

Het gebruik van carbamazepine bij affectieve stoornissen

door M. Cruyt en H. de Cuyper

Samenvatting

In dit literatuuroverzicht wordt de vraag gesteld naar de curatieve en profylactische werkzaamheid van carbamazepine bij affectieve stoornissen.

Nagenoeg 70% van de manische patiënten zou gunstig reageren op carbamazepine. Daarnaast zou carbamazepine ook antidepressieve en profylactische eigenschappen bezitten bij ongeveer 50% respectievelijk 50-80% van de onderzochte patiënten. Vooral patiënten die resistent zijn aan lithium en/of rapid cyclers blijken goede kandidaten voor een proefbehandeling met carbamazepine.

Carbamazepine wordt relatief goed getolereerd, hoewel in de beginperiode van de behandeling storende bijwerkingen niet zeldzaam zijn.

De geringe teratogeniciteit van carbamazepine biedt zeker voordelen boven lithium bij zwangere vrouwen. Omtrent het werkingsmechanisme van carbamazepine worden in dit referaat een aantal hypothesen geformuleerd.

Inleiding: situering van de problematiek

Carbamazepine (Tegretol^R) is een anti-epilepticum dat door zijn iminodibenzylkern een structurele gelijkenis vertoont met tricyclische antidepressiva zoals het imipramine en met neuroleptica zoals het promazine.

Sinds zijn gebruik als anti-epilepticum in 1962 hebben meerdere auteurs gewezen op zijn gunstig psychotroop effect ten aanzien van cognitieve en stemmingsanomalieën bij epileptische patiënten (Dalby 1975).

De eerste studies over het gebruik van carbamazepine bij stemmingsstoornissen dateren van 1971 en zijn verricht in Japan op een ogenblik dat lithiumtherapie aldaar nog niet werd toegepast. De eerste westerse studies verschijnen pas een decennium later. Na het aanvankelijke optimisme over het profylactisch effect van lithium bij manisch-depressieve stemmingssschommelingen, blijkt de respons aan dit ion bij 31% van de patiënten onvoldoende te zijn, terwijl 28% helemaal geen baat vindt bij lithiumprofylaxis (Kukopulos en Tondo

1980; Kukopulos en Reginaldi 1980). Deze partiële resultaten met lithium, de soms levensbedreigende bijwerkingen van dit lichtmetaal en de hoopgevende berichten van de Japanse onderzoekers, leidden er toe dat ook westerse psychiaters belangstelling kregen voor het gebruik van carbamazepine bij affectieve stoornissen.

Overigens werd met deze stof intussen ook ervaring opgedaan bij impulsief c.q. agressief gedrag, bij paniekstoornissen, boulimie en poriomanie, maar deze nog onduidelijke indicaties komen in deze bijdrage niet aan de orde.

Werkzaamheid van carbamazepine

Behoudens enkele expliciet vermelde studies waarbij het aantal proefpersonen zeer gering was, beperken we ons in dit literatuuroverzicht tot die artikels waarin het aantal onderzochte patiënten 20 of meer draagt. Deze selectie omvat slechts 24% van het aantal verschenen studies, doch meer dan 65% van de onderzochte patiënten. Daarbij komt nog dat in de meeste studies carbamazepine wordt aangewend in combinatie met andere medicatie. Deze vorm van polyfarmacie wordt in een volgend kapittel behandeld.

Werkzaamheid bij manie – Bijna alle auteurs vinden een verdwijning of een vermindering van de manische symptomen binnen 1 à 3 dagen na het starten van carbamazepine. In de open klinische studies wordt een verbetering gevonden bij 62% van de onderzochte patiënten (Takezaki en Hanaoka 1971; Okuma e.a. 1973; Okuma e.a. 1975; Wunderlich e.a. 1982 en Ceskova e.a. 1985).

Ballenger en Post (1980) en Post e.a. (1982a; 1982b), bij dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek, bekomen een therapeutisch effect bij 71% van de onderzochte manische patiënten. Okuma e.a. (1979) en Grossi e.a. (1984) vergeleken in een dubbelblind gecontroleerd onderzoek het antimanisch effect van carbamazepine met dat van chloorpromazine. Na één week werd een duidelijke verbetering waargenomen bij 40% van de patiënten die met carbamazepine werden behandeld tegen 20% van de chloorpromazinegroep; een matige verbetering bij 30% van de patiënten uit de carbamazepinegroep en bij 40% van de patiënten uit de chloorpromazinegroep.

Uit deze studies blijkt dat carbamazepine een antimanische werking had bij 60 à 70% van de beschreven patiënten, hoewel de intensiteit van de werkzaamheid individueel verschillend was.

Werkzaamheid bij depressie – In de open klinische studies wordt een antidepressief effect van carbamazepine vastgesteld bij 38% van de onderzochte patiënten (Takezaki en Hanaoka 1971; Okuma e.a. 1973; Okuma e.a. 1975 en Wunderlich e.a. 1982).

Ballenger en Post (1980) en Post e.a. (1982a; 1982b), in dubbelblind

placebo gecontroleerd onderzoek, vinden een verbetering bij 66% van de depressieve patiënten. Zoals bij lithium is de antidepressieve werking van carbamazepine minder éénduidig.

Carbamazepine heeft zowel een gunstig effect op de gedrukte stemming als op de psychomotorische remming en de slaapstoornissen. Het effect op de slaap treedt reeds in na enkele dagen, terwijl de stemmingsverbetering de typische latentietijd vertoont van 2 à 3 weken zoals bij de tricyclische antidepressiva. Het moet evenwel vermeld dat volgens Sethi en Tiwari (1984) enerzijds, Wunderlich e.a. (1983a) anderzijds, de antidepressieve werking reeds vanaf de eerste dagen zou inzetten. Dezelfde auteurs zagen onder carbamazepine geen enkel geval van dissociatie tussen de aandrift en de stemming, waardoor het suicidegevaar afneemt. Volgens Post e.a. (1985) zijn bipolaire patiënten betere responders, terwijl Wunderlich e.a. (1983a) zowel bij unipolaire als bij bipolaire patiënten een uitgesproken stemmingsverbeterend effect van carbamazepine vaststellen.

Profylactische werking bij manisch-depressieve stemmingsschommelingen – In de open klinische studies wordt een profylactische respons gevonden voor de manische opstoten bij 71% van de onderzochte patiënten. Bij 63% vertoont carbamazepine een profylactische werking voor de depressieve fasen.

Kishimoto (1984b) vergeleek het profylactisch effect van carbamazepine en lithium in een klinische studie over 58 à 64 maanden bij 42 (lithium) respectievelijk 41 (carbamazepine) patiënten. Het anti-manisch profylactisch effect van het anti-epilepticum was lichtjes hoger dan dat van lithium. Het antidepressief profylactisch effect was gelijk voor beide farmaca. Een globaal profylactisch effect werd bekomen bij 73,8% van de lithium-patiënten tegen 78% van de carbamazepinegroep. De klinische indrukken opgedaan in open studies worden bevestigd in dubbelblind gecontroleerde studies versus placebo waarbij carbamazepine gemiddeld 70 tot 80% van de manische opstoten en 50 tot 60% van de depressieve fasen voorkomt (Ballenger en Post 1980 en Okuma e.a. 1981). Het geringe aantal patiënten en de korte follow-up-periode nopen tot voorzichtigheid bij het veralgemenen van de gevonden resultaten.

Werkzaamheid bij schizo-affectieve stoornissen – Enkele studies gaan het effect na van carbamazepine bij schizo-affectieve stoornissen. Men verstaat hieronder psychische stoornissen die voldoen aan de DSM-III-criteria voor depressie en/of manie waarbij tegelijk stemmingsincongruente psychotische verschijnselen of schneideriaanse eerste-rangssymptomen aanwezig zijn.

Belmaker e.a. (1984) tonen aan in een dubbelblind gecontroleerde studie bij 14 patiënten dat toevoeging van carbamazepine bij een hoge dosis haloperidol (40 mg/dag) tot een verbetering van de symptomato-

logie leidt, zowel wat de affectieve als wat de psychotische symptomen betreft. Klein e.a. (1984) in een dubbelblind gecontroleerde studie stellen een vermindering vast van de denkstoornissen na associatie van carbamazepine. Carbamazepine blijkt geen invloed te hebben op de maniërismen en de affectvervlakking. In een dubbelblind studie bij 8 patiënten stellen Placidi e.a. (1984) een profylactische werking vast die te vergelijken is met die van lithium. Afgezien van de interindividuele verschillen bij het stellen van de diagnose 'schizo-affectieve stoornis', blijkt er onenigheid te bestaan over de vraag of carbamazepine al dan niet de stemmingsincongruente psychotische symptomen beïnvloedt.

Monotherapie versus combinatie met andere psychofarmaca

Met uitzondering van de eerste Japanse studies werd carbamazepine meestal aangewend als een mogelijk 'redmiddel' bij patiënten met recidiverende affectieve stoornissen, die resistent bleken aan een klassieke farmacologische behandeling (neuroleptica, antidepressiva, lithiumtherapie). Daardoor ontstond vaak een negatieve selectiegroep met ernstige symptomatologie en werd carbamazepine voorzichtigheidshalve geassocieerd met andere psychotrope farmaca. Het therapeutisch effect van carbamazepine werd dan afgeleid uit de dosisreductie van de andere psychofarmaca of uit de klinische verbetering die optrad na toevoegen van carbamazepine bij een constante dosis van de andere farmaca.

Carbamazepine als monotherapie – Het therapeutisch effect van carbamazepine wordt vermeld in enkele case-reports (Tanaka en Miyasaka 1973; Yassa 1982; Brooks en Lessin 1983; Kanter e.a. 1984) en in een vijftal open klinische studies (Eckmann 1983; Wunderlich e.a. 1983b; Ceskova e.a. 1984a en 1985; Sethi en Tiwari 1984; Emrich e.a. 1985). De gebruikte dosis varieert van 400 mg tot 2000 mg/dag. De auteurs besluiten tot een duidelijk antimanisch effect en een iets minder uitgesproken antidepressief effect.

Bovengenoemde bevindingen worden bevestigd door een drietal dubbelblind studies. Ballenger en Post (1980) bekomen een antimanisch effect bij 7 van de 9 patiënten en een antidepressieve respons bij 7 van de 13 patiënten. Grossi e.a. (1984) in een dubbelblind gecontroleerde studie vinden carbamazepine even effectief als chloorpromazine bij 11 manische patiënten, met significant minder bijwerkingen in de carbamazepine-groep. Roy-Byrne e.a. (1984b) stellen een goede tot uitstekende antidepressieve werking vast bij 6 op 16 patiënten, zowel bij unipolaire als bij bipolaire stoornissen.

Het profylactisch effect wordt eveneens aangetoond, zowel in open studies (Eckmann 1983; Kishimoto 1984a; Emrich e.a. 1985) als in dubbelblind gecontroleerd onderzoek (Ballenger en Post 1980; Okuma

e.a. 1981; Placidi e.a. 1984). Placidi e.a. (1984) vergelijken carbamazepine en lithium in een dubbelblind studie bij 40 patiënten over een periode van 91 maanden en besluiten tot een even efficiënte profylaxis voor carbamazepine en lithium.

Carbamazepine en lithium – De vaststelling dat een aantal lithiumresistente patiënten gunstig reageert wanneer carbamazepine wordt toegevoegd aan de lithiumtherapie, doet bij verschillende onderzoekers een synergetische werking van beide stoffen veronderstellen (Inoue e.a. 1981; Lipinski en Pope 1982; Folks e.a. 1982; Keisling 1983; Moss en James 1983; Nolen 1983; Gastpar en Kielholz 1984; Kishimoto 1984a; Kwamie e.a. 1984; Poddighe en Burrai 1984; Fawcett en Kravitz 1985). Inoue e.a. (1981) stellen vast dat carbamazepine de lithiumspiegel niet beïnvloedt. Rekening houdend met het gering aantal gemelde gevallen van toxiciteit, beschouwen de meeste auteurs de combinatie carbamazepine – lithium als ongevaarlijk. Enkel Ghose en Shukla merken een frequentietoename van bijwerkingen op. In de studie van Ghose (1978) vertoonde de helft van de onderzochte patiënten bewustzijnsstoornissen, gaande van lichte moeilijkheden met de concentratie tot ernstige verwardheid. Carbamazepine en lithium kunnen dus ook een synergetische werking hebben voor wat betreft bijwerkingen. In de studie van Shukla e.a. (1984) ontwikkelden 5 manisch-depressieve patiënten een reversiebele toxische encefalopathie bij combinatie van carbamazepine en lithium. Er dient evenwel aangestipt dat alle patiënten een voorgeschiedenis hadden van een neurologische of endocrinologische aandoening die mogelijks voorbeschikkend waren voor het tot stand komen van het neurotoxisch beeld.

Carbamazepine en neuroleptica – Carbamazepine wordt frequent geassocieerd met een neurolepticum bij de behandeling van een acute manische fase. Deze farmacologische aanpak stelt meestal geen problemen en meerdere auteurs wijzen op een potentiërend effect van de combinatie (Belmaker e.a. 1984). Klein e.a. (1984), in een dubbelblind studie bij 43 manische patiënten, vinden een sneller intredend en globaal beter therapeutisch effect van carbamazepine met haloperidol dan met haloperidol alleen. Ook Ceskova e.a. (1984b) merken een verdere klinische verbetering wanneer na 3 weken pimozide aan carbamazepine wordt toegevoegd.

Carbamazepine en antidepressiva – De meeste auteurs associëren carbamazepine met tricyclische antidepressiva tijdens een depressieve fase. Folks e.a. (1982) stellen dat de combinatie zelfs therapeutisch gunstiger is dan carbamazepine of antidepressiva alleen. Er wordt enkel voorbehoud gemaakt tegen de associatie van carbamazepine met een MAO-remmer, wegens het gevaar voor levensgevaarlijke compli-

caties zoals cardiale geleidings- en ritmestoornissen (Sillanpää 1981) alsmede delirium (Wright e.a. 1982).

Indicaties voor het gebruik van carbamazepine – Predictieve factoren

Reeds in de eerste Japanse studies (Takazaki en Hanaoka 1971; Okuma e.a. 1973) merken de auteurs op dat carbamazepine blijkbaar selectief werkzaam is bij bepaalde patiënten met affectieve stoornissen. Dit farmacon geeft vooral gunstige resultaten bij lithium-resistente patiënten en met name bij 'rapid cyclers', i.e. patiënten die binnen de tijdsspanne van één jaar 4 of meer manisch-depressieve fasen doormaken (Ballenger en Post 1980; Okuma e.a. 1981; Inoue e.a. 1981; Nolen 1983; Kishimoto e.a. 1983; Post e.a. 1984). Ook in die gevallen waar lithium tegenaangewezen is of als er te storende bijwerkingen optreden bij gebruik van antidepressiva en neuroleptica, kan aan carbamazepine worden gedacht.

Bovendien werden volgende predictieve factoren klinisch relevant bevonden, in die zin dat er een positieve correlatie zou zijn tussen de antidepressieve werking van carbamazepine en:

- de intensiteit van de depressie (Post e.a. 1982a);
- de mate van angst en hypochondrische preoccupatie (Wunderlich e.a. 1983b en Eckmann 1983);
- affectieve stoornissen bij organische pathologie (Folks e.a. 1982, Post en Uhde 1983);
- het stemmingsverbeterend effect na één nacht slaapdeprivatie (Roy-Byrne e.a. 1984b).

Of significante veranderingen op het EEG, zoals door Akazawa e.a. (1983) bij carbamazepineresponders gemeld, een predictieve factor zijn, wordt door vele auteurs betwijfeld.

Doseringsschema

Vooreerst is er de vaststelling dat de aanbevolen dagdosis beduidend hoger ligt in de Amerikaanse en Europese artikels dan in de Japanse studies: 400 à 2200 mg/dag versus 200 à 1200 mg/dag (Ballenger en Post 1978, Wunderlich e.a. 1983b en Okuma 1983). Dit verschil heeft mogelijk te maken met een grotere gevoeligheid aan de bijwerkingen van carbamazepine bij de Japanners, analoog aan gelijkaardige problemen met het chloorpromazine (Ananth 1976). Opvallend is, dat de juistgenoemde richtlijnen omtrent dosering zowel gelden voor de behandeling van het manisch c.q. depressief syndroom als voor profylactische doeleinden.

Er is internationaal geen eensgezindheid omtrent de na te streven plasmaspiegels, te bepalen door vloeistofchromatografie of via immuno-assay. Sommige clinici bepalen piekspiegels, gemeten twee tot vier uur na de eerste ochtendinnname, anderen meten de dalspiegels,

gemeten twaalf uur na de laatste avondinname en vóór de ochtendinname. Op het congres over 'New Directions in Affective Disorders' (Jeruzalem, april 1987) werd vrij algemeen aanvaard dalspiegels te bepalen waarbij als therapeutische concentratie 6 tot 8 mg/l werd voorgesteld. Dit geldt zowel voor het curatief gebruik van carbamazepine bij manie en depressie als voor zijn profylactisch gebruik. Er dient evenwel vermeld dat er grote interindividuele verschillen bestaan: een niet gering aantal patiënten kan een goede tot zeer goede respons vertonen bij een serumspiegel van 5 mg/l of minder (Kishimoto 1984a, Zahlten e.a. 1984, Wunderlich e.a. 1983b).

Bij vermoeden van storende bijwerkingen of intoxicatiesymptomen wordt aangeraden tevens de piekspiegels te meten, die liefst niet hoger mogen zijn dan 10 à 12 mg/l. Gezien de grote interindividuele verschillen in de verhouding tussen piek- en dalspiegels zouden carbamazepinetabletten met gereguleerde afgifte, net als in West-Duitsland, ook bij ons welkom zijn (Nolen 1987).

Belangrijk is evenwel dat de bloedspiegel van carbamazepine bij een constante dosis na 2 à 3 weken daalt ingevolge zijn enzymatische auto-inductie. Daarom moet bij langdurige toediening, zoals bij een profylactische therapie, de dosis worden aangepast op geleide van de bloedspiegel.

Daar het klinisch effect en de bloedspiegel over het algemeen niet lineair stijgen met de dagdosis, lijkt echter de aanbeveling van Okuma (1983), dat een bloedspiegelbepaling niet strikt nodig is, aanvaardbaar. Het is evenwel raadzaam bij uitblijven van therapeutisch effect na te gaan of de drempelwaarde bereikt is.

Bijwerkingen van carbamazepine

Uit een analyse van 210 artikels geschreven over een periode van 14 jaar omtrent het gebruik van carbamazepine bij neurologische aandoeningen vindt Sillanpää (1981) dat 21% van de 7418 onderzochte patiënten bijwerkingen vertonen. Uit de studies van Okuma e.a. (1979), Ballenger en Post (1980), Ceskova e.a. (1984a) en van Grossi e.a. (1984) blijkt dat de aard van de bijwerkingen bij het gebruik van carbamazepine voor psychiatrische indicaties identiek zijn als voor de klassieke neurologische indicaties.

De bijwerkingen die het vaakst worden geciteerd (duizeligheid, sufheid, ataxie, nausea en accommodatiestoornissen) treden vooral op in het begin van de therapie. Zij kunnen vermeden of afgezwakt worden door de dosis progressief op te drijven en zijn meestal van voorbijgaande aard (Penry en Newmark 1979). Ze zijn meestal goedaardig en vereisen zelden een onderbreken van de therapie. Wel bestaan er grote interindividuele verschillen qua tolerantie aan carbamazepine.

We overlopen nu de bijwerkingen van carbamazepine op de verschillende systemen.

Vooreerst op *hematologisch vlak*. Aplastische anemie is namelijk de meest gevreesde complicatie van carbamazepine. Ondanks het toenemend gebruik zijn er tot 1982 slechts 20 gevallen gemeld, waarvan 13 met fatale afloop. De meeste patiënten kregen evenwel ook andere potentieel toxische geneesmiddelen. Hart en Easton (1982) vinden een prevalentie van aplastische anemie in de orde van maximaal 1/50.000. In die gevallen moet de therapie met carbamazepine uiteraard onmiddellijk gestopt worden. Een voorbijgaande, matige leucopenie (3000 à 5000 WBC/mm³) treedt op bij ongeveer 10% van de patiënten tijdens de eerste 4 weken. Deze normaliseert ondanks verderzetten van de therapie; in geen enkel geval ging een geïsoleerde leucopenie vooraf aan een globale beenmergonderdrukking (Hart en Easton 1982). Andere hematologische afwijkingen zijn: anemie (Monaco e.a. 1976), trombocytopenie (Kutt e.a. 1975) en reticulocytose (Warren en Steinbook 1983). Deze anomalieën zijn zeldzaam, goedaardig en transiënt zodat Hart en Easton (1982) en Cereghino e.a. (1974) de aanvankelijke vrees in verband met de hematologische toxiciteit van carbamazepine overdreven achten. Economische overwegingen in acht nemend, komen zij tot volgende aanbevelingen: hematologische parameters dienen gecontroleerd vóór het starten van carbamazepine; nadien volstaat een complet-formulebepaling om de 2 weken gedurende de eerste 2 maanden, gevolgd door 4 bepalingen per jaar. Uitgesproken leucopenie (< 3000 WBC/mm³ of < 1500 neutrofiele granulocyten/mm³) vereist onmiddellijk stopzetten van carbamazepine. Moore e.a. (1985) wijzen op het verhoogde risico voor hematologische bijwerkingen bij patiënten ouder dan 45 jaar.

Huidreacties ten gevolge van carbamazepine komen relatief frequent voor (7% volgens Sillanpää 1981). Meestal gaat het om specifieke rashes of licht eczematuze reacties die optreden in het begin van de behandeling en waarvoor de therapie niet moet gestaakt worden (Roberts en Marks 1981). Enkele gevallen van exfoliatieve dermatitis, van het blaarvormend Stevens-Johnson syndroom en van toxische epidermale necrolyse worden vermeld. Deze dermatologische afwijkingen vereisen een onmiddellijke stopzetting van de therapie wegens het gevaar voor fatale afloop. Dezelfde auteurs vermelden dat in vitro-testen en patch-testen onbruikbaar zijn om hypersensitiviteitsreacties te voorspellen.

Moore e.a. (1985) raden aan regelmatig de *leverfunctie* na te gaan gezien er enkele gevallen van hepatitis en levernecrose ten gevolge van carbamazepine werden opgemerkt. Persistierende nausea, braken en koorts zijn alarmsymptomen.

Op *cardiaal vlak* kan carbamazepine aanleiding geven tot tachycardie en hypotensie (Ceskova 1984a, Grossi e.a. 1984). Een gevaarlijke bijwerking is het optreden van AV-blok en/of het onderdrukken van de autonome ventrikelcontracties (Beermann en Edhag 1978). Starten met carbamazepine dient dus voorafgegaan door een EKG om patiënten met AV-blok graad II en III uit te sluiten.

In tegenstelling met lithium, dat soms aanleiding geeft tot *diabetes insipidus*, bezit carbamazepine antidiuretische eigenschappen door stimulatie van de endogene ADH-secretie (Sillanpää 1981, Rubinow e.a. 1984). Deze antidiuretische werking leidt soms tot hyponatremie en in enkele gevallen tot waterintoxicatie (Uhde e.a. 1984).

Hoewel carbamazepine de concentratie van *thyroid hormonen* – T_3 , vrije T_4 – doet afnemen (Roy-Byrne e.a. 1984a, Joffe e.a. 1984) leidt deze daling praktisch nooit tot een klinische hypothyroïdie.

Vermeldenswaard is de verstoring van de *hormonale contraceptie* ten gevolge van de enzymatische inductie door carbamazepine (Emrich e.a. 1984; Penin 1978). Carbamazepine kan ook aanleiding geven tot een vals negatieve zwangerschapstest (Lindhout en Meinardi 1982). Andere geneesmiddelen waarvan de concentratie daalt door associatie met carbamazepine zijn onder andere clonazepam, natriumvalproaat, theofyline- en coumarinederivaten. Cimetidine, diltiazem, erythromycine en verapamil daarentegen geven aanleiding tot toxische carbamazepineconcentraties door enzymatische inhibitie.

Volledigheidshalve dient vermeld dat sommige auteurs aan de hogergenoemde lijst ook nog volgende bijwerkingen toevoegen: hoofdpijn, dyasarthrie, monddroogte en gewichtstoename. Bij overdosering merkt men aanvankelijk erytheem van het facies, ataxie, tremor en psychomotorische onrust. In een verder stadium van vergiftiging ontstaat spierhypotonie, starre dilatatie van de pupillen en bewusteloosheid. Het terminaal stadium wordt gekenmerkt door EKG- en EEG-stoornissen, epileptische insulden en ademhalingsdepressie (Sillanpää 1981). De behandeling bestaat uit maagspoeling, geforceerde diurese, toedienen van kortwerkende barbituraten en eventueel hemodialyse. Er is geen specifiek antidotum voor carbamazepine. Na een uitgebreid literatuuronderzoek vindt Sillanpää (1981) slechts één geval van lethale afloop na carbamazepine-intoxicatie: het betreft een geval van refractaire ventrikelfibrilatie. De andere patiënten, die 10 tot 20 gram (!) carbamazepine ingenomen hadden, herstelden volledig binnen de 1 à 3 dagen door een symptomatische en ondersteunende therapie.

Ondanks de hogergenoemde bijwerkingen wordt carbamazepine goed getolereerd door patiënten met affectieve stoornissen. Transiënte bijwerkingen worden frequent gemeld, doch de frequentie hiervan kan beperkt gehouden worden door een progressieve dosisverhoging. Ernstige complicaties zijn zeldzaam wanneer de nodige voorzorgsmaatregelen in acht genomen worden: regelmatige controle van het bloedbeeld, een EKG vóór het starten van carbamazepine en af en toe een check-up van de leverfunctie.

Carbamazepine en zwangerschap

‘Hoewel de morbiditeit en sterfte van vrouwen met onbehandelde manisch-depressieve psychosen waarschijnlijk groter zijn dan de kans

op verloskundige complicaties en/of congenitale afwijkingen bij het kind, geven de meeste auteurs het advies de zwangere vrouw in het eerste trimester het gebruik van lithium te laten staken', aldus van Gent en Nabarro (1984). Deze auteurs baseren zich op het toegenomen aantal congenitale afwijkingen bij lithiumgebruik tijdens de zwangerschap, oplopend van 5 tot 11% volgens Weinstein en Goldfield (1975). Dit gegeven doet de vraag rijzen of carbamazepine geen veilig alternatief kan zijn voor lithium tijdens de zwangerschap.

In de literatuur is er vrijwel geen enkele studie waar tijdens de zwangerschap carbamazepine werd toegediend voor een psychiatrische indicatie. Onderstaande gegevens zijn afkomstig uit onderzoek waarbij patiënten voor een epileptische aandoening ook tijdens de zwangerschap carbamazepine kregen. We vermelden alleen de bevindingen bij grote aantallen patiënten. Op 104 gevallen van congenitale afwijkingen ten gevolge van anticonvulsiva-gebruik tijdens de zwangerschap vindt Janz (1975) slechts twee casussen waarbij ook carbamazepine gebruikt werd. Het ging hierbij respectievelijk om een hartletsel en een gespleten lip. Starreveld-Zimmerman e.a. (1974) vinden geen enkele congenitale afwijking bij 50 kinderen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap carbamazepine gebruikte. De dosis carbamazepine varieerde van 150 tot 1000 mg/dag.

Meyer (1973) vindt twee malformaties op 199 kinderen geboren uit moeders die carbamazepine in combinatietherapie kregen: het ene kind had een refractiestoomis, het andere een klompvoet. Lindhout en Meinardi (1982) wijzen op het sterk verhoogde risico op congenitale anomalieën na blootstelling aan de combinatie fenobarbital, carbamazepine en dipropylacetaat: bij 7 op de 12 gevallen waarbij deze combinatie werd gebruikt, werd een afwijking vastgesteld. Op 122 kinderen blootgesteld aan één of twee van deze middelen werd 7 maal een congenitale afwijking vastgesteld, waarbij slechts één geval wordt gemeld indien carbamazepine als monotherapie werd gebruikt. Volgens de auteurs leidt de hogergenoemde combinatie tot metabolische interacties met accumulatie van de metaboliet carbamazepine-epoxide die teratogene en mutagene eigenschappen zou bezitten. Frigerio en Morselli (1975) vinden bij het proefdier echter geen evidentie voor de mutagene of teratogene eigenschappen van carbamazepine.

De toegenomen frequentie van congenitale afwijkingen bij kinderen geboren uit moeders die tijdens de zwangerschap carbamazepine namen, mag echter niet uitsluitend aan dit farmacon worden toegeschreven. De meeste epileptische patiënten gebruiken immers ook andere potentieel teratogene medicatie. Andere factoren die een rol spelen in het ontstaan van congenitale afwijkingen zijn de frequentie en de ernst van de insulten tijdens de zwangerschap, de iatrogene foliumzuurdeficiëntie en andere genetische factoren. Dieterich e.a. (1980) vinden een analoge toename van congenitale afwijkingen bij kinderen van epileptische vaders of moeders, onafhankelijk van het

medicatiegebruik en Dronamraju (1970) suggereert een genetische associatie tussen epilepsie en hazelip. Steunend op deze gegevens besluit Hicks (1979) dat carbamazepine een laag risico op congenitale afwijkingen geeft. Starreveld-Zimmerman e.a. (1974) raden zelfs aan bij zwangere epileptische vrouwen zo mogelijk de andere anti-epileptica te vervangen door carbamazepine.

Hoewel er weinig aandacht besteed werd aan het teratogeen effect van anti-epileptica die bij de conceptie door de vader genomen werden, is toch aangetoond dat carbamazepine geëxcreteerd wordt in sperma (Rimerman e.a. 1979). De sperma-plasmaconcentratie ratio is 0,4 à 0,7; bij sommige mannen, die anti-epileptica nemen, werd een oligospermie en/of verminderde motiliteit van de spermatozoa vastgesteld. Of deze bevindingen een teratogeen risico inhouden voor de nakomelingen zal verder onderzoek moeten uitwijzen.

Wanneer tijdens de zwangerschap carbamazepine werd toegediend aan de moeder, kon reeds vanaf de derde dag geen – 10,11 – epoxy-carbamazepine meer aangetoond worden in het bloed van de neonatus. De pasgeborene zou voor dit metaboliet een hoge metabolisatie- en excretiecapaciteit bezitten, hetgeen wellicht verklaart waarom bij de neonatus geen symptomen van toxiciteit werden vastgesteld. Ten slotte wordt carbamazepine ook teruggevonden in de moedermelk. De concentratie bedraagt 60% van de corresponderende plasmawaarde (Pynnönen en Sillanpää 1975).

Werkingsmechanismen

Het werkingsmechanisme van carbamazepine is nog verre van opgehelderd, zowel wat betreft zijn anticonvulsieve werking als wat zijn psychotroop effect aangaat. Beïnvloeding van verschillende neurotransmitters is beschreven, maar tot nu toe ontbreekt hieromtrent een specifieke relatie met affectieve stoornissen. Toch wordt gewezen op een verminderde GABA-turn-over en op een afgenomen re-uptake van noradrenaline, zonder duidelijke invloed op het dopaminerg en serotonerg systeem.

Zowel carbamazepine als lithium geven aanleiding tot een centrale noradrenaline-depletie. Deze analoge elektrolytenverstoring wordt door Ghose (1978) als verklaring geopperd voor de toegenomen frequentie van centrale bijwerkingen bij combinatie van beide farmaca. Andere auteurs (Inoue e.a. 1981) zien in de wijziging van de elektrolytenbalans een mogelijke stemmingsstabiliserende factor.

Voor wat zijn peptidewerking betreft, weet men dat carbamazepine vasopressine-agonistische eigenschappen bezit en rechtstreeks bindt op de vasopressine receptor ter hoogte van de bloedplaatjes (Post 1982). Toch zijn sommige auteurs, waaronder Uhde e.a. (1984), terughoudend om de psychotrope werking van carbamazepine aan deze eigenschap toe te schrijven.

Er bestaan directe aanwijzingen dat ook bij affectieve stoornissen veranderingen in het opiaatsysteem optreden (Pickar e.a. 1980). Post e.a. (1981) konden echter geen veranderingen in de totale opiaatactiviteit gemeten in het cerbrospinaal vocht aantonen wanneer zij gedurende 33 dagen gemiddeld 1150 mg/dag carbamazepine toedienden. Zij sluiten echter veranderingen in enkelvoudige opiaatsubstanties niet uit.

Voor wat zijn neuro-endocriene werking betreft, blijkt dat praktisch alle patiënten tijdens een behandeling met carbamazepine een daling vertonen van T_4 , van vrije T_4 en T_3 , echter met een geringe tot afwezige TSH toename (Joffe e.a. 1984). Hierdoor is klinische hypothyroidie ten gevolge van carbamazepine zeer zeldzaam in tegenstelling met lithium. Carbamazepine zou wel interfereren met de TRH-TSH test, een mogelijke biologische marker voor depressie (Loosen en Prange 1982; Joffe e.a. 1984). Daarenboven verhoogt carbamazepine ook de plasma cortisol na dexamethasone toediening, zodat deze stof ook vals-positieve DST-resultaten veroorzaakt (Privitera e.a. 1982). Dit is niet het gevolg van veranderingen in het perifeer metabolisme van dexamethasone zodat een directe invloed op de hypothalamische – hypofysaire bijnierschorsfunctie wordt gepostuleerd (Rubinow e.a. 1984).

De groep medewerkers van het NIMH in Bethesda, USA, hebben heel wat neurofysiologisch onderzoek verricht op het zogenaamde 'anti-kindling' effect van carbamazepine. Men verstaat onder 'kindling' een neurofysiologisch fenomeen waarbij – voornamelijk ter hoogte van het limbisch systeem – de intensiteit van een stimulus die op zich te laag is om enig cerebraal effect te veroorzaken, door periodische herhaling toch in staat is om EEG-veranderingen, motorische automatismen en eventueel convulsies uit te lokken (Ballenger en Post 1978). Na verloop van tijd treden ook spontaan epileptische aanvallen op. Post e.a. (1982b) brengen nu de hypothese naar voren dat een analoog mechanisme werkzaam is bij affectieve stoornissen. Meestal gaat immers een duidelijk aanwijsbare stressfactor vooraf aan de eerste manische of depressieve fase, doch na enkele malen wordt een dergelijke fase soms uitgelokt door een triviaal voorval. Daarmee wordt niet betoogd dat manisch-depressieve patiënten per definitie aan een vorm van epilepsie zouden lijden, doch wel dat de paroxysmale of gedysreguleerde activiteit ter hoogte van het limbisch systeem succesvol gemoduleerd kan worden door carbamazepine (Post e.a. 1982b). Albright en Burnham (1980) toonden immers aan dat carbamazepine een selectieve werking heeft ter hoogte van de temporale kwab en de krachtige inhibitor is van amygdala-kindled insulten. Misschien is deze eigenschap een verklaring voor de werkzaamheid van carbamazepine bij patiënten die aan lithium resistent zijn. De hypothese dat carbamazepine werkzaam is bij manisch-depressieve patiënten via zijn dempende invloed op de limbische structuren biedt tevens een verklaring voor de paradoxale vaststelling dat zowel ECT – dat een insult uitlokt – als het

anticonvulsivum carbamazepine beide een bimodale werking vertonen bij manisch-depressieve psychosen. Post e.a. (1985) toonden namelijk aan dat ECT, evenals carbamazepine, amygdala-kindling inhibeert.

Carbamazepine, een volwaardig alternatief voor lithium?

Het lithiumion bezit een antimanische respectievelijk antidepressieve werking bij 80 c.q. 50% van de patiënten. Bij circa 65% van de unipolaire depressies werd een profylactische activiteit aangetoond. Als voordelen zijn te noemen: de afwezigheid van sedatie, de geringe affiniteit voor het extra-pyramidaal systeem en de lineaire relatie tussen de bloedspiegel versus de therapeutische werkzaamheid, de bijwerkingen en de toxiciteit. Minder gunstig zijn de smalle therapeutische marge en de levensbedreigende complicaties in geval van overdosering. De bijwerkingen op lange termijn (fijne tremor, gewichtstoename, nier- en schildklierafwijkingen) nopen soms tot onderbreken van de lithiumtherapie. Ten slotte is voorzichtigheid geboden in volgende gevallen: leeftijd boven de 65 jaar, bij psycho-organische syndromen, bij zoutarm dieet of gebruik van thiazide-diuretica. Gedurende de eerste helft van de zwangerschap is gebruik van lithium zo goed als tegenaangewezen. Deze (relatieve) contra-indicaties en de lithiumresistente restgroep doen de vraag rijzen of carbamazepine geen alternatief kan zijn voor lithiumtherapie.

Hierop kan naar onze mening enkel een genuanceerd antwoord gegeven worden.

Het merendeel van de carbamazepineresponders is een negatieve selectiegroep: patiënten die niet reageerden op lithium en bij wie vaak dit licht metaal met carbamazepine werd gecombineerd, naast patiënten bij wie lithiumtherapie niet kon worden toegepast. De vraag blijft onbeantwoord of carbamazepine juist selectief werkzamer is op de lithiumresistente groep, waartoe onder andere de rapid cyclers behoren. Meer algemeen gesteld: zijn lithium- en carbamazepine-responders afzonderlijke groepen? Het antwoord op deze vraag is nog onduidelijk wegens het schaarse aanbod van cross-over studies.

De bijwerkingen van carbamazepine bij aanvang zijn niet te verwaarlozen doch meestal van voorbijgaande aard. Bijwerkingen op lange termijn zijn zeldzaam, ook op metabool en endocrinologisch vlak, een euvel waaraan lithium lijdt. Carbamazepine is een relatief veilig produkt in geval van overdosering, wat een niet te veronachtzamen factor is bij de behandeling van affectief gestoorde patiënten. Ook wat zijn gebruik tijdens de zwangerschap betreft, zijn er weinig alarmerende berichten. Combineren van carbamazepine met andere psychofarmaca stelt meestal weinig problemen, tenzij in combinatie met MAO-inhibitoren. Associatie met lithium kan in sommige gevallen de therapeutische werkzaamheid van carbamazepine verhogen, hoewel

sommige auteurs toch waarschuwen voor neurotoxische verschijnselen. Samenvattend: carbamazepine is een relatief veilig preparaat dat zijn plaats verdient in het psychofarmacotherapeutisch arsenaal bij de behandeling van affectieve stoornissen. Lithium-resistente patiënten komen zeker in aanmerking voor een trial met carbamazepine, eventueel geassocieerd met andere psychofarmaca.

Het frequenter aanwenden van carbamazepine bij affectieve stoornissen zal in de toekomst allicht leiden tot een specificering van de indicaties. Of carbamazepine ooit lithium zal verdringen als eerste-keuze-preparaat bij de behandeling van stemmingsstoornissen zal verder onderzoek moeten uitwijzen waarbij ook informatie omtrent dosering en bloedspiegel hopelijk meer accuraat wordt.

Literatuur

- Akazawa, S., Y. Tanahashi en R. Inoue (1983), Effects of carbamazepine on affective disorder and EEG changes. *Annual Report of the Pharmacopsychiatry Research Foundation*, 14, 229-236.
- Albright, P.S., en W. M. Burnham (1980), Development of a new pharmacological seizure model: effects of anticonvulsants on cortical- and amygdala-kindled seizures in the rat. *Epilepsia*, 21, 681-689.
- Ananth, J. (1976), Treatment approaches to mania. *International Pharmacopsychiatry*, 11, 215-231.
- Ballenger, J.C., en R.M. Post (1978), Therapeutic effects of carbamazepine in affective illness: a preliminary report. *Communications in Psychopharmacology*, 2, 159-175.
- Ballenger, J.C., en R.M. Post (1980), Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *American Journal of Psychiatry*, 137, 782-790.
- Beermann, B., en O. Edhag (1978), Depressive effects of carbamazepine on idioventricular rhythm in man. *British Medical Journal*, 2, 171-172.
- Belmaker, R.H., B. Lerer en E. Klein (1984), A comparison of carbamazepine with lithium in excited psychoses. In: H.M. Emrich, T. Okuma en A.A. Müller (red.), *Anticonvulsants in Affective Disorders*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, p. 198-203.
- Brooks, S.C., en B.E. Lessin (1983), Treatment of resistant lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus and schizoaffective psychoses with carbamazepine. *American Journal of Psychiatry*, 140, 1077-1078.
- Cereghino, J.J., J.T. Brock, J.C. Van Meter, J.K. Penry, L.D. Smith en B.G. White (1974), Carbamazepine for epilepsy. *Neurology (Minneapolis)*, 24, 401-410.
- Ceskova, E., J. Svestka en K. Nahunek (1984a), Unsere Erfahrungen mit Carbamazepin (Finlepsin^R) bei manischen Syndromen. *Medicamentum (Berlin-DDR)*, 71, 12-15.
- Ceskova, E., J. Svestka en K. Nahunek (1984b), Our experience with carbamazepine in manic syndromes. *Activ. Nerv. Sup.*, 26, 55-56.
- Ceskova, E., J. Svestka, K. Nahunek, J. Misurec, H. Dubsy en I. Peska (1985), Preliminary experience with carbamazepine in manic syndromes: therapeutic effect correlated with plasma levels. *Activ. Nerv. Sup.*, 27, 70-71.
- Dalby, M.A. (1975), Behavioral effects of carbamazepine. In: J.K. Penry en D.D. Daly (red.), *Advances in Neurology*. Vol. 11. Raven Press, New York, p. 331-344.

- Dieterich, E., A. Steveling, A. Lukas, N. Seyfeddinipur en J. Spranger (1980), Congenital anomalies in children of epileptic mothers and fathers. *Neuropädiatrie*, 11, 274-283.
- Dronamraju, K.R. (1970), Epilepsy and cleft lip and palate. *Lancet*, 2, 876-877.
- Eckmann, F. (1983), Carbamazepin in Prophylaxe und Therapie affektiver Psychosen. *Medizinische Welt*, 34, 984-986.
- Emrich, H.M., T. Okuma en A.A. Müller (red.), *Anticonvulsants in Affective Disorders*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton.
- Emrich, H.M., M. Dose en D. von Zerssen (1985), The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 8, 243-250.
- Fawcett, J., en H.M. Kravitz (1985), The long-term management of bipolar disorders with lithium, carbamazepine, and antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 46, 58-60.
- Folks, D.G., L.D. King, S.B. Dowdy, W.M. Petrie, R.A. Jack, J.C. Koomen, B.R. Swenson en P. Edwards (1982), Carbamazepine treatment of selected affectively disordered inpatients. *American Journal of Psychiatry*, 139, 115-117.
- Frigerio, A., en P.L. Morselli (1975), Carbamazepine: Biotransformation. In: J.K. Penry en D.D. Daly, *Advances in Neurology*. Vol. 11. Raven Press, New York, p. 295-308.
- Gastpar, M., en P. Kielholz (1984), Carbamazepine treatment in therapy-resistant patients with manic-depressive psychoses. In: H.M. Emrich, T. Okuma en A.A. Müller (red.), *Anticonvulsants in Affective Disorders*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, p. 148-152.
- Gent, E.M. van, en G. Nabarro (1984), Lithium en zwangerschap; psychiatrische aspecten. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 128, 2089-2092.
- Ghose, K. (1978), Effects of carbamazepine in polyuria associated with lithium therapy. *Pharmakopsych.*, 11, 241-245.
- Grossi, E., E. Sacchetti, A. Vita & G. Conte, C. Faravelli & G. Hautman, D. Zerbi & A.M. Mesina, F. Drago en A. Motta (1984), Carbamazepine vs. chlorpromazine in mania: a double blind trial. In: H.M. Emrich, T. Okuma en A.A. Müller (red.), *Anticonvulsants in Affective Disorders*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, p. 177-187.
- Hart, R.G., en J.D. Easton (1982), Carbamazepine and hematological monitoring. *Annals of Internal Medicine*, 11, 309-312.
- Hicks, E.P. (1979), Carbamazepine in two pregnancies. *Clinical and Experimental Neurology*, 16, 269-275.
- Inoue, K., S. Arima, K. Tanaka, Y. Fukui en N. Kato (1981), A lithium and carbamazepine combination in the treatment of bipolar disorders - A preliminary report. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*, 35, 465-475.
- Janz, D. (1975), The teratogenic risk of anti-epileptic drugs. *Epilepsia*, 16, 159-169.
- Joffe, R.T., P.W. Gold, T.W. Uhde en R.M. Post (1984), The effects of carbamazepine on the thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone. *Psychiatry Research*, 12, 161-166.
- Kanter, G.L., B.I. Yerevanian en J.R. Ciccone (1984), Case report of a possible interaction between neuroleptics and carbamazepine. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1101-1102.
- Keisling, R. (1983), Carbamazepine and lithium carbonate in the treatment of refractory affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 40, 223.

- Kishimoto, A., C. Ogura, H. Hazama en K. Inoue (1983), Long-term prophylactic effects of carbamazepine in affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, 143, 327-331.
- Kishimoto, A. (1984a), A follow-up prophylactic study of carbamazepine in affective disorders. In: H.M. Emrich, T. Okuma en A.A. Müller (red.), *Anticonvulsants in Affective Disorders*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, p. 88-92.
- Kishimoto, A. (1984b), A clinical comparative study of lithium and carbamazepine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 35, p. 251.
- Klein, E., E. Bental, B. Lerer en R.H. Belmaker (1984), Carbamazepine and Haloperidol vs. placebo and Haloperidol in excited psychoses. A controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 41, 165-170.
- Kukopulos, A., en D. Reginaldi (1980), Recurrences of manic-depressive episodes during lithium treatment. In: F.N. Johnson, *Handbook of Lithium Therapy*. M.T.P.-press, Lancaster.
- Kukopulos, A., en L. Tondo (1980), Lithium non-responders and their treatment. In: F.N. Johnson, *Handbook of Lithium Therapy*. M.T.P.-press, Lancaster.
- Kutt, H., G. Solomon, C. Westerlaim, H. Peterson, S. Louis en R. Carruthers (1975), Carbamazepine in difficult to control epileptic out-patients. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 60, 27-32.
- Kwamie, Y., E. Persad en H. Stancer (1984), The use of carbamazepine as an adjunctive medication in the treatment of affective disorders: a clinical report. *Canadian Journal of Psychiatry*, 29, 605-608.
- Lindhout, D., en H. Meinardi (1982), Teratogenicity of antiepileptic drug combinations. *Proceedings of the 23rd Dutch Federation Meeting*. Nijmegen. Abstract 270.
- Lipinski, J.F., en H.G. Pope Jr. (1982), Possible synergistic action between carbamazepine and lithium carbonate in the treatment of three acutely manic patients. *American Journal of Psychiatry*, 139, 948-949.
- Loosen, P.T., en A.J. Prange Jr. (1982), Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *American Journal of Psychiatry*, 139, 405-416.
- Meyer, J.G. (1973), The teratological effects of anticonvulsants and the effects on pregnancy and birth. *European Neurology*, 10, 179-190.
- Monaco, F., A. Riccio, P. Benna, A. Covacich, L. Durelli, M. Fantini, P.M. Furlan, M. Gilli, R. Mutani, W. Troni, M. Gerna en P.L. Morselli (1976), Further observations on carbamazepine plasma levels in epileptic patients. *Neurology*, 26, 936-943.
- Moore, N.C., B. Lerer, E. Meyendorff en S. Gershon (1985), Three cases of carbamazepine toxicity. *American Journal of Psychiatry*, 142, 974-975.
- Moss, G.R., en C.R. James (1983), Carbamazepine and lithium carbonate synergism in mania. *Archives of General Psychiatry*, 40, 588-589.
- Nolen, W.A. (1983), Carbamazepine, a possible adjunct or alternative to lithium in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 218-225.
- Nolen, W.A. (1987), Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van stemmingsstoornissen. *Soma & Psyche*, 13, 23-26. Uitgave Ciba Geigy.
- Okuma, T., A. Kishimoto, K. Inoue, H. Matsumoto, A. Ogura, T. Matsushita, T. Nakao en C. Ogura (1973), Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. A preliminary report. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*, 27, 283-297.

- Okuma, T., A. Kishimoto, K. Inoue, T. Matsushita, H. Matsumoto en A. Ogura (1975), Carbamazepine [Tegretol]. *Clinical Psychiatry*, 17, 73-86.
- Okuma, T., K. Inanaga, S. Otsuki, K. Sarai, R. Takahashi, H. Hazama, A. Mori en M. Watanabe (1979), Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology*, 66, 211-217.
- Okuma, T., K. Inanaga, S. Otsuki, K. Sarai, R. Takahashi, H. Hazama, A. Mori en S. Watanabe (1981), A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology*, 73, 95-96.
- Okuma, T. (1983), Therapeutic and prophylactic effects of carbamazepine in bipolar disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 6, 157-174.
- Penin, H. (1978), Antiepileptische Langzeitmedikation. *Nervenarzt*, 49, 497-506.
- Penry, J.K., en M.E. Newmark (1979), The use of antiepileptic drugs. *Annals of Internal Medicine*, 90, 207-218.
- Pickar, D., N.R. Cutler, D. Naber, R.M. Post, C.B. Pert en W.E. Bunney Jr. (1980), Plasma opioid activity in manic-depressive illness. *Lancet*, 1, 937.
- Placidi, G.F., A. Lenzi, E. Rampello, M.F. Andreani, G.B. Cassano en E. Grossi (1984), Long term double blind prospective study on carbamazepine versus lithium in bipolar and schizoaffective disorders. Preliminary results. In: H.M. Emrich, T. Okuma en A.A. Müller (red.), *Anticonvulsants in Affective Disorders*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, p. 188-197.
- Poddighe, A., en C. Burrai (1984), *Carbamazepine in the prophylactic treatment of affective disorders*. 14th C.I.N.P. Congress, Collegium Internat. Neuro-Psychopharmacologicum, 19-23 juni 1984. Florence, Italy, p. 772.
- Post, R.M., D. Pickar, D. Naber, J.C. Ballenger, T.W. Uhde en W.E. Bunney Jr. (1981), Effect of carbamazepine on CSF opioid activity: relationship to antidepressant response. *Psychiatry Research*, 5, 59-66.
- Post, R.M. (1982), Carbamazepine's acute and prophylactic effects in manic and depressive illness: an update. *International Drug Therapy Newsletter*, 17, 5-10.
- Post, R.M., T.W. Uhde, J.C. Ballenger en W.E. Bunney Jr. (1982a), Carbamazepine, temporal lobe epilepsy, and manic-depressive illness. In: J. Mendlewicz en H.M. van Praag (red.), *Advances in Biological Psychiatry*, vol. 8. S. Karger, Basel, p. 116-156.
- Post, R.M., T.W. Uhde, F.W. Putnam, J.C. Ballenger en W.H. Berrettini (1982b), Kindling and carbamazepine in affective illness. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 170, 717-731.
- Post, R.M., en T.W. Uhde (1983), Treatment of mood disorders with antiepileptic medications: clinical and theoretical implications. *Epilepsia*, 24 (Suppl. 2), S97-S108.
- Post, R.M., T.W. Uhde en E.A. Wolff (1984), Profile of clinical efficacy and side effects of carbamazepine in psychiatric illness: Relationship to blood and CSF levels of carbamazepine and its - 10, 11 - epoxide metabolite. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 69, Suppl., 313, 104-120.
- Post, R.M., T.W. Uhde, R.T. Joffe, P.P. Roy-Byrne en C. Kellner (1985), Anticonvulsant drugs in psychiatric illness: New treatment alternatives and theoretical implications. In: M.R. Trimble (red.), *The Psychopharmacology of Epilepsy*. John Wiley & Sons Ltd., p. 1-31.
- Privitera, M.R., J.F. Greden, R.W. Gardner, J.C. Ritchie en B.J. Carroll (1982),

- Interference by carbamazepine with the dexamethasone suppression test. *Biological Psychiatry*, 17, 611-620.
- Pynnönen, S., en M. Sillanpää (1975), Carbamazepine and mother's milk. *Lancet*, 1, 563.
- Rimmerman, R.A., S.M. Taylor, R.K. Lynn, R.M. Rudgers en N. Gerber (1979), The excretion of carbamazepine in the semen of the rabbit and man: comparison of the concentration in semen and plasma. *Pharmacologist*, 21, 264.
- Roberts, D.L., en R. Marks (1981), Skin reactions to carbamazepine. *Archives of Dermatology*, 117, 273-275.
- Roy-Byrne, P.P., R.T. Joffe, T.W. Uhde en R.M. Post (1984a), Carbamazepine and thyroid function in affectively ill patients. *Archives of General Psychiatry*, 41, 1150-1153.
- Roy-Byrne, P.P., T.W. Uhde, R.M. Post en R.T. Joffe (1984b), Relationship of response to sleep deprivation and carbamazepine in depressed patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 69, 379-382.
- Rubinow, D.R., R.M. Post, P.W. Gold en T.W. Uhde (1984), Neuroendocrine and peptide effects of carbamazepine: clinical and mechanistic implications. *Psychopharmacology Bulletin*, 20, 590-594.
- Sethi, B.B., en S.C. Tiwari (1984), Carbamazepine in affective disorders. In: H.M. Emrich, Y. Okuma en A.A. Müller (red.), *Anticonvulsants in Affective Disorders*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, p. 167-176.
- Shukla, S., C.D. Godwin, L.E.B. Long en M.G. Miller (1984), Lithium-carbamazepine neurotoxicity and risk factors. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1604-1606.
- Sillanpää, M. (1981), Carbamazepine. Pharmacology and clinical uses. *Acta Neurologica Scandinavica, Suppl. 88*, Vol. 64, 145-163.
- Starreveld-Zimmerman, A.A.E., W.J. van der Kolk, J. Elshove en H. Meinardi (1974), Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 77, 81-95.
- Takezaki, H., en M. Hanaoka (1971), The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive psychosis and other manic-depressive states. *Clinical Psychiatry*, 13, 173-183.
- Tanaka, T., en Y. Miyasaka (1973), A case of atypical psychosis who showed frequently manic-depressive psychosis like state with stupor in climacterium. *Clinical Psychiatry*, 15, 641-648.
- Uhde, T.W., R.M. Post, J.C. Ballenger en J.-P. Boulenger (1984), Carbamazepine in the treatment of neuropsychiatric disorders. In: H.M. Emrich, T. Okuma en A.A. Müller (red.), *Anticonvulsants in Affective Disorders*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, p. 116-131.
- Warren, J.A., R.M. Steinbook (1983), Case report of carbamazepine-induced reticulocytosis. *American Journal of Psychiatry*, 140, 247-249.
- Weinstein, M.R., en M.D. Goldfield (1975), Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *American Journal of Psychiatry*, 132, 529-531.
- Wright, J., E. Stokes en V. Sweeney (1982), Isoniazid-induced carbamazepine toxicity and vice versa. *New England Journal of Medicine*, 307, 1325-1327.
- Wunderlich, H., M. Heim, H.-P. Wunderlich en R. Nowak (1982), Carbamazepin (Finlepsin^R) bei endogenen affektiven Psychosen – eine neue Therapie. *Medicamentum (Berlin)*, 23, 2-6.
- Wunderlich, H.-P., J.U. Grünes, J. Neumann en W. Zahlten (1983a), Antide-

- pressive Therapie mit Carbamazepin (Finlepsin^R). *Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 133, 363-371.
- Wunderlich, H.-P., J.U. Grünes, J. Neumann en W. Zahlten (1983b), Carbamazepin (Finlepsin^R) bei manisch-depressiven und schizophrenen Erkrankungen. *Das Deutsche Gesundheitswesen*, 38, 1352-1356.
- Yassa, R. (1982), Carbamazepine: an alternative to lithium therapy? *Psychiatric Journal of the University of Ottawa*, 7, 252-253.
- Zahlten, W., H.-P. Wunderlich en J. Neumann (1984), Beziehungen des Carbamazepin-Spiegels (Finlepsin^R) zur klinischen Wirksamkeit bei endogenen Psychosen. *Medicamentum (Berlin)*, 71, 15-16.

Schrijvers zijn respectievelijk arts-assistent psychiatrie verbonden aan de dienst Huwelijk en Gezin – Seksuologie – Gynaecologische Psychosomatiek Katholieke Universiteit, 3000 Leuven (diensthoofd prof. dr. P. Nijs) en adjunct-kliniekhoofd verbonden aan het Universitair Psychiatrisch Centrum Salve Mater, 3042 Lovenjoel (diensthoofd prof. dr. G. Buysse).

Het artikel is geaccepteerd voor publikatie op 10-5-'88.