

Lamotrigine bij de behandeling van bipolaire stoornissen

Een overzicht

M.L.M. VAN DER LOOS, P. KÖLLING, E.A.M. KNOPPERT-VAN DER KLEIN, W.A. NOLEN

ACHTERGROND Lamotrigine wordt in toenemende mate voorgeschreven bij de behandeling van de bipolaire stoornis. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de beschikbare literatuur over dit onderwerp.

DOEL De bedoeling van dit literatuuronderzoek is om de huidige plaats van lamotrigine in de behandeling van de bipolaire stoornis te onderzoeken.

METHODE De literatuur werd gezocht via PubMed vanaf 1985 tot 2005 en via de literatuurlijsten in de gevonden artikelen. Tevens is gebruikgemaakt van een overzichtsartikel van Goldsmith e.a. (2003). Uiteindelijk werd gebruikgemaakt van 32 artikelen.

RESULTATEN Ondanks relatief veel onderzoek zijn de bewijzen voor de effectiviteit van lamotrigine beperkt. Bij de acute manie is lamotrigine niet werkzaam gebleken. Bij de acute depressie was lamotrigine in slechts een van de drie onderzoeken effectief. Bij twee grote onderzoeken naar de onderhoudsbehandeling was lamotrigine effectief in het voorkomen van nieuwe depressieve episodes, maar deze onderzoeken hadden dermate grote methodologische beperkingen dat ook voor deze indicatie het bewijs nog beperkt is.

CONCLUSIE In de Richtlijn Bipolaire Stoornissen uit 2001 van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie wordt lamotrigine genoemd als optie bij een bipolaire depressie en bij 'rapid cycling'. Gezien de tot nu toe gepubliceerde resultaten van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken is er vooralsnog geen reden deze plaats te veranderen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)2, 95-103]

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, depressie, lamotrigine

De bipolaire stoornis is een chronische psychiatrische aandoening met een hoge prevalentie. Uit herbeoordeling met de SCID (Structured Clinical Interview for DSM) van het NEMESIS-onderzoek (Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study), die de CIDI (Composite International Diagnostic Interview) gebruikte, bleek een levensprevalentie volgens de DSM-IV van ongeveer 2% voor de bipolaire-I-stoornis en 5% voor de bipolaire spectrum-

stoornis (Regeer e.a. 2004). Voor de farmacologische behandeling zijn naast antipsychotica en antidepressiva, die vooral een plek hebben in de behandeling van acute episodes, diverse middelen beschikbaar voor de onderhoudsbehandeling: de zogenaamde stemmingsstabilisatoren (lithium, carbamazepine en valproïnezuur) en daarnaast sinds kort ook olanzapine voor de onderhoudsbehandeling na een manie. Bij een aanzienlijk deel

van de patiënten met een bipolaire stoornis zijn deze middelen echter onvoldoende effectief.

METHODE

Voor het literatuuronderzoek is gebruikgemaakt van PubMed. Er is gezocht vanaf 1985 tot 2005. De literatuur werd verkregen via zoekopdrachten ('lamotrigine', 'bipolar disorder') met als limitering 'randomized controlled trial'. Slechts 5 artikelen bleken bruikbaar. Aan de hand van de literatuurlijsten van deze artikelen werden andere artikelen opgezocht. Tevens is gebruikgemaakt van een zeer uitvoerig overzichtsartikel van Goldsmith e.a. (2003) waarin een aantal tot dan toe ongepubliceerde trials beknopt werden besproken. Uiteindelijk werd gebruikgemaakt van 32 artikelen.

RESULTATEN

Gangbare stemmingsstabilisatoren

Volgens de Richtlijn Bipolaire Stoornissen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (Nolen e.a. 2001) is lithium middel van eerste keus voor de onderhoudsbehandeling. De werkzaamheid is bewezen in een meta-analyse van vijf placebogecontroleerde gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (P-CRCT's) (Geddes e.a. 2004). De effectiviteit is bij de preventie van depressieve episoden echter beperkter dan bij de preventie van manische episoden. De belangrijkste alternatieven voor lithium zijn de anti-epileptica carbamazepine en valproïnezuur. Ook deze middelen zijn mogelijk minder effectief tegen depressies dan tegen manische episoden (Bauer e.a. 2004; Bowden e.a. 2000). In twee recente onderzoeken bleek valproïnezuur echter effectief in de behandeling van de acute bipolaire depressie én in de preventie daarvan (Davis e.a. 2005; Gyulai e.a. 2003).

De bipolaire depressie is een klinisch relevant probleem, omdat zowel patiënten met bipolaire-I-als patiënten met bipolaire-II-stoornissen vaker en langer last hebben van depressieve symptomen

dan van manische symptomen (Judd e.a. 2003; Judd e.a. 2002). Daarnaast speelt het risico van suicide vooral tijdens de depressieve episoden. Alleen van lithium is aangetoond dat het effectief is in de preventie van suicide (Cipriani e.a. 2005). Stemmingsstabilisatoren worden in de praktijk dan ook vaak gecombineerd met een antidepressivum. Hoewel werkzaam tegen de depressieve episoden, zijn er aanwijzingen dat antidepressiva kunnen leiden tot het optreden van een hypomanie of manie en dat zij de episodefrequentie kunnen doen toenemen (Altshuler e.a. 1995; Gijsman e.a. 2004).

De afgelopen jaren hebben zich enkele nieuwe anti-epileptica als mogelijke stemmingsstabilisatoren aangediend. Een van deze middelen is lamotrigine. Lamotrigine behoort tot de derde-generatie-anti-epileptica en is in Nederland sinds 1996 geregistreerd voor de behandeling van partiële epilepsie met en zonder generalisatie, primair gegeneraliseerde epilepsie en enkele moeilijk behandelbare vormen van epilepsie bij kinderen.

Farmacologische eigenschappen

De farmacologische werking van lamotrigine is beschreven door Goldsmith e.a. (2003). De werking berust waarschijnlijk deels op een remming van natrium- en calciumkanalen in neuronale membranen, waardoor de activering van diverse pre- en postsynaptische receptoren geremd wordt. Lamotrigine wordt na orale toediening snel en volledig geresorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is 98%, de eiwitbinding is relatief laag (55%).

Lamotrigine wordt in de lever via glucuronidering omgezet in een inactieve metaboliet. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 25-35 uur bij monotherapie, maar kan sterk afwijken in combinatie met andere geneesmiddelen. Carbamazepine, maar ook fenytoïne, fenobarbital en primidon verhogen de glucuronidering van lamotrigine, terwijl valproïnezuur de glucuronidering remt. Om dezelfde plasmapijgels te bereiken dient men daarom in combinatie met carbamazepine een ho-

gere (de dubbele) dosering van lamotrigine voor te schrijven en in combinatie met valproïnezuur de halve dosering. Er zijn geen belangrijke farmacokinetische interacties met andere psychofarmaca, waaronder lithium, antipsychotica en antidepressiva. Wel zijn er farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen. Dit geldt vooral voor hormonale anticonceptiva (de 'pil'). Enerzijds kan lamotrigine tot een verhoogde klaring leiden van levonorgestrel met mogelijk minder betrouwbare anticonceptie als gevolg. Anderzijds hebben orale anticonceptiva een verhoogde klaring (met ongeveer een factor 2) van lamotrigine tot gevolg. Het is daarom verstandig om vrouwen die lamotrigine te gebruiken te adviseren andere dan hormonale anticonceptie (bijvoorbeeld condoom, spiraaltje, pessarium) te gebruiken.

Als monotherapie wordt lamotrigine bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar doorgaans gestart in een dosering van 25 mg/dag gedurende 2 weken, gevolgd door 50 mg/dag eveneens gedurende 2 weken. Daarna kan per week met 50 mg worden verhoogd tot een onderhoudsdosering van 100-200 mg/dag.

Tot op heden is voor lamotrigine geen therapeutische plasmaspiegel bekend. Bepaling van de plasmaspiegel in het kader van de behandeling heeft daarom geen zin. De optimale dosering wordt bepaald aan de hand van het gewenste effect en het optreden van bijwerkingen.

Effectiviteitsonderzoeken

Vanaf de eerste onderzoeken met lamotrigine bij patiënten met epilepsie werd een psychotroop effect waargenomen, vooral een verbetering van de stemming (Smith e.a. 1993). Daarom werd lamotrigine al snel toegepast bij patiënten met een bipolaire stoornis. In open onderzoeken leek het effectief bij patiënten met een refractaire bipolaire depressie, bij patiënten met een *rapid cycling* beloop en bij patiënten met gemengde episoden (Bowden e.a. 1999; Calabrese e.a. 1999a; Fatemi e.a. 1997). Hierna zijn er sinds 1999 tien dubbelblinde PCRCT's uitgevoerd, drie bij bipolaire depressie,

twee bij acute manie, vier bij onderhoudsbehandeling en één bij therapieresistente patiënten. Helaas is daarvan tot nu toe maar de helft in aparte artikelen gepubliceerd, terwijl de resultaten van de andere onderzoeken alleen zeer kort in het overzichtsartikel van Goldsmith e.a. (2003) worden genoemd.

Acute bipolaire depressie Aan de eerste PCRCT bij patiënten met een acute bipolaire depressie deden 195 patiënten mee die gedurende 7 weken met lamotrigine tot 50 mg/dag ($n = 66$), lamotrigine tot maximaal 200 mg/dag ($n = 63$), of placebo ($n = 66$) werden behandeld (Calabrese e.a. 1999b). Na deze 7 weken werd op de Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) op basis van een last-observation-carried-forward-analyse geen significant verschil waargenomen tussen de 3 behandelde groepen. Er werden echter wel statistisch significante hogere responspercentages met lamotrigine 200 mg/dag dan met placebo gevonden op de Montgomery-Åsberg Rating Scale for Depression (MADRS) en op de Clinical Global Impression for Severity en de Clinical Global Impression for Improvement (CGI-S en CGI-I). Het percentage patiënten dat een hypomanie of manie ontwikkelde was 3% bij lamotrigine 50 mg, 8% bij lamotrigine 200 mg en 5% bij placebo (geen statistisch significant verschil).

In de 2 andere (zeer beperkt gepubliceerde) PCRCT's werd geen verschil gevonden ten opzichte van placebo. GW603 was een onderzoek met 206 patiënten gedurende 10 weken met de HRSD als eindpunt; GW40910 was een 8 weken durend onderzoek met 250 patiënten met de MADRS als eindpunt (Goldsmith e.a. 2003).

Ten slotte is lamotrigine (tot 200 mg) bij patiënten met een bipolaire depressie nog vergeleken met diverse combinaties van olanzapine en fluoxetine (OFC) (Brown e.a. 2005). In beide groepen werden 205 patiënten behandeld. Zowel de verbetering na 7 weken (op de MADRS en op de CGI-S) als de 'time to response' was significant gunstiger voor OFC. Op de MADRS bedroeg het gemiddelde verschil tussen beide behandelingen per week overi-

gens slechts 2 punten, wat niet als klinisch relevant wordt beschouwd. Daarnaast traden bij OFC meer bijwerkingen op zoals toegenomen eetlust en slaperigheid.

Acute manie Bij patiënten met een acute manie (of gemengde episode) zijn 2 PCRCT's gedaan, maar ook hiervan worden de resultaten alleen zeer kort genoemd door Goldsmith e.a. (2003). In GW609 werden 215 patiënten gedurende 3 weken behandeld met lamotrigine, lithium of placebo. Er werd tussen lamotrigine en placebo geen statistisch verschil gezien op de Mania Rating Scale (MRS). In GW610 werden 228 patiënten gedurende 6 weken behandeld. In dit onderzoek was alleen lithium effectiever dan placebo.

In een derde dubbelblind gerandomiseerd onderzoek (RCT) werden 3 groepen van 15 manische patiënten behandeld met lamotrigine 25-100 mg/dag, olanzapine 10 mg/dag of lithium 800 mg/dag (plasma-spiegel 0,7 mmol/l), terwijl lorazepam (4-12 mg) zo nodig kon worden toegevoegd bij agressie (Berk 1999). De effectiviteit werd gemeten met de MRS, de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), de CGI-S, de CGI-I en de Global Assessment of Functioning Scale (GAF). Na 4 weken werd op geen van de schalen een significant verschil tussen de 3 behandelingen waargenomen, noch in aantal uitvalers, noch in bijwerkingen, noch in de benodigde hoeveelheid lorazepam.

Onderhoudsbehandeling De langetermijneffecten van lamotrigine zijn in 4 PCRCT's onderzocht. Hiervan zijn er 3 uitgebreid gepubliceerd. Aan het eerste onderzoek (Bowden e.a. 2003) deden 349 patiënten met een bipolaire-I-stoornis mee die op dat moment of recentelijk (< 60 dagen) een hypomane of manische episode hadden (gehad). Eerst werd in een open onderzoeksfase van 8-16 weken lamotrigine als monotherapie of als adjuvans toegepast totdat herstel optrad. Daarna werden eventuele andere psychofarmaca afgebouwd en werden vervolgens de patiënten die op monotherapie lamotrigine stabiel bleven gerandomiseerd naar behandeling met lamotri-

gine (100-400 mg/dag), lithium (plasma-spiegel 0,8-1,1 mmol/l) of placebo gedurende een periode van 18 maanden. Tijdens het onderzoek werd het protocol enkele malen aangepast. De inclusie in de lithiumarm werd voortijdig stopgezet om meer patiënten in de lamotrigine- en de placeboarm te kunnen insluiten en het onderzoek werd uiteindelijk met 175 in plaats van met de geplande 300 patiënten afgesloten: 59 patiënten in de lamotriginegroep, 46 in de lithiumgroep en 70 in de placebogroep.

Het primaire eindpunt in dit onderzoek was 'time to intervention for any mood episode'. Via de kaplan-meiersurvivalmethode werd zowel met lamotrigine (mediane duur 141 dagen) als met lithium (mediane duur 292 dagen) een significant verschil ten opzichte van placebo (mediane duur 85 dagen) gevonden, terwijl het verschil tussen lamotrigine en lithium niet significant was. Een opmerkelijke bevinding is dat op 2 secundaire eindpunten wel verschillen werden gevonden tussen lamotrigine en lithium onderling. Op 'time to intervention for a depressive episode' werd alleen met lamotrigine een significant verschil ten opzichte van placebo waargenomen en op 'time to intervention for a manic/hypomane or mixed episode' alleen met lithium. Een belangrijke beperking van dit onderzoek is de grote uitval. Na 18 maanden zaten nog slechts 3 patiënten (5%) uit de lamotriginegroep, 1 patiënt (2%) uit de lithiumgroep en geen enkele patiënt uit de placebogroep in het onderzoek.

Het tweede langetermijnonderzoek betrof patiënten met een bipolaire-I-stoornis met een huidige of recente depressieve episode (Calabrese e.a. 2003). Na herstel tijdens open behandeling met lamotrigine en afbouw van eventuele andere psychofarmaca werden de patiënten gerandomiseerd in 5 groepen: lamotrigine 50, 200 of 400 mg per dag; lithium (spiegel 0,8-1,1 mmol/l); of placebo. Het onderzoek had verder een vergelijkbare opzet als het hiervoor genoemde onderzoek.

Ook in dit onderzoek vonden tussentijdse protocolwijzigingen plaats. Onder meer werd vanwege een trage onderzoeksvoortgang de inclusie

in de lamotrigine 50 mg- en 400 mg-armen voortijdig gestaakt. Van de 966 patiënten die in de open onderzoeksfase lamotrigine hadden gekregen, werden uiteindelijk 463 patiënten gerandomiseerd voor de 18 maanden durende onderhoudsbehandeling: 121 naar placebo, 121 naar lithium, 221 naar lamotrigine 50, 200 of 400 mg. Op het primaire eindpunt 'time to intervention for a mood episode' verschilden zowel de lamotriginearm (mediane duur 200 dagen) als de lithiumarm (mediane duur 170 dagen) statistisch significant ten opzichte van de placeboarm (mediane duur 93 dagen). Het verschil tussen de lithiumarm en de lamotriginearm was niet significant. Op de secundaire eindpunten werden echter wel weer verschillen gevonden: op 'time to intervention for a depressive episode' was alleen lamotrigine beter dan placebo, en op 'time to intervention for a (hypo)manic episode' alleen lithium. Van de 121 patiënten die ingesteld werden op placebo haalden 12 patiënten het eind van het onderzoek. Van de 121 op lithium ingestelde patiënten waren dat er 20 en van de 221 patiënten die op lamotrigine waren ingesteld haalden 38 patiënten de 18 maanden.

De derde PCRCT betrof 324 patiënten met een bipolaire-I- of bipolaire-II-stoornis met een rapidcyclingbeloop (Calabrese e.a. 2000). Ook in dit onderzoek werd eerst in een open onderzoeksfase lamotrigine aan de bestaande behandeling met stemmingsstabilisatoren en eventuele andere psychofarmaca toegevoegd. Vervolgens werd de lamotrigine gecontinueerd bij die patiënten die euthym werden en werd alle andere medicatie afgebouwd. De hierna overgebleven 182 patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met lamotrigine 100-500 mg/dag ($n=93$) of placebo ($n=89$) gedurende 26 weken. Ook in dit onderzoek werd 'time to intervention for an (emerging) mood episode' als primair eindpunt gekozen. Hiermee werd geen significant verschil gevonden tussen lamotrigine (gemiddeld 18 weken) en placebo (gemiddeld 12 weken). Wel was er een significant verschil in de 'survival in study'. De significantie hiervan voor de gehele groep kwam volledig door de subgroep bipolaire-II-stoornis. Ook op de Global Assessment

Scale (GAS) werd bij patiënten met een bipolaire-II-stoornis een significant verschil gevonden tussen de lamotrigine- en de placebogroep. Overigens bleek bij deze patiënten het verschil terug te voeren te zijn op minder depressieve symptomen (T. Suppes, persoonlijke mededeling aan W. Nolen).

Een andere PCRCT bij patiënten met een bipolaire-I- of bipolaire-II-stoornis met een rapidcyclingpatroon (GW611) is wederom alleen kort door Goldsmith e.a. (2003) beschreven. In dit onderzoek werden 137 patiënten gerandomiseerd en 32 weken gevolgd. Op het primaire eindpunt 'time to intervention for an (emerging) mood episode' werd geen verschil gevonden. Op secundaire eindpunten echter wel. Lamotrigine bleek significant effectiever dan placebo op 'time to intervention for an (emerging) depressive episode', maar ook significant minder effectief dan placebo op 'time to intervention for an (emerging) manic/hypomanic episode'.

Therapieresistente patiënten Het laatste onderzoek is verricht bij 31 patiënten met een 'therapieresistente' stemmingsstoornis, van wie 25 met een bipolaire stoornis waarvan de meeste ($n=23$) met een rapidcyclingpatroon (Frye e.a. 2000). In een dubbelblind, gerandomiseerd cross-overonderzoek werden deze patiënten steeds gedurende 6 weken met placebo, gabapentine of lamotrigine behandeld. In dit onderzoek was het aantal responders, gedefinieerd middels verbetering op de Clinical Global Impression Scale for Bipolar Disorder (CGI-BP), op lamotrigine (52%) significant hoger dan op gabapentine (26%) en op placebo (23%).

Bijwerkingen

In de hierboven besproken onderzoeken bij patiënten met een bipolaire stoornis werd lamotrigine over het algemeen goed verdragen. De vaakst voorkomende bijwerkingen van lamotrigine zijn gastro-intestinale klachten (misselijkheid, buikpijn, obstipatie), slaperigheid, slaperigheid, moeheid, duizeligheid, huidreacties, rugpijn, hoofdpijn en tremor.

De meest beruchte bijwerking van lamotri-

gine betreft huidafwijkingen. Meestal gaat het hierbij om relatief onschuldige afwijkingen (geenesmiddelenexantheem, urticaria) die vanzelf overgaan als de behandeling wordt gestopt. Meer ernstige huidafwijkingen, zoals het stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en het hypersensitiviteitsyndroom (HSS) treden incidenteel op. SJS en TEN ontstaan meestal in de eerste 3 weken van de behandeling, HSS in de tweede tot zesde week. Op tijd staken van lamotrigine is essentieel. Herkenning van de eerste symptomen van een ernstige huidreactie is daarom erg belangrijk. Aanwijzingen voor het optreden van een ernstige huidreactie zijn: samenvloeiing van erytheem, blaren of loslating van de erythemateuze huid, oedeem in het gezicht, huidpijn, palpabele purpura, necrose van de huid, zwelling van de tong, hoge koorts, vergroting van de lymfeklieren, gewrichtspijn of artritis, kortademigheid, hypotensie, eosinofilie en gestoorde leverfuncties. De patiënt moet geïnstrueerd worden om bij het optreden van een huidreactie binnen 24 uur contact op te nemen met zijn arts. Patiënten met een ernstige huidreactie (HSS, SJS of TEN) moeten op een gespecialiseerde afdeling van een algemeen ziekenhuis worden opgenomen.

Risicofactoren voor ernstige huidreacties bij lamotrigine zijn een hoge startdosering en snelle titratie, een combinatiebehandeling met valproïnezuur, en mogelijk een voorgeschiedenis van huidreacties of allergische reacties bij andere anti-epileptica. Om deze reden wordt sterk aangeraden zich te houden aan het instelschema bij het instellen op lamotrigine. Overigens zijn inmiddels diverse gevallen beschreven waarbij patiënten na het optreden van een aan lamotrigine gerelateerde lichte huidreactie opnieuw succesvol konden worden ingesteld op lamotrigine (Besag e.a. 2000; P-Codrea Tigarán e.a. 2005).

In alle lamotrigineonderzoeken bij de bipolaire stoornis gezamenlijk, met in totaal 2272 patiënten, trad bij 3 patiënten (0,1%) een ernstige huidafwijking op (Goldsmith e.a. 2003). Allen herstelden volledig na het staken van de lamotrigine.

DISCUSSIE EN CONCLUSIE

Een groot probleem bij de beoordeling van de plaats van lamotrigine in de behandeling van de bipolaire stoornis is het beperkte aantal volledig gepubliceerde onderzoeken. De gepubliceerde onderzoeken bij acute depressie (Calabrese e.a. 1999b) en bij rapid cycling (Calabrese e.a. 2000) waren alleen positief op secundaire eindpunten.

De slechts beperkt gepubliceerde onderzoeken waren negatief op het primaire eindpunt. Alleen het onderzoek bij therapieresistente patiënten en de twee 18 maanden PCRCT's in de onderhoudsbehandeling (Bowden e.a. 2003; Calabrese e.a. 2003) waren positief op het primaire eindpunt. Deze onderzoeken hebben echter, zoals genoemd, ook grote methodologische beperkingen. Van beide onderzoeken werd tijdens het onderzoek het protocol gewijzigd. Het aantal patiënten dat de onderzoeken uiteindelijk afrondde was zeer beperkt en van het depressieonderzoek werden in de analyse de 3 groepen die lamotrigine hadden gekregen (50, 200 en 400 mg) samengevoegd.

Een ander punt is de beperkte generaliseerbaarheid van de onderzoeken. Dit betreft vooral de drie langetermijnonderzoeken. Hierin werden patiënten eerst open met lamotrigine behandeld. Pas als het dan goed ging én nadat eventuele andere medicatie was gestaakt, werden de patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met lamotrigine, lithium of placebo. De consequentie is dat voor het onderzoek patiënten werden geselecteerd die tijdens behandeling met lamotrigine waren opgeknapt: zij zijn dus potentiële responders op lamotrigine én zij hebben lamotrigine goed verdragen.

De plaats van lamotrigine in de behandeling van de bipolaire stoornis is dus nog allerm minst duidelijk. Er zijn geen aanwijzingen voor effectiviteit bij acute manie. De effectiviteit van lamotrigine bij de acute bipolaire depressie is alleen als monotherapie onderzocht en is beperkt bewezen. De werkzaamheid in de onderhoudsbehandeling is aangetoond, maar conclusies over effectiviteit in de klinische praktijk kunnen niet getrokken wor-

den, wegens methodologische beperkingen. Interessant in de twee onderhoudsonderzoeken waarin lamotrigine behalve met placebo ook werd vergeleken met lithium, is het verschil tussen lithium en lamotrigine. Lamotrigine voorkwam beter depressies, lithium beter (hypo)manische episoden. Dit suggereert dat deze middelen in combinatie een additioneel effect zouden kunnen hebben. Een van de hieruit voortvloeiende behandelopties is een gecombineerde onderhoudsbehandeling met lithium én lamotrigine. In Denemarken wordt de effectiviteit van deze combinatie momenteel onderzocht (R. Licht, persoonlijke mededeling aan W. Nolen). Een andere vraag is of de toevoeging van lamotrigine aan patiënten die ondanks een onderhoudsbehandeling met lithium een depressie krijgen, effectief is. Deze vraagstelling is de afgelopen jaren in Nederland onderzocht. In de loop van 2006/2007 zullen van dit onderzoek de resultaten bekend worden.

Vooralsnog wordt lamotrigine in de beslismomen van de Richtlijn Bipolaire Stoornissen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (Nolen e.a. 2001) alleen genoemd als optie, vooral bij de bipolaire depressie en in de onderhoudsbehandeling. Gezien de resultaten van de onderzoeken die sindsdien verschenen zijn, is er vooralsnog geen aanleiding die plaats te wijzigen. In tegenstelling tot de registratie in de vs en in een aantal Europese landen is de registratie van lamotrigine voor de behandeling van de bipolaire stoornis in Nederland afgewezen.

LITERATUUR

Altshuler, L.L., Post, R.M., Leverich, G.S., e.a. (1995). Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *The American Journal of Psychiatry*, 152, 1130-1138.

Bauer, M.S., & Mitchner, L. (2004). What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 3-18.

Berk, M. (1999). Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 9(Suppl. 4), S119-S123.

Besag, F.M., Ng, G.Y., & Pool, F. (2000). Successful re-introduction of lamotrigine after initial rash. *Seizure*, 9, 282-286.

Bowden, C.L., Calabrese, J.R., McElroy, S.L., e.a. (2000). A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Archives of General Psychiatry*, 57, 481-489.

Bowden, C.L., Calabrese, J.R., McElroy, S.L., e.a. (1999). The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 953-958.

Bowden, C.L., Calabrese, J.R., Sachs, G., e.a. (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60, 392-400.

Brown, E., Keck, P.E., Deldar, A., e.a. (2005, juni). Olanzapine/Fluoxetine Combination in the treatment of Bipolar I depression. Gepresenteerd op de International Conference on Bipolar Disorder (ICBD), Pittsburg, PA.

Calabrese, J.R., Bowden, C.L., McElroy, S.L., e.a. (1999a). Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 1019-1023.

Calabrese, J.R., Bowden, C.L., Sachs, G., e.a. (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1013-1024.

Calabrese, J.R., Bowden, C.L., Sachs, G. S., e.a. (1999b). A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 79-88.

Calabrese, J.R., Suppes, T., Bowden, C.L., e.a. (2000). A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 841-850.

Cipriani, A., Pretty, H., Hawton, K., e.a. (2005). Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 1805-1819.

Davis, L.L., Bartolucci, A., & Petty, F. (2005). Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 85, 259-266.

Fatemi, S.H., Rapport, D.J., Calabrese, J.R., e.a. (1997). Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 522-527.

Frye, M.A., Ketter, T.A., Kimbrell, T.A., e.a. (2000). A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 607-614.

- Geddes, J.R., Burgess, S., Hawton, K., e.a. (2004). Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 217-222.
- Gijsman, H.J., Geddes, J.R., Rendell, J.M., e.a. (2004). Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 1537-1547.
- Goldsmith, D.R., Wagstaff, A.J., Ibbotson, T., e.a. (2003). Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs*, 63, 2029-2050.
- Gyulai, L., Bowden, C.L., McElroy, S.L., e.a. (2003). Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1374-1382.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., e.a. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60, 261-269.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., e.a. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59, 530-537.
- Nolen, W.A., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Honig, A., e.a. (2001). *Richtlijn Bipolaire Stoornissen*; Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Amsterdam: Uitgeverij Boom.
- P-Codrea Tigaran, S., Sidenius, P., Dam, M. (2005). Lamotrigine-induced rash--worth a rechallenge. *Acta Neurologica Scandinavica*, 111, 191-194.
- Regeer, E.J., ten Have, M., Rosso, M.L., e.a. (2004). Prevalence of bipolar disorder in the general population: a Reappraisal Study of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110, 374-382.
- Smith, D., Baker, G., Davies, G., e.a. (1993). Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*, 34, 312-322.

AUTEURS

M.L.M. VAN DER LOOS is psychiater bij de Isala Klinieken te Zwolle.

P. KÖLLING is psychiater bij het Medisch Spectrum Twente te Enschede.

E.A.M. KNOPPERT-VAN DER KLEIN is psychiater bij GGZ Leiden en omstreken, onderdeel van Rivierduinen te Leiden.

W.A. NOLEN is psychiater en als hoogleraar psychiatrie verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Groningen te Groningen.

Correspondentieadres: M.L.M. van der Loos, Isala Klinieken locatie Sophia, Dr. van Heesweg 2, Postbus 10400, 8000 GK Zwolle.

E-mail: m.l.m.van.der.loos@isala.nl.

Strijdige belangen: Alle auteurs zijn betrokken bij het onderzoek naar de effectiviteit van lamotrigine als toevoeging aan lithium bij patiënten met een bipolaire depressie; dit onderzoek wordt ondersteund door GlaxoSmithKline, de producent van lamotrigine.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-8-2006.

SUMMARY

Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder, a review – M.L.M. van der Loos, P. Kölling, E.A.M. Knoppert-van der Klein W.A. Nolen –

BACKGROUND Lamotrigine is being prescribed increasingly for the treatment of bipolar disorder. In this article we review the current literature on the subject.

AIM To review the literature in order to assess the present position of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder.

METHOD We reviewed the literature from 1985 to 2005 by means of PubMed and we also consulted the bibliographic references for the articles we found. In addition, we studied a review article by Goldsmith e. a. (2003).

RESULTS Although a considerable amount of research has been done, evidence for the efficacy of lamotrigine is limited. Lamotrigine was not effective in the treatment of acute mania. In only one of three studies was lamotrigine effective in the treatment of acute depression. In two extensive maintenance studies lamotrigine was found to be effective in preventing new depression episodes; however, the latter studies have such serious methodological weaknesses that the results provide only very limited evidence that lamotrigine is beneficial.

CONCLUSION In the guideline for the treatment of bipolar depression published by the NVvP (the Dutch Psychiatric Association; 2001), lamotrigine was mentioned as a possible treatment option for bipolar disorder and rapid cycling. In view of the results of randomised controlled trials (RCTs) that have been published so far, there is at present no reason to alter the status of lamotrigine

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)2, 95-103]

KEY WORDS bipolar disorder, depressive disorder, lamotrigine