

Anticonvulsiva bij agressie, angststoornissen, psychotische stoornissen en alcohol- en cocaïneonttrekkingsverschijnselen

H.G.J. BARTH-VAN VELDHUIZEN, C. REINDERS, A.J.M. LOONEN,
W.A. NOLEN

ACHTERGROND Anticonvulsiva staan toenemend in de belangstelling bij de behandeling van psychiatrische stoornissen, in het bijzonder wanneer alternatieve therapie overwogen moet worden bij resistentie tegen de reguliere therapieën.

DOEL Beoordeling van de effectiviteit van anticonvulsiva op basis van beschikbare onderzoeken. Gekozen is voor de toepassing van anticonvulsiva bij de behandeling van agressie, angststoornissen, psychotische stoornissen, en alcohol- en cocaïneonttrekkingsverschijnselen.

METHODE Relevante literatuur is over de periode 1966 tot heden verzameld met behulp van Medline, Embase, de Cochrane Library en PsycINFO met als trefwoorden anticonvulsants, anti-epileptics, carbamazepine, (sodium)valproate, valproic acid, divalproex, clonazepam, oxcarbazepine, lamotrigine, vigabatrin, topiramate, gabapentin, phenytoin, diphenylhydantoin, mental disorders, epilepsy, affective disorders en trials. Gezocht werd naar dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde en eventueel gekruiste onderzoeken.

RESULTATEN Zesenvertig onderzoeken zijn geïnccludeerd waarin de effectiviteit van carbamazepine, clonazepam, fenytoïne, gabapentine en valproïnezuur is onderzocht. De werkzaamheid van carbamazepine bij agressie en die van clonazepam bij de paniekstoornis is voldoende aangetoond. Bij alcoholonttrekkingsverschijnselen is de toegevoegde waarde van carbamazepine en valproïnezuur de snelheid waarmee symptomen verdwijnen. Bij psychotische stoornissen zijn er aanwijzingen voor effectiviteit, vooral als toegevoegde behandeling.

CONCLUSIE Carbamazepine is effectief bij agressie en alcoholonttrekkingsverschijnselen. Clonazepam is effectief bij de paniekstoornis. Voor de overige toepassingen zijn alleen aanwijzingen voor de effectiviteit van anticonvulsiva. Verder onderzoek is nodig om dit te onderbouwen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 1, 35-43]

TREFWOORDEN agressie, angst, anticonvulsiva, onttrekkingsverschijnselen, psychose

Anticonvulsiva worden als monotherapie of als adjuvante therapie in de psychiatrie op brede schaal toegepast. De effectiviteit van carbamazepine en valproïnezuur bij de behandeling van stemmingsstoornissen is vele malen

onderzocht en aangetoond (Schatzberg e.a. 1997; Keck e.a. 1992; Keck & McElroy 1998).

In dit artikel wordt de literatuur over de toepassing van anticonvulsiva bij andere indicaties dan epilepsie en stemmingsstoornissen bespro-

ken. Van de verschillende anticonvulsiva zullen achtereenvolgens de farmacologische werkingsmechanismen en de therapeutische resultaten van gecontroleerde onderzoeken bij agressie, angststoornissen, psychotische stoornissen en alcohol- en cocaïneonttrekkingsverschijnselen worden besproken.

Farmacologische werkingsmechanismen De werkingsmechanismen van anticonvulsiva zijn, zeker wat betreft hun effect bij de diverse psychiatrische stoornissen, niet volledig opgehelderd.

Carbamazepine is wereldwijd het meest toegepaste anticonvulsivum en wordt voornamelijk gebruikt bij partiële epilepsie en stemmingsstoornissen. Het werkingsmechanisme bestaat enerzijds uit effect op neuronale ionkanalen door reduceren van het herhaaldelijk vuren van actiepotentialen, anderzijds uit effect op synaptische en postsynaptische transmissie. Carbamazepine reduceert de natriuminflux door binding aan, en inactivering van 'voltage-sensitive' natriumkanalen. Tevens heeft het effect op de γ -aminoboterzuurreceptor ($GABA_B$ -receptor), wat niet gerelateerd is aan anticonvulsieve, maar aan antinociceptieve eigenschappen van carbamazepine. Ten slotte is het een antagonist van de 'perifere-type-benzodiazepinereceptor', maar werkt het niet op de 'centrale-type-receptor' (gekoppeld aan de $GABA_A$ -receptor) waar de anticonvulsieve werking van clonazepam aan te ontleen is (Keck & McElroy 1998; Post e.a. 1992).

Clonazepam is een benzodiazepine dat behalve als anticonvulsivum ook veelvuldig wordt toegepast bij angststoornissen. Het effect van benzodiazepines, die werken op centrale-type-benzodiazepinereceptoren, wordt toegeschreven aan toename van de frequentie waarmee chloridekanalen, die gekoppeld zijn aan $GABA_A$ -receptoren, geopend worden. Daarnaast treedt ook een verhoogde calciumafhankelijke kaliumgeleiding op (Ballenger 1998).

Fenytoïne wordt veel gebruikt bij partiële epilepsie. Net als carbamazepine reduceert het de natriuminflux die nodig is om een actiepotenti-

aal te genereren (Rang e.a. 1996).

Gabapentine behoort tot de nieuwere anticonvulsiva en is werkzaam tegen gegeneraliseerde en partiële epilepsie. De structuur van gabapentine lijkt op die van de neurotransmitter GABA, maar gabapentine blijkt niet op de GABA-receptoren aan te grijpen. Waar het wel aangrijpt, is nog onduidelijk (Schatzberg e.a. 1997).

Valproïnezuur wordt voornamelijk als monotherapie of als adjuvante therapie toegepast bij gegeneraliseerde epilepsie. Het verhoogt de afgifte van GABA en vermindert de omzetting ervan, het verhoogt de dichtheid van de $GABA_B$ -receptoren in de hippocampus, het versterkt de neuronale gevoeligheid voor GABA en inhibeert het katabolisme. Welke van deze veranderingen verantwoordelijk zijn voor de anticonvulsieve werking is niet bekend (Keck & McElroy 1998; Post e.a. 1992).

METHODE

Er is naar relevante literatuur gezocht met behulp van Medline over de periode van 1966 tot heden, met EMBASE over de periode van 1991 tot oktober 2001, met de Cochrane Library over de periode van 1988 tot heden en met PsycINFO over de periode van 1967 tot september 2001. Als trefwoorden zijn gebruikt: anticonvulsants, anti-epileptics, carbamazepine, (sodium)valproate, valproic acid, divalproex, clonazepam, oxcarbazepine, lamotrigine, vigabatrin, topiramate, gabapentin, phenytoin, diphenylhydantoin, mental disorders, epilepsy, affective disorders en trials. Daarnaast zijn relevante referenties uit gevonden artikelen gebruikt.

In verband met de geringe bewijskracht van open onderzoeken en gevalsbeschrijvingen is gekozen voor gerandomiseerde, placebogecontroleerde en eventueel gekruiste onderzoeken. Er zijn 46 onderzoeken gevonden betreffende de genoemde indicaties. De anticonvulsiva die hierin werden onderzocht zijn carbamazepine, clonazepam, fenytoïne, gabapentine en valproïnezuur. Wat betreft psychotische stoornissen is onderscheid gemaakt tussen enerzijds schizoaf-

TABEL 1 Gecontroleerde onderzoeken over de werking van anticonvulsiva bij agressie, angst, psychotische stoornissen en onttrekkingsverschijnselen¹

Indicatie	Anticonvulsivum (aantal onderzoeken)	Diagnose	Aantal patiënten	Onderzoeksduur	Resultaat ²
Agressie	CBZ (8)	'Active ambivalent personality pattern', dementie, schizofrenie, schizoaffectieve stoornis, bipolaire stoornis, borderline persoonlijkheidsstoornis	6 - 162	2 - 16 weken	CBZ significant > P (5) CBZ > P (2) Geen anti-agitatie-effect (1)
	VPZ (1)	Borderline persoonlijkheidsstoornis	16	10 weken	Geen verbetering agressie, wel verbetering depressieve symptomen
Angststoornissen	CBZ (1)	Paniekstoornis	18	3 weken	7% goede verbetering, 64% geringe verbetering en 29% geen verbetering of verslechtering
	CLO (5)	Paniekstoornis	29 - 455	4 - 6 weken	CLO significant > P (3) CLO = ALP > P (1) CLO + SER > P + SER (1)
	GAB (2)	Sociale fobie, paniekstoornis	69 - 103	8 - 14 weken	GAB significant > P (2)
	VPZ (1)	Paniekstoornis	12	12 weken	VPZ significant > P
Psychotische stoornissen	CBZ (7)	Schizofrenie, schizoaffectieve stoornis, bipolaire stoornis, schizofreniforme stoornis, reactieve psychose	11 - 43	3 - 14 weken	CBZ geeft een significant snellere en grotere verbetering (1) CBZ = P (4) CBZ = L, beide geven verbetering van acute psychose (1) L significant > CBZ (1)
	CLO (2)	Schizofrenie	13 - 24	4 - 8 weken	CLO = P (1) CLO + HAL = HAL (1)
	FEN (3)	Schizofrenie, bipolaire stoornis, schizoaffectieve stoornis	32 - 76	5 - 8 weken	FEN = P (1) FEN > P (1) FEN + HAL significant > P + HAL (1)
	VPZ (2)	Schizofrenie, schizoaffectieve stoornis	12 - 42	3 - 5 weken	VPZ + HAL > P + HAL (1) VPZ + HAL = P + HAL (1)
Onttrekkings- verschijnselen	CBZ (11)	Alcoholonttrekkingsverschijnselen, cocaïneonttrekkingsverschijnselen	28 - 138	4 dagen - 48 weken	AOS: snellere verbetering met CBZ t.o.v. P (2), snellere verbetering met CBZ t.o.v. OXA (1) en t.o.v. TPR (1), CBZ = CLM (2), CBZ = BB (1), bijwerkingen > effect (1) COS: CBZ > P (1), CBZ = P (2)
	FEN (2)	Alcoholonttrekkingsverschijnselen, cocaïneonttrekkingsverschijnselen	32 - 44	3 - 12 weken	COS: FEN > P (1) AOS: FEN geeft afname van de symptomen na 3 dagen t.o.v. SDT na 11 dagen (1)
	VPZ (1)	Alcoholonttrekkingsverschijnselen	48	1 week	Snellere verbetering met VPZ (na 5 dagen afwezigheid onttrekkings- verschijnselen)

ALP = alprazolam; AOS = alcoholonttrekkingsverschijnselen; BB = barbital; CBZ = carbamazepine; CLM = clomethiazol; CLO = clonazepam; COS = cocaïneonttrekkingsverschijnselen; FEN = fenytoïne; GAB = gabapentine; HAL = haloperidol; L = lithium; OXA = oxazepam; P = placebo; SDT = standaarddetoxificatiemedicatie; SER = sertraline; TPR = tiapride; VPZ = valproïnezuur.

1. Uitgebreide tabellen per indicatie zijn op te vragen bij de eerste auteur. Per onderzoek zijn daarin het aantal patiënten, het anticonvulsivum, de onderzoekszopzet, de onderzoeksduur, de doses en plasmaspiegels, de beoordelingsschalen en de resultaten weergegeven.

2. De getallen achter de resultaten betreffen het aantal onderzoeken waarin deze conclusie is getrokken.

fectieve stoornissen en schizofrenie, en anderzijds psychotische stemmingsstoornissen. De laatstgenoemde indicatie wordt niet besproken.

De interpretatie van de resultaten van deze onderzoeken is afhankelijk van een aantal factoren. Van belang is welke criteria gehanteerd zijn bij de selectie van patiëntengroepen, welke beoordelingsschalen gebruikt zijn, de omvang van de patiëntenpopulatie en de onderzoeksduur. De validiteit van onderzoek is groter naarmate de patiëntenpopulatie groter en de onderzoeksduur langer is. Het anticonvulsivum kan als monotherapie of als gecombineerde therapie worden toegepast. Gecombineerde therapie komt voornamelijk voor bij psychotische stoornissen, waarbij anticonvulsiva worden toegevoegd aan antipsychotica. Hierbij moet rekening worden gehouden met het mogelijke optreden van interacties, zowel farmacokinetische als farmacodynamische.

De geselecteerde onderzoeken zijn op bovengenoemde aspecten beoordeeld. In tabel 1 zijn per indicatie de geïnccludeerde onderzoeken geordend. Om de overzichtelijkheid te vergroten zijn de beoordelingsschalen, doses, plasmaspiegels en het gebruik van comedicaatie niet in de tabel vermeld. De nadruk is gelegd op de resultaten en de klinische toepasbaarheid daarvan met als doel het geven van een duidelijk overzicht van de bewijskracht.

RESULTATEN

Agressie In zeven van de acht onderzoeken waarin carbamazepine is onderzocht, werd ten opzichte van placebo een beter effect aangetoond (De Vogelaer 1981; Neppe 1983; Cowdry & Gardner 1988; Okuma e.a. 1989; Tariot e.a. 1994; Cooney e.a. 1996; Tariot e.a. 1998). Bij vijf van de zeven is dit verschil significant (Neppe 1983; Cowdry & Gardner 1988; Okuma e.a. 1989; Cooney e.a. 1996; Tariot e.a. 1998). Het effect was zichtbaar in de afname van onrust, agitatie en verbale en fysieke agressie. Met name bij dementie toonden gedrags- en hanteringsproblemen verbetering

(Tariot e.a. 1994; Cooney e.a. 1996; Tariot e.a. 1998). In het onderzoek van Chambers e.a. (1982) werd een afname van het cognitieve functioneren geconstateerd. Dit werd toegeschreven aan het gebruik van carbamazepine.

Aan de resultaten van het onderzoek waarin valproïnezuur bij patiënten met een *borderline* persoonlijkheidsstoornis is onderzocht, kunnen geen conclusies worden verbonden, omdat het percentage drop-outs hoog was (placebogroep 100%, valproïnezuurgroep 50%) (Hollander e.a. 2001).

Angststoornissen Bij alle negen onderzoeken toont het betreffende anticonvulsivum een verbetering ten opzichte van placebo (Uhde e.a. 1988; Tesar e.a. 1991; Diukova e.a. 1993; Beauclair e.a. 1994; Moroz & Rosenbaum 1999; Goddard e.a. 2001; Pande e.a. 1999; Pande e.a. 2000; Lum e.a. 1990). Het effect van clonazepam is het meest overtuigend. In het onderzoek van Goddard e.a. (2001) werd clonazepam toegevoegd gedurende de eerste vier weken van de behandeling met sertraline. Gezien het vertraagd intreden van de werking van sertraline (twee tot vier weken), lijkt het positieve resultaat in dit onderzoek voornamelijk toe te schrijven aan clonazepam.

Doordat bij carbamazepine, gabapentine en valproïnezuur slechts een of twee gecontroleerde onderzoeken zijn gevonden, kunnen hieraan nauwelijks conclusies verbonden worden. Wel wijzen alle onderzoeken in dezelfde richting. Een opvallende bevinding in het onderzoek van Pande e.a. (2000) is dat vrouwen bij gebruik van gabapentine een grotere respons vertoonden dan mannen.

Behalve in het onderzoek van Goddard e.a. (2001) werd geen nevenmedicatie gebruikt, wat de validiteit van de onderzoeken bevordert.

Psychotische stoornissen Gezien de wisselende resultaten in de onderzoeken, kunnen geen duidelijke conclusies worden getrokken over de effectiviteit van anticonvulsiva als adjuvans of als monotherapie (Klein e.a. 1984; Kidron e.a. 1985;

Lenzi e.a. 1986; Dose e.a. 1987; Carpenter e.a. 1991; Llorca e.a. 1993; Simhandl e.a. 1996; Karson e.a. 1982; Altamura e.a. 1987; Simopoulos e.a. 1974; Pinto e.a. 1975; Mishory e.a. 2000; Dose e.a. 1998; Wassef e.a. 2000). In het enige onderzoek waarin carbamazepine als monotherapie werd toegepast, werd geen significant verschil gevonden (Carpenter e.a. 1991).

Carbamazepine bleek in het onderzoek van Dose e.a. (1987) de bijwerkingen van haloperidol te verminderen, en de patiënten hadden minder comedatie nodig. Dit hangt waarschijnlijk samen met de farmacokinetische interactie: lagere haloperidolspiegels bij de patiënten die carbamazepine gebruikten. Om bijwerkingen van haloperidol te bestrijden, kan worden overwogen de haloperidolspiegel te verlagen in plaats van carbamazepine toe te voegen. Echter, dit moet worden afgewogen tegen het klinische effect van haloperidol.

In het onderzoek van Altamura e.a. (1987) bleek clonazepam in combinatietherapie met haloperidol werkzaam te zijn tegen psychotische onrust en extrapiramidale symptomen, maar niet tegen positieve symptomen. In het onderzoek van Karson e.a. (1982) toonden 4 van de 13 patiënten agressief gedrag tijdens het gebruik van clonazepam.

In het onderzoek van Pinto e.a. (1975) bleek fenytoïne tevens werkzaam te zijn tegen vijandig en agressief gedrag. Fenytoïne was in het onderzoek van Mishory e.a. (2000) voornamelijk effectief bij manisch-psychotische patiënten en minder effectief bij schizoaffectieve patiënten, die de doelgroep zijn.

Alcohol- en cocaïneonttrekkingsverschijnselen
Het effect van carbamazepine, fenytoïne en valproïnezuur bleek gelijk te zijn aan de detoxificatiemedicatie waarmee deze middelen vergeleken werden (Björkqvist e.a. 1976; Ritola & Malinen 1981; Agricola e.a. 1982; Flygenring e.a. 1984; Hillbom e.a. 1989; Malcolm e.a. 1989; Halikas e.a. 1991; Gottesleben e.a. 1994; Cornish e.a. 1995; Kranzler e.a. 1995; Mueller e.a. 1997; Ilyuchina en

Nikitina 1995; Crosby e.a. 1996; Lambie e.a. 1980). De toegevoegde waarde van anticonvulsiva bij alcoholonttrekkingsverschijnselen is voornamelijk de snellere werking waarmee symptomen verdwijnen.

In het onderzoek waarin carbamazepine en valproïnezuur werden vergeleken, bleken de bijwerkingen van beide anticonvulsiva het mogelijke effect te overheersen. Het optreden van bijwerkingen ontstond wellicht door de hoge doses van de middelen en door het niet geleidelijk opbouwen hiervan (Hillbom e.a. 1989).

DISCUSSIE EN CONCLUSIE

In dit overzichtsartikel komt naar voren dat anticonvulsiva in de psychiatrie meer toepassingen kennen dan de behandeling van stemmingsstoornissen. Zowel de behandeling van agressie en alcoholonttrekkingsverschijnselen met carbamazepine, als de behandeling van de paniekstoornis met clonazepam, kunnen als *evidence-based* worden beschouwd. Beide anticonvulsiva zijn een volwaardig alternatief wanneer gebruikelijke psychofarmaca onvoldoende of niet effectief zijn. De werkzaamheid van carbamazepine tegen agressief gedrag is vooral bij schizofrenie en dementie aangetoond. De effectiviteit van carbamazepine bij alcoholonttrekkingsverschijnselen uit zich, vergeleken met standaarddetoxificatiemedicatie, in de snelheid waarmee de symptomen verdwijnen. Bij de paniekstoornis heeft het effect van clonazepam mogelijk ook te maken met anxiolytische eigenschappen.

Bij psychotische stoornissen zijn anticonvulsiva als monotherapie geen alternatief voor antipsychotica. De veronderstelling dat anticonvulsiva als adjuvans wel antipsychotische effecten bezitten, is onvoldoende onderbouwd. Het verminderen van de bijwerkingen van antipsychotica en van het gebruik van nevenmedicatie, evenals de werkzaamheid tegen psychotische onrust en agressief gedrag, kan een nieuwe toepassing van anticonvulsiva als adjuvantia bij de behandeling van psychotische stoornissen bete-

kenen. Bij cocaïneonttrekkingsverschijnselen zijn aanwijzingen voor effectiviteit van anticonvulsiva voorhanden, maar verder onderzoek is nodig om die te onderbouwen.

Bij het trekken van deze conclusies moeten de beperkingen van de onderzoeken in ogenschouw genomen worden. De meeste onderzoeken hadden erg kleine patiëntenpopulaties, waardoor een grotere kans bestaat dat een feitelijk aanwezig verschil in het onderzoek niet kon worden gedetecteerd. Ten onrechte kan dan worden geconcludeerd dat het anticonvulsivum geen effect heeft (type-II-fout). Door de vaak korte onderzoeksduur zijn geen gegevens bekend over de effecten op de langere termijn. Ondanks dat in de dagelijkse praktijk het primaire doel van de behandeling meestal het snel en volledig in remissie brengen van de stoornis is, is er behoefte aan kennis van het nut en de gevolgen van langdurige behandeling. Daarnaast werd in vele onderzoeken comedicaatie, voornamelijk van antipsychotica en benzodiazepines, toegestaan. Dit kan tot vertekening van de resultaten hebben geleid, vooral doordat in de onderzoeken vaak niet duidelijk is aangegeven of de comedicaatie vaker door de patiënten met placebo, of vaker door de behandelde patiënten werd ingenomen.

Waarschijnlijk betreft een deel van de resultaten niet een primaire, maar een secundaire uitkomstmaat. Gevonden bevindingen kunnen andere resultaten zijn dan die verondersteld en onderzocht zijn. Verder kunnen door de grote variatie in de gebruikte beoordelingsschalen de resultaten die hiermee tot stand zijn gekomen, moeilijk vergeleken worden. Daarnaast zijn onderzoeken met negatieve resultaten mogelijk niet gepubliceerd. Het totale overzicht is dus waarschijnlijk onvolledig.

Concluderend kan worden gesteld dat carbamazepine, clonazepam, fenytoïne, gabapentine en valproïnezuur bij agressie, angststoornissen, psychotische stoornissen en alcohol- en cocaïneonttrekkingsverschijnselen reële potentie als psychofarmaca bezitten.

LITERATUUR

- Agricola, R., Mazzarino, M., Urani, R., e.a. (1982). Treatment of acute alcohol withdrawal syndrome with carbamazepine: a double-blind comparison with tiapride. *Journal of International Medical Research*, 10, 160-165.
- Altamura, A.C., Mauri, M.C., Mantero, M., e.a. (1987). Clonazepam/haloperidol combination therapy in schizophrenia: a double-blind study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 76, 702-706.
- Ballenger J.C. (1998). Benzodiazepines. In A.F. Schatzberg & C.B. Nemeroff, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology* (2de druk, pp. 271-286). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Beauchair, L., Fontaine, R., Annable, L., e.a. (1994). Clonazepam in the treatment of panic disorder: a double-blind, placebo-controlled trial investigating the correlation between clonazepam concentrations in plasma and clinical response. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14, 111-118.
- Björkqvist, S.E., Isohanni, M., Mäkelä, R., e.a. (1976). Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multicenter double-blind comparison with placebo. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 53, 333-342.
- Carpenter, W.T., Kurz, R., Kirkpatrick, B., e.a. (1991). Carbamazepine maintenance treatment in outpatient schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 48, 69-72.
- Chambers, C.A., Bain, J., Rosbottom R., e.a. (1982). Carbamazepine in senile dementia and overactivity - a placebo controlled double-blind trial. *IRCS Journal of Medical Science*, 10, 505-506.
- Cooney, C., Mortimer, A., Smith, A., e.a. (1996). Carbamazepine use in aggressive behaviour associated with senile dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11, 901-905.
- Cornish, J.W., Maany, I., Fudala, P.J., e.a. (1995). Carbamazepine treatment for cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 38, 221-227.
- Cowdry, R.W., & Gardner, D.L. (1988). Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine en tranylcypromine. *Archives of General Psychiatry*, 45, 111-119.
- Crosby, R.D., Pearson, V.L., Eller, C., e.a. (1996). Phenytoin in the treatment of cocaine abuse: a double-blind study. *Clinical Pharmacology Therapy and Therapeutics*, 59, 458-468.
- Diukova, G.M., Shepeleva, I.P., & Vorov'eva, O.V. (1993). Treatment of autonomic attacks (panic attacks). *Journal of Russian and East European Psychiatry*, 26, 22-27.
- Dose, M., Apelt, S., & Emrich, H.M. (1987). Carbamazepine as an

- adjunct of antipsychotic therapy. *Psychiatry Research*, 22, 303-310.
- Dose, M., Hellweg, R., Yassouridis, A., e.a. (1998). Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate. *Pharmacopsychiatry*, 31, 122-125.
- Flygtenring, J., Hansen, J., Holst, B., e.a. (1984). Treatment of alcohol withdrawal symptoms in hospitalized patients. A randomized, double-blind comparison of carbamazepine (Tegretol) and barbitol (Diemal). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 69, 398-408.
- Goddard, A.W., Brouette, T., Almai, A., e.a. (2001). Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58, 681-686.
- Gottesleben, A., Wolf, C., & Willemsen, D. (1994). Slow-release carbamazepine for therapy of alcoholic predelirium: results of a double blind clinical trial using Timonil 150 retard. *European Journal of Clinical Research*, 5, 51-61.
- Halikas, J.A., Crosby, R.D., Carlson, G.A., e.a. (1991). Cocaine reduction in unmotivated crack users using carbamazepine versus placebo in a short-term, double-blind crossover design. *Clinical Pharmacology Therapy and Therapeutics*, 50, 81-95.
- Hillbom, M., Tokola, R., Kuusela, V., e.a. (1989). Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid. *Alcohol*, 6, 223-226.
- Hollander, E., Allen, A., Lopez, R.P., e.a. (2001). A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 199-203.
- Ilyuchina, V.A., & Nikitina, L.I. (1995). Clinical physiological study of the therapeutic effects of phenytoin in acute alcohol withdrawal and the asthenic-autonomic syndrome in patients with chronic alcoholism. *Alcoholism*, 12, 511-517.
- Karson, C.N., Weinberger, D.R., Bigelow, L., e.a. (1982). Clonazepam treatment of chronic schizophrenia: negative results in a double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1627-1628.
- Keck, P.E., Jr., & McElroy, S.L. (1998). Antiepileptic drugs. In Schatzberg, A.F. & Nemeroff, C.B., *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology* (2de druk, pp. 431-435). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Keck, P.E., Jr., McElroy, S.L., & Friedman, L.M. (1992). Valproate and carbamazepine in the treatment of panic and posttraumatic stress disorders, withdrawal states, and behavioral dyscontrol syndromes. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 12 (Suppl.1), 36S-41S.
- Kidron, R., Averbuch, I., Klein, E., e.a. (1985). Carbamazepine-induced reduction of blood levels of haloperidol in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 20, 219-222.
- Klein, E., Bental, E., Lerer, B., e.a. (1984). Carbamazepine and haloperidol v placebo and haloperidol in excited psychoses. A controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 41, 165-170.
- Kranzler, H.R., Bauer, L.O., Hersh, D., e.a. (1995). Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo-controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence*, 38, 203-211.
- Lambie, D.G., Johnson, R.H., Vijayaseenan, M.E., e.a. (1980). Sodium valproate in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 14, 213-215.
- Lenzi, A., Lazzerini, F., Grossi, E., e.a. (1986). Use of carbamazepine in acute psychosis: a controlled study. *Journal of International Medical Research*, 14, 78-84.
- Llorca, P.M., Wolf, M.A., Lancon, C., e.a. (1993). Efficacité comparée de la bromocriptine, de la carbamazépine et de la cyproheptadine en association aux neuroleptiques chez 24 patients schizophrènes chronique résistants. *L'Encéphale*, 19, 565-571.
- Lum, M., Fontaine, R., Elie, R., e.a. (1990). Divalproex sodium's anti-panic effect in panic disorder: a placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 27, 164A-165A.
- Malcolm, R., Ballenger, J.C., Sturgis, E.T., e.a. (1989). Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *American Journal of Psychiatry*, 146, 617-621.
- Mishory, A., Yaroslavsky, Y., Bersudsky, Y., e.a. (2000). Phenytoin as an antimanic anticonvulsant: a controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 157, 463-465.
- Moroz, G., & Rosenbaum, J.F. (1999). Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 604-612.
- Mueller, T.I., Stout, R.L., Rudden, S., e.a. (1997). A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 21, 86-92.
- Neppe, V.M. (1983). Carbamazepine as adjunctive treatment in non-epileptic chronic inpatients with EEG temporal lobe abnormalities. *Journal of Clinical Psychiatry*, 44, 326-331.
- Okuma, T., Yamashita, I., Takahashi, R., e.a. (1989). A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 80, 250-259.

- Pande, A.C., Davidson, J.R., Jefferson, J.W., e.a. (1999). Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19, 341-348.
- Pande, A.C., Pollack, M.H., Crockatt, J., e.a. (2000). Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 467-471.
- Pinto, A., Simopoulos, A.M., Uhlenhuth, E.H., e.a. (1975). Responses of chronic schizophrenic females to a combination of diphenylhydantoin and neuroleptics: a double-blind study. *Comprehensive Psychiatry*, 16, 529-536.
- Post, R.M., Weiss, S.R., & Chuang, D. (1992). Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparisons with lithium. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 12, 235-355.
- Rang, H.P., Dale, M.M., & Ritter, J.M. (1996). *Pharmacology* (3de druk) (Suppl.1). New York: Churchill Livingstone.
- Ritola, E., & Malinen, L. (1981). A double-blind comparison of carbamazepine and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 64, 254-259.
- Schatzberg, A.F., Cole, J.O., & DeBattista, C. (1997). *Manual of Clinical Psychopharmacology* (3de druk). Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.
- Simhandl, C., Meszaros, K., Denk, E., e.a. (1996). Adjunctive carbamazepine or lithium carbonate in therapy-resistant chronic schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 41, 317.
- Simopoulos, A.M., Pinto, A., Uhlenhuth, E.H., e.a. (1974). Diphenylhydantoin effectiveness in the treatment of chronic schizophrenics. A double-blind controlled study with a placebo. *Archives of General Psychiatry*, 30, 106-111.
- Tariot, P.N., Erb, R., Leibovici, A., e.a. (1994). Carbamazepine treatment of agitation in nursing home patients with dementia: a preliminary study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 42, 1160-1166.
- Tariot, P.N., Erb, R., Podgorski, C.A., e.a. (1998). Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 54-61.
- Tesar, G.E., Rosenbaum, J.F., Pollack, M.H., e.a. (1991). Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52, 69-76.
- Uhde, T.W., Stein, M.B., & Post, R.M. (1988). Lack of efficacy of carbamazepine in the treatment of panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 145, 1104-1109.
- Vogelaer, J. de. (1981). Carbamazepine in the treatment of psychotic and behavioral disorders. A pilot study. *Acta Psychiatrica Belgica*, 81, 532-541.
- Wassef, A.A., Dott, S.G., Harris, A., e.a. (2000). Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 357-361.

AUTEURS

H.G.J. BARTH-VAN VELDHUIZEN is als psychiater werkzaam bij de Robert Fleury Stichting te Gouda.

C. REINDERS was ten tijde van het schrijven van dit artikel apotheker in opleiding en is nu werkzaam als apotheker bij apotheek Grendel te Gouda.

A.J.M. LOONEN is arts/klinisch farmacoloog, verbonden aan het Delta Psychiatrisch Ziekenhuis te Poortugaal.

W.A. NOLEN is als hoogleraar psychiatrie, in het bijzonder farmacotherapie, verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht en tevens werkzaam bij Altrecht GGZ te Utrecht.

Correspondentieadres: H.G.J. Barth-van Veldhuizen, Kroostweg Noord 202, 3704 DZ Zeist.

Strijdige belangen: W.A. Nolen heeft in het verleden onderzoek gedaan naar de werkzaamheid van carbamazepine, waarvoor ondersteuning is ontvangen van Ciba Geigy (nu Novartis Pharma). Ook heeft hij als adviseur gefungeerd voor Sanofisynthelabo B.V.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-7-2002.

SUMMARY

Anticonvulsants in the treatment of aggression, anxiety, psychosis and alcohol and cocaine withdrawal symptoms – H.G.J. Barth-van Veldhuizen, C. Reinders, A.J.M. Loonen, W.A. Nolen –

BACKGROUND There is an increasing interest in the treatment of psychiatric symptoms with anticonvulsants, especially in the treatment of refractory patients. It is questionable whether or not the efficacy of anticonvulsants as psychotropic drugs is sufficiently verified.

AIM To examine the efficacy of anticonvulsants based on the available studies. Possible indications considered are aggression, anxiety, psychosis and alcohol and cocaine withdrawal symptoms. **METHOD** Relevant literature is derived for the period between 1966 till now from Medline, Embase, the Cochrane Library and PsychInfo, using as key words anticonvulsants, anti-epileptics, carbamazepine, (sodium)valproate, valproic acid, divalproex, clonazepam, oxcarbazepine, lamotrigine, vigabatrin, topiramate, gabapentin, phenytoin, diphenylhydantoin, mental disorders, epilepsy, affective disorders and trials.

RESULTS Forty-six studies were included, which explored the efficacy of carbamazepine, clonazepam, phenytoin, gabapentin and valproic acid. The efficacy of carbamazepine in the treatment of aggression and of clonazepam in the treatment of the panic disorder are sufficiently verified. The additional value of carbamazepine and valproic acid for alcohol withdrawal is the increased rate of improvement. In the treatment of psychosis there is some evidence for the efficacy of anticonvulsants, especially as supplementary treatment.

CONCLUSIONS Carbamazepine is effective in the treatment of aggression and alcohol withdrawal. Clonazepam is effective in the treatment of the panic disorder. Concerning the other applications, there are indications for the efficacy of anticonvulsants. Additional research is needed to obtain more evidence for the support of these applications.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 1, 35-43]

KEY WORDS aggression, anticonvulsants, anxiety, psychosis, withdrawal symptoms