

Zestig jaar farmacotherapie van de bipolaire stoornis

Ofwel van eenvoudig naar steeds ingewikkelder

Willem Nolen
UMC Groningen

Potentiële conflicterende belangen (2003-2008)

Belangen

- Aandelen
- Subsidies/sponsoring
- Sprekers honoraria
- Adviesraden

Organisatie

- Geen
- ZonMW, NWO, Stanley Medical Research Institute, Astra Zeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Wyeth
- Astra Zeneca, Eli Lilly, Pfizer, Servier, Wyeth
- Astra Zeneca, Cyberonics, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer, Servier

Zestig jaar farmacotherapie van de bipolaire stoornis - Mijlpalen

| Eind 19^e eeuw | Lange: eerste toepassing van lithium | <u>Registratie</u> |
|---------------------------------|---|---------------------------|
| • 1949 | Lithium (Cade) | |
| • 1953 | Chloorpromazine | + (AP) |
| • 1957 | Imipramine | ± (AD) |
| • 1960-er jaren | Benzodiazepinen | – |
| • 1972 | Registratie lithium | + |
| • 1980-er jaren | Carbamazepine | + |
| • 1990-er jaren | Valproaat | – |
| • Vanaf 2000 | Atypische antipsychotica | + |
| | Lamotrigine | – |

Hoe te handelen bij 'off-label' voorschrijven?

1. Ga na of wel geregistreerde geneesmiddelen al afdoende geprobeerd en/of overwogen zijn
2. Ga na wat de evidentie is van de toepassing van het off-label geneesmiddel: wat zijn mogelijke voordelen en nadelen?
 - Consulteer eventueel een expert
 - Documenteer overwegingen in dossier
3. Informeer de patiënt; verwerf *informed consent*
 - Documenteer dit in dossier
4. Probeer het off-label geneesmiddel voorzichtig uit
 - Documenteer resultaat en bijwerkingen
 - Documenteer de reden van eventueel staken
5. Overweeg de casus te publiceren

70er en 80er jaren - Behandeling is “eenvoudig”

- Tegen manie en psychose **Antipsychotica** (neuroleptica)
- Tegen depressie **Antidepressiva**
- Tegen recidieven **Lithium**
Evt. antidepressiva
Evt. antipsychotica
- Psychotherapie **Geen plaats**

70er en 80er jaren - Lithium wordt niet altijd goed gebruikt

Meeste patiënten stoppen na ontslag met lithium

“Het is nu toch over?”

- **Oplossing** (Bloemendaal/Den Haag)
 - Start lithiumpolikliniek (als tweede in Nederland)
 - Start met voorlichting
 - Voorlichtingsbijeenkomsten voor patiënten
 - Voorlichtingboeken
 - Ole Rafaelsen: “Mania, melancholia and depression” (1981)
 - Vertaald als: “Depressie en manie” (Elsevier/Tirion, 1985)

70er en 80er jaren - Lithium werkt niet bij iedereen

Respons hooguit 60-70%

➤ **Op zoek naar alternatieven!**

1. Carbamazepine

- Japan: Okuma et al, 1973
- USA: Ballenger and Post, 1978
 - In Nederland:
Kleine open studie (Nolen, 1983)

2. Valproïnezuur

- Europa: Emrich et al, 1980

70er en 80er jaren - Antidepressiva hebben risico's

1. Mogelijke inductie van *rapid cycling*

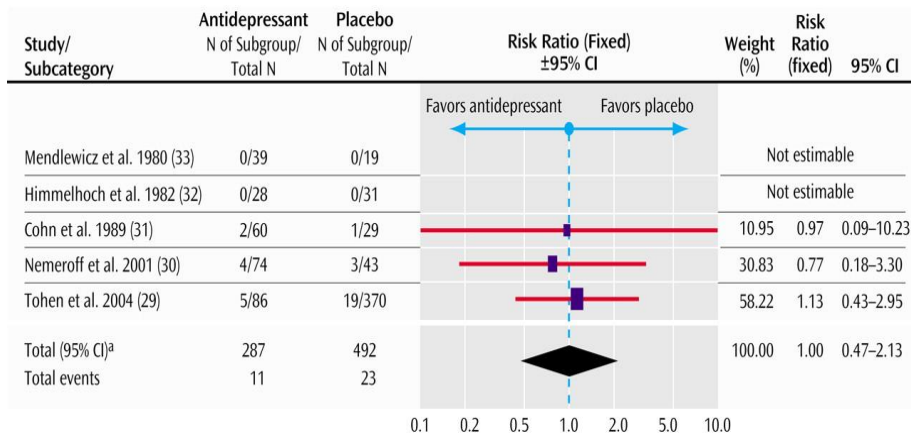
- Wehr et al, 1979

2. Mogelijke oorzaak van switch naar manie

- Wehr et al, 1986
- **Huidige conclusie** (Licht et al, 2008)
 - Causaliteit bij switch is NIET bewezen (Gijsman et al, 2004)
 - Associatie met *rapid cycling* zou kunnen

Antidepressiva bij de bipolaire depressie - Studies vs. placebo (Gijsman et al., 2004)

Switch naar manie



70er en 80er jaren - Antipsychotica hebben risico's

1. Mogelijke inductie van depressie

2. Extrapyramidale bijwerkingen

- Met name tardive dyskinesie

➤ Geen plaats in de lange termijn behandeling

➤ Huidige conclusie

- Depressogeen effect is onwaarschijnlijk!
(Olanzapine en quetiapine studies bij manie)

90er jaren

- Meer onderzoek

1. Wat zou de eerste stap in de onderhoudsbehandeling moeten zijn: lithium of carbamazepine?

- **Nederlands onderzoek** (Hartong e.a. 2000)
 - Dubbelblinde vergelijking lithium versus carbamazepine bij “nieuwe” indicatie voor onderhoudsbehandeling
- **Vergelijkbaar Duits onderzoek** (Greil e.a. 1997)
 - Beide studies: Lithium blijkt effectiever
- **Lithium blijft eerste-keuzemiddel**

Richtlijn bipolaire stoornissen (NVvP)

- 1998 (Richtlijn farmacotherapie bipolaire stoornis)

Manie

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Evt. + antipsychoticum bij psychose/grote ernst

Depressie

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Antidepressivum bij non-respons

Onderhoudsbehandeling

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Wissel of combineer

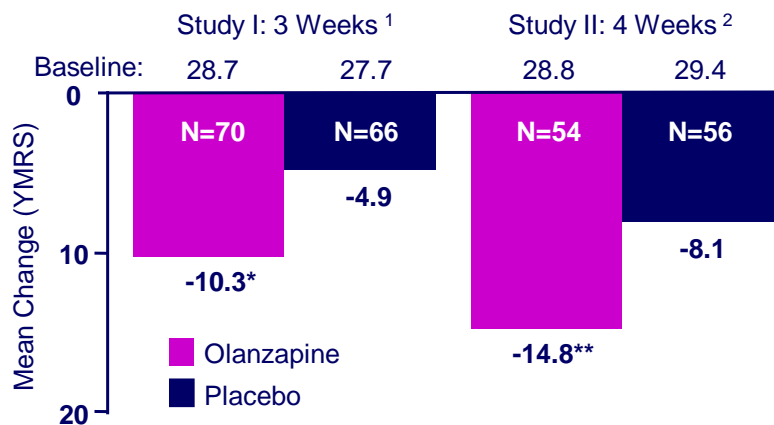
90er jaren - Meer onderzoek

2. *Atypische antipsychotica bij acute manie*

➤ **Eerste placebo-gecontroleerde studie: olanzapine**
(Tohen et al, 1999)

- Olanzapine is effectief
- Werking onafhankelijk van antipsychotisch effect
- Veroorzaakt geen depressie

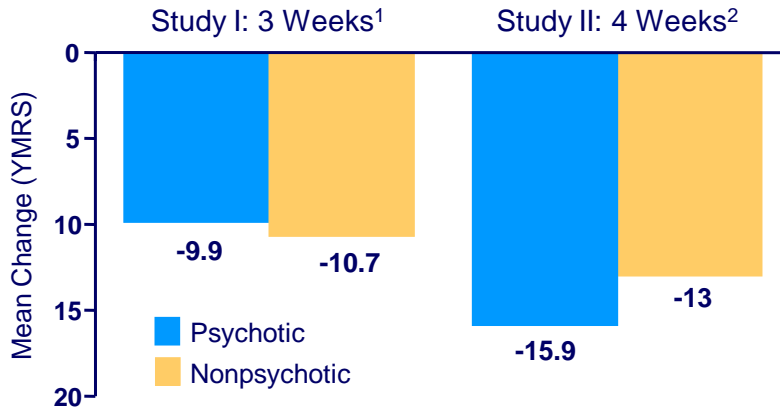
Olanzapine vs. placebo bij acute manie - Twee studies



¹Tohen et al., 1999; ²Tohen et al., 2000

Olanzapine vs. placebo bij acute manie - Twee studies

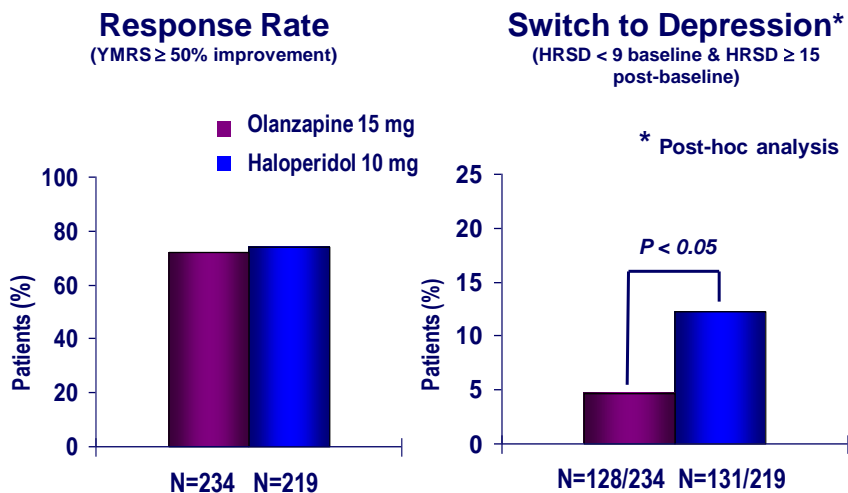
Improvement in Non-psychotic and Psychotic Subjects



¹Tohen et al., 1999; ²Tohen et al., 2000

Olanzapine vs. haloperidol bij acute manie

(Tohen et al, 2003)



Richtlijn bipolaire stoornissen (NVvP)

- 2001 (Eerste volledige richtlijn)

Manie

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Evt. + antipsychoticum bij psychose/grote ernst
 - **Olanzapine best onderzocht (Tohen et al, 1999/2000)**

Depressie

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Plus antidepressivum bij non-respons

Onderhoudsbehandeling

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Wissel of combineer

Richtlijn bipolaire stoornissen (NVvP)

- 2001 (Eerste volledige richtlijn)

Manie

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Evt. + antipsychoticum bij psychose/grote ernst
 - **Olanzapine best onderzocht (Tohen et al, 1999/2000)**

Depressie

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Plus antidepressivum bij non-respons / **ernstige depressie**

Onderhoudsbehandeling

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Wissel of combineer

Vanaf 2000 - Meer onderzoek

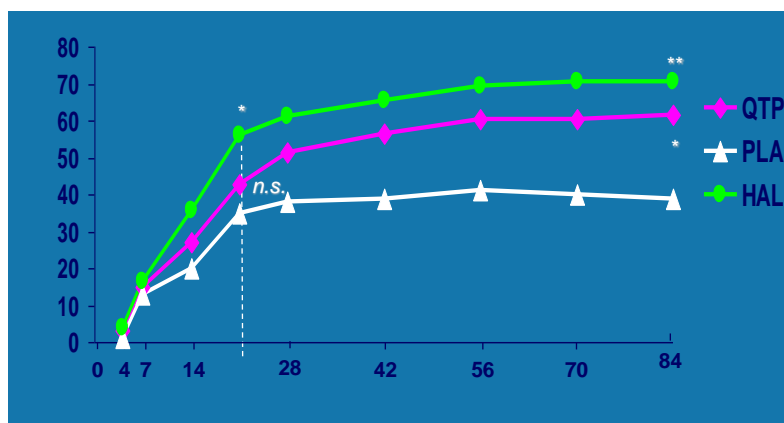
3. *Atypische antipsychotica bij acute manie*

➤ Meer middelen onderzocht bij acute manie

- Alle atypische antipsychotica zijn effectief
- Induceren geen depressie
 - Maar klassieke antipsychotica evenmin!
- Ook effectief in de vervolgbehandeling

Quetiapine vs. placebo and haloperidol bij acute manie (McIntyre et al, 2005)

Percentage responders (YMRS)

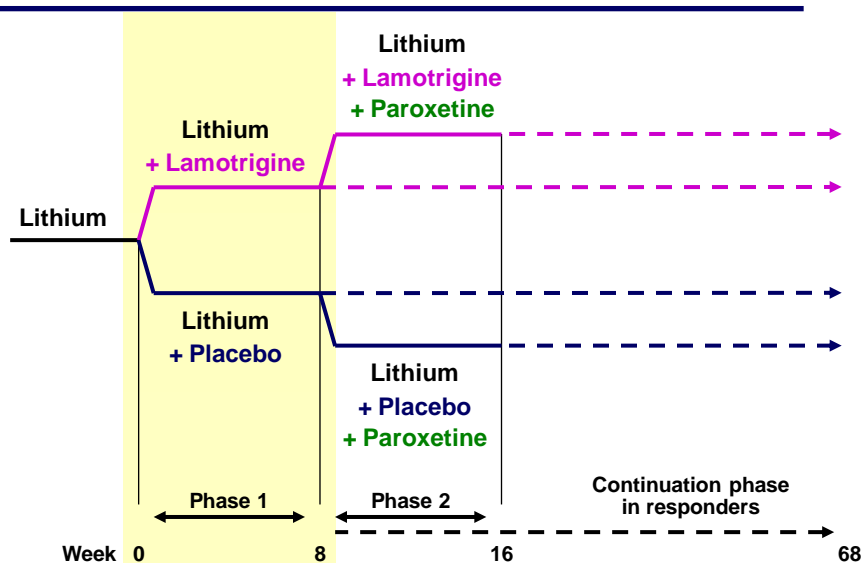


Vanaf 2000 - Meer onderzoek

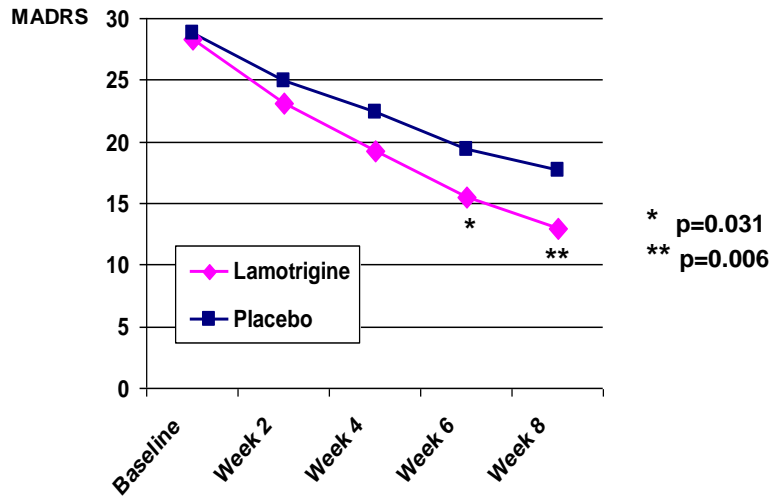
4. Lamotrigine

- **Onderzocht bij bipolaire depressie als monotherapie**
 - Effectief op secundaire uitkomstmaat
 - Niet bevestigd in vier volgende studies
- **Nederlands onderzoek: als additie bij lithium**
(Van der Loos et al, in press)
 - Effectief en goed verdragen

Lamotrigine vs. placebo als additie bij lithium in de bipolaire depressie (Van der Loos et al, in press)



Lamotrigine vs. placebo als additie bij lithium in de bipolaire depressie (Van der Loos et al, in press)

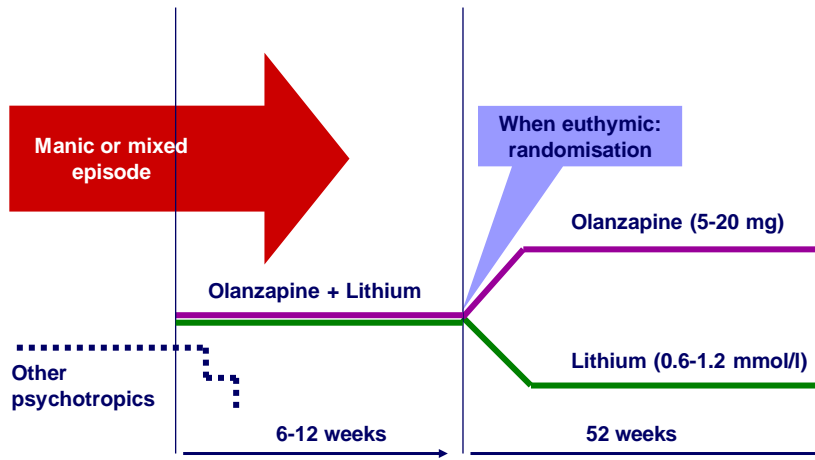


Vanaf 2000 - Meer onderzoek

5. *Atypische antipsychotica in onderhoudsbehandeling na respons tijdens acute manie*

- **Olanzapine**
 - Effectief in voorkomen van manieën en depressies
- **Aripiprazole**
 - Effectief in voorkomen van manieën
- **Olanzapine in vergelijking met lithium**
 - Voorkomt beter manieën, geen verschil betreffende depressies

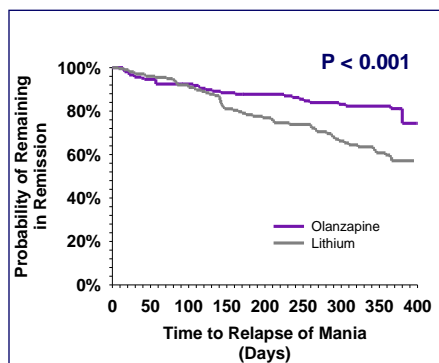
Olanzapine vs. lithium in vervolgbehandeling na acute manie



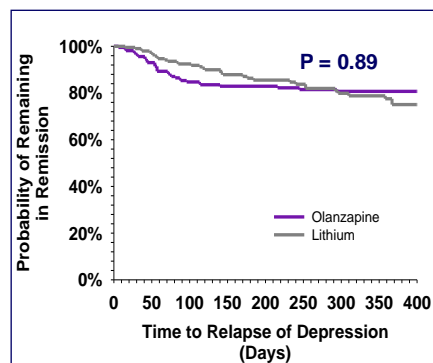
Tohen et al., 2005

Olanzapine vs. lithium in vervolgbehandeling na acute manie

Time to relapse into mania



Time to relapse into depression



Tohen et al., 2005

Vanaf 2000
- Meer onderzoek

6. Antidepressiva bij bipolaire depressie

- **Meta-analyse** (Gijsman et al, 2004)
 - Antidepressiva zijn effectief
 - Heterogene groep van middelen
 - Antidepressiva induceren geen manie

- **STEP-BD studie** (Sachs et al, 2008)
 - Antidepressiva zijn niet effectief
 - Als additie bij stemmingsstabilisatoren, atypische antipsychotica en psychotherapie

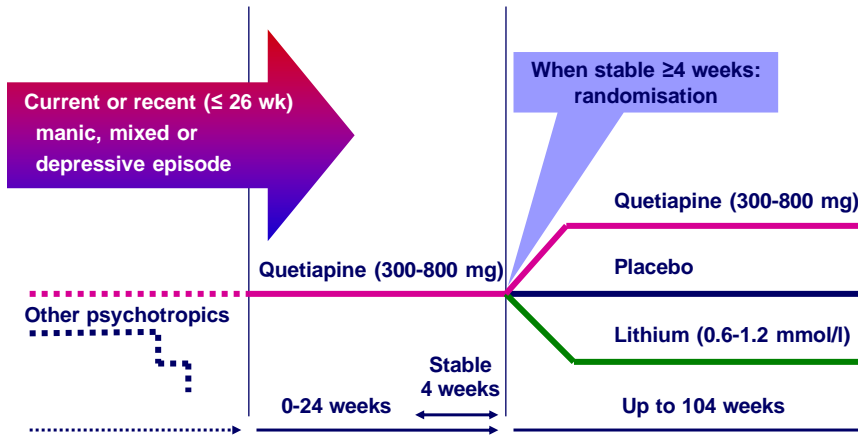
Vanaf 2000
- Meer onderzoek

6. Quetiapine

- **Bipolaire depressie** (5 studies)
 - Effectief als monotherapie in alle studies
 - Effectiever dan lithium of placebo

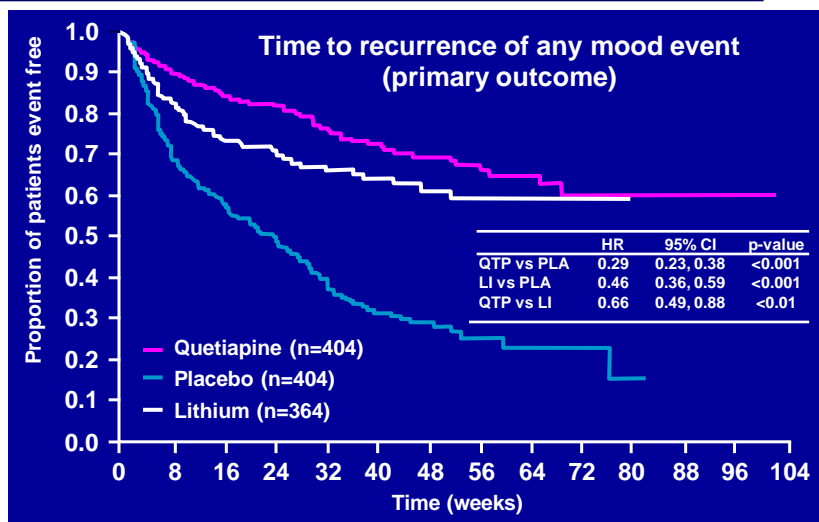
- **Onderhoudsbehandeling** (3 studies)
 - Zowel effectief in het voorkomen van manieën als van depressies
 - In combinatie met lithium/valproaat
 - Als monotherapie

Quetiapine vs. placebo vs. lithium in de onderhoudsbehandeling



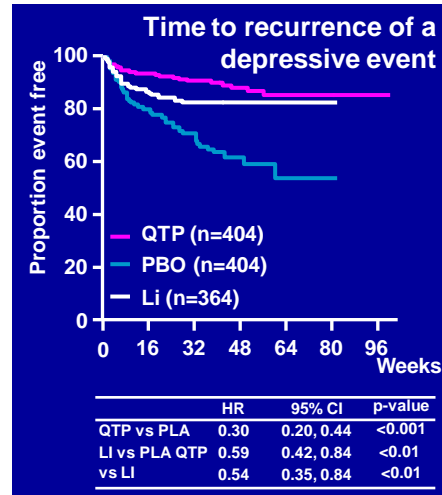
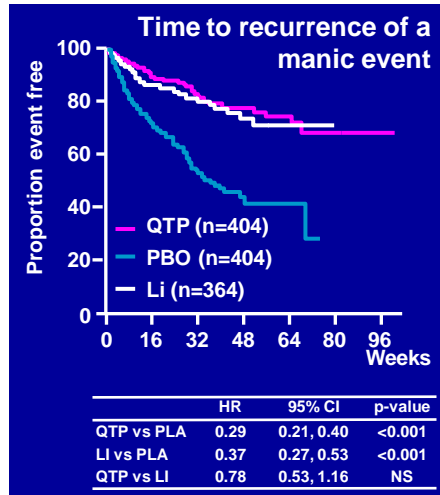
Nolen et al., ECNP 2008

Quetiapine vs. placebo vs. lithium in maintenance treatment



Nolen et al., ECNP 2008

Quetiapine vs. placebo vs. lithium in maintenance treatment



Nolen et al, ECNP 2008

Richtlijn bipolaire stoornissen (NVvP)

- 1998 (Richtlijn farmacotherapie bipolaire stoornis)

Manie

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Evt. + antipsychoticum bij psychose/grote ernst

Depressie

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Antidepressivum bij non-respons

Onderhoudsbehandeling

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Wissel of combineer

Richtlijn bipolaire stoornissen (NVvP)

- 2001 (Eerste volledige richtlijn)

Manie

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Evt. + antipsychoticum bij psychose/grote ernst

Depressie

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Plus antidepressivum bij non-respons/ernstige depressie

Onderhoudsbehandeling

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Wissel of combineer

Richtlijn bipolaire stoornissen (NVvP)

- 2008 (Herziening)

Manie

- **Lithium, valproaat, atypisch antipsychoticum**
- **Li / Vlp + antipsychoticum bij grote ernst**

Depressie

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Plus antidepressivum bij non-respons/ernstige depressie

Onderhoudsbehandeling

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Wissel of combineer

Richtlijn bipolaire stoornissen (NVvP)

- 2008 (Herziening)

Manie

- Lithium, valproaat, atypisch antipsychoticum
- Li / Vlp + antipsychoticum bij grote ernst

Depressie

- Antidepressivum + Li / Vlp / atypisch antipsychoticum
- Quetiapine
- Lamotrigine + lithium

Onderhoudsbehandeling

1. Lithium, carbamazepine, valproaat
2. Wissel of combineer

Richtlijn bipolaire stoornissen (NVvP)

- 2008 (Herziening)

Manie

- Lithium, valproaat, atypisch antipsychoticum
- Li / Vlp + antipsychoticum bij grote ernst

Depressie

- Antidepressivum + Li / Vlp / atypisch antipsychoticum
- Quetiapine
- Lithium + lamotrigine

Onderhoudsbehandeling

1. Lithium, carbamazepine, valproaat / carbamazepine / olanzapine / lamotrigine

Plus nu duidelijke additionele plaats voor psychotherapie



*Het is alleen maar
ingewikkelder
geworden*

*Dank voor uw
aandacht!*