

Mifepriston bij de behandeling van de psychotische depressie

C.F. AALBERSBERG

SAMENVATTING Mifepriston, een glucocorticoïdantagonist, wordt al enige jaren gebruikt bij de behandeling van (psychotische symptomen bij) het Cushing-syndroom. Onlangs werd een aantal behandelingen van de psychotische depressie beschreven, waarbij mifepriston in een hoog percentage effectief bleek bij de bestrijding van psychotische symptomen. In dit artikel wordt een vrouw besproken met een psychotische depressie, die tweemaal succesvol behandeld werd met mifepriston. Er wordt benadrukt dat een adequate antidepressieve behandeling naast mifepriston noodzakelijk blijft.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 2, 109-113]

TREFWOORDEN cortisol, mifepriston, psychotische depressie, RU 486

Mifepriston (mefipristone), ook wel bekend als RU 486, is een bekende progesteronreceptorantagonist. Het wordt gebruikt als de zogeheten 'abortuspil' bij het afbreken van jonge zwangerschappen. Daarnaast is mifepriston ook een glucocorticoïdantagonist. Op grond van deze eigenschap wordt het gebruikt bij de behandeling van het Cushing-syndroom. Bij deze behandelingen is het opgevallen dat enkele patiënten die tegelijkertijd leden aan een psychotische depressie, in verrassend korte tijd van deze psychose genazen (Chu e.a. 2001; Van der Lely e.a. 1991).

Dit was voor de onderzoeksgroep rond A.F. Schatzberg reden dit middel toe te passen bij de psychotische depressie (PD). Vijf patiënten met een PD werden in een dubbelblind cross-over-onderzoek behandeld met 600 mg mifepriston gedurende 4 dagen. Bij alle 5 was er een opvallende vermindering van de depressieve verschijnselen en bij 4 van de 5 was er een duidelijke verbetering van de psychotische verschijnselen (Belanoff e.a. 2001a). In een tweede, *dose-finding*-onderzoek werden 30 patiënten in een open onderzoek be-

handeld met respectievelijk 50, 600 en 1200 mg mifepriston per dag, gedurende 7 dagen. Als bijwerkingen rapporteerden 3 vrouwen uteruskrampen en 2 patiënten een exantheem dat zonder behandeling verdween. Er waren geen uitvallers. Dertien van de 19 patiënten in de gecombineerde groep met 600 en 1200 mg hadden na afloop een verbetering van 30% of meer op de BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), vergeleken met 4 van de 11 uit de 50-mg-groep. Twaalf van de 19 patiënten uit de gecombineerde 600/1200-mg-groep hadden een 50% lagere score op de BPRS *positive symptom subscale*, een sensitieve maat voor de psychotische verschijnselen van de PD, tegenover 3 van de 11 patiënten uit de 50-mg-groep. Naast deze verbetering was er in de groep van 600 en 1200 mg ook nog 50% verbetering van de Hamilton-score bij 8 van de 19 patiënten, vergeleken met 2 van de 11 in de 50-mg-groep (Belanoff e.a. 2002). Deze resultaten suggereren dat een korte kuur van een glucocorticoïdantagonist gunstig werkt op de psychotische verschijnselen van de PD, met daarnaast een wat minder sterke werking op de depressieve

verschijnselen. Al langere tijd pleit de onderzoeksgroep voor een aparte diagnose in de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* voor de PD op grond van de typische veranderingen op de HPA-as (hypothalamus-hypofyse-bijnieras) (Belanoff e.a. 2001b; Schatzberg & Rothschild 1992). Opvallend meer dan het geval is bij patiënten met een depressie zonder psychotische verschijnselen, reageren patiënten met een PD minimaal op de dexamethasonsuppressietest en hebben velen van hen opvallend verhoogde cortisolspiegels na de dexamethasontest. Daarnaast zijn er significant verhoogde vrije cortisolspiegels in de 24-uursurine en verhoogde ACTH-spiegels (adrenocortico-troop hormoon) in het bloed (Nelson & Davis 1997; Posener e.a. 2000).

De verhoogde glucocorticoïdactiviteit in de hersenen zou verantwoordelijk zijn voor veranderingen in het dopaminemetabolisme met als gevolg psychotische verschijnselen. Mifepriston blokkeert effectief de glucocorticoïdreceptor (type II) en heeft weinig affiniteit tot de mineralocorticoïdreceptor (type I). Receptoren van het type II vindt men overal in het brein. Ze zijn in de hersenen van apen ook in hoge concentratie gevonden in de prefrontale hersenen. Ze spelen een belangrijke rol in de (down)regulering van de HPA-as (Holsboer & Barden 1996). Verondersteld wordt dat de blokkering van deze receptor resulteert in een resetting van het verstoorde ritme van de HPA-as; mogelijk door de sterke stijging van het cortisolniveau in de hersenen die het gevolg is van deze blokkade. In dit opzicht lijkt een behandeling met mifepriston op die met elektroconvulsivetherapie (ECT), waarbij een soortgelijke cortisolstijging plaatsvindt.

Bijwerkingen zijn bij kortdurend gebruik gering (Bertagna e.a. 1994). Misselijkheid en een enkele keer een papulomaculeuze-erythemateuze huiduitslag zijn gerapporteerd. Uiteraard zal er bij een zwangere vrouw een abortus opgewekt worden. Bij langerdurend gebruik zijn er meer bijwerkingen gerapporteerd (Lamberts e.a. 1991; Laue e.a. 1990;).

GEVALSBESCHRIJVING

Een vrouw van 29 jaar, gehuwd, met 2 kinderen, werd door de huisarts aangemeld. De vrouw is in haar jeugd emotioneel verwaarloosd en seksueel misbruikt. Ook in haar eerste huwelijk is zij diverse malen onder bedreiging van een wapen verkracht. Het huidige huwelijk is harmonieus. Patiënte heeft na de geboorte van haar tweede kind een postnatale depressie doorgemaakt, behandeld met fluoxetine waaraan later lithium is toegevoegd. Na een paar maanden heeft zij zelf die therapie beëindigd. Er zijn na die behandeling nog diverse malen drukke episodes geweest waarin patiënte ook koopziek was. Ook waren er periodes van bedrukt zijn met veel piekeren. Patiënte heeft al jaren last van nachtmerries.

Patiënte was een paar dagen voor opname verward en onrustig geworden. Ze had twee nachten nauwelijks geslapen. Ze vertelde haar man dat zij hem niet uit liefde was getrouwd, maar om zijn geld. Ze was een slechte moeder voor haar kinderen en had veel fout gedaan in haar leven. Ze had veel vrienden bezocht met soortgelijke verhalen, over wat zij allemaal fout had gedaan tegenover hen. Verhalen die door die vrienden niet begrepen werden, omdat er volgens hen niets aan de hand was.

Bij aankomst in het Centrum voor Geestelijke Gezondheidszorg (CGG) sprak patiënte nauwelijks. Er was vrijwel geen mimiek en er was bewegingsarmoede. Op vragen probeerde patiënte wel een antwoord te formuleren, maar meestal lukte dit niet. Zij liet zich zonder verzet opnemen. Een week lang sprak zij nauwelijks en at en dronk alleen na veel aanmoediging en ook dan nog weinig. De eerste dagen kwam de vochtinname nauwelijks boven de liter per dag. Eten deed zij vrijwel niet. Zij werd vanaf de opnamedag ingesteld op amitriptyline, in 7 dagen opgebouwd tot 150 mg, perfenazine 3 dd 4 mg en na 3 dagen, toen de laboratoriumuitslagen binnen waren, op lithiumcarbonaat, in 5 dagen opgebouwd naar 800 mg.

Bij lichamelijk onderzoek en algemene laboratoriumonderzoek werd naast een ferriprivaemie (Hb 5,3 bij een Ht van 0,27, dus licht uitgedroogd), geen afwijking gevonden. Aan de medicatie werd ferrofumaraat toegevoegd.

Na zeven dagen verdween de remming geleidelijk en sprak patiënte meer. Ze at en dronk toen ook spontaan, al was het nog weinig. Patiënte was vol van schuld- en boetewanen. Zij had onherstelbare fouten gemaakt. Ze bezette een bed dat voor andere, oudere patiënten bedoeld was. Deze ouderen werden nu op de afdeling doodgemaakt met behulp van pillen. Er werden door haar schuld ook kinderen doodgemaakt op de afdeling. Ze mocht niet eten of drinken omdat dit voor anderen bestemd was. Ze was bang dat haar eigen kinderen inmiddels ook dood waren. Ze wilde niet geloven dat ze in een ziekenhuis was. Er waren ook geen dokters en verpleegkundigen. Dit was een instituut dat speciaal was opgezet om haar te vernederen en te straffen. De medicijnen die ze kreeg, waren neppillen. Na tien dagen was de bloedspiegel van de amitriptyline veel te hoog (0,32 amitriptyline + nortriptyline).

Er waren inmiddels ernstige bijwerkingen in de zin van droge mond en obstipatie. Besloten werd om de perfenazine, die de bloedspiegel immers via het P450-systeem verhoogt, te stoppen en de amitriptyline te verlagen tot 100 mg, om snel een daling van de bloedspiegel te verkrijgen. Aangezien er geen verandering te bespeuren was in de wanen en de depressie werd op de zestiende opnamedag besloten een kuur mifepriston toe te passen. De lithiumspiegel – de medicatie werd nog opgebouwd – was op dat moment 0,7. De amitriptyline was op dat moment ongeveer een week op een goede bloedspiegel. Patiënte was gesteriliseerd en een voor alle zekerheid verrichte zwangerschapstest was dan ook negatief. Patiënte kreeg 600 mg mifepriston om 9 uur 's morgens gedurende 7 dagen. Lithium en amitriptyline werden gecontinueerd.

Op de vijfde dag van de kuur was er een duidelijke dagschommeling waarneembaar. 's Morgens was patiënte nog erg depressief met

betrekkingsideeën, er waren geen wanen meer, maar 's middags was zij psychosevrij met een duidelijke verbetering van het depressieve beeld. Ze praatte vrijuit over alle verschikkingen die ze tijdens haar psychose had meegemaakt en vertelde ervan overtuigd te zijn geweest dat er veel mensen gedood zouden worden, tenzij zij zich geheel uit vrije wil zou suïcideren. Ze was daar toen geheel toe bereid. Op de zevende dag was patiënte nog slechts licht depressief en geheel psychosevrij. Er deden zich geen bijwerkingen voor. Voor alle zekerheid werd zij nog een week opgenomen gehouden, maar de psychose keerde niet terug. In deze week ontwikkelde zij een fors oedeem aan beide onderbenen en aan de handen. Dit werd toegeschreven aan het lithium, dat daarop vervangen werd door valproïnezuur (1000 mg per dag, spiegel 71 mg/l). De oedemen verdwenen hiermee. Tijdens deze omschakeling werd patiënte ontslagen. Ter bestrijding van de nachtmerries werd tweemaal daags 75 mg topiramaat toegevoegd. Dit bleek effectief. Er werd een psychotherapie gestart om patiënte te behandelen voor haar traumatische verleden.

Geleidelijk aan ontwikkelde zich echter vanaf een maand na ontslag weer een depressief beeld. Na twee maanden ontstonden er ook weer betrekkingsideeën en na drie maanden was er weer een volledige psychotische depressie. Patiënte meende door haar vrienden en echtgenoot afgeluisterd te worden om haar te betrappen op slechte gedachten. Op straat hoorde ze mensen zeggen dat ze haar schoonouders uitbuitte en haar man zou verliezen. Ze hoorde details over haar eigen leven, die ze alleen in haar therapie had verteld, op het schoolplein belachelijk gemaakt.


Patiënte werd, naast valproïnezuur en amitriptyline, ingesteld op risperidon tot 6 mg per dag, zonder enig resultaat. Na 2 weken werd ook T₃ toegevoegd in de vorm van 25 microgram trijoodthyronine. Ook dat verbeterde de situatie niet. Patiënte kreeg vergrote borsten met melkproductie, ook nog toen de risperidon verlaagd was tot 1 mg per dag. De prolactinespiegel was met die dosering nog 3 U/l (norm: 0,3-0,5 U/l).

Besloten werd om opnieuw een kuur mifepriston toe te dienen. Ook nu was patiënte na 7 dagen van 600 mg mifepriston per dag psychosevrij, maar nu was er geen opvallende verbetering van de depressieve verschijnselen. De risperidon werd gestaakt wegens de voortdurend hoge prolactinespiegel, die negatief werkt op het verbeteren van de depressie, en het valproïnezuur werd vervangen door lithium in combinatie met een licht diureticum. Nu herstelde ook de depressie zich na een paar weken.

DISCUSSIE

Tot tweemaal toe was er bij de patiënte een spectaculaire verbetering van het psychotische beeld te zien door toevoeging van mifepriston aan de gebruikelijke medicatie. Het herstel van de depressie zelf bleef afhankelijk van een voor deze patiënte adequate antidepressieve behandeling, waarbij lithium onontbeerlijk bleek. Uit de gegevens van Belanoff (2002) blijkt ook al dat de invloed op de depressieve verschijnselen minder eenduidig is dan op de psychotische verschijnselen. Bij deze patiënte blijkt dat deze zelfs bij eenzelfde persoon kan wisselen. Het gebruik van mifepriston is dan ook gericht op het bestrijden van de psychotische verschijnselen. Een korte kuur is hiervoor voldoende. De depressie moet altijd met adequate antidepressieve middelen verder behandeld worden. Opvallend hierbij is dat antidepressieve medicatie die voorheen ineffectief was, na de behandeling met mifepriston wel effectief wordt. Patiënten die alleen een kuur mifepriston gebruikten, en waarbij zowel de psychose als de depressie verbeterden, en die daarbij geen antidepressiva gebruikten, kregen soms al na een paar weken een terugval (Belanoff, persoonlijke mededeling).

In deze casus blijkt, net als vaak bij ECT, het snelle herstel door mifepriston herhaalbaar te zijn. Gezien de resultaten van Belanoff e.a. en deze casus is een uitgebreid onderzoek naar de mogelijkheden van mifepriston, bijvoorbeeld als laatste middel vóór ECT, bij de psychotische depressie aangewezen.

 I thank Dr. J.K. Belanoff for his almost daily support through e-mail contact in the mifepristone treatment phases of this patient. Most of the contents of this article is derived from his articles and from those of his colleagues from the research group around prof. A. Schatzberg, Stanford University, California, USA.

LITERATUUR

- Bertagna, X., Escourolle, H., Pinquier, J.L., e.a. (1994). Administration of RU 486 for 8 days in normal volunteers: antiglucocorticoid effect with no evidence of peripheral cortisol deprivation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78, 375-380.
- Belanoff, J.K., Flores, B.H., Kalehzan, M., e.a. (2001a). Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 516-521.
- Belanoff, J.K., Kalehzan, M., Sund, B., e.a. (2001b). Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1612-1616.
- Belanoff, J.K., Rothschild, A.J., Cassidy, F., e.a. (2002). An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biological Psychiatry*, 52, 386-392.
- Chu, J.W., Matthias, D.F., Belanoff, J.K., e.a. (2001). Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 3568-3573.
- Holsboer, F., & Barden, N. (1996). Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Reviews*, 17, 187-205.
- Lamberts, S.W., Koper, J.W., & de Jong, F.H. (1991). The endocrine effects of long-term treatment with mifepristone (RU 486). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73, 187-191.
- Laue, L., Lotze, M.T., Chrousos, G.P., e.a. (1990). Effect of chronic treatment with the glucocorticoid antagonist RU 486 in man: toxicity, immunological, and hormonal aspects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 71, 1474-1480.
- Lely, A.J. van der, Foeken, K., van der Mast, R.C., e.a. (1991). Rapid reversal of acute psychosis in the Cushing syndrome with the cortisol-receptor antagonist mifepristone (RU 486). *Annals of Internal Medicine*, 114, 143-144.
- Nelson, J.C., & Davis, J.M. (1997). DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1497-1503.
- Posener, J.A., DeBattista, C., Williams, G.H., e.a. (2000). 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Archives of General Psychiatry*, 57, 755-760.

Schatzberg, A.F., & Rothschild, A.J. (1992). Psychotic (delusional) major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *American Journal of Psychiatry*, 149, 733-745.

AUTEUR

C.F. AALBERSBERG is als psychiater werkzaam in het Centrum voor Geestelijke Gezondheidszorg Noordduyne te Den Helder, dat onderdeel is van de stichting GGZ-Noord-Holland-Noord.

Correspondentieadres: C.F. Aalbersberg, Huisduinerweg 5, 1782 GZ Den Helder.

E-mailadres: kaalbersberg@planet.nl.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-8-2002.

SUMMARY

Mifepristone in the treatment of psychotic depression. A case study – C.F. Aalbersberg – Mifepristone, a glucocorticoid antagonist, is for some years already known in the treatment of (psychotic symptoms accompanying) Cushing's syndrome. Recently, treatments have been described in which mifepristone turned out to be effective in a rather high percentage for the control of psychotic symptoms of psychotic depression. This article describes the treatment of a woman with a psychotic depression; mifepristone proved effectivetwice in controlling the psychotic symptoms. The need for an adequate antidepressive treatment, along with the mifepristone, is emphasized.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 2, 109-113]

KEY WORDS cortisol, mifepristone, psychotic depression, RU 486