

Carbamazepine (Tegretol®), wellicht een alternatief voor lithium?

door W. A. Nolen

Inleiding

De farmacologische behandeling* van de manisch depressieve ziekte omvat grofweg twee aspecten: de behandeling van de manische en/of depressieve episoden en de preventie hiervan. (Zie ook Van Praag, 1977). Voor de behandeling van een manie kan men kiezen tussen neuroleptica, lithium of de combinatie van beide. Voor de behandeling van depressies is er een ruimere keuze: tricyclische anti-depressiva en verwante verbindingen (de zogenaamde reuptake remmers), MAO-remmers (die waarschijnlijk ten onrechte in Nederland nauwelijks meer worden toegepast), L-tryptofaan en 5-hydroxytryptofaan, en ook hier lithium. Daarnaast zijn dan nog slaapdeprivatie en 'last but not least' elektro-convulsieve therapie goede alternatieve biologische behandelmogelijkheden. Met de preventieve vorm van behandelen wordt geprobeerd te voorkomen dat er in de toekomst nieuwe manische en/of depressieve episoden optreden. Hiervoor wordt veel gebruik gemaakt van lithium.

Lithium: niet altijd effectief

Lithium neemt als behandelmogelijkheid een geheel eigen plaats in: het heeft én anti-manische, én anti-depressieve én preventieve effecten. Het anti-manische effect is in diverse placebo-gecontroleerde onderzoeken vastgesteld (zie voor een recent overzicht: Goodwin en Zis, 1979). Het anti-depressieve effect van lithium lijkt wat minder uitgesproken, maar met name patiënten met een zogeheten bipolaire depressie (een depressie in het verloop van een ma-

Schrijver is psychiater en behandelcoördinator van de biologisch psychiatrische afdeling van het christelijk psychiatrisch centrum Bloemendaal, Monstseweg 93 te 's-Gravenhage.

* In dit artikel wordt nader ingegaan op de psychofarmacologische behandeling. Uiteraard is de medicamenteuze behandeling slechts een hocksteen van een totale behandeling die ook psychotherapeutische en maatschappelijke hulp omvat.

nisch-depressieve ziekte) kunnen met lithium worden behandeld (Mendels e.a., 1979).

De bekendste en belangrijkste eigenschap van lithium is evenwel het preventieve effect: het kan het heroptreden van stemmingsstoornissen voorkomen of de ernst ervan verminderen. Dit is in diverse placebo-gecontroleerde onderzoeken aangetoond (Prien, 1979). Dit geldt vooral voor de bipolaire patiënten, echter ook bij de patiënten met unipolaire depressies (recidiverende 'endogene' depressies zonder (hypo-)manieën) lijkt lithium preventief werkzaam te zijn (Schou, 1979).

Als is de potentiële werkzaamheid van lithium bij alle bovengenoemde indicaties aangetoond, in de praktijk blijken toch niet alle patiënten goed op behandeling te reageren. De respons is aanzienlijk lager dan 100%. In twee recente publikaties hebben Kukopulos e.a. op dit fenomeen gewezen (Kukopulos en Tondo, 1980 en Kukopulos en Reginaldi, 1980). Ze onderzochten 301 patiënten, met een manisch depressieve ziekte, die met lithium werden behandeld ter preventie van het optreden van een nieuwe episode. De observatieduur na het starten met lithium bedroeg gemiddeld 3,5 jaar (spreiding 1-9 jaar). 213 patiënten hadden een bipolaire ziekte. Hiervan reageerden er 88 (41%) goed op lithium, dat wil zeggen binnen 1 jaar na het starten met de therapie waren de stemmingschommelingen verdwenen en keerden deze vervolgens ook niet meer terug. 65 patiënten (31%) reageerden gedeeltelijk, dat wil zeggen de perioden van stemmingschommelingen waren minder hevig of duurden korter. 60 patiënten (28%) reageerden niet, ondanks 'therapeutische' serumspiegels van tenminste 0,8 meq/l. Lithium was het minst werkzaam bij patiënten met een zgn. 'continu circulair' beloop (dat wil zeggen de ene fase gaat over in de andere zonder dat er een interval is waarin de stemming goed is). Van deze patiënten reageerde 22% goed, 37% gedeeltelijk en 41% niet. Met name 'rapid cyclers' ofwel snelle schommelaars (dat wil zeggen 3 of meer fasen per jaar) reageerden minder goed op lithium. Dit is ook door anderen bevestigd (Dunner en Fieve, 1974; en in het overzicht van Pétursson, 1979).

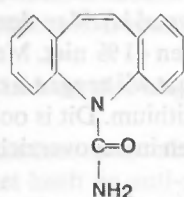
Wanneer een patiënt ondanks lithium stemmingschommelingen blijft houden, ook nadat de serumspiegel is opgehoogd van 0,8 naar b.v. 1,3 of 1,4 meq/l., zal men gaan zoeken naar andere behandel mogelijkheden. Bijvoorbeeld de combinatie van lithium met andere psychofarmaca: met neuroleptica bij manieën, met anti-depressiva bij depressies of zelfs met beide bij patiënten met herhaalde stemmingschommelingen in beide richtingen. Over het preventieve effect van neuroleptica bij manieën zijn mij geen gecontroleerde onderzoeken bekend, laat staan over de combinatie van neuroleptica met lithium. De tricyclische anti-depressiva kunnen het opnieuw optreden van depressies (bij met name unipolaire patiënten) voorkomen (Dunner e.a., 1976). De combinatie van anti-depressiva en lithium lijkt derhalve logisch bij die patiënten waarbij één van beide, alleen toegediend, faalt. Gecontroleerde onderzoeken ontbreken echter ook hier nog. Een nadeel bij bipolaire patiënten is

de bevinding van Van Scheyen en Van Kammen (1979) dat anti-depressiva juist aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van een op de depressie volgende manie. Het lijkt er zelfs op dat anti-depressiva de frequentie van de schommelingen kunnen doen toemenen, zodat een langzame schommelaar een snelle schommelaar wordt (Wehr en Goodwin, 1979).

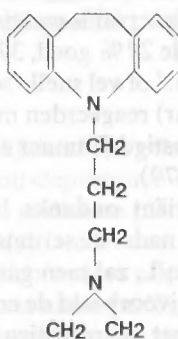
Waar de combinaties lithium + neuroleptica en lithium + anti-depressiva al niet systematisch zijn onderzocht, nog meer geldt dit voor de combinatie lithium + neuroleptica + anti-depressiva. Toch zullen veel psychiaters zich soms genoodzaakt voelen tot deze combinatie over te gaan bij patiënten die ondanks het geven van medicamenten blijven schommelen. En dan nóg komen er patiënten voor die niet of slechts ten dele reageren. Recent is er voor deze patiënten een alternatieve behandelmogelijkheid bekend geworden: carbamazepine (Tegretol®).

Carbamazepine: een overzicht

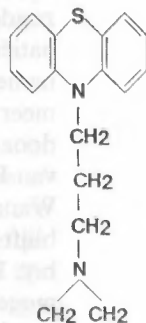
Carbamazepine is een anti-epilepticum dat in zijn structuur gelijkennis vertoont met anti-depressiva als imipramine en neuroleptica als promazine (zie figuur 1). Het heeft als anti-epilepticum zijn waarde bewezen o.a. bij de temporale epilepsie (Penry en Daly, 1975). Als anti-epilepticum is het vooral bekend geworden omdat het naast zijn anticonvulsieve werking ook psychotrope effecten heeft: veel patiënten gaan ook psychisch beter functioneren (Dalby, 1971; Penry en Daly, 1975). Om deze reden wordt carbamazepine ook wel voorgeschreven aan psychiatrische patiënten die én een psychisch gestoord gedrag vertonen én EEG-afwijkingen hebben.



Carbamazepine



Imipramine



Promazine

Figuur 1: Structuur van carbamazepine, imipramine en promazine

Sinds een 10-tal jaren wordt carbamazepine bovendien toegepast bij manisch-depressieve patiënten die geen afwijkingen op het EEG en geen insulten in de anamnese hebben. Hierover zijn enkele publicaties verschenen die hieronder worden besproken. De eerste onderzoeken zijn verricht in Japan, een land waar de lithiumtherapie zeer lang is tegengehouden. De eerste publicatie is van

Takezaki en Hanaoka (1971), oorspronkelijk in het Japans, later in het Engels vertaald. Ze gaven carbamazepine aan 20 patiënten, die tot dan toe onvoldoende op andere behandelingen hadden gereageerd. 10 patiënten werden gediagnostiseerd als manisch-depressief (hoewel bij 2 patiënten ook over psychopathie werd gesproken en 4 patiënten geringe EEG-afwijkingen hadden): van deze 10 patiënten verbeterden 2 aanzienlijk, 5 patiënten in enige mate, 2 in lichte mate en 1 niet. De overige 10 patiënten vertoonden maniforme of depressieve symptomatologie als onderdeel van een uitgebreidere psychopathologie. 4 van deze patiënten verbeterden in enige mate, 2 in lichte mate en 4 niet.

De tweede publikatie is ook uit Japan en is van Okuma e.a. (1973). In 1977, op het 6e Wereldcongres van Psychiatrie, hebben zij hun bevindingen bij een grotere groep patiënten nog eens gepresenteerd. Ze bestudeerden de effecten van carbamazepine bij patiënten die leden aan een manisch-depressieve ziekte en behandelden hen voor een manie of een depressie gedurende gemiddeld 'enkele' weken. Bij het merendeel van de patiënten werden naast carbamazepine ook nog andere medicamenten gegeven, maar deze werden dan tijdens de onderzoeksfase onveranderd gelaten. Wanneer een patiënt positief reageerde werd de behandeling voortgezet om het preventieve effect te kunnen beoordelen. Omdat de door Okuma e.a. gegeven getallen een goede indruk geven van hun bevindingen zijn deze in een tabel weergegeven (tabel 1). 33 (1973) respectievelijk 64 (1977) patiënten kregen carbamazepine voor een manie. Bij 45% respectievelijk 35% van de patiënten werd een effect gezien dat in het merendeel van de gevallen zeer duidelijk was. Bij depressieve patiënten was het effect minder: slecht 17% resp. 33% reageerde (duidelijk). Bij de patiënten waarbij carbamazepine effect had trad de verbetering reeds binnen 1-3 dagen op. Daarnaast had carbamazepine een preventief effect. Van de manische patiënten trad bij 74% respectievelijk 67% geen nieuwe manie meer op, van de depressieve patiënten bij 52% respectievelijk 64%. Onder hun patiënten waren diverse patiënten, die tevoren niet op lithium hadden gereageerd.

De bevindingen van Okuma e.a. suggereren dat carbamazepine een 'lithium-achtig' effect heeft, dat wil zeggen duidelijk anti-manisch en preventief en mogelijk ook anti-depressief. Echter door het ontbreken van controlegroepen die met placebo of b.v. lithium werden behandeld kan uit hun bevindingen geen enkele definitieve conclusie worden getrokken.

Een eerste gecontroleerd en dubbelblind onderzoek werd gepubliceerd in 1979, ook weer door Okuma e.a. Hierin wordt het anti-manische effect van carbamazepine vergeleken met chloorpromazine. 60 patiënten werden gedurende tenminste 3 weken behandeld met carbamazepine (32 patiënten, maximaal 900 mg per dag), of met chloorpromazine (28 patiënten, maximaal 450 mg per dag). Er wordt niet vermeld of er patiënten bij waren met EEG-afwijkingen. Een duidelijk herstel werd waargenomen bij 40% van de patiënten die met carbamazepine waren behandeld en bij 20% van de met

Tabel 1: Bevindingen van Okuma e.a. (1973) en Okuma en Kishimoto (1977)

I. *Therapeutisch effect van carbamazepine*

		duidelijk werkzaam	werkzaam	enigszins werkzaam	onwerkzaam	aantal patiënten
onderzoek uit 1973	op manie	7 (21%)	8 (24%)	5 (15%)	13 (39%)	33
	op depressie	1 (17%)	0	0	5 (83%)	6
onderzoek uit 1977	op manie	22%	13%	20%	47%	64
	op depressie*	33%				

II. *Preventief effect van carbamazepine*

		duidelijk werkzaam	werkzaam		onwerkzaam	aantal patiënten
onderzoek uit 1973	op manie	13 (48%)	7 (26%)		7 (26%)	33
	op depressie	12 (45%)	2 (7%)		13 (48%)	
onderzoek uit 1977	op manie	35%	32%		33%	51
	op depressie	38%	26%		36%	

* Verdere informatie, o.a. betreffende het aantal patiënten, is niet ter beschikking.

chloorpromazine behandelde patiënten. Een matige verbetering bij 30% respectievelijk 40%. De verschillen tussen beide groepen waren niet significant. Bij het merendeel van de succesvol met carbamazepine behandelde patiënten trad dit effect binnen 10 dagen op. De serumspiegels van carbamazepine varieerden van 2,7-11,7 µg/ml. Er werd geen correlatie gevonden tussen de serumspiegels en het therapeutisch effect.

Zeer recent hebben enkele medewerkers van het NIMH in Bethesda, USA, de resultaten gepubliceerd van het eerste gecontroleerde onderzoek buiten Japan (Ballenger en Post, 1980). Overigens hadden zij reeds in 1978 hun eerste voorlopige resultaten gemeld (Ballenger en Post, 1978). De tweede publikatie beschrijft de bevindingen die ze gedurende 3 jaar met carbamazepine hebben verkregen. Het onderzoek omvatte 24 patiënten, 22 met een manisch-depressieve ziekte (primary affective disorder volgens de R.D.C.-criteria ontwikkeld door Spitzer e.a., 1978). 2 patiënten hadden een schizoaffectieve psychose. Bij alle patiënten waren EEG, CT-scan en lumbaal-punctie zonder afwijkingen. Carbamazepine en placebo werden dubbelblind gegeven. Na een periode van vooraf minstens 2 weken placebo werd met carbamazepine begonnen, gedurende minstens 2 weken maar meestal langer (1-2 maanden). Na afloop werd bij 23 van de 24 patiënten weer overgegaan op placebo. De dosering van carbamazepine werd zo gekozen dat een 'therapeutische' serumspiegel werd verkregen tussen 8,0 en 12,0 µg/ml. Het bloed werd afgenomen voor de ochtendmedicatie (12 uur na de laatste inname). Van de 24 patiënten hadden 9 patiënten een manie: 4 patiënten verbeterden duidelijk (marked) en 1 patiënt matig (moderate). 2 patiënten verbeterden gering (partial) en bij de overi-

ge patiënten was het resultaat slecht. De verbetering was bij 5 van de 7 patiënten van significante aard. 4 van de responders recidiveerden weer toen ze werden teruggezet op placebo, terwijl ook 4 responders tevoren niet op lithium hadden gereageerd. 13 patiënten kregen carbamazepine voor een depressie: 4 patiënten verbeterden duidelijk, en 1 matig (wel in alle gevallen significant). 2 patiënten verbeterden in lichte mate en bij 6 was het resultaat slecht. Van de 7 die verbeterden werden er 6 weer teruggezet op placebo waarna er 3 recidiveerden. 4 van de 7 responders hadden tevoren niet op lithium gereageerd.

De bevindingen van de twee gecontroleerde onderzoeken bevestigden de voorzichtige conclusies van de open Japanse onderzoeken en rechtvaardigden naar onze mening een poging om enkele van onze patiënten die tevoren niet op lithium hadden gereageerd nu ook met carbamazepine te behandelen. Aan alle patiënten werd meegedeeld dat ze een middel kregen dat werkzaam is tegen epilepsie en misschien ook tegen manisch-depressieve stemmingsschommelingen. Alle patiënten verklaarden zich bereid zich met carbamazepine te laten behandelen.

Eigen ervaringen met carbamazepine

In totaal werden gedurende de afgelopen 1½ jaar 8 patiënten met carbamazepine behandeld. Bij twee manische patiënten werd carbamazepine al na een korte tijd weer gestaakt, bij de ene patiënt omdat er hevige bijwerkingen optraden: dysarthrie, duizelingen en spierzwakte, terwijl het resultaat nihil was. Bij de andere patiënt ontwikkelde zich een delirant toestandsbeeld, mogelijk het gevolg van andere tegelijkertijd gegeven medicatie (neuroleptica en antiparkinsonmiddelen). De overige 6 patiënten kregen carbamazepine gedurende minstens 5 maanden toegediend. Van deze patiënten wordt in het kort de ziektegeschiedenis gepresenteerd. De genoemde diagnoses voldoen aan de RDC-criteria (Spitzer e.a., 1978).

1. Patiënt B. M., man, geb. 1936. *Diagnose*: manisch-depressieve ziekte (bipolar 1) bij zwakbegaafdheid. *EEG*: bij herhaling licht labiel zonder duidelijke afwijkingen.

Deze patiënt wordt voor het eerst opgenomen op 20-jarige leeftijd (1956) om onduidelijke redenen. Een tweede opname vindt plaats in 1962, aanvankelijk voor een depressie, later gevolgd door een manische psychose. Daarna volgen nog vele heropnames. Vanaf 1972 wordt patiënt zonder duidelijk resultaat behandeld met lithium. Hij blijft schommelen ondanks de combinatie lithium + antidepressiva en/of neuroleptica. In april 1977 wordt hij na een ontslagperiode van 9 maanden voor de 10e maal opgenomen, wederom in verband met een manie. Van de periode daarna is zijn ziektegeschiedenis grafisch weergegeven in figuur 2. Hij is het type van een snelle schommelaar: 4 episoden in 1977, 6 episoden in 1978, 2 episoden tot mei 1979 en 6 episoden in 1980. Carbamazepine wordt gegeven vanaf mei 1979. Hij is dan op dat moment al ongeveer 1 maand stemmingsstabiel. Na 6 weken bedraagt de bloedspiegel 5,9 µg/ml. Na een aanvankelijke lichte depressie in het begin van de behandeling blijft hij dan 7 maanden stabiel van stemming. Hij gaat voor

het eerst in jaren weer werken op een sociale werkplaats en er worden voorzichtige plannen gemaakt hem te ontslaan. In maart 1980 wordt hij echter weer depressief en hierna begint hij weer te schommelen. Er wordt helaas geen nieuwe carbamazepinespiegel bepaald, integendeel, de medicatie wordt gestaakt. Waarschijnlijk ten onrechte, omdat mag worden aangenomen dat de carbamazepinespiegel te laag geworden is als gevolg van enzyminductie.

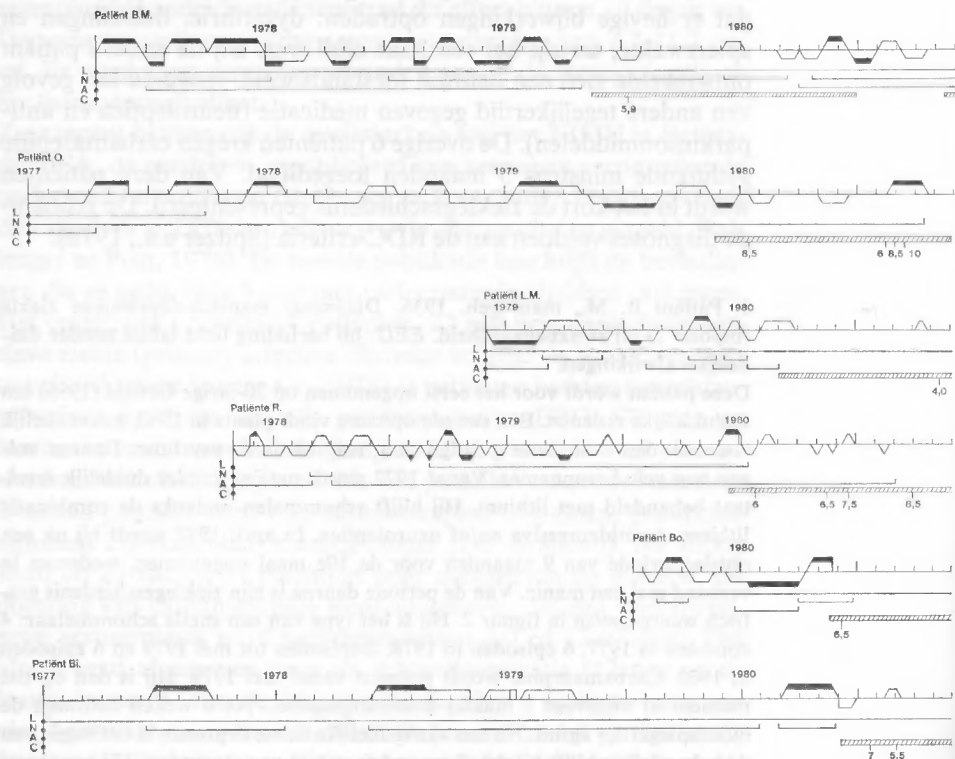
Epieurise: patiënt lijkt toch als een responder beschouwd te mogen worden. De recidieven van de stemmingsschommelingen zijn waarschijnlijk het gevolg van een te lage serumspiegel. Inmiddels (november 1980) is de carbamazepinemedicatie toch weer hervat.

Figuur 2: Grafische weergave van het ziektebeloop bij de 6 besproken patiënten

De weergave begint steeds op het moment van een opname. Bij alle patiënten, uitgezonderd patiënt R, zijn er eerdere, niet weergegeven manische en/of depressieve episoden geweest. De aard van de episode is grofweg als volgt weergegeven:

-  hypomane of licht manische episode,
-  ernstig manische episode,
-  licht depressieve episode,
-  ernstig depressieve episode.

Onder de tijdsas is de therapie vermeld: L = lithium, N = neuroleptica, A = antidepressiva, C = carbamazepine. De getallen onder de carbamazepinelijn geven de gevonden plasmaspiegels weer in $\mu\text{g/ml}$.



2. Patiënt O, man, geb. 1921. *Diagnose*: manisch-depressieve ziekte (bipolar I). *EEG*: normaal. *CT-scan*: enige hydrocephalus internus, geen duidelijke afwijkingen.

Deze patiënt wordt voor het eerst opgenomen in 1947 op 26-jarige leeftijd met een depressie. Een tweede depressie volgt 19 jaar later in 1966, een derde depressie in 1972. In datzelfde jaar wordt hij voor het eerst manisch en nog twee keer depressief. Vanaf 1973 vertoont hij het beeld van een snelle schommelaar. Hij wordt sindsdien behandeld met lithium, meestal in combinatie met neuroleptica en/of antidepressiva, en met mogelijk een licht resultaat: de schommelingen waren wat minder hevig. Eind 1977 ontwikkelt zich plotseling een lithiumintoxicatie met neuropsychologische afwijkingen (lichte benoemingsstoornissen, lichte oriëntatiestoornissen, lichte amnesie en tremoren). Na het staken van de lithium hielden deze effecten nog ± 1 maand aan. De lithium werd hierna hervat. In november 1979 werd begonnen met carbamazepine. Hierna werd het neurolepticum gestaakt. Behoudens twee (zeer) lichte depressies bleef patiënt stemmingsstabiel tot augustus 1980. Toen ontwikkelde hij, ondanks goede carbamazepinespiegels, toch een manie, mogelijk als reactie op enkele emotionele gebeurtenissen. Hij is nu (oktober 1980) weer goed op alleen carbamazepine. De periode van november 1979 tot augustus 1980 was de langste periode van min of meer stabiele stemming in de laatste 7 jaar.

Epicrise: patiënt kan beschouwd worden als een matige responder, dat wil zeggen zijn stemmingsschommelingen zijn minder hevig geworden.

3. Patiënt L. M., man, geb. 1920. *Diagnose*: manisch-depressieve ziekte (bipolar I). *EEG*: labiel, geen afwijkingen van betekenis.

Deze patiënt maakt voor het eerst in 1945, op zijn 25e jaar, een paranoïde psychose door, waarschijnlijk een manie. In 1954 is hij voor het eerst depressief. Na 1969 is hij constant onder behandeling in verband met stemmingsschommelingen waarbij zo'n 3 à 4 episoden per jaar optreden. Vanaf 1972 krijgt hij lithium met weinig resultaat. Begin 1979 wordt hij na een ontslagperiode van 2 jaar, waarin hij overigens ook schommelde, heropgenomen in verband met een ernstige depressie. Dat jaar heeft hij 6 stemmingswisselingen (snelle schommelaar). Dit ondanks de combinatie van lithium met neuroleptica en/of anti-depressiva. Eind maart 1980 wordt hij ingesteld op carbamazepine, naast nog de lithiummedicatie. Na 1½ maand wordt het anti-depressivum gestaakt. Daarna is hij stemmingsstabiel gebleven en inmiddels ook weer ontslagen. Hij gebruikt nog steeds carbamazepine én lithium, en durft de lithium niet te staken.

Epicrise: deze patiënt is waarschijnlijk een responder op de combinatie lithium én carbamazepine, terwijl hij tevoren een hooguit gering resultaat ondervond bij lithium alleen.

4. Patiënt R., vrouw, geb. 1921. *Diagnose*: manisch-depressieve ziekte (bipolar I). *EEG*: lichte temporale afwijkingen voornamelijk links, verder geen bijzonderheden. Daarnaast maakte ze in haar jeugd een poliomyelitis door. *CT-scan*: beeld van lichte hemiatrofie, ten nadele van links, verder geen afwijkingen.

Behoudens de doorgemaakte poliomyelitis is patiënte goed gezond tot 1977. Ze is dan 46 jaar. Vrij plotseling krijgt ze een depressie en enkele weken later een manier. Sindsdien is haar stemming zeer frequent blijven schommelen. Aanvankelijk wordt ze behandeld met anti-depressiva, later ook met neuroleptica. De depressies zijn meestal heviger dan de manieën. Eind 1978 wordt ze ingesteld op lithium. Hierna lijkt de frequentie enigszins te zijn afgenomen en zijn de stemmingsschommelingen wat minder hevig. Echter het resul-

taat blijft toch onbevredigend, terwijl ze bovendien last heeft van bijwerkingen. Eind juni 1980 wordt ze ingesteld op carbamazepine en daarna zijn de periodes duidelijk korter en minder hevig, terwijl de lithium wordt gestaakt, evenals enkele maanden later het antidepressivum.

Epicrise: aanvankelijk werd deze patiënte behandeld met alleen een antidepressivum en voor een korte periode ook een neurolepticum. Toen lithium hieraan werd toegevoegd ging het wellicht iets beter. Na de vervanging van lithium door carbamazepine gaat het nog een stuk beter en kan ook het antidepressivum worden gestaakt. Dit is mede gedaan gezien de bevindingen van Wehr en Goodwin (1979) dat antidepressiva de frequentie van de stemmingschommelingen kunnen verhogen. Deze patiënte is waarschijnlijk een matige responder op carbamazepine, dat wil zeggen de schommelingen zijn duidelijk verminderd. Op lithium vertoonde ze tevoren hooguit een gering effect.

5. Patiënt Bo, man, geb. 1954. *Diagnose:* manisch-depressieve ziekte (bipolar I). *EEG:* normaal.

Patiënt maakt op zijn 18e jaar in 1972 zijn eerste depressie door, 2 jaar later in 1974 een eerste manie die alleen met zeer hoge doseringen neuroleptica kan worden bestreden, in combinatie met lithium (tot 10 cc = 250 mg fluphenazine-decanoat per dag). Sindsdien gebruikt patiënt lithium, in 1975 staakt hij zijn medicatie en wordt een paar weken later weer manisch. Daarna zijn geen nauwkeurige gegevens bekend maar patiënt wordt tussen 1975 en 1979 verschillende malen opgenomen in verband met een manie, een paar maal terwijl hij zijn lithium heeft doorgebruikt. In september 1979 wordt hij weer opgenomen met een manie, bij opname had hij een therapeutische lithiumspiegel ($> 0,8$ meq/l.). Met hoge doseringen neuroleptica + lithium lukt het hem na 3 weken uit zijn manie te krijgen. Hij wordt echter depressief en reageert niet op anti-depressiva. In april wordt hij weer manisch. Pas nadat aan de neuroleptica carbamazepine is toegevoegd, wordt hij binnen enkele dagen stemmingsstabiel. De hoog gedoseerde neuroleptica kunnen in enkele weken worden gestaakt. Patiënt is daarna stemmingsstabiel gebleven op de combinatie van lithium en carbamazepine.

Epicrise: de behandeling van de manieën en depressies duurde bij de laatste opname 9(!) maanden. Al deze tijd gebruikte patiënt lithium. Pas nadat hij carbamazepine had gekregen werd hij stemmingsstabiel. Overigens kan pas na ± 1 jaar iets gezegd worden over het preventief effect van de behandeling bij deze patiënt.

6. Patiënt Bi, geb. 1944. *Diagnose:* manisch-depressieve ziekte (bipolar I). *EEG:* normaal.

Patiënt maakt op 29-jarige leeftijd zijn eerste manie door in 1973, zijn tweede in 1974. Daarna wordt hij ingesteld op lithium, dat hij zelf weer staakt in 1975. Na enkele maanden wordt hij heropgenomen in verband met een manie. In 1977 staakt hij wederom de lithium en raakt weer manisch. Hoge doseringen neuroleptica + lithium zijn nodig om hem uit zijn manie te krijgen. Hij wordt ontslagen met lithium. In 1978 en 1980 volgt weer een manie, deze keer heeft hij zijn lithium wel doorgebruikt. Bij opname is de lithiumspiegel therapeutisch. Tijdens de laatste opname maakt hij voor de eerste keer een korte depressie door. Hij wordt ingesteld op carbamazepine waarna de stemming stabiliseert. Voor het eerst in $1\frac{1}{2}$ jaar is hij zonder neuroleptica. Op de combinatie van lithium + carbamazepine wordt hij ontslagen en hij is nu 4 maanden stemmingsstabiel.

Epicrise: patiënt reageert onvoldoende of niet op lithium alleen. Hij krijgt nu carbamazepine + lithium. De periode van stemmingsschommelingen tijdens de laatste opname duurde korter dan tijdens de voorlaatste opname. Of

patiënt een responder is op carbamazepine valt op dit moment echter nog niet te beoordelen. Wel is het voor het eerst in lange tijd gelukt hem zonder (hoge doseringen) neuroleptica te krijgen.

Conclusie

Carbamazepine is wellicht een alternatief voor lithium: het lijkt zowel een antimanisch als een antidepressief effect te hebben en bovendien ook net als lithium preventief werkzaam te zijn. Er zijn patiënten beschreven die niet of onvoldoende reageren op lithium en dan vervolgens wel op carbamazepine. Bovendien blijkt carbamazepine gecombineerd te kunnen worden met lithium. Overigens heeft ook carbamazepine bijwerkingen, met name dient men rekening te houden met het optreden van duizeligheid, ataxie, onhandigheid (apraxie), dufheid, dysarthrie en visusstoornissen, en niet te vergeten het risico van een leucopenie (Ballenger en Post, 1980). Carbamazepine is het eerste preparaat naast lithium waarvan gunstige 'lithium-achtige' effecten bij patiënten met een manisch depressieve ziekte zijn beschreven. Het werkingsmechanisme van carbamazepine in deze is overigens nog niet duidelijk, evenmin als dit trouwens het geval is bij lithium. Van de andere anti-epileptica zijn dergelijke effecten niet bekend. Het is alleen waargenomen bij depamide, een van natrium-valproaat (Depakine®) afgeleide stof (persoonlijke mededeling Labaz). De effecten van depamide worden momenteel in diverse klinieken nader onderzocht.

Wat de definitieve plaats zal zijn van carbamazepine in het psychofarmaco-therapeutisch arsenaal is nog lang niet duidelijk. Vooral nog lijkt het geïndiceerd bij patiënten die van lithium geen baat ondervinden of bijwerkingen ervaren, of bij wie lithium is gecontraïndiceerd.

Dankbetuiging

De behandelteams van de afdelingen biologische psychiatrie en Varenhof worden bedankt voor hun medewerking in de behandeling en observatie van de patiënten. De plasmaspiegels van carbamazepine werden bepaald in de apotheek Haagse ziekenhuizen. Het typewerk werd verzorgd door Anja van der Hoeven.

Literatuur

- Ballenger, J. C. en R. M. Post (1978), Therapeutic effects of carbamazepine in affective illness: a preliminary report. *Comm. in Psychopharmacology*, 2, 159-175.
- Ballenger, J. C. en R. M. Post (1980), Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am. J. Psychiatry*, 137, 782-790.
- Dalby, M. A. (1971), Anti-epileptic and psychotropic effect of carbamazepine (tegretol) in the treatment of psychomotor epilepsy. *Epilepsia* 12, 325-334.
- Dunner, D. L. en R. R. Fieve (1974), Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch. Gen. Psychiatry* 30, 229-233.
- Dunner, D. L., F. Stallone en R. R. Fieve (1976), Lithium carbonate and

- affective Disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 33, 117-120.
- Goodwin, F. K. en A. P. Zis (1979), Lithium in the treatment of mania. *Arch. Gen. Psychiatry* 36, 840-844.
- Kukopulos, A. en D. Reginaldi (1980), Recurrences of Manic-Depressive Episodes during Lithium Treatment. In: F. N. Johnson, *Handbook of Lithium Therapy*. M.T.P.-press, Lancaster.
- Kukopulos, A. en L. Tondo (1980), Lithium Non-Responders and their Treatment. In: F. N. Johnson, *Handbook of Lithium Therapy*. M.T.P.-press, Lancaster.
- Mendels, J., A. Ramsey, W. L. Dyson en A. Frazer (1979), Lithium as Anti-depressant. *Arch. Gen. Psychiatry* 36, 845-846.
- Okuma, T., A. Kishimoto, K. Inoue, H. Matsumoto, A. Ogura, T. Matsushita, T. Nakao, C. Ogara (1973), Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine on manic depressive psychosis. *Folia Psychiatrica and Neurologica Japonica* 27, 283-297.
- Okuma, T., A. Kishimoto (1977), Anti-manic and prophylactic effects of tegretol. *Abstracts VI World Congress of Psychiatry*. Honolulu, Hawaii, U.S.A.
- Okuma, T., K. Inanaga, S. Otsuki, K. Sarai, R. Takahashi, H. Hazama, A. Mori, M. Watanabe (1979), Comparison of the Antimanic Efficacy of Carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology* 66, 211-217.
- Penry, J. K. en D. D. Daly (1975), *Advances in Neurology. Vol. II*. Raven Press, New York.
- Pétursson, H. (1979), Prediction of Lithium Response. *Comprehensive Psychiatry* 20, 226-241.
- Praag, H. M. van (1977), *Psychofarmaca*. Van Gorcum - Assen/Amsterdam.
- Prien, R. J. (1977), Lithium in Affective Disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 36, 847-848.
- Scheyen, J. D. van en D. P. van Kammen (1979), Clomipramine - Induced Mania in Unipolar Depressions. *Arch. Gen. Psychiatry* 36, 560-565.
- Schou, M. (1979), Lithium as a Prophylactic Agent in Unipolar Affective Illness. *Arch. Gen. Psychiatry* 36, 849-851.
- Spitzer, R., J. Endicott, E. Robins (1978), Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 35, 773-782.
- Takezaki, H. en M. Hanaoka (1971), The use of carbamazepine (tegretol) in the control of manic depressive psychosis and other manic depressive states. *Clin. Psychiatry* 13, 173-183.
- Wehr, T. A. en F. K. Goodwin (1979), Rapid Cycling in Manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch. Gen. Psychiatry* 36, 555-559.