

De toepassing van carbamazepine bij patiënten lijdend aan schizofrenie: een overzicht

door J. A. Buddingh, J. W. Louwerens, J. Korfen C. J. Slooff

Samenvatting

In dit artikel wordt een aantal studies geëvalueerd die het effect van carbamazepine bij patiënten met een schizofrenie beschrijven. Het toepassingsgebied voor carbamazepine bij deze patiëntengroep lijkt klein. Een antipsychotische werking kan niet aangetoond worden. Wel wordt een positief klinisch effect gezien bij (auto)agressief gedrag en opwinding. De plasmaspiegels van de neuroleptica dalen gemiddeld 40-60% als carbamazepine als co-medicatie wordt gegeven. Dit kan gepaard gaan met een opleving van het ziektebeeld indien de plasmaspiegels van de neuroleptica beneden de therapeutisch geachte grenzen dalen. In de literatuur wordt geen steun voor het voorschrijven van carbamazepine als monotherapie gevonden. Als adjuvantherapie bij neuroleptica kan het worden voorgeschreven bij patiënten met kenmerken van agressief of gewelddadig gedrag. Bij een exacerbatie van de psychose dienen de spiegels van de neuroleptica gemeten te worden.

Sleutelwoorden: carbamazepine, schizofrenie.

Inleiding

Carbamazepine (Tegretol e.a.) is een geneesmiddel met neurotrope en psychotrope effectiviteit. De neurotrope werking blijkt uit de werkzaamheid bij temporale epilepsie, idiopathische trigeminus neuralgie en onthoudingssyndromen. De psychotrope werking werd het eerst waargenomen bij patiënten lijdend aan epilepsie. Dalby (1975) schreef hierover: 'the affective changes, such as irritability, aggressive tendencies, impulsivity, dysphoric episodes, and states of depression and anxiety are reduced or abolished, giving way to an elevation of mood'.

De antimanische en antidepressieve werking is sedertdien bewezen (Okuma e.a. 1981, Ballenger e.a. 1980). Tegenwoordig staat vast dat carbamazepine ook profylactisch werkt bij affectieve stoornissen; de effectiviteit is vergelijkbaar met die van lithium (Emrich e.a. 1984). Onderzoek naar de toepassingsmogelijkheden voor carbamazepine bij patiënten lijdend aan schizofrenie heeft nog niet geleid tot eenduidige conclusies. Gezien de ernst van deze ziekte en omdat uiteindelijk bij

30% van de patiënten de symptomen onvoldoende reageren op adequate therapie (Slooff 1987) zijn vele geneesmiddelen als monotherapie of als adjuvans bij neuroleptica onderzocht op hun therapeutische effectiviteit ten aanzien van de psychotische symptomatologie. In het kader van het streven naar een overzichtelijke inventarisatie van de werkzaamheid van de diverse gebruikte farmaca beschrijven wij hier de relevante literatuur betreffende de werkzaamheid van carbamazepine bij patiënten met een schizofrenie en willen we een antwoord geven op de volgende vragen:

- heeft carbamazepine een effect op kernsymptomen van schizofrenie, zoals wanen, hallucinaties, stoornissen in het inhoudelijk denken?
- bestaan er (andere) symptomen die optreden bij schizofrenie waarop carbamazepine een gunstig effect heeft?

Hiertoe zijn de verschillende studies in tabellen geplaatst, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen studies waarbij carbamazepine als monotherapie, en studies waarbij het als adjuvans bij andere behandelingen is onderzocht.

Carbamazepine als monomedicatie bij patiënten lijdend aan schizofrenie

In een aantal gevalsbeschrijvingen worden goede resultaten gemeld van carbamazepine als monotherapie bij patiënten lijdend aan schizofrenie (Ballenger en Post 1984; Raju 1984) of schizoaffectieve psychosen (o.a. Brooks en Lessin 1983; Cegalis en Possick 1985). Qua symptomatologie was er geen gemeenschappelijk kenmerk van waaruit de werkzaamheid van carbamazepine verklaard zou kunnen worden. Elphick (1985) zag geen positief effect bij patiënten met een schizoaffectieve psychose.

De literatuur over onderzoek naar de effectiviteit van carbamazepine als monotherapie voor patiënten met een schizofrenie is beperkt. In dit overzicht zijn daarvan die studies opgenomen die alleen patiënten met schizofrenie als onderzoeksgroep hadden of waarbij de resultaten voor deze patiënten apart werden vermeld.

Hoewel de verschillen in opzet tussen de studies onderling groot zijn en de patiëntenpopulaties klein, wijzen deze resultaten er toch op dat carbamazepine als monotherapie geen effect heeft op de kernsymptomen van schizofrenie. Of er andere effecten zijn wordt uit deze studies niet helemaal duidelijk. Weliswaar beschrijven Von Wunderlich e.a. goede klinische resultaten, maar dit resultaat wordt beschreven in een open studie bij patiënten met een psychotische exacerbatie. Follow-up-onderzoek en een vergelijking met meer klassieke strategieën ter coupering van een exacerbatie ontbreken helaas. De klinische verbetering die Sramek e.a. bij hun patiënten zagen, kwam op de BPRS het

Tabel 1: Studies naar de effectiviteit van carbamazepine als monotherapie bij patiënten met een schizofrenie

auteur	N	diagnose	karakteristiek	EEG-afw.	meetinstr.	meth.	wash-out	duur studie	CBZ-dosis	CBZ-spgl.	resultaat
Wunderlich e.a. 1983	10	paranoïde hallucin. syndr. (PSE)	exacerbatie	?	BPRS SPES	open	+	4 weken	600-1600 mg	10-15 mg/l	Alle patiënten verbeterd, m.n. wat betreft agressief gedrag en opwindend
Sramek e.a. 1988	13	Schizofrenie (DSM-III)	chronisch	-	BPRS	EB	1 week	5 weken	o.g. v. CBZ-spiegel	6-12 mg/l	4 patiënten klin. verbeterd, 9 patiënten klin. verslechterd
Heh e.a. 1989	9	Schizofrenie (DSM-III) non-violent	chronisch	-	BPRS GCI	EB	1 week	4 weken	o.g. v. CBZ-spiegel	6-12 mg/l	Geen verandering
Carpenter e.a. 1991	27	Schizofrenie (DSM-III, RDC)	poliklinisch	?	BPRS lengte symptoomloos interval	DBCO	- per fase max. 95 dagen		800-1200 mg	7 ± 3 mg/l	CBZ = Placebo

meest tot uitdrukking op de subschaal depressie. Ook hier wordt helaas niet gemeld hoe lang dit effect heeft aangehouden. De verslechtering van de overige patiënten waarbij het bij één patiënt tot een exacerbatie van de psychose kwam, zou mogelijk te wijten zijn aan het tevooren staken van de neuroleptica. Heh e.a. en Carpenter e.a. zagen geen effect van carbamazepine bij twee totaal verschillende patiëntengroepen. Vooral het resultaat van Carpenter e.a. is interessant omdat dit het langst durende onderzoek naar carbamazepine als monomedicatie is. In deze studie werd onder andere de tijdsduur tussen het staken van de neuroleptica en het optreden van een exacerbatie gemeten. Carbamazepine verlengt het symptoomloze interval niet meer dan placebo. Ook een subgroep van patiënten met 'episodische dyscontrole', gemeten op de schaal van Monroe, reageerde niet beter dan de overige patiënten. Vanwege de tegenvallende resultaten hebben Carpenter e.a. bij deze studie slechts de helft van het geplande aantal patiënten onderzocht.

Carbamazepine als adjuvans naast neuroleptica bij patiënten lijdend aan schizofrenie

In een aantal gevalstudies zijn positieve resultaten beschreven van carbamazepine als adjuvans naast neuroleptica bij patiënten lijdend aan schizofrenie (Yassa e.a. 1983; Jann e.a. 1985; Costa e.a. 1986). Lag het accent bij het onderzoek aanvankelijk vooral op het al dan niet aanwezig zijn van specifieke EEG-afwijkingen, later verschoof het meer naar het al dan niet aanwezig zijn van (auto)agressief gedrag en opwindning.

De door ons onderzochte studies zijn in drie groepen ingedeeld: in tabel 2a worden de studies naar de werkzaamheid van carbamazepine bij patiënten met een schizofrenie met gewelddadig gedrag en opwindning (vertaling van violence en excitement) geëvalueerd. De studies uit tabel 2b beschrijven onderzoek bij patiënten zonder gewelddadig gedrag en opwindning en ten slotte worden in tabel 2c studies bij patiënten met een acute exacerbatie van een schizofrenie gepresenteerd. Het onderscheid tussen het al dan niet aanwezig zijn van gewelddadig gedrag en/of opwindning was op basis van de verstrekte gegevens niet altijd te maken. Waar dit gegeven niet expliciet werd vermeld zijn wij ervan uit gegaan dat het ging om patiënten zonder deze kenmerken.

a. De werkzaamheid van carbamazepine als adjuvans naast neuroleptica op agressieve gedragsstoornissen bij patiënten lijdend aan schizofrenie.

Het betreft hier bijna alleen open studies van een relatief korte duur, minder dan 10 weken, waarbij als meetinstrumenten schalen worden gebruikt die meer geëigend zijn voor het meten van psychotische

Tabel 2a: Studies naar de werkzaamheid van carbamazepine als adjuvantherapie bij patiënten met een chronische schizofrenie gepaard met geweld-dadig gedrag en opwinding

Auteur	N	diagnose	karakteris- tiek	EEG- afw.	meetinstr.	meth.	duur CBZ	CBZ- dosis	CBZ- spiegel	neurolept. dosis	resultaat
Hakola e.a. 1984	19	schizo- frenie	chronisch, ther. resis- tent	+	aantal geweldsuit- barstingen	open	5 maand- 12,8 jaar	200-800 mg	4,3-10,3 mg/l	gem. 2040 CPZeq.	Gewelddadig ge- drag verbeterd bij 11 patiënten rede- lijk tot goed, bij 4 matig en bij de 4 overige is geen ef- fect merkbaar.
Luchins e.a. 1984a	7	6 pat. schi- zofrenie (DSM-III)		-	aantal ge- weldsuitbar- stingen	open	6 weken	400-1600 mg	6,3-13 mg/l	2000 ± 700 CPZeq.	Significant minder aanvallen van agressief gedrag.
Luchins e.a. 1984b	19	15 pat. schizofre- nie (DSM-III)		+ of -	idem	idem	≥ 6 weken	?	?	2300 ± 800 CPZeq. ¹ 1500-1400 CPZeq. ²	Significant minder aanvallen van agressief gedrag bij beide groepen. Geen verschil tus- sen patiënten met of zonder EEG-af- wijkingen.
Wetterling 1987	14	schizofre- nie (DSM-III)	chronisch, ther. resis- tent	-	BPRS	open	3 maanden	600-800 mg	4-7,5 mg/l	9; 210-2533 CPZeq. (gem. 700 CPZeq.)	Significante daling van spanning en opwinding. 5: monothera- pie CBZ

Okuma e.a. 1989	54	schizofrenie (DSM-III) tig tot ernstig	?	BPRS-CPRG	open	≥ 4 weken	300-1800 mg	4,2-11,2 mg/l	?	Significante verbetering op bepaalde BPRS- en CPRG-schalen.
Okuma e.a. 1990	127	schizofrenie (DSM-III)	?	BPRS-CPRG	DB	4 weken	200-1200 mg	7,0 ± 2,8 mg/l		Enkel de groep die geclassificeerd is als 'matig verbeterd' toont een significant CBZ-effect. Daling opwindend.

¹ patiënten zonder EEG-afwijkingen

² patiënten met EEG-afwijkingen

symptomatologie dan de mate van agressief of gewelddadig gedrag. Desondanks lijkt, omdat alle hier in deze paragraaf beschreven studies in dezelfde richting wijzen, de conclusie gerechtvaardigd dat carbamazepine in ieder geval op korte termijn een gunstig effect heeft op het gedrag bij patiënten met een schizofrenie en opwinding, gewelddadig of (auto)agressief gedrag, dat niet beheersbaar is met neuroleptica alleen. Daarbij verdwijnt dat gedrag overigens niet volledig.

Hakola en Laulumaa (1982, 1984) zagen dit effect bij patiënten die vanwege ernstige geweldsdelicten langdurig opgenomen waren. Het beste resultaat werd geboekt bij patiënten die minder dan vijf jaar waren opgenomen. De (hoge) neuroleptica-dosering kon gemiddeld met 30% worden verminderd. Er werden geen veranderingen in de kernsymptomen van de schizofrenie gemeld, wel een verbetering van stoornissen in affect en impulscontrole. Deze worden echter helaas alleen kwantitatief beschreven.

Luchins en Post (1984) hebben door middel van retrospectief statusonderzoek het verband tussen EEG-afwijkingen en het effect van carbamazepine op agressief gedrag onderzocht. De auteurs concluderen dat hun studies de hypothese ondersteunen dat carbamazepine een antiagressief effect heeft en dat dit effect niet afhankelijk is van het al dan niet bestaan van EEG-afwijkingen. In geen van beide studies wordt een uitspraak gedaan over eventuele effecten van carbamazepine op kernsymptomen van schizofrenie.

Wetterling (1987) vond een verbetering op de BPRS-subschalen opwinding en spanning. Deze verbetering was drie weken na het staken van de carbamazepine niet meer aanwezig. Kernsymptomen van de schizofrenie veranderden niet. Van zeven gewelddadige patiënten reageerden zes gunstig op carbamazepine. In twee grote multi-institutionele studies onderzochten Okuma e.a. (1989, 1990) een grote groep patiënten met uiteenlopende ziektebeelden, onder wie 181 patiënten met een schizofrenie. In de open studie verbeterde van de 54 patiënten met schizofrenie 11,1% 'aanmerkelijk' en 44,4% 'matig'. Bij hen was op bijna alle items van de CPRG, een schaal voor manie, een significante verbetering aantoonbaar. Op de BPRS was een significante verbetering aantoonbaar op onder andere de items opwinding, grootsheid, ongewone gedachteninhoud en conceptuele desorganisatie. Hallucinatoir en waanachtig gedrag veranderde echter niet (Okuma e.a. 1989).

In de dubbelblind placebo gecontroleerde studie was in de groep patiënten, die door de auteurs als 'matig verbeterd' waren geclassificeerd, een significant gunstig effect van carbamazepine aantoonbaar. Bij de patiënten die als 'aanmerkelijk verbeterd' werden gezien was er geen verschil tussen de placebogroep en de carbamazepinegroep. Dit resultaat is moeilijk interpreteerbaar. De totaalscores van de BPRS waren niet significant verschillend, wel vertoonde de carbamazepinegroep

een beter effect op onder andere de subschalen opwinding, achterdocht en grootsheid. Patiënten met meer uitgesproken klinische kenmerken van agressief of gewelddadig gedrag en symptomen van paranoiaïdie vertoonden de grootste relatieve verbetering. Kernsymptomen van schizofrenie verbeterden niet (Okuma e.a. 1990).

Niet duidelijk wordt in hoeverre carbamazepine een direct of synergistisch antipsychotisch effect heeft. In een aantal gevallen kon de dosering van de neuroleptica drastisch worden verlaagd zonder klinische gevolgen, waarbij gezegd moet worden dat de oorspronkelijke doseringen vaak hoog tot zeer hoog waren. Daardoor bestaat de mogelijkheid dat de sederende werking van de neuroleptica een belangrijke factor was. Indirect zijn er aanwijzingen dat denken en gedrag minder gesorganiseerd zijn.

b. De werkzaamheid van carbamazepine als adjuvans naast neuroleptica bij patiënten lijdend aan schizofrenie zonder agressief of gewelddadig gedrag of opgewondenheid.

In geen van deze studies wordt een positief effect van carbamazepine op psychotische symptomatologie gemeld. Wel zijn er verschillen ten aanzien van optredende gunstige neveneffecten. Neppe (1983) zag bij acht van de dertien patiënten een duidelijke klinische verbetering in de carbamazepineperiode waarbij een vermindering van de vijandigheid het meest opviel. De ernst van de ziekte bij de onderzochte patiënten was evenwel niet bijzonder imponerend, de BPRS-waarden waren laag en veranderden niet significant. Op de Overall Clinical Rating en de Global Assessment Scale was een verbetering merkbaar, die het meest tot uitdrukking kwam in de vergroting van de impulscontrole. Kernsymptomen van de schizofrenie veranderden niet.

Kidron e.a. (1985) meldden dat er bij de negen patiënten die de studie geheel doorliepen geen significant verschil te zien was tussen de carbamazepineperiode en de placeboperiode. Wel bleken de haloperidolspiegels 40-60% te dalen van 40 ng/ml naar 20 ng/ml, wat nog steeds een spiegelhoogte is die therapeutisch wordt geacht. Deze daling werd reeds bij het eerste meetmoment na drie weken vastgesteld.

Herrera e.a. (1987) onderzochten zes patiënten met voornamelijk negatieve symptomatologie. Op de BPRS, onzes inziens niet bijzonder geschikt voor het meten van negatieve symptomatologie, vonden ze een significante verbetering op de subschaal depressie. Daarnaast was er een tendens tot verminderde onrust ('anxiety') en vertoonden de patiënten minder emotioneel terugtrekgedrag. De auteurs merken op dat negatieve symptomen soms moeilijk te onderscheiden zijn van depressieve symptomen en dat de antidepressieve werking van carbamazepine dit onderzoeksresultaat mogelijk zou kunnen verkla-

Tabel 2b. Studies naar de werkzaamheid van carbamazepine als adjuvanttherapie bij patiënten met een schizofrenie zonder gewelddadig gedrag en opvoeding

Auteur	N	diagnose	karakteris- tiek	EEG- afw.	meetinstr.	meth.	duur CBZ	CBZ- dosis	CBZ- spiegel	neurolept. dosis	resultaat
Neppe 1984	13	10 patiën- ten schi- zofrenie (DSM-III)	chronisch ther. resist.	+	BPRS OCR GAS	DBCO	6 weken	600 mg	4-10 mg/l	200-1600 CP- Zeq.	8 patiënten kli- nisch verbeterd.
Kidron e.a. 1985	11	schizofre- nie (RDC)	chronisch ther. resist.	?	BPRS	DBCO	7 weken	5-6 tablet- ten	5-18 mg/l	20-60 mg HAL	CBZ = placebo, forse daling halo- peridolplasma- spiegels.
Herrera e.a. 1987	6	schizofre- nie (DSM III)	chronisch ther. resist. m.a. neg. sym.	-	BPRS	open	10 weken	600-800 mg	6-10 mg/l	600-3500 CP- Zeq. (gem. 1980 CPZeq.)	Klinische verbe- tering negatieve symptomen.

ren. In een eerder gepubliceerd overzichtsartikel wezen wij al op de geringe werking van antidepressiva bij schizofrenie (De Vries e.a. 1991).

c. De werkzaamheid van carbamazepine als adjuvans naast neuroleptica bij patiënten met een acute exacerbatie van de schizofrenie.

Alhoewel bij drie studies de patiënten als therapieresistent omschreven worden, zijn er toch onderling verschillen die mogelijk de discrepanties in de uitkomsten kunnen verklaren. Arana e.a. en Kahn e.a. deden onderzoek bij patiënten bij wie de symptomatologie gedurende de voorafgaande drie of vier weken niet of onvoldoende had gereageerd op adequate therapie, terwijl de patiëntengroep van Klein e.a. bij een eerdere exacerbatie onvoldoende gereageerd had. Dose e.a. geven geen informatie ten aanzien van therapieresistentie.

Arana e.a. (1986) beschrijven een grote daling (20-100%) in de plasmaspiegels van haloperidol na toevoeging van carbamazepine. De symptomatologie bleef bij vijf patiënten ondanks een spiegelddaling van 20-60% gelijk of veranderde in lichte mate. De plasmaspiegels lagen bij deze vijf patiënten uiteindelijk tussen 2,5-7,5 ng/ml. Bij de twee andere patiënten waren de spiegels niet meer meetbaar. Zij verslechterden klinisch aanmerkelijk met terugkeer van wanen, hallucinaties en bizar gedrag. Na het staken van de carbamazepine verbeterde de toestand bij deze patiënten weer.

Kahn e.a. (1990) gaven zes patiënten carbamazepine en acht patiënten lithium als adjuvans gedurende twee weken. Zes patiënten, vier met lithium en twee met carbamazepine als co-medicatie, toonden daarop een klinisch significante verbetering met een significante daling van de BPRS-waarden. Bij de patiënten die carbamazepine kregen daalden de plasmaspiegels van haloperidol gemiddeld met 45% waarbij de spiegels binnen de therapeutische grenzen bleven (4,3-15,5 ng/ml). Eén patiënt, bij wie de spiegel met 50% daalde, verslechterde. Een algemene verbetering van de toestand door toevoeging van lithium of carbamazepine kon niet worden aangetoond.

Klein e.a. (1984) vonden, zowel bij de groep die naast een neurolepticum een placebo kreeg als de groep die naast een neurolepticum carbamazepine kreeg, een significante verbetering op de BPRS, waarbij opviel dat de carbamazepinegroep sneller verbeterde. Na vijf weken echter was er, behalve op de subschaal 'spanning', geen significant verschil aantoonbaar op de BPRS tussen de carbamazepinegroep en de placebogroep. Ook op de Global Clinical Impression Scale was geen verschil aantoonbaar tussen beide groepen. Wel was er een tendens om aan de carbamazepinegroep minder haloperidol voor te schrijven. In een gedeeltelijke cross-over-studie werden de patiënten, die weinig verbeterd waren of binnen een jaar weer opgenomen werden, in de andere onderzoeksgroep geplaatst. Hier was een licht positief effect van

Tabel 2c: Studies naar de werkzaamheid van carbamazepine als acjufvanstherapie bij een exacerbatie van een schizofrene psychose

Auteur	N =	diagnose	karakteris- tiek	EEG- afw.	meetinstr.	meth.	duur	CBZ- dosis	CBZ- spiegel	neurolept. dosis	resultaat
Klein e.a. 1984	43	10 patiënten met schi- zofrenie, 11 schizoaffect- ieve psy- chose, 22 manie (RDC)	exacerba- tie ther. re- sist.	?	BPRS, GCI	DBCO	5 weken	600-1200 mg	6-18 mg/l	gem. 45 mg HAL	Met carbamazepi- ne vindt men een aanvankelijk snel- lere, maar uitein- delijk niet grotere verbetering.
Arana e.a. 1986	7	6 patiënten met schi- zofrenie (DSM-III)	exacerba- tie ther. re- sist.	?	BPRS GAS	open	> 2 weken	400-1000 mg	4,6-10,4 mg/l	10-40 mg HAL	2 patiënten bij sterk gedaalde spiegels van HAL klinisch aanmer- kelijk slechter. 3 patiënten on- veranderd, 2 licht veranderd.
Dose e.a. 1987	22	19 patiënten met schi- zofrenie, 3 schizoaffect- psychose	chronisch, exacerba- tie	?	BPRS SIMPS GCI	DB	4 weken	600-1200 mg	8-12 mg/l	CBZ: 8,3 ± 4,2 mg HAL	CBZ niet signifi- cant beter dan pla- cebo, CBZ-groep heeft wel minder nevenmedicatie nodig.

Dose e.a. 1990	34	of schizoaf- fect. psy- chosc	?	BPRS	EB	> 2 weken	o.g.v. CBZ- spiegel	600-1200 mg	8-12 mg/l	2-20 mg HAL meesten 10-20 mg	Geen duidelijke verbetering merk- baar met Li of CBZ als adjuvans. Spiegels van HAL dalen bij CBZ met $\pm 45\%$.	0 wet de placebo- groep mg HAL, PB; als de CBZ-groep verbeterd. CBZ- groep heeft min- der neuroleptica en anticholinergi- ca nodig.
Kahn e.a. 1990	14	schizofrenie (DSM-III) exacerba- tie, ther. resist.	?	BPRS	EB							
BPRS:	Brief Psychiatric Rating Scale											
CBZ:	Carbamazepine											
CPZeq:	Chlopromazine-equivalenten											
CPRG:	Clinical Psychopharmacology Research Group Rating Scale for Mania											
DB:	dubbelblind											
DBCO:	dubbelblind cross-over											
DSM-III:	Diagnostic and Statistical Manual, 3e versie											
EPS:	Extrapyramidal Rating Scale											
GAS:	Global Assessment Scale											
GCI:	Global Clinical Impression scale											
HAL:	Haloperidol											
IMPS:	Inpatient Multidimensional Psychiatric Rating Scale											
Li:	Lithium											
o.g.v.:	op geleide van											
OCR:	Overall Clinical Rating											
PB:	placebo											
PSE:	Present State Examination											
RDC:	Research Diagnostic Criteria											
EB:	enkelblind											
SPES:	Strukturiertes Psychopathologisches Erfassungssystem											
spgl:	spiegel											
ws:	waarschijnlijk											

carbamazepine zichtbaar, in die zin dat de tien patiënten die uiteindelijk in de cross-over-studie terechtkwamen oorspronkelijk in de placebo-groep ingedeeld waren geweest.

Dose e.a. (1987) vonden vergelijkbare resultaten. De groep met placebo en een neurolepticum en de groep met carbamazepine en een neurolepticum verbeterden beide significant binnen vier weken, waarbij de carbamazepinegroep sneller en meer verbeterde dan de placebo-groep. Het onderlinge verschil was na vier weken echter niet significant. Aan de patiënten in de carbamazepinegroep werd wel significant minder haloperidol (gemiddeld plm. 8 mg/dag tegen plm. 11 mg/dag in de placebogroep), biperideen en chloorprothixeen voorgeschreven. Bovendien waren er in deze groep significant minder extrapyramidale bijverschijnselen. De haloperidolspiegels waren 50% lager dan in de controlegroep, waarbij de spiegelhoogte niet werd vermeld. Na het staken van de carbamazepine verslechterde de carbamazepinegroep binnen één week op de BPRS tot het niveau van de controlegroep. Dose e.a. meldden in 1990 dat sinds de invoering van carbamazepine als adjuvanstherapie bij neuroleptica, bij patiënten met een acute exacerbatie van de schizofrenie er op hun afdeling beduidend minder neuroleptica en anticholinergica werden voorgeschreven. Tevens werd de gemiddelde opnameduur per patiënt korter.

De studies van Arana e.a. en Kahn e.a. suggereren dat carbamazepine geen positief effect heeft, indien in de voorafgaande weken de symptomatologie niet gereageerd heeft op neuroleptica. Wel dalen de plasmaspiegels van haloperidol fors, hetgeen gepaard kan gaan met een verergering van het ziektebeeld. De studies van Klein e.a. en Dose e.a. geven stof tot nadenken: de met carbamazepine behandelde groepen reageren op korte termijn iets beter dan de met placebo behandelde groep en de behoefte aan nevenmedicatie en neuroleptica schijnt lager te zijn. Vooral dit laatste is verrassend, gezien het gegeven dat carbamazepine de plasmaspiegels van haloperidol verlaagt. Dit is moeilijk te interpreteren. Enerzijds zou dit kunnen wijzen op een antipsychotisch of synergistisch effect van carbamazepine, anderzijds zou het ook kunnen betekenen dat andere dan antipsychotische effecten van haloperidol een rol spelen bij het voorschrijven van dit farmacon. Nader onderzoek zal dit uit moeten wijzen.

Perifere interacties van carbamazepine

De perifere interacties van carbamazepine zijn klinisch van belang, omdat carbamazepine de plasmaspiegels van stoffen die gemetaboliseerd worden in de lever kan verlagen. Dit geldt onder andere voor orale anticonceptiva, orale anticoagulantia, corticosteroïden en neuroleptica. De hier door meerdere auteurs beschreven daling van de plasmaspiegel van haloperidol kan door deze interactie worden verklaard

(Baldessarini 1985). De vraag in hoeverre de daling van de plasmaspiegel van neuroleptica een verklarende factor kan vormen voor de beschreven klinische effecten van carbamazepine bij bepaalde patiënten met schizofrenie, kan nog niet beantwoord worden. In dit kader is de ontwikkeling van oxcarbazepine (Trileptal) interessant. Deze chemisch aan carbamazepine verwante stof lijkt hetzelfde werkingsspectrum als carbamazepine te hebben, maar veroorzaakt minder bijwerkingen en induceert de leverenzymssystemen niet (Emrich 1990). Dubbelblind vergelijkend onderzoek tussen carbamazepine en oxcarbazepine kan mogelijk meer inzicht geven in de rol van de plasma-neurolepticumspiegeldaling bij de klinische verbetering bij patiënten lijdend aan schizofrenie.

Beschouwing en conclusie

De relevantie van de hier beschreven studies is beperkt. Het betreft voornamelijk open studies van een korte tijdsduur en studies naar het optreden van recidiven bij de combinatietherapie op lange termijn ontbreken. Toch zijn een aantal voorzichtige conclusies te trekken. Carbamazepine is onzes inziens niet een middel dat routinematig toegepast moet worden bij patiënten lijdend aan schizofrenie. Een direct antipsychotisch effect heeft carbamazepine niet. Voor het voorschrijven van carbamazepine als monotherapie ontbreekt elk wetenschappelijk of empirisch fundament. Het voorschrijven van carbamazepine als adjuvans naast neuroleptica lijkt in een aantal gevallen wel zinvol. Met name bij patiënten, die naast de psychotische symptomatologie kenmerken vertonen van gewelddadig of (auto)agressief gedrag en opwindings, kan binnen enkele weken een klinische verbetering optreden. In hoeverre de effectiviteit van carbamazepine zich in deze verhoudt tot die van lithium, valproaat, propranolol of andere middelen is onbekend. Vergelijkende studies ontbreken. Duidelijke diagnostische of empirische criteria voor een weloverwogen keus lijken nog niet gevonden. De vraag in hoeverre het zinvol is om carbamazepine als adjuvans bij neuroleptica bij een acute exacerbatie van de schizofrenie voor te schrijven, is nog niet te beantwoorden. Voorlopig lijkt het ons voorbarig carbamazepine routinematig voor te schrijven bij een acute exacerbatie, nader onderzoek moet hierover meer duidelijkheid verschaffen.

In de studies die gunstige effecten van carbamazepine beschrijven werd dit middel voorgeschreven in doseringen die voor patiënten lijdend aan epilepsie gebruikelijk zijn, namelijk rond de 600 mg/dag en met plasmaspiegels tussen 4-10 mg/l. Het agressief of opgewonden gedrag verbeterde meestal binnen vier weken. Het voorschrijven van carbamazepine aan patiënten lijdend aan schizofrenie kent dezelfde beperkingen als bij andere populaties. Een complicatie vormt de spie-

geldaling van neuroleptica, hetgeen met name bij een exacerbatie aanleiding kan zijn tot een verergering van het ziektebeeld. Voor de clinicus betekent dit dat, indien carbamazepine als adjuvans wordt voorgeschreven, bij een verslechtering van het klinisch beeld buiten de gebruikelijke laboratoriumcontroles ook de neurolepticumspiegel en de carbamazepinespiegel gecontroleerd dienen te worden. Eventueel moet de dosis van de neuroleptica verhoogd worden. Als dit geen effect sorteert moet de carbamazepine gestaakt worden.

Literatuur

- Arana, G.W., e.a. (1986), Does carbamazepine-induced reduction of plasma haloperidol levels worsen psychotic symptoms? *American Journal of Psychiatry* 143, 650-651.
- Baldessarini, R.J. (1985), Drugs in the treatment of psychiatric disorders. In: Goodman Gilman e.a. (red.), *The pharmacological basis of therapeutics*, zevende editie, 408.
- Ballenger, J.C., en R.M. Post (1980), Carbamazepine in manic depressive illness: A new treatment. *American Journal of Psychiatry* 137, 782-790.
- Ballenger, J.C., en R.M. Post (1984), Carbamazepine in alcohol withdrawal syndromes and schizophrenic psychoses. *Psychopharmacology Bulletin* 20, 572-584.
- Brooks, S.C., en B.E. Lussin (1983), Treatment of resistant lithium-induced nephrogeic diabetes insipidus and schizoaffective psychosis with carbamazepine. *American Journal of Psychiatry* 140, 1077-1078.
- Carpenter, W.T., e.a. (1991), Carbamazepine maintenance treatment in outpatient schizophrenics. *Archives of General Psychiatry* 48, 69-71.
- Cegalis, J.A., en S.G. Possick (1985), Carbamazepine and psychotherapy in the treatment of schizoaffective psychosis. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 58, 327-336.
- Costa, J.F., J.J. Sramek en J.M. Herrera (1986), Hepatic reaction to carbamazepine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 6, 251-252.
- Dalby, M.A. (1975), Behavioral effects of carbamazepine. In: J.K. Penry, D.D. Daly (red.), *Advances in Neurology* vol. II. Raven Press (New York), 331-344.
- Dose, M., S. Apelt en H.M. Emrich (1987), Carbamazepine as an adjunct of anti-psychotic therapy. *Psychiatry Research* 22, 303-310.
- Dose, M., en H.M. Emrich (1990), Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and carbamazepine: results of a controlled study and clinical experiences. In: H. Emrich, W. Schiwy en T. Silverstone (red.), *Carbamazepine and Oxcarbazepine in Psychiatry. International Clinical Psychopharmacology*, vol. 5 suppl. 1, 35-42.
- Elphick, M. (1985), An open clinical trial of carbamazepine in treatment-resistant bipolar and schizoaffective psychosis. *British Journal of Psychiatry* 147, 198-200.
- Emrich, H.M., T. Okuma en A.A. Müller (red.) (1984), Anticonvulsants in Affective Disorders. *Excerpta Medica* 626. Elsevier, Amsterdam.
- Emrich, H.M. (1990), Studies with oxcarbazepine (Trileptal) in acute mania. In: H. Emrich, W. Schiwy en T. Silverstone (red.), *Carbamazepine and Oxcarbazepine in Psychiatry. International Clinical Psychopharmacology*, vol. 5 suppl. 1, 83-88.

- Hakola, H.P.A., en V.A. Laulumaa (1982), Carbamazepine in the treatment of violent schizophrenics. *The Lancet* 1, 1358.
- Hakola, H.P.A., en V.A. Laulumaa (1984), Carbamazepine in violent schizophrenics. In: H.M. Emrich, T. Okuma en A.A. Müller (red.), *Anticonvulsants in Affective Disorders. Excerpta Medica* 626. Elsevier, Amsterdam, 204-207.
- Heh, C.W.C., e.a. (1989), Serum homovanillic acid concentration in carbamazepine-treated chronic schizophrenics. *Biological Psychiatry* 25, 639-641.
- Herrera, J.M., J.J. Sramek en J.F. Costa (1987), Efficacy of adjunctive carbamazepine in the treatment of chronic schizophrenia. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 21, 355-358.
- Jann, M.W., e.a. (1985), Effects of carbamazepine on plasma haloperidol levels. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 5, 106-109.
- Kahn, E.M., C. Schulz en J.M. Perel (1990), Change in haloperidol level due to carbamazepine - a complicating factor in combined medication for schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 10, 54-57.
- Kidron, R., I. Averbuch, E. Klein en R.H. Belmaker (1985), Carbamazepine-induced reduction of blood levels of haloperidol in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* 20, 199-288.
- Klein, E., e.a. (1984), Carbamazepine and haloperidol vs. placebo and haloperidol in excited psychoses. *Archives of General Psychiatry* 41, 165-170.
- Luchins, D.J., en R.M. Post (1984), Carbamazepine in violent non-epileptic schizophrenics. *Psychopharmacology Bulletin* 20, 569-571.
- Neppe, V.W. (1983), Carbamazepine as an adjunctive treatment in non-epileptic chronic inpatients with EEG temporal lobe abnormalities. *Journal of Clinical Psychiatry* 44, 326-331.
- Okuma, T., e.a. (1981), A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic depressive illness. *Psychopharmacology* 73, 95-96.
- Okuma, T., e.a. (1989), Clinical efficacy of carbamazepine in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders. *Pharmacopsychiatry* 22, 47-53.
- Okuma, T. (1990), Treatment of schizophrenic and schizoaffective disorders with carbamazepine. In: H. Emrich, W. Schiwy en T. Silverstone (red.), *Carbamazepine and Oxcarbazepine in Psychiatry. International Clinical Psychopharmacology*, vol. 5 suppl. 1, 27-34.
- Raju, S.S. (1984), Case report: carbamazepine therapy in schizophrenia. *Indian Journal of Psychiatry* 26 (3), 242-244.
- Slooff, C.J. (1987), Terug naar af? Een klinische blik op validiteitsonderzoek van schizoaffectieve psychosen. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 29, 474-492.
- Sramek, J., e.a. (1988), A carbamazepine trial in chronic, treatment refractory schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 145, 748-750.
- Vries, B.M. de, e.a. (1991), De indicatie voor tricyclische antidepressiva bij patiënten met een schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 33, 5-32.
- Wetterling, T. (1987), Open clinical trial of carbamazepine in chronic schizophrenic inpatients. *Pharmacopsychiatry* 20, 127-130.
- Wunderlich, H.-P. von, J.U. Grünes, J. Neumann en W. Zahlten (1983), Carbamazepin (Finlepsin) bei manisch-depressiven und schizophrenen Erkrankungen. *Deutsches Gesundheits-Wesen* 38, 1352-1356.
- Yassa, R., en D. Dupont (1983), Carbamazepine in the treatment of aggressive behavior in schizophrenic patients: a case report. *Canadian Journal of Psychiatry* 28, 566-568.

Dit onderzoek vond plaats in het kader van ontwikkeling en onderzoek van revalidatiemethodieken voor patiënten met een chronisch verlopende schizofrenie door de Schizophrenia Rehabilitation Research Groningen/Assen, een samenwerkingsverband van het PC Licht en Kracht, het AZ Groningen en verschillende vakgroepen van de RU Groningen.

De werkzaamheden worden gesubsidieerd door de stichting 'De Open Ankh', het Academisch Ziekenhuis Groningen, 'Licht en Kracht', het Nationaal Fonds voor de Geestelijke Volksgezondheid, Squibb BV, Lundbeck BV, Sandoz BV, Ciba Geigy BV en Pharmexport BV.

Summary: Carbamazepine in schizophrenia: a review

In this article we review the literature on carbamazepine in schizophrenia. The results are consistent: psychotic symptoms do not change under carbamazepine, but in patients characterised by aggressive behavior and excitement, significant symptom reduction may occur. Blood levels of neuroleptics may drop 40-60% within weeks. This can be accompanied by an exacerbation of psychotic symptoms. Monotherapy with carbamazepine is not supported by the results of the reviewed studies. As an adjunctive to neuroleptics it may be prescribed to patients with acute or chronic overt aggressive behavior or excitement. In case of an exacerbation of the psychotic symptoms blood levels of neuroleptics should be monitored.

Key words: carbamazepine, schizophrenia.

J.A. Buddingh is als arts werkzaam op het PC Licht en Kracht, J.W. Louwerens en C.J. Slooff zijn als psychiater verbonden aan de afdeling Psychiatrie AZG en Licht en Kracht en J. Korff is hoogleraar Neuropsychofarmacologie op de RUG.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 4-6-1991.