

Een psychotische depressie en onvoldoende effect van farmacotherapie en elektroconvulsietherapie

Wat zijn de volgende opties?

M.R. KOERHUIS, A. WUNDERINK, W.A. NOLEN

SAMENVATTING Twee patiënten met een depressie met psychotische kenmerken reageerden onvoldoende op farmacotherapie en elektroconvulsietherapie. Hierbij rees de vraag hoe verder te behandelen. Op basis van de literatuur lijken clozapine, een monoamineoxidaseremmer en lithiumadditie de reëlste opties. Bij de ene patiënte werd behandeling gestart met clozapine, met een goed resultaat, en de andere patiënte herstelde tijdens behandeling met tranylcypromine, lithium en quetiapine.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)2, 107-112]

TREFWOORDEN psychotische depressie, therapieresistentie, elektroconvulsietherapie, clozapine, tranylcypromine, lithium

Volgens de Multidisciplinaire richtlijn Depressie (2005) heeft men bij de farmacologische behandeling van patiënten met een depressieve stoornis met psychotische kenmerken (psychotische depressie) twee mogelijkheden: een tricyclisch antidepressivum (TCA) en de combinatie van een TCA met een antipsychoticum. Het komt echter regelmatig voor dat farmacotherapie onvoldoende effectief is. Elektroconvulsietherapie (ECT) is dan de volgende stap, mede omdat ECT juist bij patiënten met een psychotische depressie effectief is (Avery & Lubrano 1979; Glassman e.a. 1975; Van den Broek e.a. 2005). Echter, wat te doen als een patiënt met een psychotische depressie ook niet op ECT reageert? In de twee navolgende ziektegeschiedenissen werd deze vraag actueel.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A Patiënte A, een 51-jarige vrouw en sinds haar 26ste jaar bekend wegens depressies en een persoonlijkheidsstoornis met borderlinetrekken, werd opgenomen vanwege een recidief van een psychotische depressie. Vier maanden daarvoor maakte zij voor het eerst een psychotisch depressieve episode door, waarvoor zij klinisch werd behandeld met paroxetine 20 mg/dag en risperidon 2 mg/dag, waarna de depressie in volledige remissie ging. Na een maand staakte patiënte het gebruik van de paroxetine; de risperidon bleef zij gebruiken. Een maand later trad een recidief op.

Bij opname zagen wij een sombere vrouw met auditieve hallucinaties en nihilistische wanen. Daarnaast waren er katatone kenmerken: negativisme, perseveraties en stereotiepe bewe-

gingen. Als diagnose werd gesteld: 'een recidief van een depressieve stoornis met stemmingscongruente en stemmingsincongruente psychotische kenmerken, mogelijk in het kader van een schizoaffectieve stoornis'. De bevindingen bij neurologisch onderzoek en een MRI-opname van het cerebrum waren niet afwijkend. Neuropsychologisch onderzoek toonde alleen een stoornis in de executieve functies.

Tijdens behandeling met risperidon 3 mg/dag en clomipramine 150 mg/dag, met adequate bloedspiegels (clomipramine 118 ng/ml en desclomipramine 153 ng/ml), ging de depressie in eerste instantie deels in remissie. Na enkele weken namen de depressieve klachten toch weer toe en ontstond rigiditeit. Hierop werd de risperidon vervangen door quetiapine 400 mg/dag. De score op de *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD) bedroeg op dat moment 32 (ernstig depressief). Omdat de aangepaste behandeling na 2 weken niet leidde tot verbetering, werd besloten te starten met ECT, na afbouw van de behandeling met clomipramine. De toediening van de quetiapine werd gecontinueerd. Na 8 unilaterale ECT-sessies en 1 bilaterale sessie was er geen verbetering: patiënte bleef ernstig depressief (HRSD-score 27) en hield de hallucinaties en wanen. Daarnaast verzette zij zich tegen de ECT. Daarop werd besloten de ECT te staken en de quetiapine te vervangen door clozapine, waarvan de dosering in 2 weken werd opgebouwd tot 300 mg/dag met adequate bloedspiegels (clozapine 525 ng/ml en de metaboliet desclozapine 282 ng/ml). Zes weken later was de depressie sterk verminderd (HRSD-score 8) en was de psychose verdwenen. Patiënte werd vervolgens overgeplaatst naar een resocialisatieafdeling.

Patiënte B Patiënte B was een 60-jarige vrouw die op haar 58ste jaar haar eerste depressie doormaakte. Zij werd behandeld met paroxetine 20 mg/dag met enig effect. Een jaar later werd zij opnieuw depressief, deze keer met nihilistische wanen. Met venlafaxine 225 mg/dag en olanzapine 10 mg/dag ging de depressie in remissie. Na een half jaar trad ondanks voortzetting van de

medicatie een recidief op, waarna zij werd verwezen naar onze kliniek. Bij opname zagen wij een sombere, trage vrouw met nihilistische wanen (HRSD-score 26). De diagnose 'recidief van een depressieve stoornis met stemmingscongruente psychotische kenmerken' werd gesteld. Een MRI-scan van het cerebrum liet geen afwijkingen zien.

In eerste instantie werd patiënte gedurende 3 weken behandeld met imipramine 200 mg/dag met suboptimale bloedspiegel (imipramine 35 ng/ml, desipramine 144 ng/ml). Desondanks nam de depressie (HRSD-score 31) toe. Mede vanwege hoge lijdensdruk en suïcidaliteit werd de toediening van imipramine gestaakt en werd vervroegd gestart met ECT. Na 20 sessies bilaterale ECT-behandeling was er enige verbetering van de depressie (HRSD-score 19), maar zij was nog steeds psychotisch. Daarop werd behandeling met quetiapine tot 600 mg/dag toegevoegd en volgden nog eens 6 ECT-sessies, zonder verdere verbetering. Hierop werd besloten de ECT en de quetiapine te staken. Patiënte werd vervolgens ingesteld op tranylcypromine 60 mg/dag in combinatie met lithium 400 mg/dag (lithiumspiegel 0,50 mmol/l); hogere doseringen tranylcypromine en lithium verdroeg zij niet. Na 8 weken leidde dit tot een duidelijke verbetering, maar niet tot volledige remissie. Vervolgens werd aan deze medicatie opnieuw quetiapine 600 mg/dag toegevoegd, waarna de depressie volledig in remissie ging (HRSD-score 4). Uiteindelijk werd patiënte terugverwezen.

BESPREKING

Beide patiënten met een psychotische depressie kwamen conform de Multidisciplinaire richtlijn *Depressie in aanmerking voor behandeling met achtereenvolgens een TCA, een TCA met een antipsychoticum en ECT*. Bij patiënte A lukte het niet om meer dan 9 ECT-sessies te geven, omdat zij op dat moment voortzetting weigerde; bij patiënte B werd vanwege de ernst van de depressie (conform de richtlijn) versneld tot ECT overgegaan. Het beoogde resultaat bleef echter uit. De vraag was

welke volgende stappen in aanmerking zouden komen en wat de wetenschappelijke evidentie daarvoor is. Daartoe hebben wij (medio 2004) Medline doorzocht met de volgende trefwoorden: ‘depression AND resistant AND antidepressants AND ECT’ met eerst de beperking ‘review’ en vervolgens de beperking ‘clinical trial’. Daarnaast werden de Multidisciplinaire richtlijn Depressie, de richtlijn Elektroconvulsietherapie van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) (Van den Broek e.a. 2000) en het proefschrift *Treatment of depressed inpatients* van Birkenhäger en Van den Broek (2005) geraadpleegd.

Met de beperking ‘review’ vonden wij 32 artikelen, maar deze waren niet specifiek gericht op de behandeling van patiënten met een psychotische depressie of van patiënten die niet reageerden op ECT. Evenmin vonden wij relevante artikelen met de beperking ‘clinical trial’. Op basis van de samenvattingen van de 32 overzichtsartikelen selecteerden wij echter toch 8 artikelen (Devanand e.a. 1991; Dubovsky & Thomas 1992; Leonard 1991; Marangell 2001; Nemeroff 1997; Pagnin e.a. 2004; Trivedi 2003; Warneke 1993). Samen met de richtlijnen en het proefschrift leverden deze de volgende alternatieven op:

Optimalisatie van ECT

De eerste mogelijkheid die genoemd wordt, is het verlengen van de ECT-kuur, bijvoorbeeld tot 24 sessies. Bij patiënte B hebben wij dit gedaan, patiënte A weigerde dit echter. Daarnaast kan men de ECT combineren met een antipsychoticum (Devanand e.a. 1991), wat wij zowel bij patiënte A als B gedaan hebben. In de NVvP-richtlijn wordt overigens geadviseerd ECT niet te combineren met psychofarmaca vanwege de interactie met de duur van het insult en de interactie met de anesthetica (Van den Broek e.a. 2000). Ook is er volgens deze richtlijn onvoldoende evidentie dat de combinatie met psychofarmaca effectiever is dan ECT alleen.

Transcraniële magnetische stimulatie (TMS)

Bij patiënten met therapieresistente depressies is TMS vergeleken met ECT, met een vergelijkbaar resultaat (Grunhaus e.a. 2003). Voor de behandeling van de psychotische depressie ontbreken echter gecontroleerde studies met TMS. Wij achtten deze optie daarom onvoldoende onderbouwd om daar bij onze patiënten toe over te gaan.

Monoamineoxidaseremmers

In de Multidisciplinaire richtlijn Depressie wordt bij patiënten met een niet-psychotische depressie de monoamineoxidaseremmer tranylcypromine aangeraden als de stap na lithiumadditie en voordat tot ECT wordt overgegaan. Het effect van tranylcypromine is echter niet apart onderzocht bij patiënten met een psychotische depressie. Birkenhäger en Van den Broek (2004) hebben in hun onderzoek bij patiënten met een medicatiereistente depressie de effectiviteit van tranylcypromine en fenelzine onderzocht en vonden responspercentages van respectievelijk 44 en 47. Hun studie betrof ook diverse patiënten met een psychotische depressie, maar hierover verstrekken zij geen aparte informatie. Op grond van deze informatie achtten wij tranylcypromine echter wel een reële optie.

Lithiumadditie

Toevoeging van lithium is effectief gebleken bij patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op een antidepressivum (Bauer e.a. 1999). De gecontroleerde studies betroffen echter geen patiënten met een psychotische depressie en evenmin patiënten die niet op ECT hadden gereageerd. Bij patiënten met een psychotische depressie was lithiumadditie in open studies effectief bij een derde van de patiënten (Birkenhäger e.a. 2004; Bruijn e.a. 1998). In een ander open onderzoek werd geen verschil gevonden tussen amitriptyline gecombineerd met haloperidol of gecombineerd

met lithium (Ebert 1997). Op basis hiervan achtten wij lithiumadditie een reële optie.

Clozapine

De geregistreerde indicaties van clozapine zijn therapieresistente schizofrenie en psychotische aandoeningen bij de ziekte van Parkinson. Er is geen systematisch onderzoek gedaan bij patiënten met psychotische depressies of bij patiënten die niet reageren op ECT. Er zijn echter wel succesvolle gevalbeschrijvingen met clozapine bij patiënten met een psychotische depressie (Ranjan & Meltzer 1996) en bij patiënten met therapieresistente psychotische bipolaire stoornissen (Ciapparelli e.a. 2003).

Atypische antipsychotica

De plaats van antipsychotica in de behandeling van een psychotische depressie, al dan niet in combinatie met antidepressiva, is door het gebrek aan (placebo)gecontroleerde studies onduidelijk. Er is geen bewijs dat de combinatie van een antidepressivum en een antipsychoticum effectiever is dan een antidepressivum alleen, wel dat de combinatie effectiever is dan alleen een antipsychoticum (Wijkstra e.a. 2006). Dit lijkt voor zowel de klassieke als de atypische antipsychotica te gelden. Zo was de combinatie van olanzapine en fluoxetine effectiever dan olanzapine alleen (Rothschild e.a. 2004).

CONCLUSIE

De volgens de Multidisciplinaire richtlijn Depressie aanbevolen behandelingsstrategie bij de psychotische depressie omvat achtereenvolgens een TCA, de combinatie van een TCA met een antipsychoticum, en vervolgens ECT. Deze stapsgewijze benadering kan echter onvoldoende resultaat geven. Op basis van ons literatuuronderzoek achtten wij na ECT lithiumadditie, tranylcypromine en clozapine de reëelste opties. Wij lieten ons bij de keuze vervolgens bij beide beschreven

patiënten leiden door het klinische beeld.

Bij patiënte A waren er naast stemmingscongruente psychotische kenmerken ook stemmingsincongruente en katonen kenmerken aanwezig. Gezien de differentiaaldiagnostische twijfel over een schizo-affectieve stoornis én de bewezen effectiviteit van clozapine bij therapieresistente psychoses, besloten wij daarom behandeling met clozapine te proberen.

Bij patiënte B met alleen stemmingscongruente psychotische kenmerken passend bij een primaire depressie, werd gekozen voor tranylcypromine, dat bewezen effectief is bij patiënten met therapieresistente niet-psychotische depressies. Vervolgens werden nog lithium en een antipsychoticum toegevoegd.

De twee casussen illustreren naar onze mening dat ook na het (bij beide patiënten overigens niet helemaal volledig) doorlopen hebben van het behandelingsprotocol inclusief ECT, nog mogelijkheden aanwezig zijn. Het is dus zinvol om bij dergelijke patiënten andere behandelingen te proberen. Ons literatuuronderzoek leerde ook dat systematische studies over de behandeling van patiënten met een psychotische depressie na ECT ontbreken.

LITERATUUR

- Avery, D., & Lubrano, A. (1979). Depression treated with imipramine and ECT: the DeCarolis study reconsidered. *The American Journal of Psychiatry*, 136, 559-562.
- Bauer, M., Zaninelli, R., Müller-Oerlinghausen, B., e.a. (1999). Paroxetine and amitriptyline augmentation of lithium in the treatment of major depression: a double blind study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19, 164-171.
- Birkenhäger, T.K., & van den Broek, W.W. (2004). *Treatment of depressed inpatients: efficacy and tolerability of a four-step treatment algorithm*. Proefschrift. Rotterdam: Erasmus Universiteit.
- Broek, W.W. van den, Leentjens, A.F.G., van Vliet, I.M., e.a. (Red.). (2005). *Handboek elektroconvulsie therapie*. Assen: Van Gorcum.
- Birkenhäger, T.K., van den Broek, W.W., Mulder, P.G., e.a. (2004). Comparison of two-phase treatment with imipramine or fluvoxamine, both followed by lithium addition, in inpatients with major depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry*,

161, 2060-2065.

- Brujin, J.A., Moleman, P., Mulder, P.G.H., e.a. (1998). Comparison of two treatment strategies for depressed inpatients: imipramine and lithium addition or mirtazapine and lithium addition. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 657-663.
- Ciapparelli, A., Dell'Osso, L., Bandettini di Poggio, A., e.a. (2003). Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizo-affective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow up study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 451-458.
- Devanand, D.P., Sackeim, H.A., & Prudic, J. (1991). Electroconvulsive therapy in the treatment-resistant patient. *Psychiatric Clinics of North America*, 14, 905-923.
- Dubovsky, S.L., & Thomas, M. (1992). Psychotic depression: advances in conceptualization and treatment. *Hospital & Community Psychiatry*, 43, 1189-1198.
- Ebert, D. (1997). Lithium-TCA combination treatment of psychotic depression: comparison with TCA-neuroleptic treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17, 129-130.
- Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ. (2005). *Depressie; multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met een depressie*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Glassman, A.H., Kantor, S.J., & Shostak, M. (1975). Depression, delusions, and drug response. *The American Journal of Psychiatry*, 132, 716-719.
- Grunhaus, L., Schreiber, S., Dolberg, O.T., e.a. (2003). A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biological Psychiatry*, 53, 324-331.
- Leonard, B.E. (1991). Pharmacological and biochemical aspects of therapy-resistant depression. *International Clinical Psychopharmacology*, 6 (suppl 1), 13-28, discussion 28-29.
- Marangell, L.B. (2001). Switching antidepressants for treatment-resistant major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (suppl. 18), 12-17.
- Nemeroff, C.B. (1997). Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depression and Anxiety*, 4, 169-181.
- Pagnin, D., de Queiroz, V., Pini, S., e.a. (2004). Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *The Journal of ECT*, 20, 13-20.
- Ranjan, R., & Meltzer, H.Y. (1996). Acute en long-term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression. *Biological Psychiatry*, 40, 253-258.
- Rothschild, A.J., Williamson, D.J., Tohen, M.F., e.a. (2004). A double-

blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 365-373.

- Trivedi, M.H. (2003). Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon. *Annals of Clinical Psychiatry*, 15, 59-70.
- Warneke, L. (1993). Managing resistant depression. When patients do not respond to therapy. *Canadian Family Physician*, 39, 843-850.
- Wijkstra, J., Lijmer, J., Balk, F.J., e.a. (2006). Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 188, 410-415.

AUTEURS

M.R. KOERHUIS was werkzaam als psychiater in opleiding in het Universitair Medisch Centrum Groningen. Hij is momenteel werkzaam als psychiater in opleiding bij de Dr. S. van Mesdagkliniek in Groningen.

A. WUNDERINK is psychiater en A-opleider psychiatrie bij GGZ Friesland, Leeuwarden.

W.A. NOLEN is hoogleraar psychiatrie, in het bijzonder de emotionele stoornissen aan het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Correspondentieadres: prof.dr. W.A. Nolen, UMC Groningen, afd. psychiatrie, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

E-mail: w.a.nolen@psy.umcg.nl.

Strijdige belangen: A. Wunderink ontving onderzoekssubsidie van Eli Lilly Nederland B.V., was lid van de adviesraad van dit bedrijf en van Janssen-Cilag B.V. en ontving honoraria van diverse farmaceutische bedrijven. W.A. Nolen ontving onderzoekssubsidies, honoraria of was lid van de adviesraad van o.a. Astra Zeneca, Eli Lilly Nederland B.V., Pfizer en Wyeth.

Het artikel werd geaccepteerd voor publicatie op 24-9-2007.

SUMMARY

The treatment of psychotic depression in patients insufficiently responsive to conventional medication and electroconvulsive therapy; what are the options? – M.R. Koerhuis, A. Wunderink, W.A. Nolen –

Two patients with a psychotic depression showed insufficient response to pharmacotherapy and electroconvulsive therapy. The problem therefore was which alternative treatment options should be considered at this stage. On the bases of the available literature the most suitable options seemed to be clozapine, a monoamine oxidase inhibitor and lithium addition. Patient A responded well to clozapine and the condition of patient B improved during treatment with tranylcypromine, lithium and quetiapine.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)2, 107-112]

KEY WORDS psychoticdepression, treatment-resistant, electroconvulsive treatment, lithium-addition, clozapine, tranylcypromine