

Acute stemmingsomslag naar hypomanie bij een patiënte met een unipolaire depressie direct na starten van venlafaxine

D.G.H. KROL, W.A. NOLEN

SAMENVATTING Een patiënte met een recidief van een (tot dan toe unipolaire) depressieve stoornis ontwikkelde een hypomanie op de eerste dag nadat haar behandeling werd omgezet van paroxetine 20 mg/dag naar venlafaxine 75 mg/dag. De hypomane symptomen verdwenen na het verminderen van de dosering. Patiënte bleef vervolgens euthym met 18,75 mg venlafaxine per dag. In deze gevalbeschrijving worden mogelijke verklaringen voor de hypomanie besproken. Aan de orde komen een farmacokinetische interactie tussen paroxetine en venlafaxine, de mogelijkheid van een idiosyncratische reactie en de remming van de noradrenalineheropname door venlafaxine.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)5, 405-408]

TREFWOORDEN depressie, hypomanie, paroxetine, venlafaxine

Ongeveer 1% van de patiënten met unipolaire depressies ontwikkelt tijdens behandeling met een antidepressivum een (hypo)manie (Howland 1996; Peet 1994; Vesely e.a. 1997). De in onderhavig artikel besproken patiënte ontwikkelde een hypomanie direct nadat haar behandeling was omgezet van paroxetine naar venlafaxine. Naar aanleiding hiervan is in de literatuur gezocht naar gevalbeschrijvingen en naar mogelijke verklaringen voor de acute stemmingsomslag. Relevante literatuur werd verkregen via een zoekopdracht in MEDLINE. De zoekterm 'venlafaxine AND ((induction OR induced OR associated) AND (hypomania OR mania))' leverde (tot en met 2004) 26 treffers op, waarvan er 2 gebruikt werden. De zoekterm 'antidepressants AND ((induction OR induced OR associated) AND (hypomania OR mania))' met de limitation 'review' leverde 210 treffers op, waarvan er 7 gebruikt werden.

In de literatuur werden 4 gevalbeschrijvingen gevonden van een stemmingsomslag naar

(hypo)manie bij patiënten met een unipolaire depressie tijdens behandeling met venlafaxine. In deze gevallen vond de omslag plaats 10 dagen tot 3 maanden na de start van de behandeling en bij dagdoseringen van 75 tot 237,5 mg (Chand e.a. 2004; Shulman e.a. 2001).

GEVALSBESCHRIJVING

Een 31-jarige vrouw met een blanco somatische voorgeschiedenis werd na een suïcidepoging met medicatie opgenomen. Er was bij patiënte sprake van een recidief depressieve episode. Deze was een jaar eerder ontstaan in een periode van werkgerelateerde stress en was enkele maanden voor opname verergerd naar aanleiding van een dreigende relatiebreuk. Een eenmalige eerdere episode aan het einde van de puberteit was niet behandeld. De zus van patiënte was bekend met een paniekstoornis die volgens haar goed had gereageerd op behandeling met paroxetine 20 mg/dag.

De verdere familieanamnese was onbelast voor stemmingsstoornissen (inclusief bipolaire stoornissen) en voor door medicatie geïnduceerde (hypo)manie.

Over haar jeugd vermeldde patiënte vele ruzies tussen vader, die geregeld te veel dronk, en moeder, en dat ze veel gepest werd op de lagere school. Volgens haar had ze daaraan een negatief zelfbeeld overgehouden. De verdere ontwikkeling verliep normaal. Na het behalen van haar vwo-diploma (voorbereidend wetenschappelijk onderwijs) studeerde zij korte tijd aan een hts (hogere technische school), maar zij was hiermee gestopt door gebrek aan motivatie en gaan werken. Ze heeft verschillende banen gehad, de huidige als administratief medewerkster. Na enkele eerdere relaties had ze sinds drie jaar weer een relatie, maar ze leefde vanwege problemen wel weer apart van haar partner.

Bij opname was er sprake van een depressie met een zeer sombere stemming, anhedonie, verlies van interesse en motivatie en vroeg ontwaken. Er werd gestart met paroxetine 20 mg/dag, wat resulteerde in een partiële remissie van de depressie. Vijf weken na opname kon patiënte worden ontslagen. De vervolgbehandeling bestond uit medicatiecontrole in combinatie met (eclectische) psychotherapie, gericht op correctie van het lage zelfbeeld. De stemming bleef echter somber, wat in eerste instantie werd geduid als reactief en passend bij de inmiddels definitief geworden relatiebreuk. Echter, toen 5 maanden later de depressie nog steeds niet volledig in remissie was, werd in overleg met patiënte besloten de paroxetine te vervangen door venlafaxine. Hierbij werd de paroxetine in één keer gestaakt en werd de volgende dag gestart met venlafaxine 75 mg/dag.

Bij controle op de polikliniek een week later vertelde patiënte dat ze zich 6 uur na inname van de eerste capsule venlafaxine opeens beter voelde dan ze zich ooit gevoeld had: 'alsof er een knop werd omgezet'. Tijdens dat consult werd een zeer vrolijke, snel afleidbare en breedsprakige vrouw gezien die vertelde overal weer zin in te hebben. Ze ervoer een snelle gedachtestroom. Haar slaap was

ongestoord. In de voorbije week had ze weliswaar enige beperkingen ervaren in haar functioneren, maar de zaken waren zeker niet uit de hand gelopen.

Er werd geconcludeerd dat er sprake was van een hypomane episode. Hierop werd besloten de venlafaxine te verlagen naar 37,5 mg/dag. De dag daarop voelde patiënte zich aanzienlijk minder gejaagd en bemerkte zij dat ze meer grip kreeg op haar gedachten. Na een verdere verlaging 7 dagen later tot 18,75 mg/dag voelde zij zich weer volledig normaal. Deze situatie hield gedurende de 9 maanden die zij bij ons onder controle bleef, stand. Omdat de respons op een dagdosering van 18,75 mg venlafaxine opmerkelijk was, werden plasmaspiegels bepaald, die overeenkomstig laag bleken te zijn (venlafaxine 20 µg/l, therapeutische range 150-300; d-methyl-venlafaxine 47 µg/l, range 150-300). Met genotypering werden geen aanwijzingen gevonden voor langzaam of ultrasnel metabolisme of CYP2D6-genduplicaties (cytochroom-P450-2D6-enzym). De psychotherapie werd gedurende deze periode gecontinueerd. Uiteindelijk werd de behandeling overgedragen aan de ggz in een andere regio waarheen patiënte verhuisde in verband met een nieuwe baan.

BESPREKING

Patiënte, van wie de depressieve episode na 5 maanden behandeling met paroxetine 20 mg/dag slechts partieel in remissie was, ontwikkelde 6 uur na inname van een eerste dosering venlafaxine 75 mg/dag een hypomanie, te classificeren als een 'stemmingsstoornis door een middel, met manische kenmerken'. Waardoor kan deze reactie worden verklaard? Naast de mogelijkheid van een toevallige omslag bestaan er diverse andere opties.

Net als paroxetine (20 mg/dag) remt venlafaxine (75 mg/dag) overwegend de heropname van serotonine (Kent 2000). Vanwege deze overeenkomstige farmacodynamische werking is bij patiënte niet eerst de paroxetine afgebouwd, maar werd in één keer overgeschakeld van paroxetine

naar venlafaxine, ook om eventuele onthoudingsverschijnselen van paroxetine te ondervangen. Aangezien behandeling met paroxetine niet leidde tot herstel van de depressie of een (hypo)manie, verklaart het serotonerge effect van venlafaxine de omslag waarschijnlijk niet.

Wat echter wel meegespeeld kan hebben is een farmacokinetische interactie, waardoor bij deze patiënte 75 mg venlafaxine per dag een te hoge startdosering was. Venlafaxine en de actieve metaboliet d-methyl-venlafaxine zijn beide substraten van het cytochroom-P450-2D6-enzym (CYP2D6), dat wordt geremd door paroxetine. Ook na staken van paroxetine houdt deze remming enige tijd aan; de halfwaardetijd van de door paroxetine geïnduceerde CYP2D6-remming bedraagt na het staken van paroxetine 2,9 dagen (standaarddeviatie (SD) 1,9 dagen) (Liston e.a. 2002). Het starten van venlafaxine direct aansluitend op de behandeling met paroxetine heeft bij patiënte waarschijnlijk geleid tot een (relatief) hoge plasmaspiegel van venlafaxine, zeker in de eerste dagen na de start van venlafaxine. Hoewel dit niet echt de reactie reeds na 1 inname verklaart (de resorptie van venlafaxine is niet veranderd), is dit mechanisme mogelijk toch (deels) verantwoordelijk geweest voor de sterke antidepressieve respons en dus zelfs voor de hypomanie in die week.

De, bij 75 mg venlafaxine per dag overigens geringe, heropname van noradrenaline kan ook hebben bijgedragen aan de goede respons en stemmingsomslag. Dit zou passen bij het gegeven dat bij de behandeling van de bipolaire depressie met venlafaxine – net als met tricyclische antidepressiva die ook de heropname van zowel serotonine als noradrenaline remmen – vaker een omslag naar manie optreedt dan met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) (Gijsman e.a. 2004; Post e.a. in druk; Vieta e.a. 2002).

Gezien het snelle effect, binnen enkele uren na inname, en de opvallende lineaire dosis-responsrelatie is een alternatieve verklaring een zogenaamde idiosyncratische reactie op venlafaxine. Dit is een gevoeligheid voor een specifieke eigenschap van venlafaxine die niet samenhangt met

het bekende werkingsmechanisme van dit middel (in deze dosering) bij depressies. De remming van de serotoninetransporter vindt weliswaar meteen na inname plaats, maar het effect in de vorm van stemmingsverbetering laat één tot enkele weken op zich wachten. In de literatuur is deze hypothese bij stemmingsomslagen tijdens het gebruik van antidepressiva niet teruggevonden; wel is de mogelijkheid van een dergelijke reactie geopperd bij de verklaring van het ontstaan van een serotoninesyndroom bij een patiënt kort na de start van een lage dosering venlafaxine (Bhatara e.a. 1998).

Het mechanisme dat verantwoordelijk is voor het persisterende antidepressieve effect bij subtherapeutische bloedspiegels na de dosisverlaging, is onduidelijk. Omdat het hier de eerste hypomane episode in haar leven betrof, deze episode niet tot disfunctioneren heeft geleid, patiënte zelf zeer tevreden was met het bereikte resultaat én niet het risico wilde lopen opnieuw depressief te worden na volledig staken van venlafaxine, werd er in overleg met patiënte voor gekozen de venlafaxine niet volledig te staken. Evenmin werd ervoor gekozen meteen met een stemmingsstabilisator te starten. Toen de eerste verlaging van de dosering zich binnen één dag vertaalde in een afname van de ernst van de hypomanie en de stemming vervolgens volledig normaliseerde, werd deze pragmatische aanpak voortgezet.

CONCLUSIE

Uit de gevalbeschrijving blijkt dat venlafaxine al in relatief lage doseringen kan leiden tot een stemmingsomslag. Tevens wordt geïllustreerd dat paroxetine en venlafaxine (in lage doses) met een theoretisch identieke farmacodynamische werking, bij individuen toch sterk verschillend kunnen werken, mogelijk op basis van farmacokinetische verschillen. Bij de beschreven patiënte had een medicatievrije periode het risico op een farmacokinetische interactie verkleind, maar of de uiteindelijke gunstige reactie dan ook was opgetreden, blijft onduidelijk.

✍ Met dank aan Y.Y.J. Gent, co-assistent in het UMC Utrecht.

LITERATUUR

- Bhatara, V.S., Magnus, R.D., Paul, K.L., e.a. (1998). Serotonin syndrome induced by venlafaxine and fluoxetine: a case study in polypharmacy and potential pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms. *The Annals of Pharmacotherapy*, 32, 432-436.
- Chand, P.K., Kalyani, G.S., & Murthy, P. (2004). Venlafaxine-associated hypomania in unipolar depression. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49, 496.
- Gijsman, H.J., Geddes, J.R., Rendell, J.M., e.a. (2004). Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 1537-1547.
- Howland, R.H. (1996). Induction of mania with serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 425-427.
- Kent, J.M. (2000). SNARIS, NASSAS, and NARIS: new agents for the treatment of depression. *Lancet*, 355, 911-918.
- Liston, H.L., DeVane, C.L., Boulton, D.W., e.a. (2002). Differential time course of cytochrome P450 2D6 enzyme inhibition by fluoxetine, sertraline, and paroxetine in healthy volunteers. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 169-173.
- Peet, M. (1994). Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *The British Journal of Psychiatry*, 164, 549-550.
- Post, R.M., Altshuler, L.L., Leverich, G.S., e.a. (in druk). Randomized comparison of switch rates on bupropion, sertraline, and venlafaxine during adjunctive treatment of acute bipolar depression. *The British Journal of Psychiatry*.
- Shulman, R.B., Scheftner, W.A., & Nayudu, S. (2001). Venlafaxine-associated mania. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 239-241.
- Vesely, C., Fischer, P., Goessler, R., e.a. (1997). Mania associated with serotonin selective reuptake inhibitors. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 88.
- Vieta, E., Martinez-Aran, A., Goikolea, J.M., e.a. (2002). A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 508-512.

AUTEURS

D.G.H. KROL is arts in opleiding tot psychiater bij het UMC Utrecht, en momenteel werkzaam in de Symfona groep, locatie De Meregaard in Almere.

W.A. NOLEN is psychiater en is als hoogleraar psychiatrie verbonden aan het UMC Groningen.

Correspondentieadres: D.G.H. Krol, Symfona Groep, De Meregaard, Postbus 1589, 1300 BN Almere.

E-mail: dghkrol@hotmail.com.

Strijdige belangen: W.A. Nolen doet momenteel onderzoek naar de werkzaamheid van venlafaxine bij psychotische depressie met steun van onder meer Wyeth; verder heeft hij onderzoek gedaan naar de effectiviteit van venlafaxine bij de bipolaire depressie binnen het voor-malige 'Stanley Foundation Bipolar Network'.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 30-11-2005.

SUMMARY

Unipolar depression suddenly switches to hypomania in a patient who has just started taking venlafaxine. A case study – D.G.H. Krol, W.A. Nolen –

A woman with a recurrent episode of a depression that hitherto had been unipolar developed a hypomania the day after her treatment with paroxetine 20 mg/day was switched to venlafaxine 75 mg/day. The hypomanic symptoms subsided gradually as the dosage was reduced and the patient thereafter remained in a euthymic state while on venlafaxine at a dose of 18.75 mg/day. Three possible explanations are discussed for the patient's response: there was a pharmacokinetic interaction between paroxetine and venlafaxine, the patient had an idiosyncratic reaction to venlafaxine or venlafaxine inhibited the re-uptake of norepinephrin.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)5, 405-408]

KEY WORDS depression, hypomania, paroxetine, venlafaxine