

Onderhoudsbehandeling bij bipolaire stoornis: valproïnezuur, lithium of beide?

De bipolaire I-stoornis is een ernstige, chronische, veelal invaliderende psychiatrische ziekte. Lithium is bij manie en depressie zowel in de acute fase als op lange termijn effectief en reduceert het risico op suïcide, maar heeft een smalle therapeutische marge met een relatief groot risico op overdosering en bijwerkingen. De plaats van andere stemmingsstabilisatoren zoals anti-epileptica en atypische antipsychotica ten opzichte van lithium bij de onderhoudsbehandeling is onduidelijk. Valproïnezuur heeft in de vs lithium verregaand verdrongen. De Amerikaanse richtlijn uit 2002 noemt valproïnezuur als volwaardig alternatief voor lithium en noemt (vreemd genoeg) als bewijs de enige placebogecontroleerde dubbelblinde onderhoudsstudie met valproïnezuur en lithium (Bowden e.a. 2000). Lithium, valproïnezuur en placebo verschilden na een follow-up van 12 maanden echter juist niet significant ter preventie van een recidief van een manische of depressieve episode. In de cochrane-review komt men derhalve terecht tot de conclusie dat de werkzaamheid van valproïnezuur bij de onderhoudsbehandeling niet afdoende bewezen is.

Een recent onderzoek verschaft meer helderheid. In een gerandomiseerde open-labeltrial (*Bipolar Affective disorder: Lithium/AntiConvulsant Evaluation; BALANCE*) vergeleek men de werkzaamheid van monotherapie met lithium of valproïnezuur of combinatietherapie van beide bij 3 vergelijkbare groepen van elk 110 patiënten met een bipolaire I-stoornis van 16 jaar en ouder. De follow-upduur bedroeg 24 maanden. De onderzoekshypothese was dat combinatietherapie mogelijk een plaats heeft als eerste stap in de onderhoudsbehandeling, wanneer deze effectiever zou blijken dan monotherapie met een van beide middelen. De primaire uitkomstmaat was het tijdsinterval tot nieuwe interventie wegens een recidief.

Valproïnezuur als monotherapie bleek significant minder te beschermen tegen een recidief (69%) dan combinatietherapie (54%) en onderhoudsbehandeling met lithium (59%). Manische decompensaties en opname in een psychiatrisch ziekenhuis waren significant het minst frequent bij combinatietherapie en het frequentst bij valproïnezuur. De resultaten van lithium lagen daartussen en verschilden niet significant van de andere groepen. Als bescherming tegen een depressieve episode bleek lithium evenwel superieur (32% recidief) boven valproïnezuur (45%), terwijl er geen significant verschil werd gevonden ten opzichte van de combinatietherapie (35%).

De gebruikte methode heeft sterke aspecten: alle deelnemers waren bij het begin van het onderzoek niet acuut ziek en werden vóór randomisatie 4-8 weken met de combinatie van beide middelen behandeld. Deze strategie heeft de uitval tot een opmerkelijk lage 22% beperkt, waardoor de resultaten inderdaad voor de hele onderzoeksduur van 2 jaar gelden. Het open onderzoeks karakter heeft tot deelname van talrijke centra en verschillende behandelsettings geleid. Kennis van de toegewezen behandeling kan echter door specifieke, verschillende verwachtingen van patiënt en behandelaar de resultaten vertekend hebben. Wel was deelname aan het onderzoek beperkt tot degenen bij wie vooraf alle onderzochte behandelingen even zinvol leken ('equipoise'), wat de bias zou moeten verkleinen. De resultaten van deze trial mogen daarom gegeneraliseerd worden naar alle 'real world'-patiënten zonder eerder gebleken (on)werkzaamheid van de combinatie lithium en valproïnezuur die deze aantoonbaar verdragen.

Wij concluderen dat de Nederlandse richtlijn Bipolaire Stoornissen (Nolen e.a. 2008) terecht lithium voor de onderhoudsbehandeling als eerste keuze aanwijst. Naast de door de richtlijn genoemde argumenten toont de BALANCE-studie dat lithiummonotherapie effectiever tegen een bipolair recidief beschermt dan valproïnezuur. De tweede stap van de richtlijn wordt door deze studie genuanceerd: bij doorbraakmanieën onder behandeling met valproïnezuur is voor verdere

preventie toevoeging van lithium of de overstap op lithiummonotherapie zinvol, terwijl bij doorbraakdepressies combinatietherapie geen toegevoegde waarde heeft boven een overstap op lithiummonotherapie.

LITERATUUR

- Bowden, C.L., Calabrese, J.R., McElroy, S.L. e.a. (2000). A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57, 481-489.
- The BALANCE investigators and collaborators. (2010). Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *The Lancet*, 375, 385-395.
- Nolen, W.A., Kupka, R.W., Schulte, P.F.J. e.a. (2008). Richtlijn bipolaire stoornissen. (2de, herz. druk). Utrecht: De Tijdstroom.

AUTEURS

S.R.T. VEERMAN is arts in opleiding tot psychiater bij GGZ inGeest, stage Sociale psychiatrie bij GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

P.F.J. SCHULTE is A-opleider, psychiater bij het Behandelcentrum Bipolaire Stoornissen, divisie kortdurende psychiatrie, voorzitter van de geneesmiddelencommissie GGZ Noord-Holland-Noord, Heiloo, en lid van de raad van toezicht van het Kenniscentrum Bipolaire Stoornissen.

Correspondentieadres: dr. P.F.J. Schulte, GGZ Noord-Holland-Noord, Kennemerstraatweg 464, 1851 WG Heiloo.

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

Geen strijdige belangen meegedeeld.