

Recidiefpreventie van bipolaire stoornis

De manisch-depressieve stoornis of bipolaire stoornis heeft een gevarieerd beloop, met een hoog suïciderisico. Een curatieve behandeling is niet beschikbaar. Er is een beperkt aantal geneesmiddelen beschikbaar voor de preventie van recidieven. De keuze voor een bepaald geneesmiddel kan niet worden gebaseerd op pathofysiologische of farmacologische overwegingen. Van lithium is de werkzaamheid het best aangetoond, maar het heeft wel veel bijwerkingen. (*Gebu 2006; 40: 61-68*).

Inleiding

De bipolaire of manisch-depressieve stoornis wordt getypeerd door ontregeling van de stemming naar steeds terugkerende manische of depressieve episoden, afgewisseld door perioden met weinig of geen symptomen. Dit klassieke beeld van de manisch-depressieve stoornis wordt bipolaire I-stoornis genoemd. Wanneer geen manieën maar wel hypomanieën (minder ernstige vormen van manie) voorkomen, spreekt men van een bipolaire II-stoornis.¹ Het beloop is vaak onregelmatig. De tijd tussen (recidieven van) episoden kan variëren van jaren tot zelfs dagelijkse wisselingen ('ultra rapid cycling'). De mate van functioneel herstel na episoden kan wisselen.²

Er zijn weinig onderzoeken waarin de prevalentie van bipolaire I- en II-stoornis apart zijn onderzocht. Geschat wordt dat de prevalentie van bipolaire I-stoornis in de algemene bevolking circa 1% is³⁻⁵ en die van de bipolaire II-stoornis circa 0,5%.^{3,5,6} Patiënten met een bipolaire stoornis houden een levenslange, soms toenemende kans te ontregelen. De kans op ontregelingen wordt gemoduleerd door sociale, somatische en psychische factoren.

De laatste jaren groeit het besef dat juist de recidiefpreventie als de primaire behandeling van de bipolaire stoornis moet worden beschouwd.⁷ Er zijn aanwijzingen dat vroeg beginnen met recidiefpreventie gunstig is voor het verdere beloop.⁸ De behandeling, die complex is en hoge eisen stelt aan de behandelaars en patiënt, verloopt vaak in daartoe gespecialiseerde instellingen, bijvoorbeeld lithiumpoliklinieken.⁹ Stabiele patiënten kunnen echter ook in de eerste of tweede lijn worden behandeld. Adequate begeleiding en aanvullende psychotherapie van de patiënten is bepalend voor het succes van de medicamenteuze behandeling. Vooral psycho-educatie¹⁰ en cognitieve gedragstherapie¹¹ hebben hierbij een plaats verworven. Door de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie zijn voor de bipolaire stoornis behandelrichtlijnen opgesteld.⁹

Dit artikel beoogt de lezer kennis te laten nemen van de huidige stand van zaken bij de recidiefpreventie van de bipolaire stoornis. Achtereenvolgens wordt aandacht besteed aan het klinisch beeld, pathofysiologie en farmacologie, werkzaamheid van de diverse geneesmiddelen: lithium, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine en olanzapine. Alleen het gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek wordt besproken. Op combinatietherapieën wordt kort ingegaan. Ten slotte volgt een plaatsbepaling. De behandeling van acute manie en depressie blijft in dit artikel buiten beschouwing.

Klinisch beeld, pathofysiologie en farmacologie

Klinisch beeld. Een *manie* wordt gekenmerkt door ontremming met verhoogde stemming. De stemming kan (excessief) opgewekt zijn (eufoor) maar ook boos (dysfoor). Snelle wisselingen van de stemming zijn karakteristiek. De spraak kan zijn toegenomen in hoeveelheid, snelheid en volume. Het denken kan versneld zijn, wat door de patiënt vaak wordt ervaren als een gevoel dat de gedachten jagen. In ernstigere gevallen is de patiënt verhoogd afleidbaar, met snelle wisselingen van onderwerp (verhoogde associatie) en afgenomen doelgerichtheid van het denken. Het denken kan zelfs geheel incoherent zijn en de spraak onbegrijpelijk. De inhoud van het denken kan expansief zijn, met ideeën over verhoogde eigenwaarde en vergrote mogelijkheden. Patiënten hebben weinig of geen ziektebesef: zij voelen zich opperbest en vinden dat zij geen advies van een arts nodig hebben. Bij een ernstige manie komt regelmatig een gestoorde realiteitstoetsing en psychose voor, met bijvoorbeeld grootheidswanen en paranoïde wanen. Hallucinaties komen ook voor, zij het minder frequent. Het activiteitsniveau tijdens een manie is veelal sterk verhoogd, vaak in relatie tot of als reactie op externe stimuli. De slaapbehoefte is vaak sterk afgenomen.

Afwisselend met de manische symptomen kunnen depressieve symptomen voorkomen. Een bipolaire *depressie* wordt gekenmerkt door somberheid of dysforie en afname of remming in spraak, denken,

activiteitsniveau, gedrag en uiting van affect. De eetlust is afgenomen, terwijl ook toename van eetlust kan voorkomen. Lichamelijke klachten, zoals vermoeidheid en pijn, komen vaak voor. De slaap is meestal verstoord. Kenmerkend is piekeren over schuld of tekortschieten tot zelfs vaste overtuigingen (schuldwanen) daar over. Tijdens depressieve episoden kunnen twijfels over de waarde en het nut van het leven overgaan in suïcidale gedachten.

Een bipolaire stoornis wordt gekenmerkt door een hoog suïciderisico.¹²

Pathofysiologie en farmacologie. De pathofysiologie van de bipolaire stoornis is complex en onvolledig opgehelderd. Het werkingsmechanisme van stemmingsstabilisatoren is niet bekend. De keuze voor een bepaald geneesmiddel kan daarom niet worden gebaseerd op pathofysiologische of farmacologische overwegingen.

Werkzaamheid

Definitie stemmingsstabilisatoren. Met de term stemmingsstabilisatoren worden in het algemeen middelen aangeduid die effectief zijn bij de recidiefpreventie van manische én depressieve episoden en tevens bij de behandeling van acute manie én bipolaire depressie en geen verslechtering geven van depressie of manie.^{13 14}

Er zijn nauwelijks psychofarmaca die aan deze strikte definitie voldoen. In de VS worden stemmingsstabilisatoren ook wel gedefinieerd als stabiliserend van boven af ('from Above', type A), en stabiliserend van onderen af ('from Below', type B).¹⁵ Type A-middelen worden toegepast bij manie, zowel bij acute behandeling als bij recidiefpreventie, en type B-middelen bij depressie. Deze indeling volgt de klinische praktijk waarin middelen ofwel bij manie, ofwel bij depressie worden toegepast.

Acute en voortgezette behandeling. De behandeling wordt wel onderverdeeld in acute en voortgezette behandeling enerzijds en recidiefpreventie (of profylactische behandeling) anderzijds.¹⁶ Voor de acute en voortgezette behandeling van acute manie worden vooral lithium, anti-epileptica (m.n. carbamazepine en valproïnezuur) en antipsychotica gebruikt. De behandeling van de bipolaire depressie wordt uitgevoerd met de middelen die bij de unipolaire depressie effectief zijn gebleken.¹⁷ Als psychotherapie wordt vooral cognitieve gedragstherapie en interpersoonlijke psychotherapie, al dan niet in combinatie met sociaal ritmetherapie, toegepast.

Problemen met de interpretatie van klinische onderzoeken.

Methodologisch goed klinisch geneesmiddelenonderzoek bij patiënten met bipolaire stoornissen is schaars. Vooral het oudere onderzoek kent diverse methodologische tekortkomingen. In veel onderzoeken zijn slechts geringe aantallen patiënten ingesloten, vaak ontbreekt een berekening van de steekproefomvang om een klinisch relevant verschil te kunnen aantonen en ook wordt de randomisatieprocedure veelal in onvoldoende detail beschreven. De resultaten worden niet altijd geanalyseerd op basis van de 'intention to treat'-methode en ook zijn lang niet alle onderzoeken dubbelblind van opzet. Vanwege het optreden van bijwerkingen wordt wel opgemerkt dat het erg moeilijk is om het dubbelblinde karakter van onderzoeken te handhaven. Het gaat niettemin om de intentie van het handhaven van het dubbelblinde karakter. De deelnemende patiënten kenmerken zich voorts door een uiteenlopende ernst van de aandoening. Zo kan de ernst zijn gedefinieerd op basis van de frequentie van het aantal episoden per jaar of op basis van een ernstschaal. In de wat oudere onderzoeken doet zich bovendien het probleem voor dat er geen gestandaardiseerde diagnostische criteria werden gehanteerd. In een deel van de onderzoeken zijn patiënten opgenomen die recent waren gestopt (volgens de insluitcriteria) met het gebruik van lithium vanwege acute manie. Dergelijke patiënten hebben mogelijk een verhoogd risico van recidief en dat kan de resultaten in negatieve zin hebben beïnvloed. Voorts worden conclusies vaak gebaseerd op niet-geprotocolleerde subgroepanalyses.

Lithium

Algemeen. Lithium is geregistreerd voor de profylaxe van zowel de manische als de depressieve fase van een bipolaire stoornis. Voorts is het geregistreerd voor de behandeling van de manische fase van een bipolaire stoornis en ter voorkoming van herhaalde unipolaire depressieve episoden.

Toedieningsvormen. Lithium is verkrijgbaar als tablet in verschillende doseringen, waarbij de hoeveelheid lithium die wordt afgegeven, verschilt per preparaat. Voorts is er een preparaat met gereguleerde afgifte. Het is niet aangetoond dat hiermee minder bijwerkingen optreden en/of de plasmaconcentraties stabiel zijn.

Werkzaamheid. Recidiefpreventie. Achtereenvolgens wordt met betrekking tot recidiefpreventie aandacht besteed aan gegevens uit observationeel onderzoek en uit gerandomiseerd onderzoek. Daarna komt de suïcidepreventie aan de orde.

Observationeel onderzoek.

Er zijn meerdere gegevens bekend uit observationeel onderzoek met langere vervolgduur. Behandeling met lithium geeft daarin vaak een sterke afname van de morbiditeit bij patiënten die lithium regelmatig gedurende jaren gebruiken.¹⁸ In de

praktijk blijft 30-50% van de patiënten die met lithium worden behandeld geheel vrij van episoden, bij 10-20% heeft lithium geen effect.^{18,19} De overige patiënten vertonen een partieel effect op parameters als aantallen episoden of tijdsduur ziekte. Lithium is vooral effectief bij klassieke vormen van de bipolaire stoornis zonder stemmingsincongruente psychotische kenmerken en zonder psychiatrische comorbiditeit. Na aanvang kan het één tot twee jaar duren voor de volle omvang van het effect duidelijk wordt. Bij een snel wisselend beloop of een beloop met vooral gemengde episoden kan het percentage patiënten dat niet op lithium reageert hoger uitvallen. Deze beloopsvormen reageren slechter op behandeling.

Gerandomiseerd onderzoek. Placebogecontroleerd onderzoek. In een systematisch literatuuroverzicht en meta-analyse naar de werkzaamheid van lithium in vergelijking met placebo bij de recidiefpreventie van de bipolaire stoornis zijn vijf gerandomiseerde onderzoeken (waaronder een abstract en drie dubbelblinde onderzoeken) opgenomen met in totaal 770 patiënten.²⁰ Patiënten werden tot maximaal twee jaar gevolgd. De resultaten toonden dat lithium effectiever was dan placebo in het voorkomen van alle typen recidief (manie, depressie en beide) (relatieve risico (RR) 0,65 [95%BI=0,50-0,84]). Het risico van recidief van manische episoden bleek eveneens significant te zijn verminderd: RR 0,62 (0,40-0,95). Er was geen beschermend effect van lithium op de preventie van depressieve episoden aantoonbaar. Een probleem bij de interpretatie van de resultaten is dat drie van de vijf onderzoeken primair waren opgezet om de werkzaamheid van andere middelen dan lithium te beoordelen. Voorts waren in één onderzoek patiënten opgenomen die recent waren hersteld van een depressieve episode en in een ander onderzoek patiënten die net waren hersteld van een manische episode. In weer een ander onderzoek waren alleen patiënten met een bipolaire II-stoornis opgenomen. In een ander onderzoek waren patiënten met relatief lichte vormen ingesloten en werd lithium hoog gedoseerd, hetgeen bijdroeg aan uitval door bijwerkingen. Vanwege de uiteenlopende patiëntenpopulaties en de wisselende mate van ernst van de bipolaire stoornis van de ingesloten patiënten is de externe validiteit van deze meta-analyse in het geding. Deze meta-analyse is overigens een vervolg op de meta-analyse die verscheen in de Cochrane-bibliotheek, maar waarin slechts drie onderzoeken waren opgenomen.²¹

In een ander literatuuroverzicht werden 111 gerandomiseerde en hoofdzakelijk dubbelblinde onderzoeken opgenomen, die waren gepubliceerd van 1970 tot 2000.¹⁴ Het primaire doel van dit onderzoek was te achterhalen of de werkzaamheid van de bij de behandeling van bipolaire stoornis toegepaste geneesmiddelen zowel in de acute fase (van manie en depressie) als in de onderhoudsfase aantoonbaar is (= definitie stemmingsstabilisator, zie eerder). 11 dubbelblinde (waarvan 10 placebogecontroleerde) onderzoeken met in totaal 1.010 bipolaire patiënten hadden betrekking op lithium. Een minderheid van de patiënten had een bipolaire II-stoornis. Er werd geen kwantitatieve meta-analyse verricht, maar in negen onderzoeken was het preventieve effect op de ontregeling naar elk type episode groter bij lithium dan bij placebo en in twee onderzoeken was het effect van lithium gelijk aan placebo. Afzonderlijk werd het effect op ontregeling naar manie of naar depressie geanalyseerd, waarbij een gunstig effect werd gerapporteerd in twee onderzoeken bij manie en in twee bij depressie, terwijl één onderzoek bij manie en twee bij depressie negatief uitvielen. Op grond hiervan kan geen duidelijke conclusie worden getrokken.

Vergelijkend onderzoek met carbamazepine. In een dubbelblind onderzoek werden 94 patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met lithium of carbamazepine.²² Om het insluiten van patiënten die eerder niet op preventieve therapie hadden gereageerd te vermijden, werden uitsluitend niet eerder preventief behandelde patiënten ingesloten. De patiënten hadden ten minste twee episoden in de drie jaar voorafgaand aan het onderzoek doorgemaakt en het gebruik van comedicaatie was niet toegestaan. Bij 12 van de 44 patiënten die lithium gebruikten en bij 21 van de 50 die carbamazepine gebruikten, ontwikkelde zich een episode, hetgeen significant verschilde. De episoden bij lithium traden bijna allemaal op in de eerste drie maanden. Carbamazepine gaf een constant risico van een episode van 40% per jaar.

Vergelijkend onderzoek met valproïnezuur. Er is één gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd bij patiënten met de 'rapid cycling'-vorm (een snel wisselend klinisch beeld) waarin lithium is vergeleken met valproïnezuur.²³ In dat onderzoek werden 254 patiënten eerst gedurende maximaal zes maanden in een open onderzoeksfase gestabiliseerd met lithium en valproïnezuur. 60 patiënten namen daarna deel aan het dubbelblinde vervolgonderzoek. De resultaten daarvan toonden na 20 maanden geen significant verschil in het percentage patiënten met een recidiefepisode (56 vs. 51%) en ook niet in het percentage recidiefmanie of gemengde episoden (22 vs. 22%). Er was geen significant verschil in het percentage patiënten dat het onderzoek staakte vanwege bijwerkingen.

Vergelijkend onderzoek met olanzapine. In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek werd het effect van olanzapine op preventie van recidief vergeleken met lithium bij 431 patiënten met een bipolaire stoornis.²⁴ Na een jaar was bij gebruik van olanzapine bij 30% van de patiënten een episode opgetreden, tegenover 39% bij lithium. Dit verschil was significant, maar het onderzoek was opgezet als een 'non-inferiority'-onderzoek, waaruit dus moet worden geconcludeerd dat olanzapine niet slechter is dan lithium. Over een langere observatieperiode dan een jaar zijn geen gegevens beschikbaar.

Suïciderisico. In een systematisch literatuuroverzicht dat is opgenomen in de Cochrane-bibliotheek, werd het effect van lithium op het risico van suïcide, automutilatie of auto-intoxicatie en overlijden (ongeacht de oorzaak)

vergeleken met controlegroepen.²⁵ Er werden 32 gerandomiseerde onderzoeken opgenomen met in totaal 1.389 patiënten die lithium gebruikten en 2.069 patiënten die andere middelen gebruikten. De kans om aan suïcide te overlijden was kleiner bij patiënten die met lithium werden behandeld (odds ratio (OR) 0,26 [0,09-0,77]). Ook voor de andere uitkomstmaten was het risico kleiner bij behandeling met lithium: automutilatie/auto-intoxicatie OR 0,21 (0,08-0,50) en overlijden OR 0,42 (0,21-0,87).²⁵ In een recente rapportage van gegevensbestanden van een zorgverzekeraar was de kans op suïcide 2,7-maal hoger bij preventieve behandeling met valproïnezuur in vergelijking met lithium.²⁶ Dit betreft echter observationeel onderzoek. Ook uit gerandomiseerd onderzoek komen aanwijzingen dat lithium in vergelijking met andere middelen het risico van overlijden door suïcide vermindert.

Bijwerkingen. Lithium wordt gedoseerd op geleide van de plasmaconcentratie. In het algemeen wordt, afhankelijk van de leeftijd en de mate van acuut zijn, gedoseerd tussen 0,4 en 1,2 mmol/l.²⁷⁻²⁸ De therapeutische breedte van lithium is gering. Overdosering kan ernstige, blijvende gevolgen hebben voor met name het centrale zenuwstelsel en de nierfunctie en kan zelfs dodelijk zijn. Bepaalde bijwerkingen nemen soms na verloop van tijd af, zoals dorst, moeheid, tremor, oedeem en maag-darmklachten. De bijwerkingen kunnen ook blijvend zijn, in ernst toenemen of irreversibel blijken. Bekend zijn gewichtstoename, cognitieve functiestoornissen, acne en psoriasis, polydipsie en polyurie, diabetes insipidus, chronisch nierlijden en nierinsufficiëntie, hypernatriëmie en hypothyreoïdie. Minder bekend is dat een secundaire hyperparathyreoïdie kan optreden (*Gebu 2005; 39: 131-132*). Ofschoon geringe ECG-afwijkingen vaak voorkomen, zijn hartritmestoornissen, zoals het sick-sinussyndroom, zeldzaam. Bijwerkingen zijn voor veel patiënten een reden om te stoppen met medicatie. Dosisreductie of verdelen van de dagdosis over meer giften kan soms een oplossing bieden. Een enkele keer worden gevolgen van de behandeling van lithium gedetecteerd door de huisarts of andere medisch specialisten. Het advies om te stoppen met lithium mag echter niet lichtvaardig worden gegeven, zeker niet zonder nader overleg met de behandelende psychiater.

Contra-indicaties en voorzorgen. Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min), acuut of recent myocardinfarct en myasthenia gravis zijn absolute contra-indicaties voor lithium. De fabrikant heeft in de IB-tekst ook opgenomen: ernstig hartlijden, hersenbeschadiging, ziekte van Addison en hypothyreoïdie die niet reageert op schildklierhormoon. Aanbevolen wordt lithiumgebruik 48 uur voorafgaand aan een operatieve ingreep te staken, vanwege het risico van toxiciteit door het effect op de vocht- en elektrolytenhuishouding.

Plotseling staken van lithium is waarschijnlijk geassocieerd met een toename van morbiditeit van de bipolaire stoornis (m.n. manie) kort na het staken.²⁹⁻³⁰ Dit zou vaker optreden bij patiënten met atypische bipolaire stoornissen en bij patiënten met partieel effect van lithium.³¹ Bij geleidelijk staken is het risico kleiner.²⁹ Uit enkele casuïstische mededelingen komt echter naar voren dat staken van de behandeling met lithium een risico inhoudt van bijna volledige resistentie bij hervatting.³²⁻³⁴ Uit enkele grotere onderzoeken komt naar voren dat dit risico erg klein is.³⁵⁻³⁷

Interacties. Gevaarlijke interacties met lithium kunnen optreden bij gelijktijdige behandeling met middelen die een verandering van de serumlithiumconcentratie of een verminderde natriumretentie tot gevolg hebben. Met name de combinatie van een diureticum en lithium is gevaarlijk, vooral bij thiazide- en lisdiuretica.³⁸ De interactie van lithium met metronidazol is ook klinisch relevant.³⁹ In een patiëntcontrole-onderzoek bleek overigens na correctie voor versturende factoren dat gebruik van comedicaatie, zoals antibiotica, NSAID's en ACE-remmers, niet significant is geassocieerd met een verhoogde serumlithiumconcentratie.³⁹ Bij combinatie met ACE-remmers is waakzaamheid geboden, omdat deze de lithiumconcentratie kunnen verhogen en bovendien sporadisch nierinsufficiëntie kunnen veroorzaken. NSAID's worden veel gebruikt en zijn zonder recept verkrijgbaar. Effecten op de lithiumconcentratie wisselen per NSAID-preparaat en per persoon. Patiënten dienen hierover te worden ingelicht. Wanneer pijnstilling nodig is gaat de voorkeur uit naar paracetamol. Volgens de IB-tekst geven indometacine, piroxicam, COX-2-remmers, diclofenac, ibuprofen en naproxen een verhoogde kans op intoxicatie. Wanneer toch een NSAID nodig is, is het van belang te kiezen voor een middel met de minste kans op interactie en de effecten op de lithiumconcentratie te bewaken door frequentere controle van de lithiumconcentratie. Sulindac of acetylsalicylzuur is daarvoor te overwegen.⁴⁰ De combinatie van lithium met psychofarmaca komt veel voor. SSRI's kunnen hyponatriëmie geven en waterretentie. Dit zou mogelijk een reden kunnen zijn om deze combinatie te vermijden. Bij de combinatie met lithium en SSRI's is het voorts verstandig te letten op het ontstaan van een serotoninesyndroom (*Gebu 2003; 37: 82-85*).⁴¹ Lithium kan extrapiramidale bijwerkingen van antipsychotica versterken. Dit geldt met name voor hoge doseringen haloperidol.

Gebruik tijdens de zwangerschap. Behandeling met lithium tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een licht verhoogd risico van congenitale hartafwijking (Ebstein-anomalie) en een verhoogd geboortegewicht. Voorts kan lithiumgebruik door de moeder gepaard gaan met verhoogd risico van complicaties bij de pasgeborene, waaronder hypotonie, cyanose, diabetes insipidus en hypothyreoïdie.⁴²

Het voorheen gegeven advies de medicatie resoluut te staken tijdens de gehele zwangerschap is nu verlaten. Het niet behandelen van een bipolaire stoornis tijdens de zwangerschap kan nadelige gevolgen hebben

voor moeder en kind. Risico's, consequenties van behandelopties en mogelijke problemen dienen bij voorkeur voorafgaand aan de zwangerschap te worden besproken.⁴³ De kinetiek van lithium toont in de laatste fase van de zwangerschap en rond de partus grote veranderingen.⁴⁴ Een zo laag mogelijke dosering van preparaten met gereguleerde afgifte heeft de voorkeur,⁴⁵ naast regelmatige controle van plasmaconcentratie en schildklierfunctie van de moeder. Gedurende de zwangerschap is het risico van ontregeling van bipolaire stoornis niet verlaagd, maar na de zwangerschap is het risico aanzienlijk verhoogd.⁴⁶

Borstvoeding bij behandeling met lithium wordt afgeraden en dient alleen na zorgvuldige afweging onder regelmatige controle (serumlithiumconcentratie, hydratatie, algemeen lichamenlijk onderzoek) van de pasgeborene te worden gegeven. Lithium wordt in vrij hoge concentraties in de moedermelk uitgescheiden en de serumconcentratie bij de zuigeling kan oplopen tot 200% van de serumconcentratie bij de moeder.

Carbamazepine

Algemeen. Carbamazepine is geregistreerd voor de 'behandeling van acute manie en onderhoudsbehandeling van bipolaire affectieve aandoeningen om herhaling te voorkomen of te verhinderen'.

Werkzaamheid. In een overzichtsartikel waarin de tot 1998 beschikbare onderzoeken (één open onderzoek en zes dubbelblinde, waarvan één placebogecontroleerd) werden besproken, werd geconcludeerd dat carbamazepine niet kan worden beschouwd als een volwaardig alternatief voor lithium bij patiënten die voor het eerst preventief werden behandeld.⁴⁷ Een kwantitatieve analyse werd daarbij overigens niet verricht. Van belang is dat er sprake was van een lage statistische zeggingskracht, het insluiten van lithiumresistente en niet-bipolaire patiënten, en het gebruik van comedicatie. In het bij lithium al besproken systematische literatuuroverzicht van stemmingsstabilisatoren werden van carbamazepine drie onderzoeken opgenomen, waarvan er twee dubbelblind waren. De resultaten van de dubbelblinde onderzoeken tonen dat er geen verschil was in werkzaamheid met placebo of lithium en dat carbamazepine een twijfelachtige stemmingsstabilisator is.¹⁴

Sinds het verschijnen van deze literatuuroverzichten is nog één gerandomiseerd dubbelblind onderzoek gepubliceerd naar de preventieve werking van carbamazepine in vergelijking met lithium bij de bipolaire stoornis. Dat onderzoek is beschreven in de paragraaf over lithium.²² Lithium werkte significant beter dan carbamazepine. Carbamazepine gaf een constant risico van een recidief van 40% per jaar.

Bijwerkingen. Carbamazepine wordt gedoseerd op geleide van de plasmaconcentratie. Anders dan bij lithium het geval is, is er geen therapeutisch bereik van de concentratie voor recidiefpreventie van bipolaire stoornis bekend. In de praktijk worden de grenzen die bij de behandeling van epilepsie gebruikelijk zijn, aangehouden.

De meest frequente bijwerkingen van carbamazepine zijn sedatie, accommodatiestoornissen, duizeligheid, allergische huidreacties, dermatitis, ataxie, dubbelzien en nystagmus (*Gebu 2003; 37: 56*).¹⁶ Zeldzaam maar levensbedreigend zijn aplastische anemie, agranulocytose, leukopenie, trombopenie en het maligne neurolepticasyndroom. Ook zijn hepatitis, acute porfyrie, ernstige (allergische) longproblemen, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gemeld. Frequenter en minder ernstig zijn stijging van de leverenzymen, maag-darmklachten, hyponatriëmie, proteïnurie en geleidingsstoornissen van het hart (reversibel atrioventriculair blok, asystolie).

Minder bekend van anti-epileptica, zoals carbamazepine en topiramaat, zijn de psychiatrische bijwerkingen. Met name psychose treedt nogal eens op.^{48 49}

Contra-indicaties en waarschuwingen. Absolute contra-indicaties zijn atrioventriculair blok, acute intermitterende porfyrie, en het gelijktijdige gebruik van de combinatie isoniazide en rifampicine (productie hepatotoxische metaboliet). Relatieve contra-indicaties zijn het gebruik van een MAO-remmer, leverfunctiestoornissen, medicatie die tot hyponatriëmie leidt (lithium, diuretica) of zoutbeperkt dieet, en beenmergdepressie in de anamnese (*Gebu 2003; 37: 56*).

Het is onduidelijk of het risico van ontregeling kort na plotseling staken van carbamazepine is verhoogd bij patiënten met een bipolaire stoornis. Er zijn enkele patiënten met een niet-bipolaire stoornis beschreven, die met carbamazepine werden behandeld en een manische ontregeling doormaakten na plotseling staken van carbamazepine.^{50 51}

Interacties. De serumconcentratie en het effect van carbamazepine kan toenemen door remmers van CYP3A4, zoals cimetidine, fluoxetine, fluvoxamine, erytromycine, verapamil en proteaseremmers. De serumconcentratie van carbamazepine kan afnemen door nevirapine, efavirenz en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

Door inductie van CYP3A4 kan de werking en de concentratie van zeer veel geneesmiddelen, zoals cumarinderivaten, disopyramide en kinidine afnemen en kan de concentratie dalen van proteaseremmers, methadon, midazolam, alprazolam of doxycycline. Dit geldt ook voor haloperidol en tricyclische antidepressiva. Om een bepaalde serumconcentratie van carbamazepine te handhaven dient de dagdosering gedurende de eerste maanden te worden verhoogd. Het bepalen van serumconcentraties is dan nodig, terwijl later in de behandeling vaak met minder frequente bepaling kan worden volstaan. De betrouwbaarheid van orale anticonceptiva met

ethinylestradiol, progestagene anticonceptiva, zoals de minipil en het implantaat met etonogestrel, kan afnemen. De combinatie met valproïnezuur geeft onvoorspelbare interacties, waarbij voorzichtigheid is geboden. Door deze combinatie zijn ongewenste zwangerschappen opgetreden. Bij gelijktijdig gebruik van rifampicine verdwijnt het effect van carbamazepine nagenoeg geheel.

Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding. Behandeling van epilepsie met anticonvulsiva tijdens de zwangerschap geeft een twee- tot driemaal hoger risico van aangeboren afwijkingen, zoals spina bifida, cardiovasculaire en craniofaciale malformaties.^{52,53} Het risico neemt toe bij het gebruik van geneesmiddelencombinaties. Gemeld is een percentage kinderen met spina bifida van 1%.⁵³

Indien een behandeling met carbamazepine wordt begonnen tijdens de eerste acht weken van de zwangerschap, is er een verhoogd risico van levensbedreigende complicaties, zoals het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse.⁵⁴ Carbamazepine kan vitamine K-deficiëntie bij de foetus geven, hetgeen kan leiden tot bloedingen en gestoorde gelaatsvorming. Moeder en pasgeborene krijgen daarom vitamine K-suppletie.⁵⁵ Leverschade bij de pasgeborene door carbamazepinegebruik van de moeder is zeldzaam. Met carbamazepine kan wel borstvoeding worden gegeven,⁵⁵ maar controle (algemeen lichamelijk onderzoek) van de pasgeborene wordt aangeraden.⁵⁶

Andere anti-epileptica.

Met gabapentine, oxcarbazepine en topiramaat is eveneens onderzoek verricht bij patiënten met acute manische episoden.⁵⁷ Deze middelen zijn in Nederland niet geregistreerd voor de behandeling van acute episoden en ook niet voor preventieve behandeling. Zij blijven buiten beschouwing.

Valproïnezuur

Algemeen. Valproïnezuur is niet geregistreerd voor de behandeling van bipolaire stoornis. Het middel wordt in Nederland echter wel voorgeschreven. Indien dit middel wordt voorgeschreven aan patiënten met bipolaire stoornis dan gelden de richtlijnen voor het voorschrijven buiten de geregistreerde indicatie (*Gebu 2000; 34: 139-147*).

Werkzaamheid. In een systematisch literatuuroverzicht naar de werkzaamheid van valproïnezuur is één gerandomiseerd dubbelblind onderzoek opgenomen.⁵⁸ In dat onderzoek werden 372 patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met valproïnezuur, lithium of placebo. Na 12 maanden was er op de primaire uitkomstmaat preventie van manische en depressieve episoden geen significant verschil tussen de middelen aantoonbaar. Vanwege de methodologische beperkingen, geven de auteurs van het literatuuroverzicht aan dat zij geen betrouwbare conclusie konden trekken.⁵⁸

Na het verschijnen van dit literatuuroverzicht is nog een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek gepubliceerd.⁵⁹ In dat onderzoek werden 254 patiënten met een acute manie/hypomanie (rapid cycling) eerst in een open onderzoeksfase behandeld met lithium en valproïnezuur. Nadat het klinische beeld was gestabiliseerd, werden zij vervolgens gerandomiseerd naar dubbelblind lithium of valproïnezuur. 76% van de patiënten staakte echter de deelname aan het onderzoek, waardoor de conclusie dat er geen verschil was in werkzaamheid tussen lithium en valproïnezuur, controversieel is.

Er is voorts een placebogecontroleerd onderzoek bij 30 poliklinisch behandelde vrouwen met borderline persoonlijkheidsstoornis en comorbide bipolaire II-stoornis gepubliceerd.⁶⁰ Omdat bij het insluiten van patiënten niet werd voldaan aan de criteria van een hypomane of depressieve episode, blijft dit onderzoek verder buiten beschouwing.

Bijwerkingen. Valproïnezuur wordt eveneens gedoseerd op geleide van plasmaconcentraties. 'Grenswaarden', zoals bij lithium, zijn niet bekend, maar alleen de niet-eiwitgebonden fractie is centraal actief. Valproïnezuur leidt vooral tot tremor, sedatie, moeheid, ataxie, nystagmus, misselijkheid en braken, en duizeligheid. Bekend zijn ook haaruitval, menstruatiestoornissen, polycysteus ovariumsyndroom, trombopenie, stijging van transaminasen en toegenomen eetlust en gewichtstoename. Zeldzame en ernstige bijwerkingen zijn tijdelijke asymptomatische stijgingen van de leverenzymwaarden tot acute (irreversibele) hepatitis en pancreatitis, en agranulocytose (*Gebu 2003; 37: 56*).

Contra-indicaties. Absolute contra-indicaties zijn lever- of pancreasaandoeningen en hemorragische diathese. Voorts een familie-anamnese met leverschade door valproïnezuur, en porfyrie (*Gebu 2003; 37: 56*).

Interacties. De werking van fenobarbital kan toenemen. Het effect van valproïnezuur op de fenytoïneconcentratie is onvoorspelbaar. Het effect van valproïnezuur kan afnemen door fenytoïne. Valproïnezuur remt het metabolisme van lamotrigine. Bij toevoeging van lamotrigine aan valproïnezuur wordt aanbevolen de dosering van lamotrigine te halveren. Ritonavir kan het metabolisme van valproïnezuur versnellen. Valproïnezuur kan de plasmaconcentratietijdcurve (AUC) van zidovudine verhogen, waarschijnlijk doordat het de glucuronidering van zidovudine remt. Hierdoor kan de toxiciteit van zidovudine toenemen. Men zij daarnaast bedacht op interacties van valproïnezuur met middelen die de eiwitbinding beïnvloeden, zoals

acetylsalicylzuur en NSAID's.

Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding. Bij gebruik van valproïnezuur tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was het aantal kinderen met spina bifida 5-9%.⁵⁵ Valproïnezuur wordt tijdens de zwangerschap sneller gemetaboliseerd en de dosering dient dan te worden aangepast. In verband met toxische piekconcentraties wordt meerdere malen per dag gedoseerd. Met adequate suppletie van foliumzuur 1 dd 5 mg beoogt men de kans op neuraalbuisdefecten te verminderen.⁵⁵

Valproïnezuur kan bij de pasgeborene hartritmestoornissen, onttrekkingsyndroom, moeilijkheden met de voeding, leverschade en hypoglykemie veroorzaken.⁵⁵ Kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan valproïnezuur hebben mogelijk een verhoogde kans op late gevolgen, zoals vertraagde mentale ontwikkeling, gedrags- en lichamelijke problemen.⁵³ Met valproïnezuur kan wel borstvoeding worden gegeven,⁵⁵ maar controle van de pasgeborene (lichamelijk onderzoek) wordt aangeraden.⁵⁶

Lamotrigine

Algemeen. Lamotrigine is in Nederland niet geregistreerd voor de behandeling van bipolaire stoornis. In de VS is het geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van bipolaire stoornis. Indien dit middel wordt voorgeschreven aan patiënten met bipolaire stoornis dan gelden de richtlijnen voor het voorschrijven buiten de geregistreerde indicatie (*Gebu 2000; 34: 139-147*).

Werkzaamheid. Er zijn twee dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken gepubliceerd met lamotrigine bij recidiefpreventie van bipolaire stoornis bij in totaal 1.315 patiënten, waarvan de resultaten statistisch zijn samengevat in een artikel.⁶¹ Naast een lamotrigine en placebogroep werd ook een patiëntengroep met lithium ingesloten. De resultaten toonden een langere tijd totdat interventie nodig was wegens het opnieuw optreden van een episode bij behandeling met lamotrigine (197 dagen) en lithium (184 dagen), hetgeen beide significant verschilde van placebo (86 dagen). Lamotrigine was significant effectiever dan placebo bij preventie van depressieve en manische episoden, maar alleen van de depressieve episoden kon de tijd tot interventie worden berekend. Lithium was effectiever dan placebo bij preventie van manische episoden. Het probleem met deze onderzoeken is de stabilisatiefase, direct voorafgaand aan de preventieve onderzoeksfase. Patiënten werden op een niet-geblindeerde wijze gestabiliseerd door toevoeging van lamotrigine aan bestaande medicatie. Hierna werd de overige medicatie gestaakt. Dit betekent dat alleen patiënten met een potentiële respons op lamotrigine gerandomiseerd werden naar een behandeling met lamotrigine, lithium of placebo. De kans op een respons op lithium bleek bovendien kleiner dan in ander onderzoek.⁶² Van de oorspronkelijke 1.315 patiënten werden er 638 gerandomiseerd in de dubbelblinde fase.

In een ander gerandomiseerd onderzoek, met eveneens een open stabilisatiefase (n=324) en een dubbelblind vervolg (n=182), werd lamotrigine vergeleken met placebo bij patiënten met de rapid-cycling-vorm.⁶³ Na zes maanden bleek dat er geen verschil was tussen beide behandelingen wat betreft de tijd totdat additionele medicatie nodig was (de primaire uitkomstmaat).

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij 195 patiënten met een bipolaire I-stoornis en een depressieve stoornis, bleek na zeven weken dat lamotrigine werkzamer was dan placebo in het verminderen van symptomen van depressie.⁶⁴

Bijwerkingen. De dosering van lamotrigine dient bij aanvang geleidelijk te worden verhoogd omdat een te snelle stijging van de dosis is geassocieerd met ernstige huid- en slijmvliesafwijkingen, zoals toxische epidermale necrolyse en het syndroom van Stevens-Johnson. Gemeld worden slapeloosheid, agitatie en woedeaanvallen (zeldzaam). Voorts hoofdpijn, duizeligheid, dubbelzien en ataxie. Huiduitslag komt frequent voor.

Contra-indicaties. Absolute contra-indicaties zijn overgevoeligheid voor een van de bestanddelen. Relatieve contra-indicaties zijn huiduitslag op fenytoïne of carbamazepine, en nierfunctiestoornis en leveraandoeningen (waarbij de dosering van lamotrigine dient te worden aangepast).

Interacties. Lamotrigine wordt versterkt gemetaboliseerd in combinatie met carbamazepine (*Gebu 2003; 37: 47-56*). Bij toevoeging van lamotrigine aan valproïnezuur moet de begin dosering van lamotrigine worden verlaagd, omdat valproïnezuur het metabolisme van lamotrigine remt. Ritonavir kan het metabolisme van lamotrigine versnellen. Lamotrigine kan orale anticonceptiva minder effectief maken. Er is een interactie tussen lamotrigine en de combinatie ethinylestradiol/levonorgestrel, waardoor de klaring van lamotrigine met een factor twee toeneemt.

Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding. Er zijn onvoldoende gegevens bekend over de veiligheid van het gebruik van lamotrigine in de zwangerschap. Uit gegevens van meer dan 1.000 zwangerschappen zijn tot nu toe geen aanwijzingen voor een vergroot risico van aangeboren afwijkingen gevonden. Lamotrigine gaat over in de moedermelk. Hierdoor kunnen farmacologische effecten bij zuigelingen optreden, alsmede bijwerkingen.

Olanzapine

Algemeen. Olanzapine is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling bij patiënten met bipolaire stoornis, bij wie een manische episode heeft gereageerd op olanzapine.

Werkzaamheid. Het gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek waarin het effect van olanzapine op preventie van recidief is vergeleken met lithium bij 431 patiënten met een bipolaire stoornis,²⁴ is besproken in de paragraaf over lithium. Voorts is er een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek gepubliceerd waarin olanzapine werd vergeleken met valproïnezuur.⁶⁵ Dat onderzoek was opgezet om de werkzaamheid na drie weken te onderzoeken bij patiënten met acute manie. Gedurende de vervolgperiode van 44 weken viel zo'n 85% van de patiënten in beide onderzoekarmen uit. Aan de uitkomst van het onderzoek, namelijk geen verschil in recidiefrequentie, kan daarom niet veel waarde worden toegekend. Voor het overige zijn er meerdere gerandomiseerde dubbelblinde vergelijkende onderzoeken van olanzapine en lithium en valproïnezuur gepubliceerd die niet worden besproken, omdat daar ook patiënten waren ingesloten die resistent waren op behandeling met lithium. Afgezien van het feit dat dit sterk geselecteerde patiënten betreft, zijn de resultaten daardoor bij voorbaat in het nadeel van lithium.

Bijwerkingen. Olanzapine geeft vaak flinke gewichtstoename. Circa 15% van de gebruikers heeft een gewichtstoename van meer dan 8 kg, vaak al in het begin van de behandeling. Het middel kan diabetes mellitus verergeren en mogelijk ook induceren. Bij gebruik van olanzapine zijn men voorts bedacht op de hart- en vaatziekten verhogende risicofactoren, hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie. Van de overige bijwerkingen geven vooral sedatie, droge mond, duizeligheid en spierzwakte hinder.

Contra-indicaties. Toepassing bij ouderen met een aan dementie gerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen wordt ontraden, vanwege een verhoogd risico van sterfte en cardiovasculaire bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden bij beenmergdepressie, hypereosinofilie en bij een myeloproliferatieve ziekte.

Interacties. Een verhoging van eerdere stabiele plasmaconcentraties van olanzapine is waargenomen bij gelijktijdig gebruik van fluvoxamine. Zowel bij het beginnen als bij het staken van fluvoxamine moet de dosering van olanzapine worden bijgesteld. Het metabolisme kan worden versneld door ritonavir en carbamazepine en kan worden geremd door ciprofloxacine.

Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding. Olanzapine is korter beschikbaar dan de andere stemmingsstabilisatoren, maar vooralsnog niet geassocieerd met een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen.^{66,67} De gegevens over gebruik van olanzapine tijdens de zwangerschap zijn beperkt. Mogelijk komen zwangerschapsdiabetes en preëclampsie vaker voor.⁵⁵ In de IB-tekst wordt geadviseerd tijdens het gebruik van lamotrigine geen borstvoeding te geven.

Andere antipsychotica.

Quetiapine en risperidon zijn in Nederland geregistreerd voor de behandeling van (acute) matig-ernstige manische episode. Voorts is er bij deze indicatie onderzoek verricht met aripiprazol, clozapine en ziprasidon, maar deze middelen zijn niet in Nederland geregistreerd voor de recidiefbehandeling. De behandeling van acute episoden blijft verder buiten beschouwing. Het onderzoek met deze middelen is beschreven in een overzichtsartikel.⁵⁷

Combinatietherapie

Het is belangrijk te zoeken naar een effectieve monotherapie,⁶⁸ vooral bij het begin van de behandeling. Vooral in de VS is het beeld ontstaan dat veel patiënten met meer dan één middel moeten worden behandeld.⁶⁹ Methodologisch goed uitgevoerd onderzoek naar het combineren van middelen bij de behandeling van de bipolaire stoornis en de recidiefpreventie is niet beschikbaar. Alleen uit methodologisch slecht onderzoek komen aanwijzingen voor werkzaamheid. De praktijk van gretig combineren wordt dan ook wel 'prescribing based evidence' genoemd.⁷⁰

Plaatsbepaling

Een curatieve behandeling van bipolaire stoornis is niet beschikbaar. Het meeste onderzoek is verricht bij patiënten met een bipolaire I-stoornis. Een keuze tussen de stemmingsstabilisatoren voor de preventie van recidieven wordt bepaald door de verschillen in werkzaamheid van de beschikbare middelen en de verdraagbaarheid, het bijwerkingenprofiel, comorbiditeit en de kans op interacties. De keuze wordt voorts door het geringe aantal stemmingsstabilisatoren beperkt. Dit heeft voor de praktijk tot gevolg dat niet lichtvaardig moet worden gewisseld tussen de middelen. Voor de preventieve behandeling van bipolaire stoornis zijn geregistreerd lithium, carbamazepine en olanzapine. Als een van de andere middelen, zoals valproïnezuur of

lamotrigine, wordt voorgeschreven dan gelden hiervoor de richtlijnen van het voorschrijven buiten de geregistreerde indicatie (*Gebu 2000; 34: 139-147*). Deze middelen zijn geen eerstekeuzemiddelen.

Lithium is het middel van eerste keuze voor recidiepreventie bij patiënten met een bipolaire stoornis. De werkzaamheid is aangetoond in meerdere gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken en voorts verlaagt het de mortaliteit door een antisuïcidaal effect. Wel kent het middel ernstige bijwerkingen, vooral bij overdosering. Men dient bedacht te zijn op het risico van ernstige interacties. De werkzaamheid van *carbamazepine* is weliswaar aangetoond in enkele gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken, maar de grootte van het effect is onduidelijk omdat in enkele andere onderzoeken geen effect werd gevonden. Dit geldt mogelijk ook voor *olanzapine*. Bij behandeling met carbamazepine is het recidiefrisico waarschijnlijk hoger dan bij behandeling met lithium. Het met *valproïnezuur* en *lamotrigine* verrichte onderzoek heeft vanwege de methodologische tekortkomingen nog onvoldoende basis om de werkzaamheid van deze middelen te kunnen beoordelen en een plaats te geven in de behandeling op de lange termijn.

Omdat het effect van lithium zich geleidelijk kan manifesteren en het aantal middelen beperkt is, lijkt het verstandig patiënten in te stellen op lithium en ook ingesteld te houden. Met name geldt dit voor 'typische' patiënten met een bipolaire I-stoornis. In de praktijk kunnen, indien lithium onvoldoende werkt, de voor de preventieve behandeling geregistreerde middelen carbamazepine of olanzapine worden toegepast. Als deze niet effectief zijn of niet worden verdragen, kan worden uitgeweken naar de niet-geregistreerde middelen valproïnezuur of lamotrigine. Hierbij kan de reactie tijdens de acute behandeling meewegen in de keuze. Combinaties van middelen dienen terughoudend te worden toegepast. Adequate begeleiding van de patiënten is meestal bepalend voor het succes van de medicamenteuze behandeling. Dit mag een algemeen principe van medisch handelen zijn, maar het geldt zeker voor recidiepreventie van bipolaire stoornis.

Trefwoorden: preventie, bipolaire stoornis, lithium, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine, olanzapine, combinatietherapie

Stofnaam	Merksnaam®
acetylsalicylzuur	merkloos, Alka Seltzer, Aspirine, Aspro
alprazolam	merkloos, Xanax
aripiprazol	Abilify
carbamazepine	merkloos, Tegretol
cimetidine	merkloos, Tagamet
ciprofloxacine	merkloos, Ciproxin
clozapine	merkloos, Leponex
diclofenac	merkloos, Cataflam, Voltaren
disopyramide	merkloos, Ritmoforine
doxycycline	merkloos, Doxy Disp, Vibramycin
efavirenz	Stocrin
erytromycine	merkloos, Erythrocin (ES)
ethinylestradiol	Lynoral
etonogestrel	Implanon
fenobarbital	merkloos
fenytoïne	Diphantoïne (Z), Epanutin
fluoxetine	merkloos, Prozac
fluvoxamine	merkloos, Fevarin
foliumzuur	merkloos
gabapentine	merkloos, Neurontin
haloperidol	merkloos, Haldol
ibuprofen	merkloos, Advil, Brufen, Femapirin, Nurofen, Sarixell, Spidifen, Zafen
indometacine	merkloos, Dometin, Indocid
isoniazide	merkloos
kinidine	merkloos, Kinidine Durettes
lamotrigine	merkloos, Lamictal
lithiumcarbonaat	merkloos, Lithiumcarbonaat caps. FNA, Camcolit, Priadel
lithiumcitraat	Litarex
methadon	Symoron
metronidazol	merkloos, Flagyl
midazolam	merkloos, Dormicum
naproxen	merkloos, Aleve, Naprovite, Nycopren
nevirapine	Viramune
olanzapine	Zyprexa
oxcarbazepine	Trileptal

paracetamol	merkloos, Panadol (Junior)
piroxicam	merkloos, Brexine
quetiapine	Seroquel
rifampicine	Rifidin, Rifampicine
risperidon	Risperidal, Risperidal Consta
ritonavir	Norvir
sulindac	merkloos
topiramaat	Topamax
valproïnezuur	merkloos, Valproïnezuur zetpillen FNA, Depakine, Orfiril, Propymal
verapamil	merkloos, Isoptin
zidovudine	Retrovir AZT

Alle prikboardartikelen worden gepubliceerd onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie.

Opnieuw bezien

Ximelagatran (Exanta®) uit de handel

In *Gebu 2005; 39: 25-32* is aandacht besteed aan nieuwe antistollingsmiddelen, waaronder ximelagatran. Dit middel is in juni 2004 door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie ondergaan. In *Gebu 2005; 39: 25-32* is aangegeven dat de effectiviteit niet verschilt van die van bestaande antistollingsmiddelen. Voordelen van het middel waren het gebruiksgemak en het ontbreken van klinische relevante interacties. Nadelen waren het ontbreken van antidota en laboratoriumtests voor het bepalen van het niveau van antistolling. Van belang was dat ximelagatran als bijwerking onder meer leverfunctiestoornissen heeft, hetgeen in de VS de registratie door de FDA in augustus 2004 heeft opgehouden.

Inmiddels heeft de fabrikant AstraZeneca in maart 2006 bekend gemaakt dat het Exanta vrijwillig van de markt zal halen vanwege het potentiële risico van ernstige leverbeschadiging en dat het de marketing voor het middel zal staken. Exanta was op het moment van terugtrekking in 12 landen op de markt. In Nederland was het middel weliswaar geregistreerd maar (nog) niet in de handel. Twee nog lopende onderzoeken naar de effectiviteit van verlengde profylaxe met ximelagatran na grote operatieve ingrepen, die door de registratieautoriteiten waren bedongen, zullen worden afgebroken. De daaraan deelnemende patiënten zullen worden overgezet op andere middelen, waarvan er diverse in de handel zijn voor de kortetermijnpreventie van postoperatieve trombo-embolie.

Aanleiding voor de terugtrekking waren ernstige leverproblemen die waren opgetreden bij een patiënt die Exanta gedurende 35 dagen gebruikte als profylaxe voor diep-veneuze trombose na een orthopedische ingreep. De klachten en verschijnselen ontwikkelden zich snel in de weken die volgden op de behandeling. Deze specifieke observatie was niet eerder gedaan en gaf aan dat het veiligheidsbeleid van regelmatige controle van de leverenzymwaarden onvoldoende zekerheid bood om eventuele leverschade te voorkomen.

Op de website van het CBG komt men de naam Exanta niet meer tegen. De EMEA maakt kort melding van het feit dat AstraZeneca het middel uit de handel neemt.¹

1. Press release EMEA, London 16 februari 2006 (www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/5782706en.pdf).

Let op!

OxyContin®-tabletten in ontlasting

Oxycodon is een opiaat dat sinds 2000 in Nederland is geregistreerd onder de namen OxyContin® (met gereguleerde afgifte) en Oxynorm® (normale afgifte). Oxycodon wordt toegepast bij de behandeling van chronische pijn die het gebruik van sterk werkende opioïden vereist. OxyContin-tabletten zijn tabletten met gereguleerde afgifte. De tablet bestaat uit een kern die oxycodon bevat en wordt omgeven door een matrix. Na inname van OxyContin-tabletten wordt oxycodon geleidelijk afgegeven, de matrix reguleert de afgifte van oxycodon.

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving recent een melding van een 77-jarige man die bezorgd was, omdat hij niet-verteerde OxyContin-tabletten aantrof in zijn ontlasting.

Bij navraag bij de fabrikant blijkt dat de matrix van OxyContin soms wordt teruggevonden in de ontlasting, maar dat dit geen invloed heeft op de biologische beschikbaarheid of de werkzaamheid van de tabletten. De productinformatie van OxyContin maakt hier echter geen melding van.¹

1. Productinformatie oxycodon (OxyContin®) (van 20-11-2003): www.cbg-meb.nl/IB-teksten/22107-22108-22109-22110-27536.pdf

Lareb

Nieuwe onderzoeken

Het genotype van de β_2 -adrenerge receptor bepaalt de uitkomst van behandeling met β -blokkers

Achtergrond. Het wordt steeds duidelijker dat het genetisch profiel van de patiënt kan bijdragen aan een ongelijk effect van geneesmiddelen. Zo komen er frequent mutaties voor in genen, die coderen voor enzymen die de receptorbinding van geneesmiddelen bepalen (*Gebu 2003; 37: 25-30*). Van β -adrenerge receptoren zijn verschillende polymorfismen bekend. Dat heeft bewezen gevolg onder meer voor het effect van β -blokkade op de ejectiefractie bij hartfalen en op de bloeddrukdaling bij hypertensie. Komt dat ook tot uiting in harde eindpunten, zoals de overleving van patiënten die met β -blokkers worden nabehandeld na (dreigend) myocardinfarct?

Methode. In een prospectief cohortonderzoek bij 735 patiënten met een acuut coronairsyndroom, waarvan er 597 wel en 138 niet met een β -blokker waren nabehandeld, werd de associatie onderzocht van het genotype van de β -adrenerge receptor en de sterfte binnen drie jaar (met multivariate analyse, ter correctie voor potentiële versturende factoren ofwel confounders). Het onderzoek richtte zich op twee genetische varianten van de β_1 -receptor en twee van de β_2 -receptor, die relatief vaak en onafhankelijk van elkaar in de bevolking voorkomen en waarvan bewezen is dat ze van invloed zijn op de werking van de desbetreffende receptor. Van elke genetische variant waren er homo- en heterozygote vormen aanwezig.

Resultaat. Van beide genetische varianten van de β_2 -receptor kon voor gebruikers van een β -blokker associatie worden aangetoond van het genotype met de overleving na drie jaar, die ook na correctie voor talrijke klinische variabelen significant bleef. Dat verband was afwezig bij niet-gebruikers van een β -blokker. Het sterfterisico was 20% bij het genetisch profiel met het hoogste risico, dat bij 17% van de gebruikers van een β -blokker aanwezig was. Het sterfterisico bedroeg 11% bij gemiddeld risico (71% van de gebruikers) en was 6% in de groep met het laagste genetische risicoprofiel (12% van de gebruikers). Bij varianten van de β_1 -receptor werd geen associatie met sterfte gevonden.

Conclusie onderzoekers. Bij patiënten die na een acuut coronairsyndroom waren behandeld met een β -blokker kon een associatie tussen het genotype van de β_2 -receptor en de overleving worden aangetoond. Nader onderzoek speciaal naar de werkzaamheid van β -blokkers bij patiënten met een hoog risico genotype is noodzakelijk om er achter te komen, of men door het nauwkeurig volgen van de richtlijnen voor behandeling met β -blokkers bepaalde subgroepen patiënten mogelijk maar weinig voordeel of zelfs nadeel bezorgt.

Plaatsbepaling

Twee genvarianten op receptorniveau die bij tientallen procenten van de bevolking voorkomen, lijken de

werking van β -blokkers na acute coronaire incidenten te verminderen. Als de conclusies van dit observationele onderzoek worden bevestigd, zou identificatie van deze mutaties klinisch zeer relevant zijn en mogelijk een kosteneffectieve bijdrage leveren aan betere behandeling van acute coronairsyndromen met een β -blokker. Onduidelijk is overigens, hoe β_2 -receptorpolymorfisme bij gebruikers van een β -blokker geassocieerd is met overlijden, zeker als men bedenkt dat bij cardiale indicaties voor β -blokkade de werkzaamheid vooral via β_1 -receptoren loopt.

1. Lanfear DE, et al. β_2 -Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving β -blocker therapy after an acute coronary syndrome. JAMA 2005; 294: 1526-1533.

dr A.J.F.A. Kerst

Registratienieuws

Van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) kregen wij deze maand de volgende informatie over Nederlandse en Europese registraties.

Ivabradine (Procoralan[®]), geregistreerd

Indicatie. Ivabradine is recent geregistreerd voor de '*symptomatische behandeling van chronisch stabiele angina pectoris in patiënten met normaal sinus ritme, welke een contra-indicatie of intolerantie hebben voor β -blokkers*'. De werking berust op verlaging van de hartfrequentie als gevolg van een remming van de spontane diastolische depolarisatiefase in de sinusknop via selectieve blokkade van de ionenstroom I_f . Het cardiale effect is specifiek voor de sinusknop, er treedt geen beïnvloeding op van de atrioventriculaire of intraventriculaire geleiding, noch van de contractiekracht. Ivabradine moet dan ook niet worden voorgeschreven bij ritmestoornissen die interfereren met de functie van de sinusknop, zoals sick-sinussyndroom en boezemfibrilleren.

Klinisch onderzoek. De klinische gegevens over werkzaamheid en schadelijkheid berusten op vier niet-gepubliceerde dubbelblinde onderzoeken, waarvan er in twee vergelijkingen met placebo en in twee met respectievelijk atenolol en amlodipine zijn gemaakt. In alle onderzoeken was het primaire eindpunt de totale inspanningsduur. Ivabradine tweemaal daags bleek effectiever dan placebo op inspanningsparameters binnen 3 à 4 weken na de start van de behandeling. Behandeling met ivabradine was even effectief als met atenolol of amlodipine. In een ander placebogecontroleerd onderzoek waarin ivabradine werd gegeven aan patiënten met onvoldoende symptoombestrijding door middel van alleen amlodipine, kon een klinisch relevante verbetering van de inspanningsduur alleen worden aangetoond 3 à 4 uur na toediening, maar niet aan het einde van het dosisinterval. De combinatie met een β -blokker is niet onderzocht.

Bijwerkingen. Een belangrijke farmacologische bijwerking van de behandeling betreft bradycardie die werd gezien bij 3,3% van de patiënten gedurende met name de eerste 3 à 4 maanden van de behandeling. Dosistitratie op basis van anti-angineuze respons dient derhalve tevens plaats te vinden op geleide van de hartfrequentie. Verder kunnen visuele symptomen gerelateerd aan toegenomen lichtperceptie optreden. Deze zijn frequent gerapporteerd (15%) en berusten waarschijnlijk op blokkade van I_h in de retina, welke gelijkenis vertoont met de cardiale I_f . De visuele symptomen worden met name bij verandering van lichtintensiteit (autorijden in het donker) waargenomen en treden gewoonlijk binnen de eerste twee maanden van behandeling op. In de klinische onderzoeken waren visuele symptomen tijdens of na het staken van de behandeling reversibel, waarvan een meerderheid (78%) reeds tijdens de behandeling. Ze leiden zelden tot staken van de behandeling. In tegenstelling tot β -blokkers heeft ivabradine geen anti-aritmische werking. Ritmestoornissen en klinische uitingen van cardiale ischemie treden mogelijk vaker op tijdens behandeling met ivabradine, maar verder onderzoek is nodig. De veiligheid lijkt echter wel gelijkwaardig aan die van amlodipine. Een gunstig effect op de morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met coronairlijden is niet aangetoond.

Dit heeft ertoe geleid dat ivabradine alleen is geregistreerd voor patiënten die een contra-indicatie of intolerantie hebben voor β -blokkers. Hierbij kan het als alternatief dienen voor calciumantagonisten, al is er tot nu toe geen vergelijkend onderzoek gedaan met diltiazem of verapamil. De gecombineerde behandeling met bestaande anti-angineuze therapie wordt vooralsnog afgeraden, waardoor de toepassing beperkt lijkt.

drs W.B.A. Eijkelkamp (CBG)

Promotionele activiteiten

Pfizer en het IDEAL-onderzoek

Recent hebben artsen een DVD met een begeleidende brief aangeboden gekregen. Deze DVD en de bijbehorende website (www.cardiology.nl) is een initiatief van de firma Pfizer, de fabrikant van Lipitor®. Pfizer heeft medische opinieleiders (*Gebu 2006; 40: 60*) op het gebied van vasculaire geneeskunde en lipiden ingehuurd die hun mening geven over welke consequenties de resultaten van het recent gepubliceerde IDEAL-onderzoek voor de dagelijkse praktijk zou moeten hebben.¹ Men pleit voor het nastreven van een lagere grenswaarde van het LDL-cholesterol dan nu in de Amerikaanse richtlijnen wordt aangegeven, namelijk 2 mmol/l. De begeleidende brief laat niets aan duidelijkheid te wensen over: *'Met de publicatie van 4 megatrials in 4 gezaghebbende tijdschriften in de hand, komen we niet langer weg met een zielig Nederlands standaardje'*. Daarnaast stelt men: *'Zulks impliceert dat in 70% van de gevallen een krachtiger statine nodig is van de nieuwe generatie en dan uiteraard in een veilige dosis'*. Met het zielige standaardje wordt de Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement van het CBO en NHG bedoeld, waarin overigens een waarde <2,5 mmol/l als streefwaarde voor het LDL-cholesterol wordt genoemd.

Hier wordt alleen het IDEAL-onderzoek besproken, waaraan recent in *Gebu 2006; 40: 37-38* aandacht is besteed. De resultaten van het IDEAL-onderzoek waren negatief op het primaire eindpunt van belangrijke coronaire incidenten. Er werd weliswaar een effect gezien op een samengesteld secundair eindpunt, maar het betrof hier een open onderzoek, waarvan het bekend is dat de resultaten kunnen zijn vertekend in de richting van een positief effect. In de derde plaats werd er geen effect gezien op de totale mortaliteit.

Men zou natuurlijk kunnen redeneren dat het aanhouden van een lagere LDL-cholesterolstreefwaarde in ieder geval is te verdedigen in de groep patiënten met een hoog a priori risico van een cardiovasculair incident. In dat kader is het interessant te constateren dat bij een dergelijke groep patiënten met een hoog risico, namelijk patiënten met diabetes mellitus die worden behandeld met hemodialyse, recent is gepubliceerd dat behandeling met atorvastatine 20 mg geen significant effect had op het samengesteld primair eindpunt cardiovasculaire overlijden, niet-fataal myocardinfarct en CVA.³ In ieder geval is het duidelijk dat de meerwaarde van een lagere LDL-cholesterolstreefwaarde ten opzichte van de huidige Nederlandse standaard op zijn best beperkt zal zijn en dat vele mensen langdurig zouden moeten worden behandeld met krachtige cholesterolverlagende therapie om dit gepostuleerde effect te verkrijgen. Uitgaande van het (wellicht vertekende) secundaire eindpunt in het IDEAL-onderzoek komt het erop neer dat men gedurende 4,8 jaar 4.439 patiënten moet behandelen met atorvastatine 80 mg om bij 75 patiënten ('Number Needed to Treat' (NNT) 59) een cardiovasculaire gebeurtenis te voorkomen in vergelijking met simvastatine 20 mg. De NNT ten opzichte van simvastatine 40 mg zal nog hoger zijn.

Als het inderdaad zo is dat door de streefwaarde van 2 mmol/l na te streven 70% van de patiënten atorvastatine 80 mg zou moeten krijgen (dit percentage wordt overigens niet onderbouwd), dan zou dat betekenen dat een zeer grote groep patiënten een zeer laag cholesterol zou krijgen en 70% daarvan een krachtig statine. Ondanks het feit dat de deskundigen beweren dat *'veiligheid geen issue meer hoeft te zijn'* is het IDEAL-onderzoek niet opgezet en ook niet geschikt om bijwerkingen aan te tonen. Het is op dit moment onbekend of de mate van cholesteroldaling of de absolute cholesterolwaarde bijdraagt aan de kans op rabdomyolyse. Er is gepostuleerd dat rabdomyolyse het gevolg is van de verlaging van de intracellulaire cholesterolconcentratie hetgeen consequenties zou kunnen hebben voor de membraanstabieleit.⁴ In dat geval ligt een verband tussen cholesterolwaarde en de bijwerking voor de hand. In een recente meta-analyse werd weliswaar niet naar de hoogte van het cholesterol gekeken, maar werd wel geconcludeerd dat van de huidige geregistreerde statinen het risico van rabdomyolyse het hoogste was voor atorvastatine, hetgeen samen zou kunnen hangen met het feit dat atorvastatine meer cholesterolverlaging geeft.⁵ Wel is het zo dat in deze meta-analyse het aantal ernstige rabdomyolyses vergelijkbaar was met placebo, waarbij hieraan moet worden toegevoegd dat in de onderzoeken die in deze meta-analyse werden gebruikt niet naar een LDL van 2,0 mmol/l werd toegewerkt. De uitkomst is overigens ook niet verwonderlijk omdat levensbedreigende rabdomyolyse zo weinig voorkomt, dat zelfs in meta-analysen van onderzoeken niet snel een significant verschil van het optreden ervan ten opzichte van placebo zal worden gevonden.

Als men deze argumenten in overweging neemt en afzet tegen de hoge NNT, en het feit dat het IDEAL-onderzoek op de belangrijkste eindpunten negatief was, is er geen reden om atorvastatine als standaardbehandeling bij de secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen in te voeren. Dan is die zielige Nederlandse standaard wellicht zo vreemd nog niet. Wat wel vreemd was dat de publiciteit die na het

verschijnen van deze DVD op gang is gekomen, voor de medische opinieleider prof. Kastelein aanleiding was om te verklaren dat hij zijn samenwerking met de farmaceutische industrie stopzet. Tevens gaf hij aan zich terug te trekken uit juridische procedures van de fabrikanten van atorvastatine en rosuvastatine tegen een zorgverzekeraar.^{6 7} Als reden gaf hij aan '...gewoon misleid te zijn...!'

1. Pedersen TR, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294: 2437-2445. **2.** Stalman WAB, et al. Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement. Utrecht: CBO/NHG, 2005. **3.** Wanner C, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. NEJM, 2005, 353 238. **4.** Ucar M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. Drug Saf 2000; 22: 441-457. **5.** Silva MA, et al. Statin-related adverse events: a meta-analysis. Clin Ther 2006; 28: 27. **6.** Kieits F, et al. Hoogleraar stop samenwerking met farmaceutische bedrijven. Ned Tijdschr Geneeskd 2006; 150: 874. **7.** Bouma J. Hoogleraar stopt samenwerking met farmaceutische bedrijven. Trouw, 24 maart 2006.

dr C. Kramers