

Een (hypo)manie tijdens de afbouw van venlafaxine bij twee patiënten met een bipolaire stoornis

L.M. TAK, A.W.M.M. STEVENS

SAMENVATTING In de literatuur wordt gewaarschuwd voor het risico op inductie van een (hypo)manie bij het starten van antidepressiva bij patiënten met een bipolaire stoornis. Wij zagen twee patiënten met een bipolaire stoornis die beiden echter een (hypo)manie kregen tijdens de afbouw van het antidepressivum venlafaxine. De inductie van een hypomanie bij afbouw van venlafaxine kan farmacodynamisch verklaard worden. Alternatieve verklaringen zijn: de mogelijkheid van een venlafaxineonttrekkingssyndroom; inductie van rapid cyclingbeloop; het moeilijke onderscheid tussen een geagiteerde depressie en dysfore manie en het natuurlijke beloop van de bipolaire stoornis.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)10, 795-800]

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, manie, venlafaxine

Ongeveer 40-50% van de patiënten met een bipolaire stoornis gebruikt een antidepressivum (Baldesserani e.a. 2007). Veel klinici zijn bekend met een door antidepressiva geïnduceerde (hypo-)manie, die zich vaak na 3-6 weken ontwikkelt. Wij beschrijven twee patiënten met een bipolaire stoornis bij wie zich een (hypo)manie ontwikkelde tijdens de afbouw van venlafaxine.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Bij patiënt A, een 64-jarige man, was door de huisarts enkele jaren geleden een bipolaire II-stoornis gediagnosticeerd. Achteraf gezien had patiënt op zijn 17de zijn eerste depressieve episode doorgemaakt. Omdat voornamelijk depressieve episodes optraden, werd hij sinds drie jaar behandeld met venlafaxine 75 mg.

Wij zagen patiënt voor een second opinion toen hij een maand was opgenomen in de kliniek wegens een hypomane episode. Hoewel bij een klinische opname per definitie sprake is van een

manische episode volgens de classificatie in de *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, handhaafden wij de diagnose bipolaire II-stoornis omdat de opname-indicatie psychosociaal van aard was en niet de ernst van de episode betrof. In de weken voor de opname werd patiënt steeds drukker en verhoogd associatief en kreeg hij groothedsideeën, ging meer alcohol drinken en sliep steeds minder.

Bij deze second opinion bleek dat patiënt in overleg met de huisarts venlafaxine had afgebouwd van 75 mg naar 37,5 mg omdat hij sinds langere tijd een neutrale stemming had. Ongeveer twee weken na deze afbouw ontstonden de eerste hypomane symptomen zoals beschreven.

Patiënt B, een 57-jarige man, werd aangemeld door de huisarts met de vraag of er sprake was van een manische episode. Patiënt voelde zich bij de intake zeer onrustig: hij had spreekdrang, jagende gedachten en kreeg steeds ruzie met zijn omgeving. Het slapen was ongestoord. Bij psychiatrisch

onderzoek werd een man gezien met betrekkingsideeën, een dysfore stemming met snel modulerend affect en aanwezig ziektebesef. Terugkijkend had hij rond zijn 18e levensjaar de eerste manische episode doorgemaakt.

Er werd een bipolaire I-stoornis vastgesteld. Sinds vier jaar gebruikte patiënt vanwege depressies venlafaxine (bij intake 75 mg/dag), in wisselende doseringen voorgeschreven door de huisarts. Hij vertelde dat juist na afbouw van venlafaxine de huidige manische episode ontstond. Patiënt herinnerde zich ook een (hypo)manische episode een jaar eerder na afbouw van venlafaxine.

Na het opvragen van zijn medicatievoorgeschiedenis bij de apotheek bleek echter dat zijn herinnering niet strookte met de verstrekkingsgegevens. De eerdere manische episode ontstond juist na het ophogen van de dosering venlafaxine naar 150 mg/dag wegens een depressieve episode. Hierop werd de dosering venlafaxine door de huisarts verlaagd naar 75 mg en was patiënt enkele maanden daarna euthym. De huidige manische episode ontstond twee tot drie maanden nadat de dosering verlaagd was tot 37,5 mg.

BESPREKING

Zoals gezegd, gebruikt ongeveer 40-50% van de patiënten met een bipolaire stoornis een antidepressivum (Baldesserani e.a. 2007). De richtlijn Bipolaire stoornissen beschrijft verschillende problemen bij behandeling van een bipolaire depressie met antidepressiva (Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie 2008). Allereerst is er geen overtuigend bewijs voor de werkzaamheid van antidepressiva (Sidor & MacQueen 2011). Daarnaast zijn een omslag naar (hypo)manie en rapid cycling

beschreven voor vrijwel iedere klasse antidepressiva (Montgomery e.a. 2000). Deze kans lijkt groter bij gemengde serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) zoals venlafaxine en bij tricyclische antidepressiva (TCA's), dan bij selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) (Post e.a. 2006). Hoewel de meeste klinici bekend zijn met een door antidepressiva geïnduceerde (hypo-) manie, die zich typisch na 3-6 weken ontwikkelt, is hiervoor wetenschappelijk nauwelijks overtuigend bewijs (Visser e.a. 2002).

De twee patiënten met een bipolaire stoornis die wij beschreven, kregen beiden een (hypo-) manie tijdens de afbouw van venlafaxine. Naar aanleiding hiervan hebben we gezocht naar eerdere beschrijvingen van dit fenomeen en verklaringen voor dit paradoxale beloop.

Aan afbouw van antidepressiva gerelateerde (hypo-) manie

Er zijn diverse reviews waarin gevalbeschrijvingen en kleine aantallen van zogenaamde aan antidepressiva-afbouw gerelateerde (hypo)manie worden beschreven (Ali & Milev 2003; Andrade 2004; Narayan & Haddad 2011). De incidentie is moeilijk te bepalen omdat de verschijnselen misschien niet herkend worden en soms licht kunnen verlopen, maar men schat de incidentie op rond de 8,2% (Goldstein 1999).

Aan antidepressiva-afbouw gerelateerde (hypo)manie kan zowel ontstaan na acuut staken, bij geleidelijke afbouw als bij een dosisverlaging. De (hypo)manie kan na één dag, maar ook pas na zes weken optreden en kan een dag tot een maand duren (Andrade 2004).

TABEL 1 Voorstel voor diagnostische criteria voor 'syndroom met stemmingsverhoging, gerelateerd aan onttrekking van antidepressiva', naar Andrade** (2004) en Narayan & Gaddad* (2011)

1. Stemmingsverhoging begint na staken of dosisreductie van antidepressiva, maar binnen één* of twee weken**
2. Er zijn geen interfererende factoren zoals gelijktijdige onttrekking van andere middelen, bijvoorbeeld stemmingsstabilisatoren zoals lithium
3. Het syndroom is van voorbijgaande aard en zelflimiterend
4. Het syndroom kan verdwijnen bij het opnieuw instellen op het onttrokken antidepressivum
5. Het syndroom verschilt in symptomen, duur en ernst in vergelijking met eerdere doorgemaakte (hypo)manische episodes

Ook wordt wel het fenomeen ‘*withdrawal euthymia*’ beschreven, waarbij patiënten met een depressieve episode die niet reageert op een antidepressivum euthym worden na het staken van dit middel (McGrath e.a. 1993).

Er zijn specifieke diagnostische criteria voor een zogenaamd ‘*mood elevation syndrome related to antidepressant withdrawal*’ voorgesteld (zie tabel 1). Narayan en Haddad (2011) noemen in hun review dat symptomen binnen één week na staken of dosisreductie moeten ontstaan. Ze hebben gekozen voor dit tijds criterium omdat gemiddeld genomen SSRI-onttrekkingssymptomen ook binnen een week ontstaan; dit is echter discutabel omdat het ontstaansmechanisme van aan antidepressiva gerelateerde (hypo)manie mogelijk complexer is. Een ruimer criterium van twee weken, zoals voorgesteld door Andrade (2004), is daarom ook verdedigbaar.

Aan antidepressiva-afbouw gerelateerde (hypo)manie wordt ook specifiek voor de afbouw van venlafaxine beschreven, meestal echter bij patiënten met een unipolaire depressieve stoornis (Kora & Kaplan 2008). Goldstein e.a. (1999) beschrijven aan antidepressiva-afbouw gerelateerde (hypo)manie bij zes patiënten met een bipolaire stoornis. Deze patiënten, die allen ook lithium gebruikten, werden prospectief gevolgd in een studie waarin 73 patiënten stopten met antidepressivagebruik. De afbouwfase duurde gemiddeld 20 dagen; het begin van manische symptomen vond gemiddeld 14 dagen (uitersten 1-23 dagen) plaats na de afbouw. Eén van deze patiënten gebruikte venlafaxine 150 mg.

In de literatuur werd één gevalsbeschrijving gevonden van een stemmingsomslag naar (hypo-)manie bij een patiënt met een bipolaire stoornis tijdens het acuut staken van venlafaxine als monotherapie (Fava & Mangelli 2003). Deze patiënt kreeg 3 dagen na het staken van venlafaxine 37,5 mg symptomen die pasten bij onttrekking van venlafaxine, zoals duizeligheid, zweten en misselijkheid. Daarna kreeg hij ook een verhoogde stemming, grootheidsideeën en slaapproblemen. Venlafaxine werd herstart en de klachten verdwenen. Toen deze patiënt was ingesteld op lithium

en venlafaxine opnieuw werd afgebouwd, ontstonden dezelfde onttrekkingssymptomen, maar geen tekenen meer van (hypo)manie.

Farmacodynamische verklaring

De door ons beschreven patiënten kregen beiden een (hypo)manie na het afbouwen van venlafaxine. Hoewel een (hypo)manische episode volgend op antidepressiva-afbouw paradoxaal lijkt, zijn hiervoor verschillende verklaringen.

Venlafaxine en zijn actieve metaboliet o-demethylvenlafaxine remmen heropname van serotonine en noradrenaline. In lage dosering (< 150 mg/dag) grijpt venlafaxine alleen aan op serotonerge transmissie, terwijl het in hogere doseringen (> 150 mg/dag) ook op de noradrenerge transmissie aangrijpt (<http://www.cbg-meb.nl>, registratietekst venlafaxine). Zowel na acute als chronische toediening vermindert venlafaxine de gevoeligheid van serotonerge en noradrenerge receptoren. Een mogelijke farmacodynamische verklaring voor het luxeren van een (hypo)manie is het reboundeffect (serotonerge of noradrenerge hyperactiviteit) dat optreedt bij afbouw of staken van venlafaxine (Andrade 2004; Narayan & Haddad 2011).

Opvallend genoeg worden precies dezelfde farmacodynamische principes verondersteld bij het ontstaan van het zogenaamde venlafaxineonttrekkingssyndroom, waarvan de symptomen (deels) overlappen met de symptomen van een manie. Omdat de halfwaardetijd van venlafaxine kort is (circa 5-11 uur), wordt aangeraden langzaam af te bouwen. Bij onttrekking van venlafaxine worden symptomen zoals duizeligheid, zweten, irritabiliteit, gastro-intestinale klachten en slaapproblemen ondervonden (Fava 1997; Parker e.a. 1998). Ook bij een langzamere afbouw of alleen een dosisverlaging wordt er echter melding gemaakt van deze onttrekkingssymptomen, die meestal een paar dagen, maar soms ook enkele weken kunnen duren (Koga e.a. 2004).

Bijkomende factoren

De langere duur en de ernst van de (hypo-) manische episodes bij beide patiënten maken het onwaarschijnlijk dat hun beeld volledig aan de onttrekking van venlafaxine kan worden toegeschreven. Het tijdsverloop van twee weken tussen het afbouwen van venlafaxine en het optreden van symptomen maakt het voor patiënt A waarschijnlijker dat zijn (hypo)manie aan de afbouw van het antidepressivum te relateren is dan bij patiënt B, wiens symptomen pas na twee tot drie maanden ontstonden.

Naast deze overlap opperen wij nog een andere mogelijkheid: de slaapstoornis die kan optreden als onttrekkingssymptoom bij de afbouw van venlafaxine, zou een (hypo)manie hebben kunnen ontlokken bij patiënten met een bipolaire stoornis. Slaapdeprivatie is in verband gebracht met een omslag naar een (hypo)manische episode bij patiënten met een bipolaire stoornis (Bauer e.a. 2006; Wehr e.a. 1987). Bij onze beide patiënten valt niet meer goed te achterhalen of dit meegespeeld kan hebben, al stonden bij onze tweede patiënt slaapproblemen niet op de voorgrond.

Alternatieve verklaringen

Er zijn ook alternatieve verklaringen waarbij de (hypo)manie weliswaar samengaat met de afbouw van venlafaxine, maar waarbij deze relatie niet causaal is:

Als eerste kan de (hypo)manie door het antidepressivum zelf veroorzaakt worden. Mogelijk werd het antidepressivum afgebouwd omdat het goed ging met patiënt en de eerste symptomen van een (hypo)manie optraden, zoals bij patiënt B het geval leek. Dit sluit aan bij de observatie dat minimale manische symptomen, gelijktijdig bestaand bij een bipolaire depressie, samen lijken te hangen met aan antidepressiva-afbouw gerelateerde (hypo)manie (Frye e.a. 2009). Ook kan er verminderde therapietrouw optreden als gevolg van van een (hypo)manische episode (Andrade 2004).

Een andere verklaring is dat venlafaxine een *rapid-cycling* patroon induceerde, waardoor er na een adequate behandelde depressie snel een nieuwe manie optrad. Dit lijkt echter bij beide beschreven patiënten niet waarschijnlijk aangezien zij langere tijd venlafaxine gebruikten en in de decursus van enkele maanden geen sprake was van een *rapid-cycling* beloop.

Ten tweede kan het lastig zijn de symptomen van een geagiteerde depressie en een dysfore manie te onderscheiden; mogelijk ontstond een recidief van een depressieve episode bij afbouw van antidepressiva, die foutief geclassificeerd kan worden als een (hypo)manie. Bij beide patiënten in deze gevalbeschrijving was er echter geen twijfel dat de stemmingsepisode als een (hypo)manie geduid kon worden.

De derde mogelijke verklaring betreft het natuurlijke beloop van een bipolaire stoornis waarin zonder duidelijke aanleiding stemmingsepisodes kunnen optreden.

Behandelstrategie

In de literatuur worden verscheidene behandelstrategieën besproken van aan antidepressiva-afbouw gerelateerde (hypo)manie. Opnieuw instellen op hetzelfde antidepressivum, starten met een stemmingsstabilisator of afwachten leidde veelal tot remissie van de symptomen. Gelijktijdig gebruik van stemmingsstabilisatoren beschermt overigens niet altijd tegen het optreden van aan antidepressiva-afbouw gerelateerde (hypo)manie (Andrade 2004).

Onze patiënten stabiliseerden beiden na adequate instelling op lithium; bij patiënt B werd later nog citalopram 20 mg toegevoegd omdat er een depressieve episode ontstond. Op basis van deze gevalbeschrijving benadrukken wij het belang van alertheid bij afbouw van venlafaxine (en andere antidepressiva) bij patiënten met een bipolaire stoornis. De kans op onttrekkingssymptomen en een (hypo)manie lijkt bij een langzame afbouw kleiner (Narayan & Haddad 2011). Als de hypothese dat de slaapstoornis bij een venlafaxine-

onttrekkingssyndroom een (hypo)manie kan ontlocken juist is, zou men kunnen overwegen ter bescherming een slaapmiddel voor te schrijven tijdens de afbouwfase.

CONCLUSIE

Bij de twee patiënten met een bipolaire stoornis die wij presenteren in deze gevalbeschrijving ontwikkelde zich een (hypo)manie tijdens de afbouw van venlafaxine. De genese van dit paradoxale beloop lijkt bij beide patiënten verschillend. Nader onderzoek naar onderliggende fysiologische mechanismen, prevalentie en antidepressivagerelateerde verschillen kan implicaties hebben voor de lege-artisbehandeling van bipolaire stoornissen.

LITERATUUR

- Ali S, Milev R. Switch to mania upon discontinuation of antidepressants in patients with mood disorders: a review of the literature. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 258-64.
- Andrade C. Antidepressant-withdrawal mania: a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 987-93.
- Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for US patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 85-91.
- Bauer M, Grof P, Rasgon N, Bschor T, Glenn T, Whybrow PC. Temporal relation between sleep and mood in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 160-7.
- Fava GA, Mangelli L. Mania associated with venlafaxine discontinuation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 89-90.
- Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Emergence of adverse effects following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1760-2.
- Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE Jr, et al. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 164-72.
- Goldstein TR, Frye MA, Denicoff KD, Smith-Jackson E, Leverich GS, Bryan AL, et al. Antidepressant discontinuation-related mania. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 563-7.
- Koga M, Kodaka F, Miyata H, Nakayama K. Symptoms of delusion: the effects of discontinuation of low-dose venlafaxine. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120: 329-31.
- Kora K, Kaplan P. [Hypomania/mania induced by cessation of antidepressant drugs.] *Turk Psikiyatri Derg* 2008; 19: 329-33.
- Krol DG, Nolen WA. Acute stemmingsomslag naar hypomanie bij een patiënte met een unipolaire depressie direct na starten van venlafaxine. *Tijdschr Psychiatr* 2006; 48: 405-8.
- McGrath PJ, Stewart JW, Tricamo E, Nunes EN, Quitkin FM. Paradoxical mood shifts to euthymia or hypomania upon withdrawal of antidepressant agents. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 224-5.
- Narayan V, Haddad PM. Antidepressant discontinuation manic states: a critical review of the literature and suggested diagnostic criteria. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 306-13.
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn bipolaire stoornissen (2e herz. druk). Utrecht: De Tijdstroom; 2008.
- Parker G, Blennerhassett J. Withdrawal reactions associated with venlafaxine. *Aust NZ J Psychiatry* 1998; 32: 291-4.
- Sidor MM, MacQueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis 2011; 72: 156-67.
- Visser HM, van der Mast RC, Blom A. De bipolaire stoornis, antidepressiva en de inductie van een (hypo)manie. *Tijdschr Psychiatr* 2002; 44: 599-608.
- Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE. Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 201-4.

AUTEURS

LINEKE M. TAK, arts in opleiding tot psychiater, Dimence, Deventer.
 ANJA W.M.M. STEVENS, psychiater, Specialistisch Centrum Bipolaire Stoornissen, Dimence, Deventer.
 Correspondentieadres: dr. Lineke M. Tak, Dimence, Nico Bolkesteinlaan 1, 7416 SB Deventer.
 E-mail: L.Tak@dimence.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-3-2013.

SUMMARY

Development of (hypo)mania during discontinuation of venlafaxine in two patients with bipolar disorder – L.M. Tak, A.W.M.M. Stevens –

The scientific literature frequently warns that patients with bipolar disorder risk developing a (hypo)mania on starting a course of antidepressants. In this case report, however, two patients with bipolar disorder developed a (hypo)mania while their dosage of venlafaxine was being gradually tapered off. We discuss a pharmacodynamic explanation for the induction of (hypo)mania during discontinuation of venlafaxine. We also discuss alternative explanations, such as a venlafaxine withdrawal syndrome; induction of rapid cycling; difficulties in distinguishing an agitated depression and a dysphoric mania and the naturalistic course of a bipolar disorder.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)10, 795-800]

KEY WORDS bipolar disorder, mania, venlafaxine