

Nicü MJ, Chan G, Gelernter J, Arias AJ, Douglas K, Weiss R, e.a. Subtypes of major depression in substance dependence. *Addiction* 2009; 104: 1700-9.

AUTEURS

CLIO BALÁZS is psychiater, Brijder Verslavingszorg, afdeling Sociale Verslavingszorg, Parnassia Bavo Groep, Den Haag.

JAN DIRK BLOM is opleider psychiatrie en klinische geriatrie, Parnassia Bavo Groep, Den Haag, en universitair docent, vakgroep Psychiatrie, Rijksuniversiteit Groningen.

Correspondentieadres: Clio Balázs, Parnassia Bavo Groep, Zoutkeetsingel 40, 2512 HN Den Haag.

E-mail: c.balazs@brijder.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Onderhoudsbehandeling bij bipolaire stoornis: lithium versus valproïnezuur

Lithium en valproïnezuur worden beide gebruikt in de acute fase en als onderhoudsbehandeling van de bipolaire stoornis. In Nederland is lithium de eerste keuze bij de onderhoudsbehandeling, terwijl in de Amerikaanse richtlijn valproïnezuur wordt aanbevolen. Een recent verschenen gerandomiseerde, gecontroleerde trial (RCT) toont dat lithium effectiever tegen een bipolair recidief beschermt dan valproïnezuur (BALANCE 2010). Het is wenselijk om kennis uit gerandomiseerde studies bij geselecteerde patiëntengroepen te toetsen aan de resultaten van grootschalig observationeel cohortonderzoek.

Kessing e.a. (2011) vergeleken de effectiviteit van lithium versus valproïnezuur bij alle Deense patiënten met een diagnose bipolaire stoornis tussen 1995 en 2006. Hiervoor koppelden zij twee landelijke registers, namelijk het Deense psychiatrieregister, waarin de opnames in een psychiatrisch ziekenhuis en diagnoses worden geregistreerd, en de statistiek van farmaceutische producten.

In totaal werden 4268 patiënten geïncludeerd met de diagnose bipolaire stoornis volgens de ICD-10-classificatie, van wie 719 valproïnezuur en 3549 lithium gebruikten. Vele patiënten gebruikten hiernaast nog andere psychofarmaca. De follow-upduur bedroeg 12 jaar. Uitgesloten werden patiënten die lithium of valproïnezuur gebruikten vóór het stellen van de diagnose bipolaire stoornis. De primaire uitkomstmaat was het aantal psychiatrische ziekenhuisopnames vanwege een depressie dan wel manie. De tweede uitkomstmaat was in de patiëntengroep met monotherapie de overstap naar of additie van andere psychofarmaca.

Patiënten die valproïnezuur gebruikten, werden significant vaker heropgenomen op een psychiatrische afdeling wegens de bipolaire stoornis dan degenen die lithium gebruikten, ongeacht het type episode (manisch/gemengd of depressief) die tot de indexopname leidde (hazardratio (HR) =

1,33; 95%-BI: 1,18-1,48). Daarnaast werd in de valproïnezuurgroep vaker dan in de lithiumgroep de oorspronkelijke stemmingsstabilisator vervangen of een ander psychofarmacon toegevoegd (HR = 1,86; 95%-BI: 1,59-2,16).

Deze Deense studie is uitzonderlijk omvangrijk qua aantallen patiënten en heeft een zeer lange follow-up. Anders dan bij de meeste RCT's worden geen specifieke patiëntengroepen geëxcludeerd, waardoor de resultaten beter te vertalen zijn naar de algemene patiëntenpopulatie. Nadeel is dat auteurs gebruikmaakten van de ICD-10-classificatie, waardoor er geen onderscheid gemaakt kan worden tussen bipolaire I- en II-stoornis. Door de naturalistische opzet van de studie zijn patiënten niet at random verdeeld over de twee groepen en is niet uit te sluiten dat er sprake kan zijn van confounders die de resultaten beïnvloeden. Het zou tevens interessant zijn geweest om de patiënten in de overstap- en additiegroep te splitsen. Het is immers aannemelijk dat bij de additiegroep de werking onvoldoende is, terwijl bij de overstapgroep sprake kan zijn van onvoldoende effectiviteit en/of bijwerkingen.

De bevindingen zijn in zichzelf consistent en sluiten naadloos aan op de eerdere resultaten uit de gerandomiseerde BALANCE-studie en bevestigen dat lithium het middel van eerste keuze is bij de onderhoudsbehandeling van de bipolaire stoornis en de voorkeur verdient boven valproïnezuur. De plaatsbepaling in de Nederlandse richtlijn Bipolaire stoornissen wordt andermaal ondersteund (Nolen e.a. 2008). Vooruitkijkend zal men alert moeten zijn op de introductie van nieuwe stemmingsstabilisatoren, zoals quetiapine. Gedegegerandomiseerd onderzoek, maar ook omvangrijk naturalistisch cohortonderzoek ter vergelijking met lithium zal vooraf moeten gaan, alvorens een nieuw medicament op grote schaal een plaats naast of zelfs vóór lithium mag innemen.

LITERATUUR

- BALANCE investigators and collaborators. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 385-95.
- Kessing LV, Hellmund G, Geddes JR, Goodwin GM, Andersen PK. Valproate v. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. *Br J Psychiatry* 2011; 199: 57-63
- Nolen WA, Kupka RW, Schulte PFJ, e.a. Richtlijn bipolaire stoornissen. Utrecht: De Tijdstroom; 2008.

AUTEURS

WIETEKE ELZINGA is arts in opleiding tot psychiater bij GGZ Noord-Holland-Noord, Centrum voor Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Hoorn.

P.F.J. (RAPHAEL) SCHULTE is opleider psychiatrie en psychiater, behandelcentrum voor bipolaire stoornissen, GGZ Noord-Holland-Noord, locatie Alkmaar.

Correspondentieadres: dr. P.F.J. Schulte, GGZ Noord-Holland-Noord, Oude Hoeverweg 10, 1816 BT Alkmaar.

E-mail: r.schulte@ggz-nhn.nl

Strijdige belangen: dr. P.F.J. Schulte heeft in de afgelopen vijf jaar van de farmaceutische bedrijven Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly en Lundbeck een gedeeltelijk terugbetaling voor het bijwonen van een symposium en/of honoraria ontvangen voor lezingen gehouden op wetenschappelijke bijeenkomsten.