology: - Longitudinal Study, - --Prospective Study, ---Retrospective Study Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	1,025
S14	S3 AND S12	Limiters - Publication Type: All Journals; Methodology: - Systematic Review, -Meta Analysis Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	255
S13	S3 AND S12	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	10,533
S12	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost	561,912

			Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	
S11	TI ("early symptom*" OR onset OR "early signs" OR "acute phase" OR "first episode*" OR first-time OR incipient OR "early stage*" OR "risk group*" OR "ultra-high risk" OR "ultra high risk" OR "high clinical risk" OR "clinical high risk" OR "at risk mental state" OR "risk of progression" OR "prodromally symptomatic" OR prodromal* OR prodrome* OR transition*) OR AB ("early symptom*" OR onset OR "early signs" OR "acute phase" OR "first episode*" OR first-time OR incipient OR "early stage*" OR "risk group*" OR "ultra-high risk" OR "ultra high risk" OR "high clinical risk" OR "clinical high risk" OR "at risk mental state" OR "risk of progression" OR "prodromally symptomatic" OR prodromal* OR prodrome* OR transition*) OR KW ("early symptom*" OR onset OR "early signs" OR "acute phase" OR "first episode*" OR first-time OR incipient OR "early stage*" OR "risk group*" OR "ultra-high risk" OR "ultra high risk" OR "high clinical risk" OR "clinical high risk" OR "at risk mental state" OR "risk of progression" OR "prodromally symptomatic" OR prodromal* OR prodrome* OR transition*)	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	169,495
S10	TI (predicting OR prediction OR precursor* OR prognos* OR predictive) OR AB (predicting OR prediction OR precursor* OR prognos* OR predictive) OR KW (predicting OR prediction OR precursor* OR prognos* OR predictive)	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	181,586

S9	TI ("at risk" OR "high risk" OR "increase* risk") OR AB ("at risk" OR "high risk" OR "increase* risk") OR KW ("at risk" OR "high risk" OR "increase* risk")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	254,505
S8	DE "Onset (Disorders)"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	10,361
S7	DE "Predictability (Measurement)"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	677
S6	DE "Prodrome"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	698
S5	DE "Prediction" OR DE "Prognosis"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	24,750
S4	DE "At Risk Populations" OR DE "Predisposition" OR DE "Premorbidity" OR DE "Risk Assessment" OR DE "Risk Factors" OR DE "Susceptibility (Disorders)"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	104,771

S3	S1 OR S2	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	36,705
S2	TI ("bipolar affective disorder*" OR "bipolar mania" OR "bipolar depression" OR "bipolar disorder*" OR mania OR manic OR hypomania OR hypomanic OR "manic depressive" OR "bipolar I" OR "bipolar II" OR "euthymic bipolar" OR "bipolar major depressive" OR "bipolar spectrum disorder*" OR "bipolar mood disorder*" OR "manic depression" OR "Cyclothymic Personality" OR cyclothymia) OR AB ("bipolar affective disorder*" OR "bipolar mania" OR "bipolar depression" OR "bipolar disorder*" OR mania OR manic OR hypomania OR hypomanic OR "manic depressive" OR "bipolar I" OR "bipolar II" OR "euthymic bipolar" OR "bipolar major depressive" OR "bipolar spectrum disorder*" OR "bipolar mood disorder*" OR "manic depression" OR "Cyclothymic Personality" OR cyclothymia) OR KW ("bipolar affective disorder*" OR "bipolar mania" OR "bipolar depression" OR "bipolar disorder*" OR mania OR manic OR hypomania OR hypomanic OR "manic depressive" OR "bipolar I" OR "bipolar II" OR "euthymic bipolar" OR "bipolar major depressive" OR "bipolar spectrum disorder*" OR "bipolar mood disorder*" OR "manic depression" OR "Cyclothymic Personality" OR cyclothymia)	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	35,794

S1	DE "Bipolar Disorder" OR "Cyclothymic Personality"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	21,652
----	---	----------------------------------	---	--------

PsycInfo

#	Query	Limiters/Expanders	Last Run Via	Results
S16	S13 OR S15	Limiters - Methodology: - Systematic Review, - Meta Analysis Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	175
S15	S11 AND S14	Limiters - Methodology: - Systematic Review, - Meta Analysis Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	2
S14	"acute bipolar" OR "acute bipolar" OR "acute bipolar"	Limiters - Methodology: - Systematic Review, - Meta Analysis Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	21
S13	S3 AND S11	Limiters - Methodology: - Systematic Review, - Meta Analysis Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	175
S12	S3 AND S11	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	7,599
S11	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	707,106
S10	TI (assess OR assessment OR assessing OR screener OR screeners) OR AB (assess OR assessment OR assessing OR screener OR screeners) OR KW (assess OR assessment	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	436,176

	OR assessing OR screener OR screeners)			
--	---	--	--	--

S9	DE "Psychological Assessment"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	9,552
S8	DE "Scaling (Testing)" OR DE "Test Items" OR DE "Test Reliability" OR DE "Test Standardization" OR DE "Test Validity"	Limiters - Publication Type: All Journals Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	64,564
S7	DE "Psychometrics" OR DE "Scoring (Testing)" OR DE "Testing" OR DE "Test Interpretation" OR DE "Clinical Judgment (Not Diagnosis)"	Limiters - Publication Type: All Journals Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	49,327
S6	DE "Symptom Checklists"	Limiters - Publication Type: All Journals Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	581
S5	TI (screening OR detection OR detects OR detected OR recognition OR classification OR identification) OR KW (screening OR detection OR detects OR detected OR recognition OR classification OR identification) OR AB (screening OR detection OR detects OR detected OR recognition OR classification OR identification)	Limiters - Publication Type: All Journals Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	269,59 9
S4	DE "Screening" OR DE "Screening Tests" OR DE "Psychological Screening Inventory"	Limiters - Publication Type: All Journals Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	10,519
S3	S1 OR S2	Limiters - Publication Type: All Journals Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	32,657
S2	TI ("bipolar affective disorder*" OR "bipolar mania" OR "bipolar depression" OR "bipolar disorder*" OR mania OR manic	Limiters - Publication Type: All Journals Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen -	32,349

	OR hypomania OR hypomanic OR "manic depressive" OR "bipolar I" OR "bipolar II" OR " euthymic bipolar" OR "bipolar major depressive" OR "bipolar spectrum disorder*" OR "bipolar mood disorder*" OR "manic depression" OR "Cyclothymic Personality" OR cyclothymia) OR AB ("bipolar affective disorder*" OR "bipolar mania" OR "bipolar depression" OR "bipolar disorder*" OR mania OR manic OR hypomania OR hypomanic OR "manic depressive" OR "bipolar I" OR "bipolar II" OR "euthymic bipolar" OR "bipolar major depressive" OR "bipolar spectrum disorder*" OR "bipolar mood disorder*" OR "manic depression" OR "Cyclothymic Personality" OR cyclothymia) OR KW ("bipolar affective disorder*" OR "bipolar mania" OR "bipolar depression" OR "bipolar disorder*" OR mania OR manic OR hypomania OR hypomanic OR "manic depressive" OR "bipolar I" OR "bipolar II" OR "euthymic bipolar" OR "bipolar major depressive" OR "bipolar spectrum disorder*" OR "bipolar mood disorder*" OR "manic depression" OR "Cyclothymic Personality" OR cyclothymia)		Advanced Search Database - PsycINFO	
S1	"Bipolar Disorder" OR "Cyclothymic Personality"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	25,447

Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#33	Add	Search systematic[sb] AND (#30)	545	09:07:53
#30	Add	Search (#24 AND #29)	12716	09:00:50
#29	Add	Search (#25 OR #26 OR #27 OR #28)	4025352	09:00:36
#28	Add	Search (screening [ot] OR detection [ot] OR detects [ot] OR detected [ot] OR recognition [ot] OR classification [ot] OR identification [ot] OR assess [ot] OR assessment [ot] OR assessing [ot] OR screener [ot] OR screeners [ot])	35828	09:00:08
#27	Add	Search screening [tiab] OR detection [tiab] OR detects [tiab] OR detected [tiab] OR recognition [tiab] OR classification [tiab] OR identification [tiab] OR assess [tiab] OR assessment [tiab] OR assessing [tiab] OR screener [tiab] OR screeners [tiab]	3480004	08:59:21
#26	Add	Search ("Psychological Tests"[Mesh:NoExp] OR "Psychometrics"[Mesh] OR "Psychiatric Status Rating Scales"[Mesh] OR "Questionnaires"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh])	867777	08:56:37
#25	Add	Search "Mass Screening"[Mesh:NoExp]	83695	08:56:11
#24	Add	Search (#22 OR #23)	43521	08:52:43
#23	Add	Search ("bipolar affective disorder" [tiab] OR "bipolar affective disorders" [tiab] OR "bipolar mania"[tiab] OR "bipolar depression"[tiab] OR "bipolar disorder"[tiab] OR "bipolar disorders" [tiab] OR mania [tiab] OR manic[tiab] OR hypomania[tiab] OR hypomanic[tiab] OR "manic depressive"[tiab] OR "bipolar I"[tiab] OR "bipolar II" [tiab] OR "bipolar major depressive"[tiab] OR "bipolar spectrum disorder"[tiab] OR "bipolar spectrum disorders"[tiab] OR "manic depression" [tiab] OR "Cyclothymic Personality" [tiab] OR cyclothymia [tiab]) OR ("bipolar affective disorder" [ot] OR "bipolar affective disorders" [ot] OR "bipolar mania"[ot] OR "bipolar depression"[ot] OR "bipolar disorder"[ot] OR "bipolar disorders" OR mania [ot] OR manic[ot] OR hypomania[ot] OR hypomanic[ot] OR "manic depressive"[ot] OR "bipolar I"[ot] OR "bipolar II"[ot] OR "bipolar major depressive"[ot] OR "bipolar spectrum disorder"[ot] OR "bipolar spectrum disorders"[ot] OR "manic depression" [ot] OR "Cyclothymic Personality" [ot] OR cyclothymia [ot])	32819	08:52:32
#22	Add	Search (((("Bipolar Disorder"[Mesh] OR "Cyclothymic Disorder"[Mesh])))	32446	08:51:46

#	Query	Limiters/Expanders	Last Run Via	Results
S11	S1 AND S8	Limiters - Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	45
S10	S1 AND S8	Limiters - Randomized Controlled Trial Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	26
S9	S1 AND S8	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	1,321
S8	S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	525,742
S7	(MH "Questionnaires")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	187,623
S6	(MH "Psychological Tests")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	42,260
S5	(MH "Clinical Assessment Tools")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	71,240

S4	(MH "Psychometrics")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	8,561
S3	(MH "Health Screening")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	20,273
S2	TI (screening OR detection OR detects OR detected OR recognition OR classification OR identification OR assess OR assessment OR assessing OR screener OR screeners) OR AB (screening OR detection OR detects OR detected OR recognition OR classification OR identification OR assess OR assessment OR assessing OR screener OR screeners)	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	323,16 7
S1	((MH "Bipolar Disorder+") OR (MH "Cyclothymic Disorder")) OR TI ("bipolar affective disorder*" OR "bipolar mania" OR "bipolar depression" OR "bipolar disorder*" OR mania OR manic OR hypomania OR hypomanic OR "manic depressive" OR "bipolar I" OR "bipolar II" OR "euthymic bipolar" OR "bipolar major depressive" OR "bipolar spectrum disorder*" OR "bipolar mood disorder*" OR "manic depression" OR "Cyclothymic Personality" OR cyclothymia) OR AB ("bipolar affective disorder*" OR "bipolar mania" OR "bipolar depression" OR "bipolar disorder*" OR mania OR manic OR hypomania OR hypomanic OR "manic depressive" OR "bipolar I" OR "bipolar II" OR "euthymic bipolar" OR "bipolar major depressive" OR "bipolar spectrum disorder*" OR "bipolar mood disorder*" OR "manic depression" OR	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	5,516

	"Cyclothymic Personality" OR cyclothymia)			
--	---	--	--	--

Totaleen:

PsycInfo: 175

PubMed: 545

CINAHL: 45

Totaal: 765

Ontdubbeld en 162 dubbele referenties verwijderd. Blijft over: 603 titels.

Bijlage 3 Referenties

A Referenties bij uitgangsvragen A1 en A2 (hoog-risico groepen)

- Amerio, A., Stubbs, B., Odone, A., Tonna, M., Marchesi, C., & Ghaemi, S. N. (2015). The prevalence and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 186, 99-109.
- Baldessarini, R. J., Faedda, G. L., Offidani, E., Vázquez, G. H., Marangoni, C., Serra, G. et al. (2013). Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: A review. *Journal of Affective Disorders*, 148, 129-135.
- Buka, S. L. & Fan, A. P. (1999). Association of prenatal and perinatal complications with subsequent bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr Res*, 39, 113-119.
- Cerimele, J. M., Chwastiak, L. A., Dodson, S., & Katon, W. J. (2013). The prevalence of bipolar disorder in primary care patients with depression or other psychiatric complaints: A systematic review. *Psychosomatics: Journal of Consultation and Liaison Psychiatry*, 54, 515-524.
- Christensen, M. V. & Kessing, L. V. (2006). Do personality traits predict first onset in depressive and bipolar disorder? *Nordic Journal of Psychiatry*, 60, 79-88.
- Correll, C. U., Penzner, J. B., Lencz, T., Auther, A., Smith, C. W., Malhotra, A. K. et al. (2007). Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 9, 324-338.
- Depp, C. A. & Jeste, D. V. (2004). Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar Disord*, 6, 343-367.
- Difflorio, A. & Jones, I. (2010). Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *International Review of Psychiatry*, 22, 437-452.
- Douglas, J. & Scott, J. (2014). A systematic review of gender-specific rates of unipolar and bipolar disorders in community studies of prepubertal children. *Bipolar Disorders*, 16, 5-15.
- Dowling, N. A., Cowlishaw, S., Jackson, A. C., Merkouris, S. S., Francis, K. L., & Christensen, D. R. (2015). Prevalence of psychiatric co-morbidity in treatment-seeking problem gamblers: A systematic review and meta-analysis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 49, 519-539.
- Faedda, G. L., Marangoni, C., Serra, G., Salvatore, P., Sani, G., Vázquez, G. H. et al. (2015). Precursors of bipolar disorders: A systematic literature review of prospective studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 76, 614-624.
- Faedda, G. L., Serra, G., Marangoni, C., Salvatore, P., Sani, G., Vázquez, G. H. et al. (2014). Clinical risk factors for bipolar disorders: A systematic review of prospective studies. *Journal of Affective Disorders*, 168, 314-321.
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Wozniak, J. (2012). Examining the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar I disorder: A meta-analysis of family genetic studies. *The American Journal of Psychiatry*, 169, 1256-1266.
- Fovet, T., Geoffroy, P. A., Vaiva, G., Adins, C., Thomas, P., & Amad, A. (2015). Individuals with bipolar disorder and their relationship with the criminal justice system: a critical review. *Psychiatr Serv*, 66, 348-353.
- Grant, B. F., Stinson, F. S., Hasin, D. S., Dawson, D. A., Chou, S. P., Ruan, W. J. et al. (2005). Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, 66, 1205-1215.

- Hamshere, M. L., Gordon-Smith, K., Forty, L., Jones, L., Caesar, S., Fraser, C. et al. (2009). Age-at-onset in bipolar-I disorder: mixture analysis of 1369 cases identifies three distinct clinical sub-groups. *J Affect Disord*, 116, 23-29.
- Howes, O. D., Lim, S., Theologos, G., Yung, A. R., Goodwin, G. M., & McGuire, P. (2011). A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med*, 41, 1567-1577.
- Kroon, J. S., Wohlfarth, T. D., Dieleman, J., Sutterland, A. L., Storosum, J. G., Denys, D. et al. (2013). Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord*, 15, 306-313.
- Kudlow, P. A., Rosenblat, J. D., Weissman, C. R., Cha, D. S., Kakar, R., McIntyre, R. S. et al. (2015). Prevalence of fibromyalgia and co-morbid bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 188, 134-142.
- Marrie, R. A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sorensen, P. S. et al. (2015). The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult.Scler.*, 21, 305-317.
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A. et al. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 241-251.
- Ozgurdal, S., van, H. E., Hauser, M., Strohle, A., Bauer, M., Assion, H. J. et al. (2009). Early mood swings as symptoms of the bipolar prodrome: preliminary results of a retrospective analysis. *Psychopathology*, 42, 337-342.
- Perlis, R. H., Brown, E., Baker, R. W., & Nierenberg, A. A. (2006). Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry*, 163, 225-231.
- Rasic, D., Hajek, T., Alda, M., & Uher, R. (2014). Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: A meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophrenia Bulletin*, 40, 28-38.
- Scott, J., McNeill, Y., Cavanagh, J., Cannon, M., & Murray, R. (2006). Exposure to obstetric complications and subsequent development of bipolar disorder: Systematic review. *Br J Psychiatry*, 189, 3-11.
- Seitz, D., Purandare, N., & Conn, D. (2010). Prevalence of psychiatric disorders among older adults in long-term care homes: A systematic review. *International Psychogeriatrics*, 22, 1025-1039.
- Simon, G. E., Von, K. M., Saunders, K., Miglioretti, D. L., Crane, P. K., van, B. G. et al. (2006). Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry*, 63, 824-830.
- Skjelstad, D. V., Malt, U. F., & Holte, A. (2010). Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 126, 1-13.
- Skokauskas, N. & Frodl, T. (2015). Overlap between Autism Spectrum Disorder and Bipolar Affective Disorder. *Psychopathology*, 48, 209-216.
- Swinnen, S. G. H. A. & Selten, J. P. (2007). Mood disorders and migration. Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 190, 6-10.
- Tsuchiya, K. J., Byrne, M., & Mortensen, P. B. (2003). Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*, 5, 231-242.

- Uchida, M., Serra, G., Zayas, L., Kenworthy, T., Hughes, B., Koster, A. et al. (2015). Can manic switches be predicted in pediatric major depression? A systematic literature review. *Journal of Affective Disorders*, 172, 300-306.
- van Lammeren, A., Dols, A., Van Gerven, H., Kupka, R. W., & Stek, M. L. (2011). Manie op latere leeftijd: bipolaire stoornis als diagnose per exclusionem. = Mania in late life: Bipolar disorder as diagnosis by exclusion. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 53, 813-823.
- Van Meter, A. R., Moreira, A. L. c., & Youngstrom, E. A. (2011). Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 1250-1256.
- van, S. F., Hosman, C. M., Janssens, J. M., van Doesum, K. T., Reupert, A., & van Loon, L. M. (2015). The Impact of Various Parental Mental Disorders on Children's Diagnoses: A Systematic Review. *Clin Child Fam Psychol Rev*.
- Vannucchi, G., Masi, G., Toni, C., Dell'Osso, L., Erfurth, A., & Perugi, G. (2014). Bipolar disorder in adults with Asperger's Syndrome: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 168, 151-160.
- Wilde, A., Chan, H. N., Rahman, B., Meiser, B., Mitchell, P. B., Schofield, P. R. et al. (2014). A meta-analysis of the risk of major affective disorder in relatives of individuals affected by major depressive disorder or bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 158, 37-47.
- Wingo, A. P. & Ghaemi, S. N. (2007). A systematic review of rates and diagnostic validity of comorbid adult attention- deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 1776-1784.
- Wozniak, J., Faraone, S. V., Martelon, M., McKillop, H. N., & Biederman, J. (2012). Further evidence for robust familiarity of pediatric bipolar I disorder: Results from a very large controlled family study of pediatric bipolar I disorder and a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73, 1328-1334.

B Referenties bij uitgangsvraag B1 (Screeningsinstrumenten)

Referenties secundaire literatuurstudie²

- Alciati P, Sarzi-Puttini A, Batticciotto R, Torta F, Gesuele F, Atzeni J, et al. Overactive lifestyle in patients with fibromyalgia as a core feature of bipolar spectrum disorder. *Clin Exp Rheumatol* 2012;36(Suppl 74):122-8.
- Benazzi F. Improving the Mood Disorder Questionnaire to detect bipolar II disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2003;48:770-01.
- Castelo MS, Hyphantis TN, Macêdo DS, Lemos GO, Machado YO, Kapczinski F, et al. Screening for bipolar disorder in the primary care: a Brazilian survey. *Journal of Affective Disorders*. 2012;143:118-24.
- Chung KF, Tso KC, Chung RT. Validation of the Mood Disorder Questionnaire in the general population in Hong Kong. *Comprehensive Psychiatry*. 2009;50:471-6.
- Das AK, Olfson M, Gameroff MJ, Pilowsky DJ, Blanco C, Feder A, et al. Screening for bipolar disorder in a primary care practice. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2005;293:956-63.
- de Sousa Gurgel W, Rebouças DB, Negreiros de Matos KJ, Carneiro AH, Gomes de Matos e Souza F, Affective Disorders Study Group. Brazilian Portuguese validation of Mood Disorder Questionnaire. *Comprehensive Psychiatry*. 2012;53:308-312.

² Bron: NICE richtlijn Bipolaire stoornissen en Multidisciplinaire Richtlijn Bipolaire Stoornissen (2015).

- Freeman AJ, Youngstrom EA, Frazier TW, Youngstrom JK, Demeter C, Findling RL. Portability of a screener for pediatric bipolar disorder to a diverse setting. *Psychological Assessment*. 2012;24:341-51.
- Frey BN, Simpson W, Wright L, Steiner M. Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire as a screening tool for bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2012;73:1456-61.
- Graves RE, Alim TN, Aigbogun N, Chrishon K, Mellman TA, Charney DS. Diagnosing bipolar disorder in trauma exposed primary care patients. *Bipolar Disorders*. 2007;9:318-23.
- Hirschfeld RM, Cass AR, Holt DC, Carlson CA. Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 2005;18:233-9.
- Jon DI, Hong N, Yoon BH, Jung HY, Ha K, Shin YC, et al. Validity and reliability of the Korean version of the Mood Disorder Questionnaire. *Comprehensive Psychiatry*. 2009;50:286-91.
- Kemp DE, Hirschfeld RM, Ganocy SJ, Elhaj O, Slembariski R, Bilali S, et al. Screening for bipolar disorder in a county jail at the time of criminal arrest. *Journal of Psychiatric Research*. 2008;42:778-86.
- Meyer TD, Bernhard B, Born C, Fuhr K, Gerber S, Schaerer L, et al. The Hypomania Checklist-32 and the Mood Disorder Questionnaire as screening tools - going beyond samples of purely mood-disordered patients. *Journal of Affective Disorders*. 2011;128:291-8.
- Miller CJ, Johnson SL, Kwapil TR, Carver CS. Three studies on self-report scales to detect bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2011;128:199-210.
- Nallet A, Weber B, Favre S, Gex-Fabry M, Voide R, Ferrero F, et al. Screening for bipolar disorder among outpatients with substance use disorders. *Eur Psychiatry* 2011;28:147-53.
- Preti A, Rocchi MB, Sisti D, Mura T, Manca S, Siddi S, et al. The psychometric discriminative properties of the Peters et al Delusions Inventory: a receiver operating characteristic curve analysis. *Comprehensive Psychiatry*. 2007;48:62-9.
- Sanchez-Moreno J, Villagran JM, Gutierrez JR, Camacho M, Ocio S, Palao D, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Mood Disorder Questionnaire for the detection of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2008;10:400-12.
- Smith DJ, Griffiths E, Kelly M, Hood K, Craddock N, Simpson SA. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry* 2011;199:49-56.
- Vieta, E, Sánchez-Moreno J, Bulbena A, Chamorro L, Ramos JL, Artal J, et al. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32). *Journal of Affective Disorders*. 2007;101:43-55.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*. 1978;133:429-35.
- Youngstrom EA, Gracious BL, Danielson CK, Findling RL, Calabrese J. Toward an integration of parent and clinician report on the Young Mania Rating Scale. *Journal of Affective Disorders*. 2003;77:179-90.
- Youngstrom EA, Findling RL, Calabrese JR, Gracious BL, Demeter C, Bedoya DD, et al. Comparing the diagnostic accuracy of six potential screening instruments for bipolar disorder in youths aged 5 to 17 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2004;43:847-58.
- Youngstrom EA, Meyers O, Demeter C, Youngstrom J, Morello L, Piiparinen R, et al. Comparing diagnostic checklists for pediatric bipolar disorder in academic and community mental health settings. *Bipolar Disorders*. 2005;7:507-17.

Youngstrom EA, Van Meter A, Algorta GP, Marcinick H, Freeman A, Meyers O, et al. Can we detect bipolar in youths? Diagnostic efficiency of caregiver, youth, and teacher report of manic symptoms in outpatient settings. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:S420-S421.

Zimmerman M, Ruggero CJ, Galione JN, McGlinchey JB, Dalrymple K, Chelminski I, et al. Detecting differences in diagnostic assessment of bipolar disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2010;198:339-42.

Referenties nieuwe literatuurstudie

Carvalho, A. F., Takwoingi, Y., Sales, P. M., Soczynska, J. K., K+Ähler, C. A., Freitas, T. H. et al. (2015). Screening for bipolar spectrum disorders: A comprehensive meta-analysis of accuracy studies. *Journal of Affective Disorders*, 172, 337-346.

Hoyle, S., Elliott, L., & Comer, L. (2015). Available screening tools for adults suffering from bipolar affective disorder in primary care: An integrative literature review. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 27, 280-289.

Meyer, T. D., Schrader, J., Ridley, M., & Lex, C. (2014). The Hypomania Checklist (HCL) - systematic review of its properties to screen for bipolar disorders. *Compr Psychiatry*, 55, 1310-1321.

Ratheesh, A., Berk, M., Davey, C. G., McGorry, P. D., & Cotton, S. M. (2015). Instruments that prospectively predict bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 179, 65-73.

Rucci, P., Calugi, S., Miniati, M., & Fagiolini, A. (2013). A review of self-report and interview-based instruments to assess mania and hypomania symptoms. *Journal of Psychopathology / Giornale di Psicopatologia*, 19, 143-159.

Wang, H. R., Woo, Y. S., Ahn, H. S., Ahn, I. M., Kim, H. J., & Bahk, W. M. (2015). The validity of the mood disorder questionnaire for screening bipolar disorder: a meta-analysis. *Depress Anxiety*, 32, 527-538.

Weber-Rouget, B. & Aubry, J. M. (2009). [Screening for bipolar disorders: a review of the literature]. *Encephale*, 35, 570-576.

Bijlage 4 Screeningsinstrumenten voor bipolaire stoornis

CMRS

The Child Mania Rating Scale – Parent (CMRS-P) brief version is a 10-item instrument with four possible answers per question and which showed accuracy comparable to the full scale. The Conner's abbreviated Parent Questionnaire, is an instrument to assess ADHD in children and adolescents is also a 10-item instrument, each with four possible answers. (bron: Henry2008 of Tilman2005).

GBI

Parent General Behavior Inventory (P-GBI) (17). The P-GBI is an adaptation of the GBI, modified so that parents complete it to rate the depressive, hypomanic, manic, and biphasic mood symptoms of their children aged 5–17. The two scales of depressive and hypomanic/biphasic symptoms have strong construct validity and exceptionally high internal consistency (e.g., alphas of 0.97 for depression and 0.94 for hypomanic/biphasic in both age groups) (17). A 10-item mania short form that was developed on an independent sample appears quite promising as a diagnostic aid (PGBI-SF10) (18). The 10 items were extracted from the full-length version at the CMHC site to replicate the performance of the short form and investigate its performance in a more demographically heterogeneous sample. At the academic site, the PGBI-SF10 was administered as a short form (i.e., only the 10 items were collected), to begin to evaluate its psychometric properties when completed in the short format. (Bron: youngstrom2005).

10-item Mania General Behavior Inventory—The PGBI-10M was developed from the parent report GBI using item response theory to determine the 10 best discriminating items from the Hypomanic/Biphasic scale (Youngstrom, Frazier, et al., 2008). Participants answer “Never or Hardly Ever” to “Very Often or Almost Constantly” on a four-point Likert scale about their offspring's mood symptoms during the prior year (Cronbach's $\alpha = .92$). (Bron: Freeman)

YMRS

The Young Mania Rating Scale (YMRS) is an 11-item instrument in which a rater ranks symptoms of mania on five explicitly defined grades of severity. Item scores range from 0 to 4, with higher numbers indicating greater severity of the symptom. The items for the YMRS were originally selected to include the core symptoms of the manic phase of bipolar disorder as well as to include those abnormalities that covered the range of the disorder from mild to severe (Young et al., 1978). Scoring the YMRS entails summing the items, after doubling the scores for items 5, 6, and 8 to weight them for their clinical importance and the likelihood of under-reporting (Young et al., 1978). The YMRS yields one score that can range from zero to 60, with higher scores representing greater psychopathology.

Parent version of the YMRS. (Gracious et al., 2002) Parents completed a version of the YMRS that was adapted into a questionnaire format using the questions, descriptions, and anchors developed by Young et al. Parents typically required 5 min to complete the instrument on their own, prior to the K-SADS interview. (Bron: youngstrom2003)

Adolescent self-report Young Mania Rating Scale (A-YMRS). The A-YMRS is a 11-item questionnaire adapted from the YMRS (40) for the present study. To our knowledge, this is the first published exploration of whether adolescents could use the YMRS as a questionnaire and provide reliable and clinically valid information. Adolescents rate their own manic symptoms on five explicitly defined grades of severity, with item scores ranging from 0 to 4 (and three items ranging from 0 to 8). The A-YMRS yields a total score that can range from 0 to 56, with higher scores representing greater pathology. Ratings were based on the reported presence of symptoms over the past 2 weeks.

Parent Young Mania Rating Scale (P-YMRS) (41). The P-YMRS is a 11-item questionnaire adapted from the YMRS. Parents rated their child's manic symptoms on five explicitly defined grades of severity, using the same anchors as the Adolescent-rated and clinician-rated versions of the YMRS. Ratings were based on the reported presence of symptoms over the past 2 weeks. Internal consistency has been adequate in previous samples (e.g., a $\frac{1}{4}$ 0.80 in the age 5–10 sample, and 0.69 in the older sample) (19, 41, 42). (Bron: youngstrom2005)

MDQ

The use of self-report screening instruments for bipolar disorder that are both time- and cost-effective may aid in the timely recognition of this illness. In the last several years four self-report questionnaires have been developed to screen for bipolar spectrum disorders, namely the mood disorders questionnaire (MDQ) These screening tools are readily available for clinical use. Briefly, the MDQ screens for a life time history of (hypo)mania with 13 yes/no questions reflecting DSM-IV criteria. These questions are followed by a single yes/no question asking whether the symptoms clustered in the same period. The final question evaluates the level of impairment resulting from the symptoms. The MDQ developers recommended a cut-off score of seven endorsed symptoms that co-occurred and caused at least moderate impairment. (Hirschfeld et al., 2000). (Bron: Carvalho2015).

Parent Mood Disorder Questionnaire (PMDQ)—The PMDQ was developed from the Mood Disorder Questionnaire by changing the target of the items from “self” to offspring (Wagner, et al., 2006). The PMDQ consists of 13 items assessing all of the DSM-IV (hypo)manic symptoms using yes or no responses, providing a criterion measure of caregiver-reported manic symptoms. (Bron: Freeman2012)

HPS

Hypomanic Personality Scale (HPS): Details on the HPS (Eckblad & Chapman, 1986) are described in Study 1. For Study 3, endorsing 32 or more items on the full HPS resulted in a positive screen. Parallel analyses were also conducted using the HPS-6, described above. (Bron: Miller2011).

Instrumenten ter voorspelling van een Bipolaire stoornis (UIT RATHEESH2015)

General behaviour inventory – Revised (GBI-R-(Depue and Klein, 1988))

Depue et al. (1981) developed a self-report instrument to identify Behavioural predictors of the vulnerability for BD based on a life-time traits. The initial instrument comprised 69 items examining DSM-III-R symptoms of BD, using descriptors of intensity, frequency and duration of these symptoms (Depue et al., 1981). The items pertaining to a depressive phenotype are scored as a ‘depressive subscale’; and those indicating hypomanic symptoms and

behavioural shifts are scored together on the 'hypomanic-biphasic' subscale. Depue and Klein(1988) modified the GBI by adding four additional items to help elucidate the risk for unipolar and bipolar illnesses (GBI-R).

Hypomanic personality scale (HPS-(Eckblad and Chapman, 1986))

Eckblad and Chapman(1986) were concerned that the content of GBI was biased towards depression and consequently high scorers on the GBI would more likely be depressed than cyclothymic. As a result, Eckblad and Chapman (1986) devised the 48 true-false item self report HPS to assess participants' temperament or personality characteristics associated with vulnerability for mania.

Behavioral inhibition scale/behavioural activation scale(BIS/BAS (CarverandWhite,1994))

The BIS/BAS, which is the most commonly used set of measures of behavioural approach and avoidance, consists of three scales that measure behavioural activation (BAS), and one scale that measures behavioral inhibition (BIS). Though not intended to measure manic or hypomanic symptoms directly, higher scores on the BAS have been associated with participants with BD compared with those without BD or hypomanic personality (Alloyetal.,2008;Meyer et al.,2001). The BAS comprises three sub-scales including 'drive' (D, intensity and persistence of reward pursuit), 'reward responsiveness' (RR, positive responses to rewarding stimuli) and 'fun seeking' (FS, willingness to approach novel stimuli impulsively) containing four, five and four statements respectively. The seven BIS items assess sensitivity and concern about anticipated punishment. The individual statements are rated on a 4-point Likert-type scale.

Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach,1991)

The CBCL modified in 1991, includes a parent or teacher reported version of a number of domains of childhood behaviour to be used for children between the ages of 4 and 18 (Achenbach, 1991). These domains or 'syndrome subscales' include social withdrawal, somatic complaints, anxiety and depression, destructive behaviour, social problems, thought problems, attention problems, aggressive behaviour, and delinquent behaviours. (..) Another study has recently reported a different scale based on the DSM5 and ICD10 symptoms of mania and psychosis that correspond to 19 items on the CBCL that has been termed the CBCL-Mania Scale (CBCL-MS)(Papachristouetal.,2013).

Family History Screen (FHS,(Weissmanetal.,2000))

FHS is a brief instrument that assesses the prevalence of psychiatric disorders among first degree relatives. This 31-item instrument contains questions about help-seeking or treatment for mental health conditions and screening symptoms for individual mental disorders.

Bijlage 5 Tabellen met Uitkomsten van geselecteerde studies

Legenda: SR=Systematic review; MA=meta-analyse; een SR of MA staat in een wit vak en een losse studies in een grijs vak. IR=Incidence rate

BD or BPD=Bipolar Disorder, OCD= obsessive–compulsive disorder, MDD= Major Depressive Disorder, FM= Fibromyalgia, MS= multiple sclerosis

AD=Antidepressant, SMI= severe mental illness

CI=confidence interval

Tabel 1 Beschrijving studies uitgangsvraag A1 (Factoren die samen hangen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een bipolaire stoornis)

Subject	Studie reference and Design	Aim	Results and conclusion
Symptoms preceding the onset of BD	Faedda 2015(SR of 26 prospective studies)	To evaluate the presence of affective signs and symptoms as precursors of BIPOLAR disorder in prospective studies, including assessment of their prevalence, duration, and predictive value	Results: In 26 published reports meeting selection criteria, methods varied widely in terms of design, duration of follow-up, ages, and populations investigated. Despite such heterogeneity in methods, findings were notably consistent. Precursors of BIPOLAR disorder include mood lability, subsyndromal and major depression, subsyndromal hypomanic symptoms with or without major depression, cyclothymia and BIPOLAR not otherwise specified, major depression with psychotic features, and other psychotic disorders. BIPOLAR disorder was also predicted by juvenile onset of major depression as well as frequency and loading of hypomanic or depressive symptoms. Conclusions: Despite the limitations of published reports, prospectively identified precursors of BIPOLAR disorder typically arose years prior to syndromal onset, often with significant early morbidity and disability. Prospectively identified precursors of

			BIPOLAR disorder are generally consistent with findings in retrospective and family-risk studies. Combining precursors and other risk factors may increase predictive value, support earlier diagnosis, improve treatment, and limit disability in BIPOLAR disorder.
Symptoms preceding the onset of BD	Howes 2011 (SR, k=14 studies (seven prospective and seven retrospective))	Identifying prodromal features that predate the onset of bipolar disorder (BD)	Results: symptoms can predate the onset of BD by months to years and can be categorized as attenuated forms of BD symptoms (attenuated affective symptoms, such as depressive mood and mood swings) general symptoms common to a range of mental disorders (higher levels of anger, irritability and dyscontrol), and personality traits, particularly cyclothymia. Two studies provided sufficient data to enable sensitivity and specificity to be calculated. Specificity of several of the features was high (>90%) but sensitivity was generally low (all <60%). We propose a model based on the findings in the studies reviewed to illustrate the potential trajectory to BD and the points at which it may be possible to intervene. As no single prodromal feature has been identified in all subjects, the BD prodrome may be best defined by a cluster of features. One approach for future studies would be to evaluate which combination of the symptoms listed in Table 4 provides the highest predictive accuracy for a subsequent diagnosis of BD. An alternative strategy is to focus on other risk factors, such as family history or personality traits, possibly in combination with the putatively prodromal symptoms, as used in the criteria for the prodrome to psychosis (Yung et al. 2005). The high rate of BD spectrum disorders in people with cyclothymia suggests that this is a promising candidate risk feature to be included. Conclusions. Clinical features preceding the onset of BD can be identified. However, conclusions about whether there is a distinct prodrome to BD are restricted by the limitations of current evidence. The high specificity of some features suggests they may be useful in clinical practice. Large-scale longitudinal studies are needed to validate these features and characterize their specificity and sensitivity in independent samples.

Symptoms preceding the onset of BD	Skjelstad 2010 (SR, of 8 studies (3 prospective))	Review of symptoms, signs and temporal aspects of initial bipolar prodrome to identify potential clinical targets for early intervention	Results: Eight studies were identified. Irritability and aggressiveness, sleep disturbances, depression and mania symptoms/signs, hyperactivity, anxiety, and mood swings are clusters representing common symptoms and signs of the distal prodrome of bipolar disorder (BD). As time to full BD onset decreases, symptoms of mania and depression seem to increase gradually in strength and prevalence. The specificity of prodromal symptoms and signs appears to be low. Not every person who develops BD experiences a prolonged initial prodrome to the full illness. Current data on the mean duration of the prodrome are contradictory, ranging from 1.8 to 7.3 years. Limitations: Because of the scarcity of data, studies that did not explicitly investigate bipolar prodrome were included when thematically relevant. The selected studies are methodologically diverse and the validity of some findings is questionable. Findings must be interpreted cautiously. Conclusions: The initial prodrome of BD is characterized by dysregulation of mood and energy. Because of the apparently low specificity of prodromal symptoms and signs of BD, it is currently neither possible nor advisable to predict the development of BD based solely on early phenomenology. More well-designed in-depth studies, including qualitative ones, are needed
--	--	---	---

			to characterize the initial bipolar prodrome.
Symptoms preceding the onset of BD	Conus 2008 (SR, 5 studies)	Gather current knowledge on the early phase of bipolar disorders in order to define new targets for early intervention.	Results: During the period preceding the onset of the first manic episode, patients go through a prodromal phase marked by the presence of mood fluctuation, sleep disturbance, and other symptoms such as irritability, anger, or functional impairment. Additionally, various risk factors and markers of vulnerability to bipolar disorders have been identified. Conclusions: In the few months preceding first-episode mania, patients go through a prodrome phase (proximal prodrome) that could become an important target for early intervention. However, considering the low specificity of the symptoms observed during this phase, criteria defining high-risk profiles to first-episode mania should also include certain risk factors or markers of vulnerability. While more research is needed in high-risk groups (e.g., bipolar offspring), retrospective studies conducted in first-episode mania cohorts could provide valuable information about this critical phase of the illness.
Personality traits predict first onset in depressive and bipolar disorder	Christensen 2006, (SR)	Whether certain personality traits, especially neuroticism and introversion, are precursors of an affective disorder	Conclusion: Only few studies of bipolar disorder were found and the association between personality traits and bipolar disorder is unclear.
Clinical risk factors for bipolar disorder	Uchida 2015 (SR, k=7 prospective studies)	To examine the existing scientific literature elucidating if certain clinical correlates predict ultimate bipolar switches in children initially presenting with a depressive episode	Results: Together, these papers found that manic switches in pediatric depression can be predicted by several risk factors (in descending order), including positive family history of mood disorders, emotional and behavioural dysregulation, subthreshold mania, and psychosis. We also found evidence for a dose response between the number of risk factors and the risk for manic switches. These results suggest that manic switches can be predicted with reasonable accuracy in children with MDD.

			Limitations: We identified only seven prospective informative studies for our review. The majority of subjects included in these studies were referred and Caucasian. Thus, the results may not generalize to other community samples and other ethnicities.
Clinical risk factors for bipolar disorder	Faedda 2014 (SR of 16 prospective studies)	To examine the prevalence, duration, clinical features and predictive value of non-affective psycho-pathology as clinical risk factors for bipolar disorder	Results: Despite heterogeneity in methods, findings across studies were consistent. Clinical risk factors of bipolar disorder were early-onset panic attacks and disorder, separation anxiety and generalized anxiety disorders, conduct symptoms and disorder, ADHD, impulsivity and criminal behavior. Limitations: Since risk factors identified in some prospective studies are predictive of other conditions besides bipolar disorder, these preliminary findings require replication, and their sensitivity, specificity and predictive value need to be assessed. Conclusions: Clinical risk factors for bipolar disorder typically arise years prior to syndromal onset, include anxiety and behavioural disorders with unclear sensitivity and specificity. Prospectively identified clinical risk factors for bipolar disorder are consistent with retrospective and family-risk studies. Combining clinical risk factors with precursors and family-risk may improve early identification and timely and appropriate treatment of bipolar disorder.

Tabel 2 Beschrijving studies uitgangsvraag A2 (hoog-risico groepen)

Subject	Studie reference and Design	Aim	Results and conclusion
Prevalence BD in different types of populations	Grant 2005 (Longitudinal study in the US population (N=43,093))	To present nationally representative data on 12-month and lifetime prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder.	Results: No sex difference. The odds of bipolar I disorder were significantly greater among Native Americans, younger adults, and respondents who were widowed/separated/divorced and of lower socioeconomic status and significantly lower among Asians and Hispanics ($p < .05$).
Prevalence BD in different types of populations	Kroon 2013 (Longitudinal cohort (prospective, N=800,000))		Results: The incidence rates of bipolar disorder were significantly higher in deprived areas (in the Netherlands). Similar rates were found for men compared to women and in urban compared to rural areas. No association was found between the onset of first (hypo)manic episode and month or season of birth. The onset of bipolar disorder is not associated with gender, urbanization, or month or season of birth.
Prevalence BD in different types of populations	Kudlowa2015 (MA, k=9)	To summarize results and clinical implications of the extant literature on the co-occurrence of FM and BD	Results: The pooled rate of BD comorbidity in samples of FM patients was 21%(n= 678; range 0%-70%); however, results varied greatly as a function of study methodology. Case-controlled studies revealed a pooled OR of 7.55 of BD co-morbidity in samples of FM patients [95% CI=3.9–14.62, FM n=268, controls n=413] with low heterogeneity ($I^2=0\%$). Conclusions: These data strongly suggest an association between BD and FM.

Prevalence BD in different types of populations	Simon 2006 (Cross-sectional epidemiologic survey (N=9125))	To evaluate the relationship between obesity and a range of mood, anxiety, and substance use disorders in the US general population.	Results: Obesity (defined as body mass index [calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters] of ≥ 30) was associated with significant increases in lifetime diagnosis of bipolar disorder (OR, 1.47; 95% CI, 1.12-1.93). (Medications used to manage mood anxiety disorders may also lead to weight gain)
Prevalence BD in different types of populations	Marrie 2015 (SR, k=1)	To estimate the incidence and prevalence of selected comorbid psychiatric disorders in MS and evaluate the quality of included studies	Results: .83% for bipolar disorder, a 1.7-fold higher prevalence of bipolar disorder in the MS population than in age-, sex-, and regionally matched controls. (Marrie RA, Fisk JD, Yu BN, et al. Mental comorbidity and multiple sclerosis: Validating administrative data to support population-based surveillance. BMC Neurol 2013; 13: 16.). Other studies report a lifetime prevalence of 0% to 16% (ref: 3,15–17,21,24,26,30,32,38,81,82) Conclusion: depression, anxiety, and bipolar disorder occur substantially more often in the MS population than in the general population even in studies accounting to some degree for socioeconomic status (largely by considering education).
BP bij gevangenen	Fovet 2015 (SR, k=2)	To examine the complex relationship between patients with bipolar disorder and the justice system.	Results: the prevalence of bipolar disorder among prisoners is high (2%–7%).
Prevalence BD in another psychiatric condition (ADHD)	Wingo2007 (SR, k=4)	To examine the rates and diagnostic validity of the concept of comorbid adult ADHD and bipolar disorder	Results: The proposed comorbid syndrome is fairly common (<i>4 samples of adult ADHD</i> population 5.1% (Ntotal=79), 18% (Ntotal=127), 19.4%(Ntotal=3199) and 47.1%(Ntotal=51) had comorbid BD) Conclusions: Comorbid adult ADHD and bipolar disorder has been insufficiently studied, with more emphasis on comorbidity rates and few data on course, neurobiology, heredity, and treatment. The diagnostic validity of adult ADHD/bipolar disorder as a true comorbidity is not well- established on the basis of this equivocal and in sufficient

			literature. More studies are greatly needed to further clarify its diagnostic validity and treatment approach
Prevalence BD in another psychiatric condition (OCD)	Amerio2015 (MA, Most studies were case-controlled or cross sectional)	Defining the prevalence and predictors of BD–OCD Comorbidity.	Conclusion: BD–OCD comorbidity is a common condition in psychiatry with children and adolescents and BD-I patients as the most affected subgroups. Results: The pooled prevalence of OCD in BD was 17.0% (95% CI 12.7–22.4%), which was comparable to the results reported by the pooled prevalence of BD in OCD (18.35%, 95% CI 13.2–24.8%, N=4406). <i>Predictors of the prevalence of BD in OCD patients</i> Meta regression analysis demonstrated that mean age and mean percentage of males did not predict the prevalence of BD in the OCD samples. In addition, no relationship was observed in the meta regression analysis on the study setting or sample population (adults or adolescent). <i>Prevalence of BD in adult versus child and adolescent populations</i> BD prevalence in OCD patients (age>18) among 15 studies was 19.6% (95%CI 14.4–25.3, n=3678). Five studies considered specifically children and adolescents with OCD and BD prevalence was 14.6% (95%CI 4.5–29.1, n=728). <i>Geographical variations in the prevalence of BD</i> The pooled prevalence of BD among OCD patients among studies (N=5) conducted in North America was 14.1% (95%CI 7.5–22.3%, n=2046). The pooled prevalence of BD in studies conducted in Europe (N=12) was 24.4% (95% CI 17.3–32.2, n=2017).

Prevalence BD in another psychiatric condition (Autisme)	Skokauskas 2015 (SR, k=20)	To describe co-occurrence rates of autism spectrum disorder (ASD) with BD assess them, synthesize the findings in a systematic way, present an overview and make recommendations for future research	Conclusion: Most studies investigated the presence of BD in subjects with ASD (n = 6,128), and 431 (7%) also met criteria for BD. Co-occurrence ranging from 0 to 56.9%. Results Notably, studies with the largest ASD samples – 241 [31] , 586 [37] and 4,343 [38] – reported quite similar co-occurrence rates of 7, 8.2 and 5.2%. Indeed, 7% was the mean prevalence rate of BD in ASD based on all studies reviewed. This is much higher in comparison to the general population.
Prevalence BD in another psychiatric condition (Asperger's Syndrome)	Vannucchi 2014 (SR, k=7)	To describe epidemiological and clinical data on BD–AS comorbidity and its diagnostic and therapeutic implications	BD prevalence in adults with AS ranges from 6% to 21.4% of the cases. Relatives of patients with AS showed a doubled risk of being affected by BD and a BD prevalence near to 10%.
Prevalence BD in another psychiatric condition (Primary Care Patients With Depression or Other Psychiatric Complaints)	Cerimele2013, (SR, k=7 cross-sectional)	To obtain an estimate of the prevalence of bipolar disorder in primary care.	Conclusions: Bipolar disorder likely occurs in 3%–9% of primary care patients with depression, a trauma exposure, medically unexplained symptoms, or a psychiatric complaint. Screening measures used for bipolar disorder detection overestimate the occurrence of bipolar disorder in primary care owing to false positives. Results: 4 studies of patients with depression (N=319, CIDI=4.8% BD; N=180, SCID=32,8% BD but the sample was not random and were already screened, other two studies were based on results of a screener), 1 study of patients with trauma exposure (N=355, SCID=9% BD), (1 study of patients with any psychiatric complaint (prevalence only based on screening instrument).) and 1 study of patients with medically unexplained symptoms (N=206 , CIDI=3.4% BD).

			The percentage of patients with bipolar disorder ranged from 3.4%–9% in studies using structured clinical interviews and from 20.9%–30.8% in studies using screening measures.
Prevalence BD in different types of populations	Swinnen 2007 (MA, k=11)	To examine whether migration is also a risk factor for bipolar affective disorder, unipolar depressive disorder and mood disorders in general.	Results: Many effect sizes concerned African–Caribbean people living in the UK. The mean relative risk of developing bipolar affective disorder among migrants was 2.47 (95% CI 1.33-4.59). However, after excluding people of African-Caribbean origin in the UK this risk was no longer significantly increased. Conclusions: There is no conclusive evidence for a large increase in the risk of mood disorders associated with migration. It is noteworthy that the increased risk among these UK immigrant groups is not seen among Surinamese and Dutch Antillean migrants to The Netherlands (Selten et al, 2003). It is possible that the Dutch findings, which were based on hospital diagnoses and not on semi-structured diagnostic interviews were biased. An alternative explanation is that African–Caribbean migrants living in the UK experience more difficulties, for example discrimination, than migrants from the same region living in The Netherlands. Indeed, the relative risks of schizophrenia for African–Caribbean and Black African people living in the UK are more increased than those for the Surinamese and Dutch Antillean populations in The Netherlands (Harrison et al, 1988; King et al, 1994; Selten et al, 2001).
Prevalence of psychiatric co-morbidity in treatment-seeking problem gamblers	Dowling 2015 (MA, k=36)	To determine the prevalence of co-morbid psychiatric disorders (DSM-IV Axis I disorders) among treatment-seeking problem gamblers	Results from 36 studies identified high rates of co-morbid current (74.8%, 95% CI 36.5–93.9) and lifetime (75.5%, 95% CI 46.5–91.8) Axis I disorders. Bipolar disorder did not have a high prevalence (8.8%, 95% CI 4.4–17.1) in comparison to other psychiatric disorders.

Shift from major depression diagnosis to bipolar disorder during antidepressant-treatment (AD)	Baldessarini 2013, (SR, k=51)		Conclusion: AD-treatment was associated with new mania-like responses in 8.18% of patients diagnosed with unipolar MDD. Contributions to mood-switching due to unrecognized BPD versus mood-elevating pharmacological effects, as well as quantitative associations between switching and later diagnosis of BPD not associated with AD-treatment remain uncertain. Results: In 51 reports of patients diagnosed with MDD and treated with an AD, the overall risk of mood-switching was 8.18% (N=7837/95.786) within 2.39+/-2.99 years of treatment, or 3.42 (95% CI: 3.34–3.50)%/year. Risk was 2.6 (CI :2.5–2.8) times greater with/without AD-treatment by meta-analysis of 10 controlled trials. Risk increased with time up to 24 months of treatment, with no secular change (1968–2012). Incidence rates were 4.5(CI: 4.1–4.8)-times greater among juveniles than adults (5.62/1.26 %/year; p<0.0001). In 12 studies the overall rate of new BPD-diagnoses was 3.29% (1928/56.754) within 5.38 years (0.61 [0.58–0.64]/%year), or 5.6-timeslower (3.42/0.61) than annualized rates of mood-switching. Limitations: Rates and definitions of mood-switching with Ads varied greatly, exposure-times rarely were precisely defined, and there was little information on predictive associations between mood-switches and BPD-diagnosis.)
Obstetric complications and subsequent development of bipolar disorder	Scott 2006 (more recent MA than Buka 1999, k=22)	To compare exposure to obstetric complications in cases of bipolar disorder v. non-psychiatric controls, and in cases of bipolar disorder v. cases of other mental disorders.	Results The pooled odds ratio for exposure to obstetric complications and subsequent development of bipolar disorder was 1.01 (95% CI 0.76-1.35) compared with healthy controls, 1.13 (95% CI 0.64-1.99) compared with cases of Unipolar disorder and 0.61 (95% CI 0.39-0.95) compared with those who developed schizophrenia. Conclusions There is no robust evidence that exposure to obstetric complications increases the risk of

			developing bipolar disorder. However, the range of events regarded as obstetric complications and methodological inadequacies make definitive conclusions difficult.
Late onset BP	Depp2004 (SR)	To determine the prevalence, features, age of onset, course, comorbidity, and neuropsychology of, as well as service utilization, in bipolar disorder in older age.	Abstract: Common methodological problems in the published studies included small sample sizes, retrospective chart review, lack of standardized measures, overemphasis on inpatients, and dearth of longitudinal data. <i>Strong evidence indicates that bipolar disorder becomes less common with age, accounts for 8–10% of late life psychiatric admissions, is associated with neurologic factors in late-onset groups (in comparison to early onset), and is a heterogeneous life-long illness. Weak or inconsistent evidence was found for a higher prevalence of mixed episodes in older adults, a lower treatment response, and the association with lower family history in late-onset groups (in comparison to early onset). No difference in gender ratio.</i>
Late onset BP	Lammeren 2011 (SR)	Bespreking van voorkomen, presentatie, diagnostische overwegingen en behandelopties bij een manie op latere leeftijd.	Resultaten: Er zijn weinig studies die de incidentie en prevalentie van manie op latere leeftijd onderzocht hebben. Waarschijnlijk openbaart zich een bipolaire stoornis bij 10% van de mensen na het 50ste levensjaar (Hirschfeld e.a. 2003).
Older adults in Long term care (Prevalence of BP)	Seitz 2010 (SR)	To report the prevalence of common psychiatric disorders in LTC populations.	Results: n=19,736 older adults in long term care found 1.5% prevalence of Bipolar disorder.
BP bij kinderen (<12 jaar)	Douglas 2014 (SR)	To report gender-specific rates for unipolar and bipolar disorders in young children, particularly	Results: Five studies, assessing >5,000 children (community sample), identified only one case with a probable diagnosis of mania.

		cases of major depression and mania.	
Early vs Mid vs Late onset	Hamshere 2009 (retrospective (N=1369)	To assess whether bipolar disorder type I segregates into three clinically distinct sub-groups defined by age-at-onset.	Results: The early-onset group (mean age 18.7; relative to the two other groups) had a stronger family history for affective disorder, greater suicidality, more rapid-cycling, more episodes of mania and depression, and greater scores on lifetime measures of depressive symptoms. The late onset group (mean age =43.3) showed evidence for lower scores on lifetime measures of mania and depression.
Sex differences in bipolar disorder	Diflorio 2010 (SR)	To describe sex differences in bipolar disorder	Results: While the weight of evidence does not support major sex differences in the prevalence or incidence of bipolar disorder, the majority of studies do report an increased risk in women of bipolar II/hypomania, rapid cycling and mixed episodes. No major sex differences have been found in a number of clinical variables including rates of depressive episodes, <i>age and polarity of onset</i> , symptoms, severity of the illness, and suicidal behaviour.
Family diagnosis	Faraone 2012 (MA)	To clarify if there is a genetic family relationship between ADHD and bipolar I disorder.	Results: The MA results (relative risk=2.6; 95% CI=2.1–3.2) found a significantly higher prevalence of ADHD among relatives (N=4,301) of bipolar I probands. Across all ADHD studies, our meta-analyses revealed a statistically significant pooled relative risk for bipolar I disorder in relatives (relative risk=1.8, 95% CI=1.3–2.6) These results could not be accounted for by publication biases, unusual results from any one observation, sample characteristics, or study design features. The authors found no evidence of heterogeneity in the ADHD or bipolar family studies.
Risk of Bipolar-I in first-degree relatives of children with BP-I	Wozniak 2012 (MA)	To determine the risk for BP-I disorder in first-degree relatives of children with	Results—The pooled odds ratio for BP-I disorder in relatives was estimated to be 6.96 (95% CI: 4.8 to 10.1). We also found first-degree relatives of BP-I probands to be significantly more likely than first-degree relatives of both ADHD (Hazards Ratio: 3.02;

		DSM-IV bipolar-I disorder (BP-I) via meta-analysis and expanded controlled study	95% CI: 1.85 to 4.93; $p < 0.001$) and control probands (HR: 2.83; 1.65 to 4.84; $p < 0.001$) to have bipolar-I disorder Conclusion—Our results document an increased familial risk for BP-I disorder in relatives of pediatric probands with DSM-IV BP-I.																								
Offspring of Parents With Schizophrenia, Bipolar Disorder, or Major Depressive Disorder	Rasic 2014 (MA, $k=33$, $N=3863$ offspring of parents with SMI and 3158 control offspring)	To quantify the risk of mental disorders in offspring and determine whether increased risk extends beyond the disorder present in the parent.	Results: <table> <tr> <th>Parent Diagnosis</th><th colspan="3">RR (95% BI) of bipolar disorder in offspring (Parents with vs without a SMI)</th></tr> <tr> <th></th><th>All Ages</th><th>Under 20 Years of Age</th><th>Age 20 and Over</th></tr> <tr> <td>SMI</td><td>4.04 (2.33 7.01)</td><td>5.63 (1.82 17.38)</td><td>3.84 (1.89 7.80)</td></tr> <tr> <td>Schizophrenia,</td><td>1.84 (0.73 4.66)</td><td>2.64 (0.11 62.92)</td><td>1.78 (0.67 4.70)</td></tr> <tr> <td>Bipolar Disorder</td><td>4.06 (1.91 8.62)</td><td>6.42 (1.91 21.56)</td><td>4.13 (0.66 25.91)</td></tr> <tr> <td>Major Depressive Disorder</td><td>5.03 (0.90 28.18)</td><td>5.77 (0.28 118.82)</td><td>4.45 (0.31 63.73)</td></tr> </table>	Parent Diagnosis	RR (95% BI) of bipolar disorder in offspring (Parents with vs without a SMI)				All Ages	Under 20 Years of Age	Age 20 and Over	SMI	4.04 (2.33 7.01)	5.63 (1.82 17.38)	3.84 (1.89 7.80)	Schizophrenia,	1.84 (0.73 4.66)	2.64 (0.11 62.92)	1.78 (0.67 4.70)	Bipolar Disorder	4.06 (1.91 8.62)	6.42 (1.91 21.56)	4.13 (0.66 25.91)	Major Depressive Disorder	5.03 (0.90 28.18)	5.77 (0.28 118.82)	4.45 (0.31 63.73)
Parent Diagnosis	RR (95% BI) of bipolar disorder in offspring (Parents with vs without a SMI)																										
	All Ages	Under 20 Years of Age	Age 20 and Over																								
SMI	4.04 (2.33 7.01)	5.63 (1.82 17.38)	3.84 (1.89 7.80)																								
Schizophrenia,	1.84 (0.73 4.66)	2.64 (0.11 62.92)	1.78 (0.67 4.70)																								
Bipolar Disorder	4.06 (1.91 8.62)	6.42 (1.91 21.56)	4.13 (0.66 25.91)																								
Major Depressive Disorder	5.03 (0.90 28.18)	5.77 (0.28 118.82)	4.45 (0.31 63.73)																								
Relatives of persons with Unipolar depression, Bipolar Disorder	Wilde2014 (MA of case-control and cohort studies)	To estimate the incidence of major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BD) in first-degree relatives (FDRs) of proband affected by MDD or BD.	Results: 22 articles included (incl MDD data) For FDRs of one BD proband compared to healthy control probands, estimates for BD were $OR=7.92(95\%CI 2.45-25.61)$, and $OR=6.58(95\%CI 2.64-16.43)$ for FDRs of two BD probands. Conclusions: These findings supports previously published data indicating strong familiarity for both MDD and BD. Data will be useful in providing individuals with a family history of MDD or BPD with tailored risk estimates.																								

Tabel 3 Bevindingen uitgangsvragen A1 en A2 (hoog-risico factoren) - Samenvattingen in het Nederlands per studie

A1. Welke specifieke gedragingen, symptomen en overige factoren hangen samen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een bipolaire stoornis?
<i>Symptomen voorafgaand aan een bipolaire stoornis</i>
Faedda2014 concludeerden op basis van 26 prospectief uitgevoerde onderzoeken dat de volgende symptomen of stoornissen vaak optreden voor de onset van een bipolaire stoornis: labiele stemming, subklinische depressie, subklinische hypo manische symptomen met of zonder zware depressie, cyclothymie en bipolaire niet anders omschreven, depressie met psychotische kenmerken en andere psychotische stoornissen. Een bipolaire stoornis werd ook voorspeld door een ernstige depressie bij jeugdigen en frequentie en loading³ van hypomanische of depressieve symptomen. De prodromale symptomen treden vaak jaren voor de stoornis op en zijn dan al invaliderend. Om tot een betere schatting te komen van het risico op een bipolaire stoornis raden de auteurs aan om deze bevindingen te combineren met reeds bekende prodromale symptomen en een het familie risico op affectieve problemen.
Howes2011 hebben op basis van 14 studies (waarvan 7 met een prospectief design en de anderen retrospectief) prodromale symptomen voor een bipolair stoornis geïdentificeerd. Zij concluderen dat het een cluster aan kenmerken behelst en niet zozeer om specifieke prodromen. Het gaat om subklinische symptomen van een bipolaire stoornis (verzwakte affectieve symptomen zoals depressieve stemming en stemmingswisselingen) en algemene symptomen die bij verschillende psychische stoornissen horen (toename van woede, prikkelbaarheid en controleverlies) en persoonlijkheidskenmerken, in het bijzonder cyclothymie. In tabel 4 van het artikel is een overzicht opgenomen van symptomen en hoe sensitief (allen onvoldoend) en specifieke (enkele boven de 90%) ze zijn. Het gebrek aan grootschalige longitudinale studies maakt het dat het bewijs nog zwak is. Zij stellen daarom voor om zowel op prodromale symptomen als op risico factoren te beoordelen.

³ Term nog vertalen

Skjelstad2010 hebben op basis van 8 studies de volgende cluster van prodromale symptomen geïdentificeerd: prikkelbaarheid en agressiviteit, slaapstoornissen, depressie en manie symptomen, hyperactiviteit, angst en stemmingswisselingen. De sterkte en frequentie van de manische en depressieve symptomen nemen toe naarmate de onset van de bipolaire stoornis dichterbij komt. Zij concluderen in tegenstelling tot Howes2011 dat de specificiteit van de symptomen laag is. De huidige resultaten over de gemiddelde duur van de prodromale fase variëren tussen de 1,8-7,3 jaar. Interpretatie van resultaten moet voorzichtig worden gedaan door de lage kwaliteit en hoeveelheid aan studies.

Conus2008 hebben op basis van 5 studies symptomen in kaart gebracht die zich in de prodromale fase voorafgaand aan een manie voordoen. Zij concludeerden dat enkele maanden voordat een manie optreedt er voornamelijk stemming schommelingen, slaapstoornissen en andere symptomen zoals irritatie, boosheid, en/of functiebeperking voorkomen. Zij stellen wel als kanttekening dat de specificiteit van de geobserveerde symptomen laag is en dat er ook gebruik moet worden gemaakt van risico- en kwetsbaarheidsfactoren.

Christensen2006 vonden enkele studies op basis waarvan geen conclusies konden worden getrokken over persoonlijkheidskenmerken als voorspeller van een bipolaire stoornis.

Risicofactoren op een bipolaire stoornis en prodromale symptomen

Uchida2015 hebben op basis van zeven prospectieve studies een correlatie gelegd tussen de risicofactoren die meespelen bij een kind die is doorverwezen voor zijn/haar depressieve periode en dat hij/zij switcht naar een bipolaire stoornis. De factoren die meespelen zijn (dalend in sterkte van correlatie) een familiegeschiedenis van stemmingsstoornissen, gedrags- en emotionele ontregeling en een subklinische manie of psychose. Bij een toename van factoren zal de kans op een bipolaire stoornis ook toenemen. De resultaten moeten met enig terughoudendheid worden overgenomen omdat de evidentie gebaseerd is op een klein aantal studies.

Faedda2014 concludeerden op basis van 16 prospectief uitgevoerde onderzoeken dat het risico op het ontwikkelen van een bipolaire stoornis gecorreleerd is aan het vroegtijdig ontwikkelen van paniekaanvallen of stoornis, verlatingsangst en gegeneraliseerde angststoornis, gedragsproblemen of stoornis, ADHD, impulsiviteit en crimineel gedrag. De sensitiviteit en specificiteit van deze factoren is onduidelijk en een factor kan ook leiden tot andere stoornissen. Om tot een betere schatting te komen van het risico op een bipolaire stoornis raden de auteurs aan om deze bevindingen te combineren met bekende prodromale symptomen en een bekend familie risico op affectieve problemen.

A2. Welke hoog risico groepen op een bipolaire stoornis zijn er in de bevolking? M.a.w. bij welke groepen komen verhoudingsgewijs veel mensen voor die ofwel een bipolaire stoornis hebben, ofwel een verhoogde kans maken dat zij een dergelijke stoornis ontwikkelen.
<i>Prevalentie van BP in comorbide psychiatrische stoornissen</i>
Amerio2015 concluderen op basis van een meta-analyse van voornamelijk retrospectieve studies (N=4406) dat bij personen met OCD de prevalentie van een bipolaire stoornis op 17% (95% BI 12.7–22.4%) ligt. Bij volwassenen zou dit percentage iets hoger liggen dan bij kinderen, 19,6% vs 14,6%.
Wingo2007 concluderen op basis van een review van vier studies dat er nog onvoldoende bewijs is om goede cijfers te presenteren over comorbiditeit van een bipolaire stoornis bij ADHD. Cijfers lopen uit één van 5,1% tot 47,1%, waarbij 19,4% werd gevonden in de groots beschikbare populatie (N=3199)
Skokauskas2015 concluderen op basis van een review van 20 studies dat een bipolaire stoornis ongeveer bij 7% van de personen met autisme voorkomt. Bij het grootste cohort (N=4.343) was de prevalentie 5,2%. Verder heeft Vannucchi2014 de prevalentie van BP onderzocht bij Asperger syndroom, de cijfers hierover liepen erg uiteen (6-21,4%)
Dowling2015 concluderen op basis van een meta-analyse dat gokverslaafden die hulp zoeken in 8,8% (95% BI 4.4–17.1) van de gevallen een bipolaire stoornis hebben.
Cerimele2013 concluderen op basis van een review van cross-sectionele studies dat een bipolaire stoornis voorkomt bij 3%-9% van patiënten die met een psychiatrische klacht (<i>depressie hebben, een trauma, medisch onverklaarbare symptomen of een ander psychiatrische klacht</i>) zich melden in de eerste lijn. De resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat het is gebaseerd is op een kleine groep patiënten.
Baldessarini2013 concluderen op basis van een meta-analyse dat een <i>behandeling met antidepressiva bij een unipolaire ernstige depressie</i> in 8,18% van de gevallen leidt tot een manie-achtig response. Het is niet duidelijk in hoeveel van de gevallen het hier om een switch naar een bipolaire stoornis gaat. Hoewel er op basis van enkele studies blijkt dat 3,29% van de personen een bipolaire diagnose kreeg binnen 5,4 jaar. De resultaten zijn gebaseerd op grote aantallen patiënten, de studies waren vaak inhoudelijk heterogeen en/of van slechte kwaliteit.
<i>Prevalentie van BP in comorbide somatische ziektebeelden</i>
Kudlowa2015 concluderen op basis van een meta-analyse met 9 studies dat er een prevalentie van 21% (range 0%-70%) fibromyalgie patiënten een bipolaire stoornis heeft. Er werd een odds op een bipolaire stoornis gevonden van 7.55 (95% BI=3.9–14.62). Er zijn sterke aanwijzingen dat er een relatie is, maar door de heterogeniteit in gebruikte methoden in de onderzoeken moeten de resultaten voorzichtig worden geïnterpreteerd.
Marrie2015 vanuit een review naar psychiatrische stoornissen bij multiple sclerosis kon er vanuit één studie conclusies worden getrokken over prevalentie van (5,83%) en risico (1,7 meer kans) op een bipolaire stoornis. Er werd gecontroleerd voor geslacht, leeftijd en urbanisatie.

Simon2006 in een cross-sectionele survey (N=9125) hadden personen met overgewicht (OR= 1.47; 95% CI, 1.12-1.93) meer kans op een bipolaire stoornis. Grote kanttekening bij dit resultaat is dat een farmacologische behandeling van een bipolaire stoornis kan leiden tot gewichtstoename, hier is niet voor gecontroleerd.
<i>A-specifieke populatie kenmerken</i>
Grant2005 hebben een longitudinale studie uitgevoerd in de VS (N=43.093) waaruit blijkt dat de prevalentie van een bipolaire niet gecorreleerd is met geslacht. Wel is er een verhoogde kans op BPI bij jong volwassenen, personen die een lager sociaal economisch status hebben of geen partner meer door sterfte of scheiding. Aziaten en Latino's zouden een lagere kans hebben.
Kroon2013 hebben een longitudinale studie uitgevoerd in Nederland (N=800.000) waaruit blijkt dat de incidentie van een bipolaire stoornis significant verhoogd is in achtergestelde gebieden. De kans op een bipolaire stoornis wordt niet verhoogd door geslacht, urbanisatie of maand/seizoen van geboorte.
Swinnen2007 concluderen op basis van een meta-analyse dat er verhoogd risico is op een bipolaire stoornis onder migranten. Het verhoogd risico is er niet als studies met personen uit de Cariben wonend in het VK worden ontsloten. Volgens de studie zou onder Surinaamse en Antilliaanse migranten in Nederland geen verhoogd risico zijn.
Scott2006 concluderen op basis van een meta-analyse met 22 studies dat er geen verhoogd risico is op een bipolaire stoornis voor een persoon die geboren is met complicaties tijdens de bevalling. Door methodologische verschillen tussen de studies zijn de conclusies onzeker.
Diflorio2010 onderzochten in hun review of er geslachtsverschillen zijn bij personen met een bipolaire stoornis. Er waren geen duidelijke verschillen in incidentie en prevalentie, ook niet met betrekking tot het aantal depressieve episodes, leeftijd waarop de bipolaire stoornis begint, ernst van de ziekte en suïcidaliteit. Wel rapporteerden een groot gedeelte van de studies dat vrouwen een verhoogd risico hebben een bipolaire stoornis type II, rapid cycling en gemengde episodes.
Fovet2015 concluderen na het uitvoeren van een systematische review dat de prevalentie van een bipolaire stoornis onder gevangenen hoog is (2-7%).
<i>Familiegeschiedenis</i>
Faraone2012 concluderen op basis van hun meta-analyse dat personen met een bipolaire stoornis type 1 2.6 (95% BI=2.1–3.2) meer kans hebben op een familielid met ADHD. Het omgekeerd is ook waar, personen met ADHD hebben 1.8 (95% BI=1.3–2.6) meer kans op een familielid met een bipolaire stoornis type 1.
Wozniak2012 concluderen op basis van hun meta-analyse dat een ouder van een kind met een bipolaire stoornis een vergrote kans (OR=6.96 (95% BI: 4.8 to 10.1)) heeft om ook een bipolaire stoornis te hebben.

Wilde2014 concludeerden op basis van een meta-analyse van case-control en cohort studies dat eerstegraads familieleden van een persoon met een bipolair stoornis een verhoogd risico (OR=7,92 (95% BI=2,45–25,61)) hebben om ook een bipolaire stoornis te ontwikkelen in vergelijking met een gezonde controle conditie. Als er twee familieleden een bipolaire stoornis hadden dan was het geschatte risico lager maar wel preciezer OR=6,58 (95% BI=2,64–16,43).
Rasic2014 hebben tijdens een meta-analyse 33 studies (N=7021) geïnccludeerd om een inschatting te maken van het risico op onder andere een bipolaire stoornis bij kinderen van ouders met een ernstig psychiatrische aandoeningen (EPA). Uit de resultaten blijkt dat kinderen van een ouder met EPA of bipolaire stoornis meer kans hebben op een bipolaire stoornis dan kinderen van een gezonde ouder (respectievelijk met een RR: 4.06 (95% BI=1.91-8.62) en 4.04 (95% BI=2.33- 7.01). Als het kind jonger is dan 20 jaar dan is de kans groter (respectievelijk met een RR: 6.42 (95% BI=1.91-21.56) en 5.63 (95% BI=1.82-17.38) en is het kind ouder dan is de kans alleen groter als hij/zij een ouder heeft met een EPA (RR=3.63 (95% BI=1.89-7.80)) Voor kinderen met een ouder met schizofrenie of een ernstige depressie zijn geen significante resultaten gevonden.
Vannucchi2014 concludeerden dat familieleden van personen met Asperger syndroom twee keer zoveel kans hebben op een bipolaire stoornis, de prevalentie zit tegen de 10% aan.
<i>Leeftijd</i>
Depp2004 vinden in hun systematic review bewijs dat een bipolaire stoornis minder voorkomt op <i>oudere</i> leeftijd en geassocieerd is met neurologische factoren.
Lammeren 2011 concluderen op basis van één gevonden studie in hun review dat bij 10% van de mensen met een bipolaire stoornis deze zich openbaart na <i>50 jarige leeftijd</i>. Het bewijs moet voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat het gebaseerd is op één studie.
Seitz2010 concluderen in hun review (N=19.736) dat er een prevalentie van 1,5% is van een bipolaire stoornis bij <i>ouderen</i> die langdurig zorg krijgen.
Douglas 2014 uit resultaten in hun review met vijf studies gedaan in de algemene bevolking blijkt dat van de 5000 kinderen (jonger dan 12) er één voldeed aan de diagnostische criteria van een manie.
Hamshere2009 vergeleken in een retrospectieve studie (N=1369) patiënten die vroeg in hun leven (gemiddelde leeftijd 18,7) een bipolaire stoornis krijgen met patiënten die op latere leeftijd (gemiddelde leeftijd = 43,3) de stoornis ontwikkelden. Onset op jongere leeftijd was gecorreleerd aan een sterkere familiegeschiedenis voor affectieve stoornis, meer rapid-cycling en episodes. Bovendien waren ze sneller suïcidaal. Op latere leeftijd waren de scores op manie en depressie uitkomsten lager.

Tabel 4 Beschrijving studies uitgangsvraag B1 (Screening instrumenten die ondersteunen bij vermoeden bipolaire stoornis)

Study	Instrument	Items	Cut-off	Recruitment population	N	Female	Age (mean or range)	Country	Prevalence	Se	Sp	AUC (95% BI)
DODD2009	MDQ	13	7	Community	1.066	100%	51	AU	0,023	0,25	0,99	-
FREEMAN2012	PGBI-10M	10	-	Academic medical centre enriched for mood disorders and community mental health centre (jongeren tussen de 5 en 18 die hulp zoeken)	1294	35%	10	US	0,11	AUC 0,79 (BI:0,69-0,90)		
	PMDQ	13	-							AUC 0,84 (BI:0,75-0,92)		
FREY2012	MDQ	13	7	Pre- and post-partum women referred with psychiatric problems	150	100%	30,1	CA	0,12	0,39	0,91	-
			7*							0,89	0,84	-
GRAVES2007	MDQ	13	7	African Americans subject with	346	66%	41,8	US	0,27	0,619	0,69	-

Study	Instrument	Items	Cut-off	Recruitment population	N	Female	Age (mean or range)	Country	Prevalence	Se	Sp	AUC (95% BI)
				trauma in primary care								
HENRY2008	CMRS-P	10	10	Community and psychiatric setting	100	45%	10	US	0,5	0,92	0,82	-
HIRSCHFELD2003	MDQ	13	7	Community (general population)	695	-	46	US	0,112	0,28	0,97	-
HIRSCHFELD2005	MDQ	13	7	Patients treated for depression (CI) attending primary care	180	82%	51	US	0,279	0,58	0,93	0,755
KEMP2008	MDQ	13	7	Prison (subsample)	164	13,4%	33,5	US	0,335	0,47	0,94	-
		-	Post hoc 3							0,71	0,68	0,75
TILLMAN2005	Conners' Abbreviated	10	9 (7-8 y) 8 (9-10 y)	Community and	264	34%	11	US	0,349	0,28	0,97	-

Study	Instrument	Items	Cut-off	Recruitment population	N	Female	Age (mean or range)	Country	Prevalence	Se	Sp	AUC (95% BI)
	Parent Questionnaire		6 (11-16 y)	psychiatric settings								
YOUNGSTROM2 003	YMRS P-YMRS	11 11	4 17	Child and adolescent psychiatry (ages of 5 to 17 years)	117	43,6%	12,4	US	0,495	1 0,79	0,89 0,78	1 0,85
YOUNGSTROM2 004	P-YMRS P-GBI P-YMRS P-GBI	11 ? 11 ?	- - - -	2 groups, ages 5 to 10 and 11 to 17 years, presenting symptoms, enriched by offspring of parents with bipolar disorder)	318 324	34% 43%	8,3 14,1	US	0,5 0,41	AUC 0,83 (0,77–0,89) AUC 0,81 (0,77–0,86) AUC 0,80 (0,74–0,85) AUC 0,84 (0,79–0,89)		
YOUNGSTROM2 005	P-MDQ P-YMRS PGBI-SF10	? 11 10	- - -	Outpatient academic medical centre and Community mental health	141	-	(5-10)	US	0,42	AUC 0,72 (0,63-0,81) AUC 0,66 (0,57-0,76) AUC 0,79 (0,71-0,87)		

Study	Instrument	Items	Cut-off	Recruitment population	N	Female	Age (mean or range)	Country	Prevalence	Se	Sp	AUC (95% BI)
	P-MDQ P-YMRS A-YMRS PGBI-SF10	? 11 11 10	- - - -	centre (ages of 5 to 18 years)	124	-	(11-17)		0,24			AUC 0,75 (0,64-0,86) AUC 0,50 (0,37-0,63) AUC 0,70 (0,59-0,81) AUC 0,81 (0,72-,0,90)

Systematic reviews

Study	Instrument	Items	Cut-off	Recruitment population	N	Female	Age (mean or range)	Country	Prevalence	Se	Sp	AUC (95% BI)
MEYER2014 (analyse van 10 studies)	HCL-32	32	14	Bipolar disorder vs depressive disorders	3683	-	-	Meerdere landen	-	0,799 (74,8–85,1)	0,653 (60,1–70,5)	
(individuele studie)**	MDQ	13	7	Substance-abuse population	152	62,7%	39,2	De	0,22	0,667	0,773	-
	HCL-32 (Nallet et al.)	32	14							0,909	0,387	
(individuele studie)	MDQ	13	7	Patients with Bipolar - vs a group with unipolar depression, or anxiety, or psychosis* - And vs unipolar depression**	488	62,7%	39,22	GR	0,287	0,80*	0,64*	0,81* (0,76 - 0,86)
	HCL-32	32	14							0,80**	0,68**	0,83* (0,78 - 0,88)
										0,88*	0,36*	

	(Meyer et al.)									0,88**	0,41**	0,75 (0,69 - 0,81) * 0,77* * (0,71 - 0,83)
(individuele studie)	HCL-32 (Smith et al.)	32	18 (optimal)	Patients with a working diagnosis of depression in primary care	154	70%	42,2	VK	0,188	0,724	0,819	-
(individuele studie)	HCL-32 Alciati et al.	32	14 (optimal)	Patients with fibromyalgia	115	92,2	46,1	Italie	0,272 (BII DSMIV) 0,572 (BII broad criteria)	NR	NR	NR
WANG2015***	MDQ	13	2, 5 and 7 (modified)	Patients with MDD or MDE	2114	-	-	-	-	0,37 (0,22–0,54)	.88 (0,79–0,94)	-

RATHEESH2015	HPS (Kwapil et al)	Total score	36	University students (High vs low scorers HPS on BD outcome)	80 (67 FU)	13	-	-	0,134	1,00	53,3	0,89
	GBI-R (Reichart et al)	Depres sion Manic/ biphasi c	21 5	Offspring of bipolar parents	140 (129 FU)	5	(11-21)	NL	-	0,89 0,78	0,94 0,70	0,94 0,80
	CBCL-PBD (Meyer et al)	PBD Phenot ype	60	Offspring of bipolar parents	101 (101 FU)	23	(4-18)	-	-	0,56	0,88	0,80
	FHS (Axelson et al)	Familyh .o (hypo) Mania Familyh .o depress ion	-	Children and adolescents with BD-NOS (do they convert to BD I or II)	140 (140 FU)	5	-	-	-	-	-	0,64 0,65

	BIS/BAS (Alloy et al)	Funsee king subscal e	-	University student with BD NOS or cyclothymia (do they convert to BD II)	57 (57 FU)	4,5	-	-	-	-	-	0,55
	CBCL-MS (Papachrist ou et al)	Mania Scale	> 1 SD population mean	Community participants	2230 (125 7 FU)	8	(4-18)	-	-	0,33	0,90	0,73

AU= Australia; CA=Canada, GR= Germany, DE=Denmark, NL=Netherlands; VK=Verenigd Koninkrijk

NR=Not reported

MDD=Major Depressive Disorder, FU= N at FU, y=years of age

BIS/BAS=Behavioral Inhibition/ Activation Scales,

CBCL-PBD=Child Behavior Checklist-Pediatric Bipolar Disorder phenotype; CBCL-MS=Child Behavior Checklist-Mania Scale

FHS=Family History Screen,

GBI-R=General Behavior Inventory-R,

HCL= Hypomania/Mania Symptom Checklist

HPS=Hypomanic Personality Scale,

MDQ= Mood Disorder Questionnaire

PMDQ=Parent MDQ

* 7 (hypo)manic symptoms without supplementary questions

** Hier worden apart vier individuele studies beschreven die ook in MEYER2014 worden geanalyseerd, omdat ze volgens het protocol interessant zijn (subgroepen). De resultaten van twee ervan zijn onderdeel van de deelanalyse van 10 studies (Meyer ea; Smith ea). De andere twee horen bij een tweede deelanalyse van MEYER2014.

*** meta-analysis of 6 studies with high heterogeneity

Column 4: red = general population; orange = very broad sub group; green = specific sub group

Bijlage 6 Excluded studies NICE Bipolar Guideline (Appendix 34)

<i>Excluded case identification studies</i> STUDY ID	REASON FOR EXCLUSION
BENAZZI2003	No healthy controls (clinical sample of remitted patients with bipolar and major depressive disorder)
CASTELO2012	No structured clinical interview done; validation against primary care medical records
CHUNG2009	Instrument not in English (Chinese version of Mood Disorder Questionnaire)
DAS2005	No structured clinical interview done; validation against primary care medical records
DESOUSAGURGEL2012	Instrument not in English (Portuguese version of Mood Disorder Questionnaire); sample was clinical and university students
FREEMAN2012	No healthy controls (sample from academic medical centre enriched for mood disorders and community mental health centre)
FREY2012	Sample consisted only of pre- and post-partum women referred with psychiatric problems
GRAVES2007	Sample consisted only of participants subject to trauma, not generalisable to general population
HIRSCHFELD2005	Not comparable to general population; patients treated for depression attending primary care, high scorers
JON2009	Instrument not in English (Korean version of Mood Disorder Questionnaire); no structured clinical interview
KEMP2008	Not comparable to general population; adult detainees in a prison only
MEYER2011	No healthy controls (clinical sample of patients from psychiatric clinics and outpatient clinics)
MILLER2011	Three studies: study 1 did not use structured clinical interview; study 2 – participants were not administered Hypomanic Personality Scale-6 as a screening instrument; study 3 – not comparable with general population as only university students and high scorers
PRETI2007	Not specific for bipolar; we wrote to the author to ask for results in bipolar subgroup but those were not available
SANCHEZMORENO2008	Instrument not in English (Spanish version of Mood Disorder Questionnaire); no structured clinical interview
VIETA2007	Instrument not in English (Spanish version of Mood Disorder Questionnaire); participants attended clinics (not clear where the healthy controls were selected from); no structured clinical interview
YOUNG1978	No healthy controls (participants were adult patients admitted to hospital with mania)
YOUNGSTROM2011	Conference abstract; no full text available; clinical sample (participants recruited from a community mental health centre and outpatient academic medical centre)
YOUNGSTROM2004	Not comparable to general population; clinical sample (participants recruited from a community mental health centre and outpatient academic medical centre)
YOUNGSTROM2003	Not comparable to general population; clinical sample (participants recruited from research patients seen at a division of child and adolescent psychiatry)
YOUNGSTROM2005	Not comparable to general population; clinical sample (participants recruited from a community mental health centre and outpatient academic medical centre)
ZIMMERMAN2010	Reports four studies that use a clinical sample (psychiatric outpatients): Hardoy and colleagues (2005), Konuk and colleagues (2007), Zimmerman and colleagues (2009) and Benazzi (2003)

Bijlage 7 Evidence tabellen

Individuele studies

Meer informatie over DODD2009, HENRY2008, HIRSCHFELD2003 en TILLMAN2005 zijn beschreven in hoofdstuk 4 van de MDR Bipolaire stoornissen.

Reference: Freeman AJ, Youngstrom EA, Frazier TW, Youngstrom JK, Demeter C, Findling RL. Portability of a screener for pediatric bipolar disorder to a diverse setting. Psychological Assessment. 2012;24:341-51.	
Methods	Study aim: The current study examines both sampling and context effects of a brief measure of pediatric mania Study design: Longitudinal Evaluation of All Available Data (LEAD) procedure Setting: Academic medical center enriched for mood disorders and Community setting
Patients	Number of patients: 813 Academic and 481 Community Age: 10 (3.4) Sex: 35% female Ethnicity: Inclusion: Families contacting the academic medical center before 2003 went through a phone screen and were referred to other providers if they did not meet criteria for inclusion in one of the research projects. Additionally, advertising for studies and referrals of offspring with a parent with bipolar disorder enriched the rate of bipolar disorder in the academic sample. Inclusion criteria for the current study at both sites were: 1) Youths between the ages of 5 years and 18 years and seeking outpatient mental health services, 2) Exclusion:- Co-morbidity: -

	Other:
Instruments	Index test: 10 item mania parent report GBI General Behavior Inventory (PGBI-10M) Parent Mood Disorder Questionnaire (PMDQ) Reference test: a semistructured diagnostic interview (KSADS) Time interval and treatment in between both tests:
Results	Target condition: Pediatric Bipolar Disorder Prevalence in sample: 0.11 Results: AUC: PGBI-10M = .79, $p < .05$, 95% C.I. = .69 - .90. PMDQ = .84, $p < .05$, 95% CI = .75 - .92. The ability of the PGBI-10M to discern PBD was not significantly different than the PMDQ, $z = -.71$, $p = .48$ Summary: Conclusion:

Reference: Frey BN, Simpson W, Wright L, Steiner M. Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire as a screening tool for bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. Journal of Clinical Psychiatry. 2012;73:1456-61.

Methods	Study aim: The objective of this cross-sectional psychometric study was to investigate the use of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) as a screening tool for bipolar disorder in a community-based population of pregnant and postpartum women. Study design: cross-sectional psychometric study Setting: community-based population
Patients	Number of patients: N=150 Inclusion: Referred to a women's mental health program for psychiatric assessment during pregnancy (n = 95) or the postpartum period (n = 55) Exclusion:- Age: mean 30.1 (5.5 SD) Sex: 100% females Ethnicity: - Co-morbidity: - Other:-
Instruments	Index test: Mood Disorder Questionnaire (MDQ) Reference test: DSMIV diagnosis from experienced psychiatrists

	Time interval and treatment in between both tests:
Results	Target condition: Bipolar disorder Prevalence in sample: 0.12 (Bipo1 N=6; Bipo2 N=10; BipoNOS N=2) Cut-off point (prespecified): 7 and supplementary questions Results: Se 0.39 (CI: 0.17-0.64) Sp 0.91 (CI: 0.85-0.95) PPV 0.37 (CI: 0.16-0.62) NPV 0.92 (CI: 0.85-0.96) (optimal): 7 (hypo)manic symptoms without supplementary questions Results: Se 0.89 (CI: 0.65-0.99) Sp 0.84 (CI: 0.77-0.89) PPV 0.43 (CI: 0.27-0.60) NPV 0.98 (CI: 0.94-0.99) Conclusion: The MDQ is a useful instrument for screening for bipolar disorder during both pregnancy and the postpartum period. Considering that perinatal women have an elevated risk of both first-onset and relapse of bipolar disorder, particularly during the postpartum period, routine use of screening tools in perinatal programs is encouraged.

Reference: Graves RE, Alim TN, Aigbogun N, Chrishon K, Mellman TA, Charney DS, Lawson WB. Diagnosing bipolar disorder in trauma exposed primary care patients. Bipolar Disord 2007; 9: 318–323.

Methods	Study aim: the aim of the current study to examine the performance of the MDQ as a screening instrument in a population that is predominately comprised of African Americans residing in the inner city attending primary care clinics Study design: Setting: 3 academically affiliated primary care clinics
Patients	Number of patients: 346 eligible and 228 analyzed Inclusion: having experienced a trauma Exclusion: Age: 41,8 (SD 13,5; range 18-78) Sex: 66% female Ethnicity: Ninety percent of the participants were African American. Co-morbidity: lifetime alcohol (42.5%) and substance use disorders (48.7%). Other:

Instruments	Index test: The Mood Disorder Questionnaire (MDQ) Reference test: Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) Time interval and treatment in between both tests:
Results	Target condition: Prevalence in sample:0.27 Cut-off point (prespecified or optimal): Results: Se 0.619 Sp 0.69 PPV 0.168 (the probability that a case identified as having BD actually had it was low. This sample may have produced a large number of false positives and thus resulted in a positive predictive value of 16.8%) NPV 0.947 LR+ LR- PC AUC Summary: The MDQ was found to have low specificity in a predominately African American group of trauma exposed patients attending primary care. Conclusion: Reason low PPV: The MDQ may not capture the expression of BD symptoms in African Americans

	as precisely as it does in Americans of European descent. All participants were trauma exposed and a large percentage had experienced comorbid lifetime alcohol (42.5%) and substance use disorders (48.7%).
--	--

Reference: Hirschfeld RM, Cass AR, Holt DC, Carlson CA. Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic. The Journal of the American Board of Family Practice. 2005;18:233-9.

Methods	Study aim: The prevalence of bipolar disorder in patients being treated for depression with antidepressants in a family medicine clinic was investigated in this study. Study design: Setting: general outpatient family medicine clinic
Patients	Number of patients: 649 (One hundred eighty patients were selected from the MDQ-positive and the MDQ-negative groups to receive the SCID interview.) Inclusion: Subjects 18 years of age and older taking antidepressants for depression as diagnosed by a family medicine physician or psychiatrist were recruited from an outpatient Family Medicine Clinic Exclusion: Age: 51 (SD 13) Sex: 82% female

	Ethnicity: 72% of the enrollees were non-Hispanic white; 16% were African American; 9% were Hispanic Co-morbidity: Other:
Instruments	Index test: Mood Disorder Questionnaire (MDQ) Reference test: Structured Clinical Interview based on the DSM-IV (SCID) Time interval and treatment in between both tests:
Results	Target condition: BPD I and II Prevalence in sample: 0.279 (primary care subjects currently diagnosed and treated for depression) Cut-off point (prespecified or optimal): 7 Results: Se 0.580 (0.454 to 0.706, 95% CI) Sp 0.930 (0.878 to 0.981, 95% CI) PPV NPV LR+ LR- PC AUC: 0.755 Summary:

	Conclusion: Bipolar disorder frequently occurs in patients being treated with antidepressants in primary care settings. Most are unrecognized and undiagnosed. Screening for bipolar disorder in such patients may improve recognition, identification, and appropriate treatment. (
--	---

Reference: Kemp DE, Hirschfeld RM, Ganocy SJ, Elhaj O, Slembariski R, Bilali S, et al. Screening for bipolar disorder in a county jail at the time of criminal arrest. Journal of Psychiatric Research. 2008;42:778-86.

Methods	Study aim: assessed the operating characteristics of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) among offenders arrested and detained at a county jail. Study design: Setting: individuals were detained at the Ottawa County Jail
Patients	Number of patients: 526, 164 agreed to take part. Inclusion: Exclusion: Age: 33,5 (SD 11,1) Sex: 13,4 % female Ethnicity: 87,2% white Co-morbidity:

	Other:
Instruments	Index test: Mood Disorder Questionnaire (MDQ) Reference test: Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI), DSM IV Time interval and treatment in between both tests: 24-48 hours
Results	Target condition: BPD I II NOS Prevalence in sample: 0.335 (N=55) Cut-off point (prespecified or optimal): 7 and post hoc to 3 Results: Se 0.47 Sp 0.94 PPV 0.81 NPV 0.78 The MDQ was significantly better at detecting BP I (0.59) than BP II/NOS (0.19; $p = 0.008$). Modification of scoring the MDQ improved the sensitivity for detection of BP II from 0.23 to 0.54 with minimal decrease in specificity (0.84). The optimum sensitivity and specificity of the MDQ was achieved by decreasing the item threshold to 3/13 and eliminating the symptom co-occurrence and functional impairment items. Summary:

	Conclusion: The MDQ was found to have limited utility as a screening tool for bipolar disorder in a correctional setting, particularly for the BP II subtype.
--	---

Reference: Youngstrom EA, Gracious BL, Danielson CK, Findling RL, Calabrese J. Toward an integration of parent and clinician report on the Young Mania Rating Scale. Journal of Affective Disorders. 2003;77:179-90.

Methods	Study aim: The purpose of this study was to examine how the YMRS might optimally be used in the assessment of youths Study design: Setting: Urban, university-based, division of child and adolescent psychiatry
Patients	Number of patients:117 Inclusion: Children and adolescents between the ages of 5 and 17 years of Exclusion: Age: 12.4 (SD 3.1) Sex: 43,6% female Ethnicity: 84.2% Caucasian, 8.8% African-American, 4.4% Hispanic, and 2.6% of other ethnicities Co-morbidity: Other:

Instruments	Index test: Young Mania Rating Scale (YMRS) (Guardians and Clincicians) Reference test: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS) (the same raters completed the clinician YMRS and the K-SADS interview involving the parent.) Time interval and treatment in between both tests:																																																																												
Results	Target condition: Any manic spectrum disorder versus all others Prevalence in sample: n=39 bipolar I; N=19 bipolar II, NOS, cyclothymia; N=31 (unipolar, with or without ADHD); N=18 disruptive behavior. Cut-off point (prespecified or optimal): Optimal size Results: <table><tr><th>Respondent</th><th>AUC^a</th><th>Base rate</th><th>Maximizing</th><th>Cut score</th><th>Quality</th><th>Sensitivity</th><th>Specificity</th><th>Efficiency</th><th>PPV^a</th><th>NPV^a</th></tr><tr><td colspan="11">Any manic spectrum disorder versus all others</td></tr><tr><td rowspan="3">Parent</td><td rowspan="3">0.85</td><td rowspan="3">50%</td><td>Sensitivity</td><td>3+</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>0.10</td><td>0.54</td><td>0.52</td><td>1.00</td></tr><tr><td>Efficiency</td><td>17+</td><td>0.57</td><td>0.79</td><td>0.78</td><td>0.78</td><td>0.78</td><td>0.79</td></tr><tr><td>Specificity</td><td>27+</td><td>0.90</td><td>0.32</td><td>0.98</td><td>0.66</td><td>0.95</td><td>0.60</td></tr><tr><td rowspan="3">Clinician</td><td rowspan="3">~ 1.00</td><td rowspan="3">50%</td><td>Sensitivity</td><td>4+</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>0.98</td><td>0.99</td><td>0.98</td><td>1.00</td></tr><tr><td>Efficiency</td><td>4+</td><td>0.98</td><td>1.00</td><td>0.98</td><td>0.99</td><td>0.98</td><td>1.00</td></tr><tr><td>Specificity</td><td>16+</td><td>1.00</td><td>0.74</td><td>1.00</td><td>0.87</td><td>1.00</td><td>0.80</td></tr></table> Summary: Conclusion: These data suggest that the YMRS may be a useful adjunct in assessing the severity of mania in youths. Tentative cutting scores are proposed to maximize efficiency, sensitivity, and specificity. Combining tests did not produce clinically meaningful classification improvement	Respondent	AUC ^a	Base rate	Maximizing	Cut score	Quality	Sensitivity	Specificity	Efficiency	PPV ^a	NPV ^a	Any manic spectrum disorder versus all others											Parent	0.85	50%	Sensitivity	3+	1.00	1.00	0.10	0.54	0.52	1.00	Efficiency	17+	0.57	0.79	0.78	0.78	0.78	0.79	Specificity	27+	0.90	0.32	0.98	0.66	0.95	0.60	Clinician	~ 1.00	50%	Sensitivity	4+	1.00	1.00	0.98	0.99	0.98	1.00	Efficiency	4+	0.98	1.00	0.98	0.99	0.98	1.00	Specificity	16+	1.00	0.74	1.00	0.87	1.00	0.80
Respondent	AUC ^a	Base rate	Maximizing	Cut score	Quality	Sensitivity	Specificity	Efficiency	PPV ^a	NPV ^a																																																																			
Any manic spectrum disorder versus all others																																																																													
Parent	0.85	50%	Sensitivity	3+	1.00	1.00	0.10	0.54	0.52	1.00																																																																			
			Efficiency	17+	0.57	0.79	0.78	0.78	0.78	0.79																																																																			
			Specificity	27+	0.90	0.32	0.98	0.66	0.95	0.60																																																																			
Clinician	~ 1.00	50%	Sensitivity	4+	1.00	1.00	0.98	0.99	0.98	1.00																																																																			
			Efficiency	4+	0.98	1.00	0.98	0.99	0.98	1.00																																																																			
			Specificity	16+	1.00	0.74	1.00	0.87	1.00	0.80																																																																			

Reference: Youngstrom EA, Findling RL, Calabrese JR, Gracious BL, Demeter C, Bedoya DD, et al. Comparing the diagnostic accuracy of six potential screening instruments for bipolar disorder in youths aged 5 to 17 years. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2004;43:847-58.

Methods	Study aim: To compare the diagnostic efficiency of six index tests as predictors of juvenile bipolar disorder Study design: Setting: urban midwestern city.
Patients	Number of patients: Participants were 318 youths aged 5 to 10 and 324 youths aged 11 to 17 Inclusion: aged 5 to 10 and 11 to 17 years, Recruitment was based on presenting symptoms and willingness to participate in treatment protocols. The sample was enriched by referrals of children whose parents had a diagnosed bipolar disorder and were participating in treatment or research at an affiliated adult mood disorders clinic. In addition, youths (including normal controls) were recruited by flyers and word of mouth to complete these descriptive psychometric instruments under the auspices of a Child/Adolescent Psychiatric Clinical Research Center. Exclusion: Exclusion criteria included the following: (1) ability of both the youth and the parent to communicate orally at a conversational level in English to complete the interview, (2) having a pervasive developmental disorder as determined by psychiatric history or psychiatric interview or having an Autism Screening Questionnaire score of 15 or higher (Berument et al., 1999), and (3) suspected moderate, severe, or profound mental retardation documented by educational history, standardized cognitive ability test scores of less than 70, or a Peabody Picture Vocabulary Test–Third Edition (Dunn and Dunn, 1997) score of less than 70 as a screener. Age: 8,3/14,1 Sex: 34%/43 females Ethnicity: 81%/78% White

Instruments	Index test: The Parent General Behavior Inventory (P-GBI); P-YMRS Youth Self-Report Form (YSR); Achenbach Teacher Report Form (TRF) Reference test: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children(K-SADS) Time interval and treatment in between both tests:									
Results	Target condition: Bipolar disorder Prevalence in sample: 0.5 in ages 0.41 in ages 11 to 17 Cut-off point (prespecified or optimal): <table><tr><td>Results:</td><td>AUC</td><td>AUC</td></tr><tr><td>5-10 years: P-YMRS</td><td>0.83 (.77–.89)</td><td>P-GBI 0.81 (.77–.86)</td></tr><tr><td>11-17 years: P-YMRS</td><td>0.80 (.74–.85)</td><td>P-GBI 0.84 (.79–.89)</td></tr></table> Summary: Conclusion: Parent report was more useful than teacher report or adolescent self-report on the index tests studied. Results generally replicated across both age groups. Parent report on these instruments could facilitate differential diagnosis of bipolar disorder in youths aged 5 to 17 years, especially by decreasing the rate of false-positive diagnoses	Results:	AUC	AUC	5-10 years: P-YMRS	0.83 (.77–.89)	P-GBI 0.81 (.77–.86)	11-17 years: P-YMRS	0.80 (.74–.85)	P-GBI 0.84 (.79–.89)
Results:	AUC	AUC								
5-10 years: P-YMRS	0.83 (.77–.89)	P-GBI 0.81 (.77–.86)								
11-17 years: P-YMRS	0.80 (.74–.85)	P-GBI 0.84 (.79–.89)								

Reference: Youngstrom EA, Meyers O, Demeter C, Youngstrom J, Morello L, Piiparinen R, et al. Comparing diagnostic checklists for pediatric bipolar disorder in academic and community mental health settings. *Bipolar Disorders*. 2005;7:507-17.

Methods	Study aim: To compare six promising mania measures, the Parent Mood Disorder Questionnaire (P-MDQ), the Adolescent self-report MDQ, the 10-item short form of the Parent General Behavior Inventory (PGBI-SF10), the 28-item Adolescent General Behavior Inventory (AGBI), the Parent Young Mania Rating Scale (P-YMRS), and the adolescent YMRS. Study design: Setting: Outpatient academic centre and Community mental health center (CMHC)
Patients	Number of patients: 262 (academic n=153/ CMHC=109) Inclusion: Exclusion: The only exclusionary criteria were that the patient needed to be between the age of 5 and 18, and the patient and caregiver needed to be conversant in spoken English in order to complete the interviews. Age: 10.5 (3.5)/ 11.1 (3.1) Sex: 68% females/55% females Ethnicity: White= 69%/8%; African American=24%/86% Co-morbidity: Other:

Instruments	Index test: - Mood Disorder Questionnaire-Parent report about youth (P-MDQ) - Adolescent self-report Young Mania Rating Scale (A-YMRS), 11 items - Parent Young Mania Rating Scale (P-YMRS) 11 items - Parent General Behavior Inventory, 10 items mania short (PGBI-SF10) - Adolescent self-report on the General Behavior Inventory (A-GBI) 73 items (is te lang en wordt daarom niet meegenomen) Reference test: Semi-structured diagnostic interview using the Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia for Children. Time interval and treatment in between both tests:
Results	Target condition: Bipolar spectrum disorder Prevalence in sample: 0.34 Cut-off point (prespecified or optimal): Results AUC: Ages 5-10 (only parent report) P-MDQ 0.72 (0.63-0.81) P-YMRS 0.66 (0.57-0.76) PGBI-SF10 0.79 (0.71-0.87) Ages 11-17 P-MDQ 0.75 (0.64-0.86) A-YMRS 0.50 (0.37-0.63) P-YMRS 0.70 (0.59-0.81) PGBI-SF10 0.81 (0.72-.0.90) There were no significant differences in the diagnostic performance of the measures across the sites or by racial groups, although the reliability of measures tended to be lower in the urban community mental health site.

	Conclusion: Results replicate previous findings that, in decreasing order of efficiency, the PGBI-SF10, P-MDQ, and P-YMRS significantly discriminate bipolar from non-bipolar cases in youths aged 5–18; and they appear robust in a demographically diverse community setting. Adolescent self-report measures are significantly less efficient, sometimes performing no better than chance at detecting bipolar cases.
--	--

Systematic reviews

Reference: Meyer, T. D., Schrader, J., Ridley, M., & Lex, C. (2014). The Hypomania Checklist (HCL) - systematic review of its properties to screen for bipolar disorders. Compr Psychiatry, 55, 1310-1321.	
Methods	Study aim: We therefore present a systematic review of the screening properties for the Hypomania Checklist (HCL-32). Study design: Systematic review, narrative analyses Setting: in- and outpatient
Patients	Number of studies: K=22 Number of patients: N=8124 Inclusion: 1) The HCL-32 or one of its revisions or modifications was used in the study; 2) the paper contained original data; 3) the paper has been published in a peer-reviewed journal; 4) some form of statistical information regarding screening properties was provided or the published data allow estimation of indices such as sensitivity or specificity; 5) the diagnosis of mental health problems has been done by a valid and reliable clinical assessment Exclusion: Papers were excluded if they a) had been only published as conferences proceedings or were still under review at the time of the search, and b) were published in a language other than English, French, Italian, Spanish or German.

	Age: mean 42,8 (12,49 SD) Sex: 63,9% females Ethnicity: - Co-morbidity: - Other:-
Instruments	Index test: Hypomania Checklist (HCL-32). Reference test: clinical judgment (Structured Clinical Interview for DSM [SCID], Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia) or at least clearly followed DSM-III/DSMIII-R, DSM-IV, or ICD-10 criteria) Time interval and treatment in between both tests: -

Results	Target condition: Bipolar disorder Prevalence in sample:- Cut-off point (prespecified or optimal): The majority of the studies (71.4%, n = 15) either just reported the screening properties for the optimal cut-off score of 14 [19] or additionally suggested an alternative cut-off score based on the balance of SE and SP Results: Data is not extracted from the article on research including patients with known BD. Also if studies don't report SE or SP or if the sample is too broad (e.g. excluding BD but including all other types of disorders) <i>In table 3 the overall Se and Sp are reported for 10 or 7 studies on the HCL-32. See under this data-extraction form.</i> 2.5. Screening for bipolarity in non-mood disordered samples While the primary purpose of the HCL-32 is to detect bipolarity in depressed patients [19], there is the question whether other conditions might mask BD. For example it is discussed whether all comorbidity between mood disorders and AUD is due to bipolarity [51,52]. Nallet et al. [53] provided so far the only study looking specifically at whether the HCL-32 and MDQ are capable to identify comorbid BD in a substance-abuse population. They invited patients from two outpatient facilities specialised in substance use problems and who had never consulted a specialised mood disorder clinic. The patients (n = 152) independently completed the questionnaires before being interviewed with the SCID mood disorder module some weeks later. BD was diagnosed in 33 patients (including 10 with Bipolar-NOS). The proportion of BD in the alcohol- and
----------------	---

opiate-dependent samples did not differ. Overall, for the published cut-off the HCL-32 had higher sensitivity than the MDQ (90.9% vs. 66.7%), whereas the MDQ was more specific than the HCL-32 (77.3% vs. 38.7%). Looking at predictive values, the NPP estimates were above 90% for the total sample, but PPP was less than 50% for both instruments. Nallet et al. [53] reported that increasing the HCL cut-off from 14 to 19 immensely increased SP from 38.7% to 80.7% with a decrease of SE from 90.9% to 72.7%. PPP and NPP were 51.1% and 91.4%, respectively.

A very different and non-psychiatric sample was chosen by Alciati et al. [54]. Their main goal was to test whether an overactive lifestyle in **patients with fibromyalgia** (n = 110) could be associated with undiagnosed BD applying different criteria. They used the before-mentioned modified version of the SCID [49] and reduced the minimum duration for 'highs' to just one day. Thirty out of 110 patients fulfilled DSM-IV criteria for BD-II, while 63 (57.3%) met the broad criteria for BP-II (including brief hypomanic episodes for at least one day). The paper itself focused on comparing patients with different forms of bipolar spectrum features in dimensional and clinical features but not on the screening properties of the HCL-32. The authors however provided us with the data for 115 patients (92.2% female). BD-II was diagnosed in 69 cases (60%) which referred to the broader definition (the more narrow DSM-IV definition was not available). To estimate screening properties of the HCL-32 more in line with other papers, we collapsed their categories of 'minor BD', 'pure hypomania' and 'other or no psychiatric disorder' into one category (n = 46). The best balance for differentiating between the groups was

observed for a cut-off score of 14.

Conservative approach: excluding patients with known BD

Another study from China involving several sites recruited

1757 patients with **major depression** [Hu et al., Yang et al.]. 1487 consented to participate but according to the authors no selective attrition was observed. The sample was predominantly female which is not surprising given that they screened for undetected BD in depressed patients. All raters were trained in using the MINI (kappa = .85). The authors emphasize that the HCL-32 and MINI were done independently.

Using a cut-off of 13, 439 (29.5%) screened positive for possible BD. The proportions of undiagnosed BD (all types), BD-I and BD-II were 20.8%, 7.9% and 12.8% respectively.

Depending on whether one focuses on BD in general, BD-I or BD-II SE varied between 57% and 69%. SP was much higher with 75%–79%. Similarly NPP was much higher than PPP with the latter being quite low with 44% for BD (19% for BD-I, 25% for BD-II).

Smith et al. [50] specifically aimed at screening patients with a **working diagnosis of depression** in primary care practices. Out of the identified 3117 eligible individuals who were invited to take part 576 (18.5%) completed the questionnaires including the HCL-32 and the BSDS. Based on the questionnaire scores and a specified algorithm 370 individuals were invited to be interviewed of whom 154 (41.6%) finally were assessed. When comparing the interviewed and not-interviewed individuals, only one significant difference emerged with the interviewed ones being older and a trend to have lower HCL-32 scores.

Of those interviewed, 9 (5.8%) had no lifetime history of MD. 116 (75.3%) had a history of DSM-IV MD and 29 (18.8%) fulfilled criteria for BD (including Bipolar-NOS).

	According to Smith et al. [50] both screening scales had reasonable screening qualities but the optimal cut-off score was with 18 higher than the published one of 14. Its SE, SP, PPP and NPP were 72.4%, 81.9%, 50% and 92.2% respectively. When comparing these to ones for the published cut-off of 14 (Table 2) the latter is more sensitive but less specific (Danny Smith, personal communication). Summary: Conclusion: Only two studies looked at whether the HCL-32 could identify potential BD in non-mood disordered samples, i.e. those with SUD or fibromyalgia. The results from Alciati et al. [54] are difficult to interpret since the prevalence of BD was very high with 60%, and we decided to include all bipolar spectrum conditions which were not even soft BD-II into the 'control group'. It seems essential to first replicate the high prevalence of bipolarity in other samples of patients with fibromyalgia before drawing further conclusions. Nallet et al. [53] reported a high SE but low SP for BD in patients with SUD for the published cut-off score, but raising it improved SP significantly. The authors pointed out however that the term 'highs' could be easily misinterpreted in such a sample, an experience we made when we used the HCL-32 in a sample of adolescents [57].
Quality Assessment (AMSTAR) +; -; ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable)	

1. Was an 'a priori' design provided?+
2. Was there duplicate study selection and data extraction?+
3. Was a comprehensive literature search performed?+
4. Were limitations in the literature search reported?*
5. Was a list of studies (included and excluded) provided?+/-
6. Were the characteristics of the included studies provided?+
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?-
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?-
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? +/-
10. Was the likelihood of publication bias assessed? +/- discussed but not assessed
11. Was the conflict of interest stated?

General conclusion: moderate review

Table 3

Estimated weighted Sensitivity (SE), Specificity (SP), Positive (PPP) and Negative Predictive Power (NPP) of the HCL-32 in studies providing data to evaluate the published cut-off of 14.

Comparison	N _{Studies} ^b	N _{Patients}	Mean	S Error	95% CI
Bipolar disorders versus depressive disorders^a					
SE	10	3683	79.99%	±5.15	74.8–85.1
SP	10	3683	65.30%	±5.20	60.1–70.5
PPP	8	3424	56.99%	±4.06	52.9–61.1
NPP	8	3424	50.11%	±2.91	47.2–53.0
Bipolar disorders versus all other diagnoses^b					
SE	7	1529	80.87%	±4.86	76.0–85.7
SP	7	1529	57.33%	±3.74	53.6–61.1
PPP	3	702	64.59%	±22.59	42.0–87.2
NPP	3	702	77.37%	±23.85	53.5–101.2

CI = Confidence Intervals; S Error = Standard Error.

^a Angst et al. (2005), Bschor et al. (2012), Chou et al. (2012), Haghighi et al. (2011), Hu et al./Yang et al. (2012), Leao & Del Porto (2012), Meyer et al. (2011), Smith et al. (2011), Wu et al. (2008), Yang et al. (2011).

^b Alciati et al. (2012), Carta et al. (2006), Garcia et al. (2012), Meyer et al. (2011), Nallet et al. (2011), Poon et al. (2012), Vieta et al. (2007).

Reference: Wang, H. R., Woo, Y. S., Ahn, H. S., Ahn, I. M., Kim, H. J., & Bahk, W. M. (2015). THE VALIDITY OF THE MOOD DISORDER QUESTIONNAIRE FOR SCREENING BIPOLAR DISORDER: A META-ANALYSIS. *Depress Anxiety*, 32, 527-538.

Methods	Study aim: review the diagnostic accuracy of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) among patients with mood disorders Study design: Systematic review with meta-analysis Setting: psychiatric outpatient, primary care, inpatient
Patients	Number of studies: K=21 (7 studies with MDD/MDE participants only) Number of patients: N= 2114 (studies with MDD/MDE participants) Inclusion: Studies were included in this meta-analysis if (1) they provided data regarding the diagnostic accuracy of the MDQ for screening BD among patients with mood disorders; (2) the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) or the International Classification of Diseases (ICD) was used as the standard reference diagnostic method; and (3) the studies were published in a peer reviewed journal. <i>(data extraction from the article on the meta-analysis that included only patients with MDD/MDE (excluding persons with BPD))</i> Exclusion: The studies were excluded if (1) patients without mood disorders were included as study participants; (2) the studies were conducted in general population samples; or (3) the studies were written in languages other than English. Age: - Sex: - Ethnicity: - Co-morbidity: -

	Other:-
Instruments	Index test: Mood Disorder Questionnaire (MDQ) Reference test:- Time interval and treatment in between both tests:
Results	Target condition: Bipolar disorder Cut-off point (prespecified or optimal): At the standard or modified cutoff value of 7 (In studies excluding BPD a variety of cut off scores were used 7 (modified), 5, and 2). (Maybe the source of heterogeneity?) Results: (summary sensitivity was .62 and summary specificity was .85.) Among the six studies (<i>It is not clear which one of the 7 studies (Chou , Sasdelli, de Dois, Kim, Waleeprakhon, Wang, Yang) was not included in the analysis and why</i>) that excluded patients with known BD (including patients with MDD or MDE), the summary sensitivity was significantly reduced to .37 (95% CI = 0.22–0.54) and the summary specificity was .88 (95% CI = 0.79–0.94; pooled DOR = 4.46), indicating very high heterogeneity. There were no significant differences on the diagnostic accuracy of the MDQ between studies from Eastern and Western countries after adjusting for various clinical correlates. Conclusion: The overall diagnostic accuracy of the MDQ was relatively good. However, when the MDQ is applied among patients with depression without previous diagnoses of BD, its sensitivity was significantly reduced. This suggests that when the MDQ is applied among this population, its optimal cutoff value should be adjusted to enhance its sensitivity.
Quality Assessment (AMSTAR) +; -; ?; NA (Not applicable)	

Yes, No, Can't answer (Not applicable)

1. Was an 'a priori' design provided?+
2. Was there duplicate study selection and data extraction? +
3. Was a comprehensive literature search performed?+
4. Were limitations in the literature search reported?*
5. Was a list of studies (included and excluded) provided? +/-
6. Were the characteristics of the included studies provided?+
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?+
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?-
not mentioned
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? +/-
10. Was the likelihood of publication bias assessed?-
11. Was the conflict of interest stated?+

General conclusion: moderate review

Reference: Ratheesh, A., Berk, M., Davey, C. G., McGorry, P. D., & Cotton, S. M. (2015). Instruments that prospectively predict bipolar disorder: A systematic review. Journal of Affective Disorders, 179, 65-73.

Methods	Study aim: identify instruments that had predictive validity and utility for BD for use in early intervention(EI) settings for the prevention of BD. Study design: Systematic review Setting: University students, general population, offspring of affectively ill parents and clinically symptomatic ill individuals.
Patients	Number of studies: K=6 Number of patients: N=1751 (at follow-up) Inclusion: non-bipolar sample, follow-up of 6 months or longer

	Exclusion: instruments not considered to be instruments of predictive value. Pre-pubertal sample. Age: children, adolescents or university students Sex: - Ethnicity: - Co-morbidity: - Other:-
Instruments	Index test: five relevant instruments were identified. These assessed symptoms of mania (General Behavior Inventory – Revised GBI-R; Hypomanic Personality Scale, HPS), Hyperthymic or hypomanic personality traits (HPS), family history of mania or depression (Family History Screen, FHS), behavioral dyscontrol (Child Behavior Checklist – CBCL 'Mania Scale'; subscales of Aggression, Attentional problems) and symptoms of depression (GBI-R; CBCL Anxious-Depressed subscale). Exclusie van data extractive: CBCL-MS – algemene bevolking, Reference test:- Time interval and treatment in between both tests:
Results	Target condition: examined participants without BDI or II at baseline and prospectively explored the predictive abilities of instruments for BD onset over a period of 6 months or more.

	Cut-off point (prespecified or optimal): Under this table see Table 2 and 3 Results: Under this table see Table 2 and 3 Six studies were included, identifying five instruments that examined sub-threshold symptoms, family history, temperament and behavioural regulation. Though none of the identified instruments had been examined in high quality replicated studies for predicting BD, two instruments, namely the Child Behavioral Checklist – Pediatric BD phenotype (CBCL-PBD) and the General Behavioral Inventory – Revised (GBI-R), had greater levels of validity and utility. Limitation: Non-inclusion of studies and instruments that incidentally identified BD on follow-up limited the breadth of the review. All studies achieved an overall quality rating of B (Instrument needs replication, but maybe considered for use in secondary or indicated Prevention efforts in the absence of Replicated instruments) or C (Instrument or approach needs further Prospective research in high risk or clinical samples Conclusion: Instruments that test domains such as subthreshold symptoms, behavioural regulation, family history, and temperament hold promise in predicting BD onset.
--	---

Quality Assessment

(AMSTAR)

+; -; ?; **NA** (Not applicable)

Yes, No, Can't answer (Not applicable)

1. Was an 'a priori' design provided?+
2. Was there duplicate study selection and data extraction? -
3. Was a comprehensive literature search performed?+
4. Were limitations in the literature search reported?*+
5. Was a list of studies (included and excluded) provided?+/-
6. Were the characteristics of the included studies provided?+/-
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?+
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?+

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? Narrative

10. Was the likelihood of publication bias assessed?-

11. Was the conflict of interest stated?+

General conclusion: Good review

Table 3

Properties of instruments that prospectively predict Bipolar Disorder from non-bipolar participants at baseline.

Instrument (included report)	Subscales	High risk or BD N (%) or M (SD)	Low risk or no BD N (%) or M (SD)	Odds Ratio # (95% CI)	P value of comparison	Derived AUC	Cut off score	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV	NPV	AUC reported	P value of AUC	Quality rating
Hypomanic Personality Scale (Kwapil et al., 2000)	Total score	9 (25%)	0 (0%)	21.76 (1.21–391.41)	0.04	0.89	36	100	53.45	25	100	–	–	C
General Behavior Inventory - Revised (Reichart et al., 2005)	Depression	9 (7%)	53 (41.1%)	1.12 (1.04–3.85)	< 0.01	0.52	21	89	94	72.7	98.0	0.94	0.00	B
	Manic/biphasic	14 (10.9%)	53 (41.1%)	0.44 (0.18–1.05)	0.99	0.37	5	78	70	30.4	94.9	0.80	0.01	B
Child Behavior Checklist (Meyer et al., 2009)	PBD Phenotype	5 (31%)	4 (5%)	8.75 (1.89–40.58)	0.01	0.80	60	56	88	31	95	–	–	B
Behavioral Activation Scale (Alloy et al., 2012)	Fun-seeking subscale	–	–	1.40 (1.05–1.87) ^a	0.02	0.55	–	–	–	–	–	–	–	C
Family History Screen (Weissman et al., 2000)	Family h.o (hypo)	63.5%	40.3%	2.58 (1.30–5.12)	0.006	0.64	–	–	–	–	–	–	–	C
	Family h.o depression	90.5%	77.5%	2.69 (0.99–7.31)	0.05	0.65	–	–	–	–	–	–	–	C
Child Behavior Checklist (Papachristou et al., 2013)	Mania Scale	57.28 (16.08)	49.33 (8.95)	1.06 (1.03–1.08)	< 0.001	0.73	> 1 SD ^b	33	90	16.7 ^c	98 ^c	0.64	< 0.01	C

BD- Bipolar Disorder; AUC- Area Under the Curve; PPC- Positive Predictive Value; NPV- Negative Predictive value; CI- Confidence Interval; M- Mean; SD- Standard Deviation; N- number of participants; PBD- Pediatric Bipolar Disorder.

^a Odds ratio from logistic regression.

^b > 1 Standard Deviation of population mean.

^c This estimate corresponds to expected baseline prevalence of 2.5%.