

Carbamazepine als profylactische behandeling van de bipolaire stoornis

E.G.T.M. HARTONG, W.A. NOLEN, P. MOLEMAN, C.A.L. HOOGRUIN

ACHTERGROND Lithium is eerste keus in de preventie van prospectieve episoden bij patiënten met een bipolaire stoornis, ofschoon de effectiviteit in de klinische praktijk minder indrukwekkend is dan onderzoek doet verwachten. Alternatieve behandelingen, waaronder carbamazepine, worden daarom in toenemende mate bepleit. De vraag is echter of carbamazepine in dit opzicht wel gelijkwaardig is aan lithium.

DOEL Beoordeling van het profylactisch effect van carbamazepine bij niet eerder profylactisch behandelde patiënten op basis van het beschikbare onderzoek. Nagaan of de opvatting wordt ondersteund dat carbamazepine een gelijkwaardig alternatief is voor lithium als eerste stap in de profylactische behandeling van bipolaire patiënten.

METHODE Aan de hand van een zestal criteria worden gecontroleerde onderzoeken (zes dubbel-blind, één open) naar het profylactisch effect van carbamazepine besproken.

RESULTATEN Geen van de onderzoeken voldoet aan alle criteria. Met name de statistische power is laag. Bovendien wordt de beoordeling van de profylactische effectiviteit van carbamazepine beperkt door inclusie van lithiumresistente en niet-bipolaire patiënten. De opvatting dat carbamazepine een even goede profylactische werking heeft als lithium wordt onvoldoende krachtig door de besproken literatuur onderbouwd.

CONCLUSIE Carbamazepine is geen volwaardig alternatief voor lithium bij patiënten die voor het eerst op profylactische medicatie worden ingesteld. Vooralsnog blijft toepassing van carbamazepine voorbehouden aan patiënten van wie vaststaat dat lithium onvoldoende effect heeft of bij wie lithium om andere redenen niet kan worden gebruikt.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 5, 327-336]

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, carbamazepine, gecontroleerde studies, profylactische behandeling

Voor de profylactische behandeling van de bipolaire stoornis is lithium het middel van eerste keuze. Deze indicatie is ondubbelzinnig (Sachs 1996; Naarding & Moleman 1998). Echter, het effect is niet steeds volledig of ontwikkelt zich traag en bij circa 20% van de patiënten heeft lithium geen gunstig effect (Goodwin & Jamison 1990; Abou-Saleh 1993; Maj e.a. 1998). Bij de rapid-cycling-vorm en bij een beloop met gemengde

episoden is de werkzaamheid waarschijnlijk ongunstiger: hierbij zijn non-responspercentages tot circa 70% gerapporteerd (Coryell e.a. 1992; Abou-Saleh 1993; Calabrese & Woynshville 1995). Een ander probleem is dat ongewenste neveneffecten behandeling met lithium kunnen compliceren of zelfs onmogelijk kunnen maken (Schou 1989). Bovendien is de therapeutische breedte van lithium gering. Een intoxicatie kan, ondanks

TABEL 1 Beschreven onderzoeken

Onderzoek	Aantal (profyl. behandeld)	Diagnose	Episoden vooraf (n/jr)	Onderzoeks- opzet	Observatie- duur (mnd)	Spiegels gemeten [streefwaarde]	Resultaten
Okuma e.a. 1981	12 CBZ 10 PL	MDP	2/3	PR; DB; PG; PL	12	5,57 ± 2,0 mg/l	6/10 in CBZ-groep, 2/9 in PL- groep verbeterd ($p < 0,10$). ¹
Placidi e.a. 1986	29 CBZ 27 LI	3 MRD 36 BP 7 BP-MI 6 SA 4 SF	1/1	AC-PR; GR; DB; PG; LI	36	[7-12 mg/l CBZ] [0,6-1,0 mmol/l LI]	8/29 in CBZ-groep, 7/27 in LI- groep met (eerste) episode. ²
Watkins e.a. 1987	19 CBZ 18 LI	17 UP 20 BP	–	PR; GR; DB; PG; LI	≥ 6	[5-12 mg/l CBZ] [0,4-0,9 mmol/l LI]	Tijd in remissie in de LI-groep langer dan in de CBZ-groep ($p < 0,001$). ³ 13/19 in CBZ-groep, 12/18 in LI-groep verbeterd.
Lusznat e.a. 1988	20 CBZ 20 LI	BP	–	AC-PR; GR; DB; PG; LI	12	[6-12 mg/l CBZ] [0,6-1,4 mmol/l LI]	5/20 in CBZ-groep, 10/20 in LI-groep met (eerste) episode. 9/20 in CBZ-groep, 5/20 in LI-groep met voldoende respons. ⁴
Coxhead e.a. 1992	15 CBZ 16 LI	BP	–	PR; GR; DB; PG; LI	12	[9-12 mg/l CBZ] [0,6-1,0 mmol/l LI]	6/15 in CBZ-groep, 8/16 in LI-groep met (eerste) episode. ⁵
Greil e.a. 1997	70 CBZ 74 LI	BP	2/4	PR; GR; OP; PG; LI	30	6,4 ± 1,5 mg/l CBZ 0,63 ± 0,12 mmol/l LI	LI + CBZ met betrekking tot uitval door hospitalisatie + episode + co-medicatie; idem + bijwerkingen (Kaplan- Meyer, p resp. 0,041 & 0,007). 20/70 in CBZ-groep, 17/74 in LI-groep met (eerste) episode. ⁶
Denicoff e.a. 1997	46 CBZ 50 LI 31 LI + CBZ	BP	–	SPR; GR; DB; CO; LI	12	7,7 ± 1,3 mg/l CBZ 0,84 ± 0,13 mmol/l LI	LI = CBZ m.b.t. overlevingsduur tot non-respons. 13/46 in CBZ-groep en 13/50 in LI- groep non-respons tijdens 1 jaar. 22/46 in CBZ-groep, 29/50 in LI- groep voltooiden 1 jaar.

LI = lithium; CBZ = carbamazepine; PL = placebo.

MPD = manic-depressive psychosis; MRD = major recurrent depression; BP = bipolar disorder; MI = with mood incongruent symptoms; SA = schizoaffective disorder; SF = schizofreniform disorder; UP = unipolar affective disorder.

PR = profylactisch; AC-PR = acuut en profylactisch deel; SPR = symptomatische en profylactische behandeling; OP = open;

DB = dubbelblind; GR = gerandomiseerd; PG = parallelle groepen; CO = cross-over.

OPMERKINGEN BIJ TABEL 1

1. Episoden: ten minste 1 per jaar in de 2 jaar voorafgaand aan het onderzoek.
2. Bipolaire patiënten niet separaat geanalyseerd. 2/3 in beide groepen verbeterde, maar in 1e 3 maanden, d.w.z. tijdens acute behandeling en 1 mnd profylactische behandeling.
3. Bipolaire patiënten niet separaat geanalyseerd. Observatieduur: ten minste 1 maal duur van de laatste cyclus.
4. Diagnose: onduidelijk of 2 schizoaffectieve patiënten in de acute fase uitvielen.
5. 5 episoden in de CBZ-groep traden in de eerste 4 weken op, na LI-onttrekking.
6. 84% werd niet eerder profylactisch behandeld.
7. Alle patiënten werden eerder profylactisch behandeld. Ten minste 47% lithiumresistent. 61% rapid-cycling vorm.

voorzorgen, toch onverwacht ontstaan (Schou 1989) en de gevolgen kunnen ernstig zijn (Goddard e.a. 1991; Cookson 1997).

Bij problemen met een behandeling met lithium kunnen alternatieve middelen worden toegepast, zoals carbamazepine en valproaat (American Psychiatric Association 1994; Nolen e.a. 1998). Valproaat is effectief bij de acute manie (Naarding & Moleman 1998; Licht 1998; Bowden e.a. 1994). Er is evenwel tot op heden geen dubbelblind onderzoek naar het profylactisch effect van valproaat bij de bipolaire stoornis gepubliceerd. Om deze reden kan valproaat niet als een gelijkwaardig alternatief voor lithium worden beschouwd bij de profylactische behandeling.

Aan de profylactische werking van carbamazepine wordt zelden (meer) getwijfeld (Naarding & Moleman 1998), maar de vraag is of carbamazepine in dit opzicht wel gelijkwaardig is aan lithium. De profylactische werkzaamheid van carbamazepine bij de bipolaire stoornis is nog niet overtuigend aangetoond (Naarding & Moleman 1998). In een meta-analyse (Dardennes e.a. 1995) van de vier, tot 1995 gepubliceerde, dubbelblinde onderzoeken met lithium als controle (Placidi e.a. 1986; Watkins e.a. 1987; Lusznaat e.a. 1988; Coxhead e.a. 1992) werd geen verschil gevonden tussen car-

bamazepine en lithium ($z = 1,04$; $p = 0,15$). De auteurs waarschuwden er echter voor dat dit niet zonder meer betekent dat lithium en carbamazepine profylactisch even effectief zijn. Daarvoor verschilden de onderzoeken te veel, met name in statistische power en de sensitiviteit van de uitkomstmaten. Uit het voorbeeld dat de auteurs zelf gaven, blijkt dat weinig nodig was voor een ander resultaat van de meta-analyse: indien één extra onderzoek met een resultaat gelijk aan het enige onderzoek dat verschil vond tussen lithium en carbamazepine, beschikbaar zou zijn geweest voor de meta-analyse, zou een statistisch significant verschil ten gunste van lithium gevonden zijn ($p = 0,006$, Dardennes e.a. 1995).

Inmiddels zijn in totaal zes dubbelblind uitgevoerde onderzoeken naar het profylactisch effect van carbamazepine bij de bipolaire stoornis gepubliceerd: één placebogecontroleerd onderzoek (Okuma e.a. 1981) en vijf onderzoeken waarin carbamazepine werd vergeleken met lithium (Placidi e.a. 1986; Watkins e.a. 1987; Lusznaat e.a. 1988; Coxhead, e.a. 1992; Denicoff e.a. 1997). Voorts is een open gerandomiseerd onderzoek bij 174 patiënten gepubliceerd met lithium als controle (Greil e.a. 1997) (zie tabel 1). In dit artikel worden deze zeven onderzoeken besproken vanuit de volgende vraagstelling: is carbamazepine een volwaardig alternatief voor lithium en kan het als eerste stap in de profylactische behandeling van de bipolaire stoornis worden toegepast in plaats van lithium?

BEOORDELINGSCRITERIA

We beoordeelden de kwaliteit van de onderzoeken op de volgende punten.

Duidelijke diagnostiek en separate analyse van de bipolaire patiënten Het profylactisch effect van carbamazepine dient onderzocht te zijn bij een groep patiënten met een bipolaire stoornis die duidelijk als zodanig gediagnosticeerd werd. Wanneer ook andere diagnostische groepen aan het onderzoek hebben deelgenomen, dient in de

presentatie van de resultaten duidelijk te zijn in hoeverre deze betrekking hebben op de patiënten met een bipolaire stoornis.

Dit criterium wordt positief beoordeeld indien aan deze beide voorwaarden wordt voldaan.

Informatie over voorafgaande behandeling met lithium of carbamazepine Veel onderzoek naar de profylactische effecten van carbamazepine is verricht bij lithiumresistente patiënten (Naarding & Moleman 1998). Dit creëert selectiebias en het resultaat van de vergelijking tussen lithium en carbamazepine kan hierdoor in het nadeel van lithium uitvallen. Voor de beoordeling van de vraag of carbamazepine kan worden toegepast als eerste stap in de profylactische behandeling, dienen alleen patiënten die niet eerder profylactisch met lithium of carbamazepine werden behandeld, in het onderzoek te zijn opgenomen.

Positieve beoordeling van dit criterium vindt plaats indien vooral patiënten zonder voorafgaande profylactische behandeling in het onderzoek waren opgenomen.

Geen co-medicatie met antidepressiva en antipsychotica Lithium en carbamazepine worden vaak gecombineerd met andere middelen (Freeman & Stoll 1998; Sachs 1996; Solomon e.a. 1996), bijvoorbeeld met antipsychotica en antidepressiva. Deze middelen kunnen echter het beloop beïnvloeden, zowel door beoogde effecten bij (dreigende) episoden als in de vorm van negatieve effecten: door het induceren van depressie, rapid cycling en manie.

Positieve beoordeling van dit criterium vindt plaats als co-medicatie niet toegelaten werd.

Statistische power Veel onderzoek is verricht bij kleine aantallen patiënten (zie tabel 1). Wanneer dan niet significante p-waarden worden gevonden, kan de hypothese dat lithium en carbamazepine niet verschillen, niet zonder meer worden aangenomen. Ook de statistische power ($1-\beta$) van het onderzoek moet voldoende zijn.

De statistische power is de kans dat het onderzoek een verschil had kunnen detecteren. Het is een functie van de populatiegrootte, de gekozen significantiedrempel α en het verschil in effect tussen de te vergelijken behandelingen (effect size (ES), Cohen 1988). ES betreft hier het verschil tussen resultaten met lithium en met carbamazepine, bijvoorbeeld aantallen responders/non-responders. Bij een bepaalde populatiegrootte en α kan men berekenen hoe groot de ES moet zijn om een redelijke kans te hebben een significant verschil (volgens α) te vinden. Meestal wordt ervan uitgegaan dat een kans van 80% voldoende is.

Voor de onderzoeken die bij de vergelijking tussen lithium en carbamazepine (Placidi e.a. 1986; Luszkat e.a. 1988; Coxhead e.a. 1992) of placebo (Okuma e.a. 1981) geen significante p-waarden vonden, werd de statistische power van de onderzoeken afgeleid aan de hand van tabellen (Cohen 1988). We zijn er daarbij vanuitgegaan dat een verschil in profylactische werking tussen lithium en carbamazepine van ten minste 30% gedetecteerd moest kunnen worden (ES = medium, Cohen 1988), bij een α van 0,05. Volgens dit criterium heeft men voor een (in onderzoeken veel gebruikte) χ^2 -toets ($df = 1$) bijvoorbeeld ten minste 87 patiënten nodig. Wil men kleinere verschillen kunnen detecteren van bijvoorbeeld 20% of zelfs 10%, dan stijgen de aantallen patiënten naar respectievelijk 196 en 785 (Cohen 1988, tabel 7.4.6, p. 258). In vergelijking met de dichotome methoden zijn bij overlevingsanalyse kleinere aantallen patiënten nodig om een voldoende power te krijgen. Bij de berekening van de power van het placebogecontroleerde onderzoek werd een grotere ES gebruikt (70%).

We hebben dit criterium positief beoordeeld wanneer de statistische power ten minste 0,80 bedroeg.

Voldoende recidiefkans en duur van de observatieperiode Om het profylactisch effect te kunnen beoordelen, dient er voldoende kans te zijn dat een episode in de observatieperiode van het onderzoek valt. Om de kans op recidief voldoende

groot te laten zijn, kunnen bijvoorbeeld patiënten worden toegelaten bij wie de tijd tussen (het begin van) de laatste episoden niet groter is dan de observatieperiode. Wanneer dit is vermeld, is een indruk van de cyclusduur (episode + vrij interval) van de onderzochte populatie mogelijk.

We hebben dit criterium positief beoordeeld wanneer de tijd tussen de episoden vooraf niet groter was dan de observatieperiode.

Informatie over het beloop van de behandeling tijdens de observatieperiode De aard van de uitkomstmaat is van groot belang voor de beoordeling van de resultaten. Wanneer alleen getoetst wordt op het aantal episoden, bestaat het nadeel dat men zich achteraf geen beeld kan vormen over het tijdstip waarop de episoden optraden. Episoden kunnen namelijk ongelijk verdeeld over de observatieperiode zijn opgetreden, bijvoorbeeld door onverwachte gevolgen van de opzet van het onderzoek. Een figuur met een overlevingscurve kan in dit opzicht duidelijkheid geven. Bovendien kan men, door het tijdstip van optreden van (bijvoorbeeld) episoden bij de analyse te betrekken, krachtiger statistisch toetsen, bijvoorbeeld met Kaplan-Meyer-analyse.

Positieve beoordeling van dit criterium vindt plaats wanneer ten minste één overlevingscurve met episoden was opgenomen.

BESPREKING VAN DE ONDERZOEKEN

De onderzoeken worden hieronder aan de hand van de door ons gehanteerde criteria in detail besproken (zie ook tabel 1 en 2).

Duidelijke diagnostiek en separate analyse van de bipolaire patiënten In vier onderzoeken werden uitsluitend bipolaire patiënten opgenomen (Okuma e.a. 1981; Coxhead e.a. 1992; Greil e.a. 1997; Denicoff e.a. 1997). Aan de andere onderzoeken namen ook patiënten met unipolaire (Placidi e.a. 1986; Watkins e.a. 1987), schizoaffectieve (Placidi e.a. 1986; Lusznat e.a. 1988) en schizofre-

niforme stoornissen deel (Placidi e.a. 1986) en werden de resultaten bij de bipolaire patiënten niet separaat gerapporteerd (Placidi e.a. 1986; Watkins e.a. 1987).

Informatie over voorafgaande behandeling met lithium of carbamazepine In geen van de onderzoeken werden uitsluitend niet eerder profylactisch behandelde patiënten opgenomen. Eén onderzoek (Greil e.a. 1997) beoordelen we echter toch positief: in dit onderzoek was 84% van de patiënten niet eerder profylactisch behandeld.

In één onderzoek (Watkins e.a. 1987) werden alleen patiënten opgenomen die óf niet eerder behandeld waren óf na de laatste episode geen profylactische medicatie hadden gebruikt. Hoeveel patiënten niet eerder profylactisch werden behandeld, blijft echter onduidelijk. Dit onderzoek werd daarom op dit punt negatief beoordeeld.

Van de overige, op dit aspect negatief beoordeelde onderzoeken (Okuma e.a. 1981; Placidi e.a. 1986; Lusznat e.a. 1988; Coxhead e.a. 1992; Denicoff e.a. 1997) werd meestal vermeld dat veel, zo niet de meeste patiënten eerder lithium hadden gebruikt. In één onderzoek (Denicoff e.a. 1997) waren alle patiënten eerder behandeld. Van de eerder met lithium behandelde patiënten (90%) had 45% niet of nauwelijks op lithium gereageerd. In een ander onderzoek (Placidi e.a. 1986) verschilde het aantal lithiumresistente patiënten per groep significant (lithium: 5/27, carbamazepine: 13/29; $\chi^2 = 4,44$; $df = 1$; $p < 0,05$; Dardennes e.a. 1995). In het onderzoek van Lusznat e.a. (1988) werden patiënten met een ernstige bipolaire stoornis opgenomen die met medicatie waren gestopt of eerder niet op lithium reageerden. In een ander onderzoek (Coxhead e.a. 1992) werden patiënten die eerder met lithium waren behandeld, geaccepteerd indien: 'it was considered clinically and ethically appropriate to change the patient's medication'. Bij deze onderzoeken (Placidi e.a. 1986; Lusznat e.a. 1988; Coxhead e.a. 1992; Denicoff e.a. 1997) nemen we aan dat er een selectiebias bestaat, die het effect

TABEL 2 Overzicht

Beoordelingscriterium	Okuma e.a. 1981	Placidi e.a. 1986	Watkins e.a. 1987	Lusznat e.a. 1988	Coxhead e.a. 1992	Greil e.a. 1997	Denicoff e.a. 1997
1. Duidelijk afgebakende bipolaire groep	+	-	-	-	+	+	+
2. Niet eerder profylactisch lithium/carbamazepine	-	-	-	-	-	+	-
3. Geen co-medicatie	-	-	-	-	+	-	-
4. Voldoende statistische power*	-	-		-	-		-
5. Voldoende recidiefkans in observatieperiode	+	+	-	-	-	+	-
6. Overlevingscurve	-	-	-	-	+	+	-

* Indien geen significant verschil werd gevonden tussen lithium en carbamazepine (zie tekst).

van lithium onwaarschijnlijker maakt. Ten slotte werd in één onderzoek (Okuma e.a. 1981) over voorafgaande profylactische behandeling niets gemeld.

Geen co-medicatie met antidepressiva en antipsychotica In één onderzoek (Coxhead e.a. 1992) mochten alleen benzodiazepines worden voorgeschreven. Dit onderzoek werd door ons op dit aspect positief beoordeeld.

In vijf onderzoeken (Okuma e.a. 1981; Placidi e.a. 1986; Watkins e.a. 1987; Lusznat e.a. 1988; Denicoff e.a. 1997) waren antipsychotica en/of antidepressiva toegestaan. Bij Greil e.a. (1997) was co-medicatie beperkt toegestaan: 70% van de patiënten gebruikte ten tijde van de metingen op één, twee en tweeënhal jaar geen co-medicatie. Toch werd dit onderzoek op dit punt negatief beoordeeld. Het gebruik van co-medicatie werd pas als event in de overlevingsanalyse gescoord, indien co-medicatie langer dan zes maanden werd gebruikt. Het is daardoor moeilijk te beoor-

delen hoe vaak co-medicatie gedurende kortere perioden gebruikt werd, bijvoorbeeld om dreigende episoden te behandelen. Het gebruik van co-medicatie was ook geen exclusie criterium, zodat niet zeker is of monotherapie met lithium of carbamazepine werd toegepast in de eerste zes maanden van de observatieperiode.

Statistische power Van de op dit punt beoordeelde onderzoeken (Okuma e.a. 1981; Placidi e.a. 1986; Lusznat e.a. 1988; Coxhead e.a. 1992) was de statistische power onvoldoende ($1-\beta < 0,5$). De kans dat men lithium en carbamazepine (Placidi e.a. 1986; Lusznat e.a. 1988; Coxhead e.a. 1992) ten onrechte als gelijkwaardig beschouwt, is dus groot. Dit geldt echter ook voor het resultaat van de vergelijking van carbamazepine en placebo (Okuma e.a. 1981).

Eén onderzoek (Denicoff e.a. 1997) had een dubbelblinde cross-over opzet van drie behandelingscondities: lithium en carbamazepine, gevolgd door de combinatie, gedurende maxi-

maal één jaar. Er was een statistisch significant verschil in het totale aantal episoden per jaar bij de vergelijking van de drie behandelcondities. De gemiddelden bedroegen: lithium 6,25; carbamazepine 6,71; combinatie 4,26. Ofschoon niet afzonderlijk getoetst, is er weinig verschil in het aantal episoden per jaar tussen lithium en carbamazepine alleen. De statistische power zou, bij de beschikbare populatie van 33, laag geweest zijn.

Voldoende recidiefkans en duur van de observatieperiode In drie onderzoeken werd een specificatie van een minimum aantal episoden per tijdseenheid direct voorafgaand aan het onderzoek in de inclusiecriteria opgenomen (Okuma e.a. 1981; Placidi e.a. 1986; Greil e.a. 1997). De zo geschatte maximale cyclusduur van respectievelijk 12, 18 en 12 maanden was in overeenstemming met de maximale observatieperiode per patiënt (zie ook tabel 1).

In één onderzoek (Watkins e.a. 1987) werden patiënten van wie de observatieduur korter was dan de cyclusduur die aan het onderzoek voorafging, uitgesloten van de analyse. Een deel van de patiënten was echter met bestaande profylaxe gestopt, hetgeen de cyclusduur kon hebben verkort. Dit onderzoek werd daarom op dit punt toch negatief beoordeeld.

Drie onderzoeken (Lusznat e.a. 1988; Coxhead e.a. 1992; Denicoff e.a. 1997) hadden een observatieperiode per middel van maximaal één jaar. Deze onderzoeken werden daarom op dit criterium negatief beoordeeld.

Informatie over het beloop van de behandeling tijdens de observatieperiode In drie onderzoeken (Coxhead e.a. 1992; Denicoff e.a. 1997; Greil e.a. 1997) werden overlevingscurven gepresenteerd. In één onderzoek (Coxhead e.a. 1992) is uit de overlevingscurve te zien dat in de carbamazepinegroep bij vijf van de vijftien patiënten al in de eerste vier weken een episode optrad, hetgeen mogelijk samenhangt met onttrekking van lithium kort voor de profylactische fase (Coxhead e.a. 1992). Gezien het belang hiervan voor de inter-

pretatie werd dit onderzoek door ons positief beoordeeld op dit punt. In het onderzoek van Greil e.a. (1997) werden overlevingscurven gepresenteerd, in samenhang met overlevingsanalyse (Kaplan-Meyermethode). Ook dit onderzoek werd op dit punt positief beoordeeld. In één onderzoek (Denicoff e.a. 1997) werd volstaan met één overlevingscurve met manische episoden en werden eerste en tweede behandelperiode niet (ook) afzonderlijk gepresenteerd. Dit onderzoek werd daarom op dit punt toch negatief beoordeeld.

BESPREKING

Geen van de onderzoeken voldoet aan alle door ons gehanteerde criteria (tabel 2). Ofschoon de door ons gekozen criteria onderling niet gelijkwaardig zijn, kan men hiermee toch een indruk krijgen van de stand van zaken van het gecontroleerde onderzoek naar het profylactisch effect van carbamazepine bij de bipolaire stoornis.

De onderzoeken die geen statistisch significant verschil vonden tussen lithium en carbamazepine, hadden onvoldoende statistische power. Men moet er dus rekening mee houden dat bestaande verschillen tussen lithium en carbamazepine niet werden gevonden, omdat de onderzoeken deze verschillen niet konden detecteren. In twee onderzoeken werd wel een verschil gevonden. In het onderzoek van Watkins e.a. (1987) leek lithium de tijd in remissie meer te verlengen dan carbamazepine (t -test, $p < 0,001$). Een belangrijk probleem bij dit onderzoek is dat veel unipolaire patiënten werden ingesloten. Greil e.a. (1997) vonden een significant kortere overleving op carbamazepine (κ M-methode, Tarone-Ware, $p = 0,04$ en $0,007$). Dit onderzoek was open en er was, zij het beperkt, co-medicatie toegestaan. Dit kan tot bias leiden. In hoeverre dit op de resultaten van invloed is geweest, is onduidelijk. In het enige placebogecontroleerde onderzoek (Okuma e.a. 1981) was carbamazepine effectief bij zes van de tien patiënten tegen twee van de negen in de placebogroep (U -test, $p < 0,10$). Dit

verschil kan men als statistisch niet significant beschouwen.

Er is weinig onderzoek gedaan bij nog niet eerder behandelde patiënten. Conclusies over de profylactische effectiviteit van carbamazepine bij deze groep patiënten zijn daardoor moeilijk te trekken. In slechts één onderzoek (Greil e.a. 1997) werden hoofdzakelijk niet eerder profylactisch behandelde patiënten opgenomen. Dit onderzoek met 84% niet eerder behandelde patiënten is van belang voor de beantwoording van de vraag of carbamazepine een volwaardig alternatief is voor lithium. De resultaten wijzen erop dat lithium effectiever was in dit onderzoek. Het onderzoek van Watkins e.a. (1987) heeft mogelijk ook betrekking op een groep niet eerder behandelde, gedeeltelijk unipolaire patiënten. Bij de andere onderzoeken daarentegen is duidelijk, of waarschijnlijk, dat het om merendeels eerder met lithium behandelde of zelfs lithiumresistente patiënten ging.

De besproken onderzoeken geven aan dat het ten minste onzeker is of carbamazepine een aan lithium gelijkwaardig effect heeft. Deze conclusie komt overeen met die van Dardennes e.a. (1995). Van de na 1995 verschenen onderzoeken wezen Greil e.a. (1997) lithium aan als de betere van de twee. Denicoff e.a. (1997) daarentegen concludeerden dat beide middelen, alleen of in combinatie, een hoge incidentie van inadequate respons vertoonden. Zij bestudeerden echter veel lithiumresistente patiënten. Goodwin & Jamison (1990) wezen op het totale aantal patiënten dat inmiddels in de onderzoeken met carbamazepine is behandeld. Summatie van de resultaten van de verschillende gecontroleerde én ongecontroleerde studies geeft wel indrukwekkende totalen, maar gaat voorbij aan de verschillen die tussen de onderzoeken kunnen bestaan en aan de invloed van bias, met name bij de ongecontroleerde studies.

Wij concluderen dat carbamazepine niet als een volwaardig alternatief kan worden beschouwd als eerste stap in de profylactische behandeling van de bipolaire stoornis. Bij het

begin van een profylactische behandeling heeft lithium daarom de voorkeur en moet men terughoudend zijn met het voorschrijven van carbamazepine wanneer ook met lithium behandeld kan worden. Van de middelen die, naast lithium, ter beschikking staan voor de profylactische behandeling van de bipolaire stoornis, is carbamazepine het uitvoerigst onderzocht. De toepassing van carbamazepine is daarom wel gerechtvaardigd, zowel als monotherapie als in combinatie met lithium, bij geselecteerde groepen bipolaire patiënten, bijvoorbeeld wanneer lithium niet effectief is gebleken of wanneer lithium niet gebruikt kan worden.

LITERATUUR

- Abou-Saleh, M.T. (1993). Who responds to prophylactic lithium therapy? *British Journal of Psychiatry*, (suppl. 21), 20-26.
- American Psychiatric Association (1994). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 151 (suppl. 12), 1-36.
- Bowden, C.L., Brugger, A.M., Swann, A.C., e.a. (1994). Efficacy of divalproex versus lithium and placebo in the treatment of mania. *Journal of the American Medical Association*, 271, 918-924.
- Calabrese, J.R., & Woyshtville, M.J. (1995). A medication algorithm for treatment of bipolar rapid cycling? *Journal of Clinical Psychiatry*, 56 (suppl. 3), 11-18.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. Hillsdale NJ: Erlbaum (2e druk).
- Cookson, J. (1997). Lithium: Balancing risks and benefits. *British Journal of Psychiatry*, 171, 120-124.
- Coryell, W., Endicott, J., & Keller, M. (1992). Rapidly cycling affective disorder. Demographics, diagnosis, family history, and course. *Archives of General Psychiatry*, 49, 126-131.
- Coxhead, N., Silverstone, T., & Cookson, J. (1992). Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 85, 114-118.
- Dardennes, R., Even, C., Bange, F., e.a. (1995). Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 166, 378-381.
- Denicoff, K.D., Smith-Jackson, E.E., Disney, E.R., e.a. (1997). Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine and the combination in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 470-478.

- Freeman, M.P., & Stoll, A.L. (1998). Mood stabilizer combinations: A review of safety and efficacy. *American Journal of Psychiatry*, 155, 12-21.
- Goddard, J., Bloom, S.R., Frackowiak, R.S., e.a. (1991). Lithium intoxication. *British Medical Journal*, 302, 1267-1269.
- Goodwin, F.K., & Jamison, K.R. (1990). Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press.
- Greil, W., Ludwig-Mayerhofer, W., Erazo, N., e.a. (1997). Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders. A randomised study. *Journal of Affective Disorders*, 43, 151-161.
- Licht, R.W. (1998). Drug treatment of mania: A critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97, 387-397.
- Lusznat, R.M., Murphy, D.P., & Nunn, C.M. (1988). Carbamazepine versus lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *British Journal of Psychiatry*, 153, 198-204.
- Maj, M., Pirozzi, R., Magliano, L., e.a. (1998). Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: A 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *American Journal of Psychiatry*, 155, 30-35.
- Naarding, P., & Moleman, P. (1998). Stemningsstabilisatoren. In P. Moleman, T.K. Birkenhäger, W.W. van den Broek e.a. (red.), *Praktische psychopharmacologie* (pp. 140-209). 3e druk. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Nolen, W.A., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Bouvy, P.F., e.a. (1998). *Richtlijn farmacotherapie bipolaire stoornissen*. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Amsterdam: Boom.
- Okuma, T., Inanaga, K., Otsuki, S., e.a. (1981). Preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology*, 73, 95-96.
- Placidi, G.F., Lenzi, A., Lazzarini, F., e.a. (1986). The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: A randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47, 490-494.
- Sachs, G.S. (1996). Bipolar mood disorder: Practical strategies for acute and maintenance phase treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16 (suppl. 1), 32-47.
- Solomon, D.A., Keitner, G.I., Ryan, C.E., e.a. (1996). Polypharmacy in bipolar I disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 32, 579-587.
- Schou, M. (1989). Lithium prophylaxis: Myths and realities. *American Journal of Psychiatry*, 146, 573-576.
- Watkins, S.E., Callender, K., Thomas, D.R., e.a. (1987). The effect of carbamazepine and lithium on remission from affective illness. *British Journal of Psychiatry*, 150, 180-182.

AUTEURS

E.G.T.M. HARTONG is als psychiater verbonden aan de HSK-groep.

W.A. NOLEN is als hoogleraar psychiatrie, in het bijzonder de farmacotherapie, verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht en tevens werkzaam bij de H.C. Rümke Groep in Utrecht.

P. MOLEMAN is psychofarmacoloog en directeur Moleman Research.

C.A.L. HOOGDUIN is hoogleraar psychopathologie (vakgroep Klinische Psychologie van de Katholieke Universiteit Nijmegen).

Correspondentieadres: E.G.T.M. Hartong, Campstede 22, 6983 HJ Doesburg.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-6-1999.

SUMMARY Carbamazepine in the prophylaxis of bipolar affective disorder – E.G.T.M. Hartong, W.A. Nolen, P. Moleman, C.A.L. Hoogduin –

BACKGROUND Lithium is first choice in the prevention of prospective episodes in patients with bipolar disorder, although efficacy in clinical practice may be less impressive than anticipated from clinical trials. Alternative treatments, including carbamazepine, are increasingly being advocated for that reason. Furthermore, equipotency of carbamazepine and lithium is still questionable.

AIM To examine the prophylactic efficacy of carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. To examine whether the view that carbamazepine is equivalent to lithium as first step in the prophylactic treatment of bipolar patients.

METHOD Using six quality criteria, we reviewed one open trial and six double-blind trials on the use of carbamazepine in the prophylaxis of bipolar affective disorder.

RESULTS None of the studies met all criteria. In particular, the statistical power of most studies is low. An estimation of prophylactic efficacy of carbamazepine is precluded because of inclusion of nonresponders to lithium and inclusion of patients with other than bipolar diagnoses. The view that carbamazepine is equivalent to lithium as first step in the prophylactic treatment of bipolar patients, is insufficiently supported by the literature reviewed.

CONCLUSIONS Carbamazepine cannot be considered as an equivalent to lithium for patients who receive prophylactic treatment for the first time. Carbamazepine should be reserved for patients with insufficient response to lithium or patients who cannot be treated with lithium for other reasons.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 5, 327-336]

KEYWORDS bipolar disorder, carbamazepine, controlled studies, prophylaxis