

Het gebruik van schildklierhormoon bij de behandeling van een rapid cycling bipolaire stoornis

G.C. ZWARTJES

SAMENVATTING Een succesvolle behandeling met schildklierhormoon wordt beschreven van een patiënt die een therapieresistente, rapid cycling bipolaire stoornis heeft. De Life Chart Method is gebruikt om de behandeling te evalueren. De mogelijke verbanden tussen schildklierdisfunctie en bipolaire stoornissen worden besproken.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)2, 111-114]

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, levothyroxine, Life Chart Method, rapid cycling

In deze gevalsbeschrijving wordt een patiënt beschreven met een bipolaire stoornis type I, met rapid cycling. De behandeling verloopt uiteindelijk succesvol na additie van levothyroxine. Bij de evaluatie van het verloop werd gebruikgemaakt van de Life Chart Method (Kupka e.a. 1997).

GEVALSBESCHRIJVING

Een 45-jarige man bezoekt in 1991 de polikliniek. Op grond van anamnese en onderzoek in de eerste contacten wordt de diagnose bipolaire stoornis I - op dat moment depressieve fase - gesteld. Retrospectief wordt duidelijk, dat de eerste depressieve symptomen waren opgetreden op 14-jarige, en de eerste manische symptomen op 15-jarige leeftijd. Er worden geen somatische ziekten geconstateerd, behoudens een niet-frequent optredende migrainevariant. Er zijn geen intoxicaties. Patiënt is gehuwd en heeft een academische opleiding. De beroeps carrière is door de bipolaire stoornis vastgelopen.

Patiënt wordt vanaf 1991 ingesteld op lithi-

um, aanvankelijk als monotherapie, later in combinatie met andere stemmingsstabilisatoren (carbamazepine en valproïnezuur), antidepressiva (paroxetine en venlafaxine) en in manische fasen haloperidol dan wel olanzapine (zie figuur 1). Duurzame stabiliteit wordt echter niet verkregen. Verder neemt patiënt deel aan een naturalistisch beloopsonderzoek met omega-3-vetzuren (Post e.a. 2003). In het kader van dit onderzoek wordt ook onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van schildklierantistoffen. In 2 opeenvolgende jaren wordt een negatieve titer van thyreoperoxidaseantistoffen (TPO-ab) aangetroffen, met daarbij een normale TSH (thyroid stimulating hormone) en FT₄ (vrij thyroxine) (Kupka 2004, persoonlijke mededeling). Er treden tevens geen klinische verschijnselen van schildklierlijden op. Patiënt heeft hinderlijke bijwerkingen van het lithium in de vorm van tremoren en dyskinesieën.

Na diverse pogingen om stabiliteit te verkrijgen, wordt patiënt ingesteld op levothyroxine (opgebouwd tot 250 µg daags) in combinatie met venlafaxine (opgebouwd naar 300 mg) Er ontwikkelt

zich geen (hypo)manische fase op de venlafaxine; dat was eerder – in 1999 – wel het geval geweest. Er treedt een duidelijke verbetering op die behouden blijft tot mei 2004, zoals af te lezen op de Life Chart van 1 januari 2000 tot 1 mei 2004 (figuur 1).

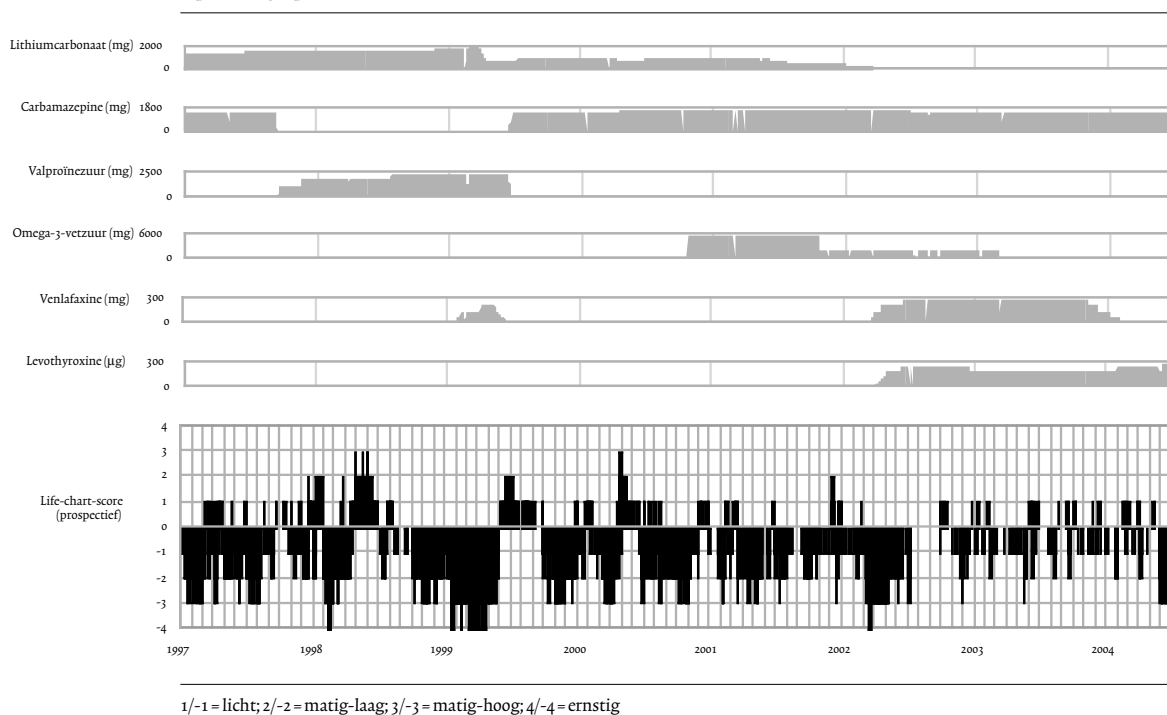
Het lithium wordt eerder gestopt in verband met de bijwerkingen. De omega-3 wordt gestopt wegens blijkbare ineffectiviteit. Afbouw en volledig staken van het venlafaxine in een later stadium heeft geen negatief resultaat. De uiteindelijke onderhoudsdosis bestaat uit 1200 mg carbamazepine (bloedspiegel 11 mg/l) en 250 µg levothyroxine (FT₄ 17,1 pmol/l). De TSH-waarde daalt van 1,54 naar < 0,01 mE/l (normaal 0,40 – 4,0 mE/l), de FT₄-waarde stijgt van 12,5 naar 17,1 pmol/l (normaal 11,0 – 20,0 pmol/l).

Vanaf begin juni tot half juli 2004 is er een kortdurende depressieve episode die met verhoging van levothyroxine naar 350 µg verbetert. De FT₄-waarde stijgt dan naar een suprafysiologische waarde van 27 pmol/l.

BESPREKING

De bipolaire stoornis en schildklierdisfuncties staan op verschillende wijzen in verband met elkaar. Allereerst is in onderzoek naar voren gekomen dat bij de behandeling van de bipolaire stoornis met lithium nogal eens (sub)klinische hypothyreoïdie wordt geïnduceerd (tot 23%, Kleiner e.a. 1999). Ten tweede wordt hypothyreoïdie wel in verband gebracht met het ontstaan en onderhouden van een *rapid cycling* bipolaire stoornis. Gyulai e.a. (2003) concludeerden op grond van 4 weken lithiumtoediening bij patiënten met een bipolaire stoornis en een controlegroep, dat *rapid cycling* geassocieerd is met een latente hypofunctie van de hypothalamus-hypofyse-schildklieras. Het bestaan van een dergelijk verband is nog controversieel. Kupka e.a. (2002) presenteerden een onderzoek waarin bij 226 patiënten van het Stanley Foundation Bipolar Network met bipolaire stoornis het vóórkomen van thyreoperoxidase-antistof-

FIGUUR 1 Prospectieve life chart (1 januari 1997–1 juli 2004) en medicatiegebruik van een patiënt met een therapieresistente, *rapid cycling* bipolaire stoornis



fen werd onderzocht in vergelijking met 252 gezonde vrijwilligers en 3190 ongeselecteerde psychiatrische patiënten. De aanwezigheid van deze antistoffen kwam met 28% significant vaker voor in de bipolaire groep, dan in de beide controlegroepen (3-18%). De aanwezigheid was wel geassocieerd met hypothyreoïdie, maar niet met een rapid-cyclingbeloop. Er was ook geen verband met huidige of vroegere behandeling met lithium. Hypothyreoïdie kwam voor bij 23% van de vrouwen met bipolaire stoornis en bij 12% van de mannen. Patiënten met een rapid-cyclingbeloop hadden niet vaker hypothyreoïdie dan de patiënten zonder een rapid-cyclingbeloop. De aanwezigheid van antistoffen in combinatie met behandeling met lithium, dat de werking van de schildklier kan remmen, geeft het hoogste risico van het ontstaan van hypothyreoïdie. De auteurs adviseren dan ook regelmatige controle van de schildklierfuncties bij alle patiënten met een bipolaire stoornis, ook degenen die niet met lithium behandeld worden.

Ten derde worden positieve resultaten gemeld van de behandeling met (supra)fysiologische doses schildklierhormoon bij de behandeling van euthyreotische patiënten met een rapid cycling bipolaire stoornis (Bauer 2003). Aangezien het nog gaat om relatief kleine open onderzoeken is de wetenschappelijke evidentie nog beperkt.

De huidige richtlijn (Nolen e.a. 2001) voor behandeling van de bipolaire stoornis met rapid cycling is nog gebaseerd op beperkte *evidence* (advies of opinie). De eerste stappen bestaan uit het instellen van een stemmingsstabilisator op 'hoogtherapeutische' bloedspiegels en het staken van eventueel voorgeschreven antidepressiva. Vervolgens een (combinatie met) andere stemmingsstabilisator. Als laatste stap kan onder meer schildklierhormoon worden toegevoegd, ook bij euthyreotische patiënten.

In de *Expert Consensus Guideline Series* (Sachs e.a. 2000) wordt een aparte richtlijn gewijd aan het gebruik van schildklierhormoon bij patiënten met een bipolaire stoornis. Bij een patiënt met de non-rapid-cyclingvorm zou schildklierhormoon vooral nuttig zijn als augmentatie bij de combinatie

antidepressivum-stemmingsstabilisator. Als een patiënt met de rapid-cyclingvorm depressieve fasen ontwikkelt ondanks de combinatie antidepressivum-stemmingsstabilisator, wordt geadviseerd schildklierhormoon aan deze combinatie toe te voegen of aan de stemmingsstabilisator alleen. Bij de patiënt die manische doorbraken vertoont, wordt geadviseerd schildklierhormoon te augmenteren bij de stemmingsstabilisator alleen. Ten aanzien van de gebruiksduur vóórdat effectiviteit geëvalueerd kan worden, wordt 4 tot 11 weken geadviseerd. De adviezen voor duur van de behandeling bij gebleken effectiviteit lopen nogal uiteen: van 4 weken tot permanent. Bij rapid cycling wordt aan T_4 in suprafysiologische doseringen de voorkeur gegeven.

Samenvattend bestaan er drie toepassingsgebieden van schildklierhormoon bij de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis: (1) suppletie met fysiologische doseringen T_4 bij hypothyreoïdie die door lithium is geïnduceerd; (2) augmentatie met fysiologische doseringen T_3 of T_4 bij de acute bipolaire depressie; (3) augmentatie met fysiologische of suprafysiologische doseringen T_4 bij rapid cycling.

Volgens Sachs e.a. (2000) is er sprake van suprafysiologisch als $TSH < 0,4$ mE/l en FT_4 150% boven de hoogste referentiewaarde van 25 pmol/l. Bij bovenbeschreven patiënt was dus nog sprake van een fysiologische dosering.

Bij suprafysiologische doseringen moet rekening worden gehouden met bijwerkingen als tachycardie, transpiratie, tremor en mogelijk ook met de ontwikkeling van osteoporose op langere termijn.

CONCLUSIE

In deze gevalsbeschrijving werd een patiënt met een rapid cycling bipolaire stoornis behandeld met een fysiologische dosering levothyroxine, waardoor zowel de depressie verbeterde, als het rapid-cyclingpatroon verdween gedurende langere tijd. Hoewel het wetenschappelijk bewijs nog beperkt is, is behandeling met (supra)fysiologische

doses levothyroxine te overwegen bij een stemmingsstabilisatorresistente (rapid cycling) bipolaire stoornis.

LITERATUUR

- Bauer M., Adli, M., Bshor, T., e.a. (2003). Clinical applications of levothyroxine in refractory mood disorders. *Clinical Approaches in Bipolar Disorder*, 2, 49-56.
- Gyulai, L., Bauer, M., Bauer, M.S., e.a. (2003). Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biological Psychiatry*, 53, 899-905.
- Kleiner, J., Altshuler, L., Hendrick, V., e.a. (1999). Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 249-255.
- Kupka, R.W., Akkerhuis, G.W., Nolen W.A., e.a. (1997). De Life Chart-methode voor de manisch depressieve stoornis. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 39, 232-239.
- Kupka, R.W., Nolen, W.A., Post, R.M., e.a. (2002) High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biological Psychiatry*, 51, 305-311.

- Nolen, W.A., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Bouvy, P.F., e.a. (2001). *Richtlijn bipolaire stoornissen*. Amsterdam: Boom.
- Post, R.M., Leverich, G.S., Altshuler, L.L., e.a. (2003). An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). *Bipolar Disorders*, 5, 310-319.
- Sachs, G.S., Printz, D.J., Kahn, D.A., e.a. (2000). The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgraduate Medicine (Speciaal nummer)*, 1-104.

AUTEUR

G.C. ZWARTJES is psychiater en werkzaam bij de afdeling Psychiatrie (PAAZ) van het TweeSteden ziekenhuis te Tilburg. Correspondentieadres: G.C. Zwartjes, Afdeling Psychiatrie (PAAZ) TweeSteden ziekenhuis, Postbus 90107, 5000 LA Tilburg.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 30-8-2004.

SUMMARY

The use of levothyroxin in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. A case study – G.C. Zwartjes –

The subject of this case study is a patient with refractory rapid cycling bipolar disorder who is treated successfully with levothyroxin. The treatment is evaluated by means of the Life Chart Method. The potential associations between thyroid dysfunction and bipolar disorder are discussed.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)2, 111-114]

KEY WORDS bipolar disorder, levothyroxin, Life Chart Method, rapid cycling