

GEVALSBESCHRIJVING

De behandeling van een therapieresistente bipolaire depressie

A.M. VOS, G.W. AKKERHUIS, W.A. NOLEN

SAMENVATTING Een succesvolle toepassing van tranylcypromine in de behandeling van een patiënte met een therapieresistente bipolaire depressie wordt beschreven. Daarnaast wordt het belang geïllustreerd van het bijhouden van een lifechart bij de diagnostiek en de beoordeling van het beloop van de bipolaire stoornis.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 11, 703-708]

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, lifechart-methode, therapieresistente depressie, tranylcypromine

Uit een recente Cochrane-meta-analyse blijkt dat antidepressiva nauwelijks zijn onderzocht bij patiënten met een bipolaire stoornis. Desondanks is aangetoond dat antidepressiva werkzaam zijn bij de bipolaire depressie (Gijsman e.a. in druk; Visser e.a. 2002). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat antidepressiva kunnen leiden tot een manische episode, waarbij dit risico groter is voor tricyclische antidepressiva (TCA's) dan voor selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en mono-amino-oxidase(MAO-)remmers (Gijsman e.a. in druk). In vergelijkende onderzoeken is alleen de klassieke MAO-remmer tranylcypromine effectiever gebleken dan een andere behandeling: imipramine (Himmelhoch e.a. 1991).

De NVVP-richtlijn voor bipolaire stoornissen adviseert om bij een bipolaire depressie de behandeling te beginnen met een stemmingsstabilisator. Bij onvoldoende effect na vier tot zes weken, of eventueel meteen bij een ernstige depressie, wordt toevoeging van een SSRI of moclobemide aanbevolen. Vervolgens worden diverse opties genoemd: combineren van een stemmingsstabilisator met een klassieke MAO-remmer, lamotrigine, een TCA, schildklierhormoon of een tweede

stemmingsstabilisator en elektroconvulsietherapie (Nolen e.a. 2001). In de Amerikaanse APA-richtlijn wordt als eerste stap lithium of lamotrigine geadviseerd, terwijl bij een ernstige depressie tegelijk gestart kan worden met lithium én een antidepressivum (APA 2002). De tweede stap is toevoeging van lamotrigine, bupropion of paroxetine, terwijl een andere SSRI, venlafaxine of een MAO-remmer genoemd worden als alternatieven.

Het Stanley Foundation Bipolar Network (SFBN) is een onderzoekprogramma met deelnemers in de VS, Nederland en Duitsland (Kupka e.a. 2001). Het SFBN heeft een vergelijkend onderzoek gedaan naar het effect van tranylcypromine of lamotrigine toegevoegd aan een stemmingsstabilisator bij patiënten met een therapieresistente bipolaire depressie. Helaas zijn door verschillende redenen te weinig patiënten in dit onderzoek geïncludeerd, waardoor een formele analyse van dit onderzoek niet zinvol is. Onderstaande gevalsbeschrijving betreft de behandeling van een van de geïncludeerde patiënten met een goede respons op tranylcypromine.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte is 55 jaar (1947) en heeft een voor depressies belaste familieanamnese. In en na de puberteit waren er enkele periodes waarin zij nerveus was en minder goed functioneerde. Rond 1970 stopte zij met haar studie omdat zij somber was en het gevoel had 'het niet aan te kunnen'. Sindsdien maakte zij vele lichte tot matig ernstige depressies door die door de huisarts gedurende ruim 15 jaar met 'redelijk tot prima resultaat' werden behandeld met maprotiline, mianserine, fluoxetine en fluvoxamine. Steeds als de antidepressiva gestaakt werden, recidiveerden de klachten. In 1994 ontwikkelde patiënte tijdens het gebruik van maprotiline een matig ernstige depressie. Vervolgens werd zij, na een eenmalig adviesgesprek op de polikliniek van Altrecht GGz, met goed resultaat ingesteld op moclobemide. Een jaar later werd dit gestaakt in verband met twijfel ten aanzien van het aanhouden van het effect van behandeling. Vervolgens gebruikte patiënte van 1995 tot 2000 geen psychofarmaca. In deze periode maakte zij tweemaal per jaar een 'dip' door, waarbij zij maanden somber en chaotisch was met angst en diverse lichamelijke klachten.

In december 1999 werd patiënte opnieuw naar de polikliniek van Altrecht GGz verwezen, nu met de vraag of er sprake was van een bipolaire stoornis. Uit de anamnese bleek inderdaad dat de depressies al jaren afgewisseld werden door periodes waarin zij meer actief was met een verhoogde stemming, versneld denken, druk praten en een duidelijk verminderde slaapbehoefte, overigens steeds zonder ernstig disfunctioneren. Deze periodes waren nooit reden geweest om hulp te zoeken en waren daardoor niet eerder opgemerkt.

De informatie over het beloop werd verwerkt in een lifechart en er werd een bipolaire-II-stoornis vastgesteld (figuur 1A en 1B). Bij routinematig laboratoriumonderzoek werd een licht verhoogd TSH (thyroid-stimulating hormone) (4,5 mU/L) met een normaal vrij T₄ (thyroxine) (10,2 pmol/l) gevonden.

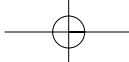
In januari 2000 werd gestart met lithium

(spiegels rond 0,6 mmol/l), met goed resultaat. Daarna had patiënte een maand klachten over moeheid, alsmede een toegenomen eetlust en dorst (dit resulteerde in een gewichtstoename van 3 kg). Na enkele maanden ontstond opnieuw een depressie. Verhoging van de lithiumdosering bleek onacceptabele concentratiestoornissen en vermoeidheid te veroorzaken. Omdat daarnaast het TSH verder gestegen was (9,9 mU/l) bij een normaal vrij T₄ (13,5 pmol/l) werd gestart met levothyroxine.

Patiënte volgde overigens samen met haar echtgenoot een psycho-educatiegroep voor bipolaire stoornissen en er werd een noodplan gemaakt.

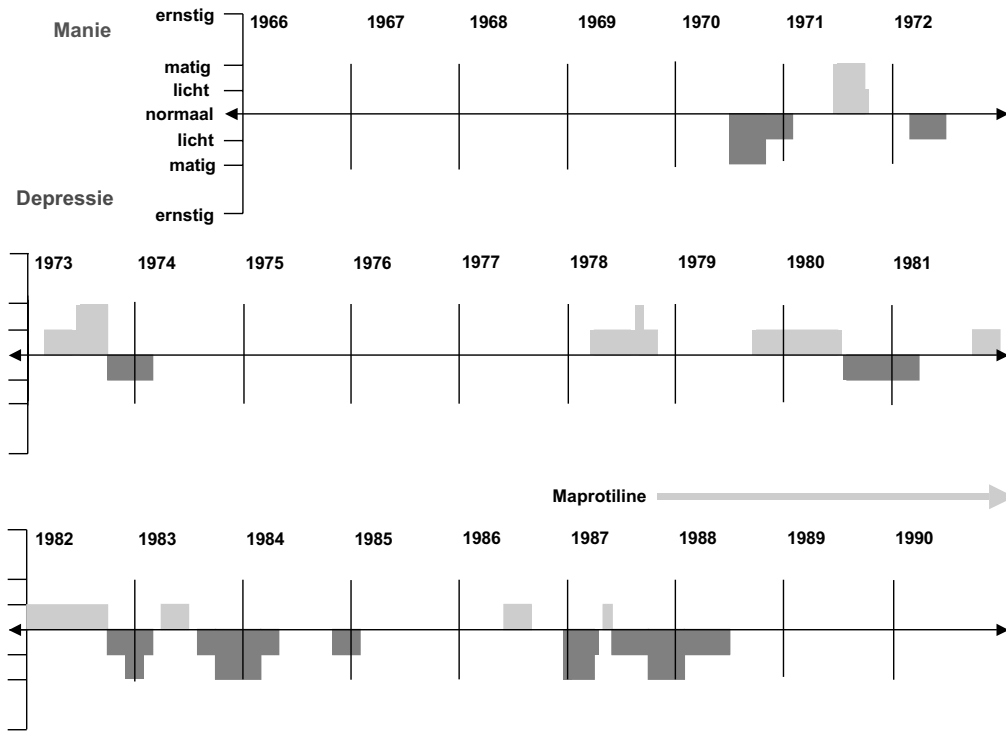
In juni 2000 werd patiënte vanwege een depressierecidief geïncludeerd in een dubbelblind vergelijkend onderzoek waarbij aan de behandeling met lithium achtereenvolgens sertraline en venlafaxine (of in omgekeerde volgorde) werden toegevoegd. Omdat met beide middelen slechts een tijdelijke verbetering optrad, werd patiënte in oktober 2001 geïncludeerd in het vergelijkende onderzoek naar het effect van additie van tranylcypromine of lamotrigine. Patiënte begon met tranylcypromine, in een uiteindelijke dosering van 80 mg/dag. Na enkele maanden was de depressie volledig in remissie en hervatte zij haar werk. Wel ontstond een in- en doorslaapstoornis, die overigens normaliseerde met trazodon (100 mg 's avonds).

In april 2002 ontstond weer een lichte tot laagmatige depressie bij een lithiumspiegel van 0,7 mmol/l. Omdat patiënte geen hogere lithiumdosering verdraagt, werd de tranylcypromine verhoogd tot 100 mg/dag. Vier dagen later gedroeg patiënte zich plotseling zeer bizar: zij zat half ontkleed aan tafel, kon niet goed uit haar woorden komen, was motorisch onrustig en maakte ongecoördineerde bewegingen. Bij beoordeling een dag later had patiënte een geringe herinnering aan wat er de vorige dag was gebeurd: ze wist alleen nog dat zij lichtkogels en flitsen zag en dat het licht en geluid te helder overkwam. Verder waren er geen symptomen meer. De bloeddruk

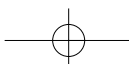
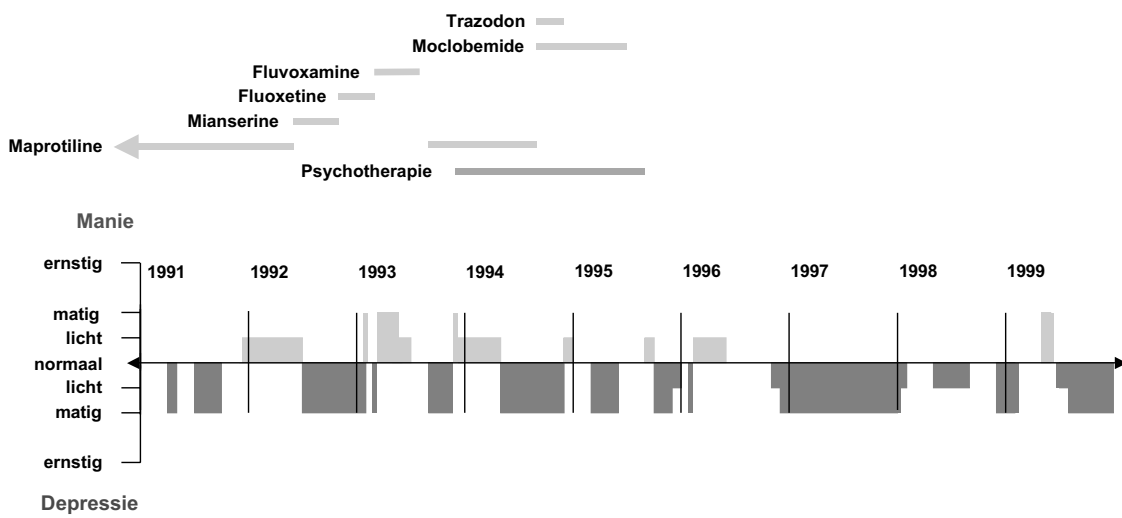


DE BEHANDELING VAN EEN THERAPIERESISTENTE BIPOLAIRE DEPRESSIE

FIGUUR 1A Retrospectieve lifechart (1966-1990)



FIGUUR 1B Retrospectieve lifechart (1991-1999)



was normaal. Ze had zich aan haar dieet gehouden en er kon geen andere luxerende factor vastgesteld worden. Ook een neuroloog kon achteraf geen oorzaak vinden voor dit (mogelijke) delier. Een neurologisch onderzoek, EEG en CT-scan waren niet afwijkend.

Veiligheidshalve werd de tranylcypromine verlaagd tot 80 mg/dag. Omdat patiënte vervolgens toch wisselende veelal lichte depressieve klachten bleef houden, werd in augustus 2002 de dosering opnieuw verhoogd tot 100 mg/dag. Daarna trad een volledig herstel in dat tot op heden (februari 2003) voortduurt. In overleg met patiënte werd de behandeling gecontinueerd als onderhoudsbehandeling. Momenteel wordt overwogen de lithiumdosering te verlagen in verband met persisterende concentratie- en geheugenklachten.

BESPREKING

De bipolaire stoornis heeft een cyclisch verloop met wisselingen in aard en ernst van de episoden. Daardoor is het vaak moeilijk om (achteraf) een duidelijk beeld te krijgen over het beloop. De lifechart-methode (LCMtm) is een valide meetinstrument voor het vastleggen van de aard, intensiteit en duur van manische en depressieve episoden (Kupka e.a. 1997). Bij patiënte werd op basis van de anamnese, heteroanamnese en eerdere behandelgegevens een retrospectieve lifechart opgesteld (figuur 1A en 1B). Deze maakte het bipolaire beloop inzichtelijk, met een eerste depressieve episode in 1970 en een eerste (hypo)manische episode in 1971. Tussen 1992 tot 1996 wisselden (hypo)manische en depressieve episoden elkaar af. Waarschijnlijk hebben de verschillende antidepressiva manische episoden en een versnelling van de stemmingswisselingen veroorzaakt. Een argument hiervoor is dat het aantal (hypo)manische episoden en in het bijzonder de cyclusfrequentie weer afnamen na het staken van de antidepressiva in 1995.

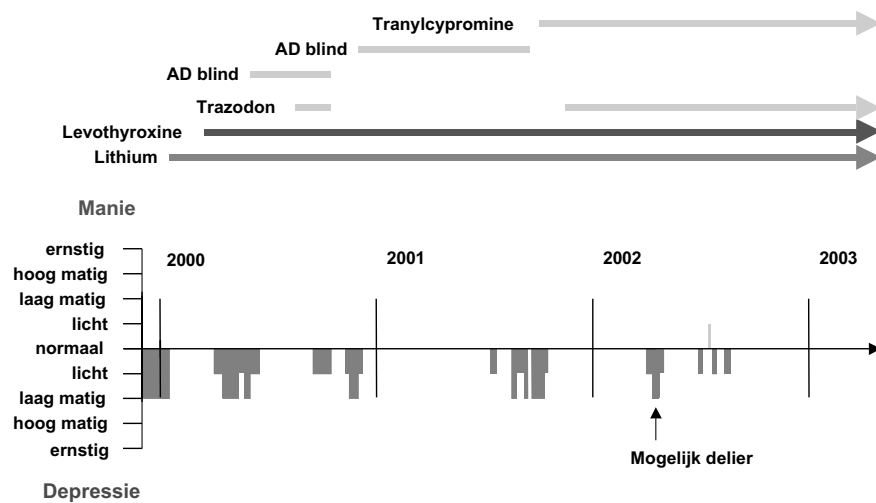
Vanaf het begin van de behandeling op de polikliniek van Altrecht GGZ heeft patiënte een

prospectieve lifechart bijgehouden (figuur 2). Dit heeft, in combinatie met een incidenteel afgenomen Hamilton-Depressieschaal, geholpen het verdere behandelbeleid te bepalen en te evalueren. Zo blijkt dat er vanaf begin 2000, na het starten met lithium en ondanks het gebruik van antidepressiva, geen manische episoden meer zijn voorgekomen. De al tien jaar frequent recidiverende en soms langdurende depressies verdwenen nadat de reguliere antidepressiva vervangen waren door tranylcypromine. Met uitzondering van april 2002 is patiënte nu meer dan anderhalf jaar vrijwel euthym. Dit is de langste euthyme periode in meer dan tien jaar.

De in april 2002 plotseling optredende motorische onrust en verwardheid is mogelijk een delier geweest. De oorzaak hiervan is onduidelijk. Het lijkt onwaarschijnlijk dat dit veroorzaakt is door de verhoging van de dosis van tranylcypromine tot 100 mg/dag, vooral omdat de verschijnselen pas 4 dagen na de verhoging en pas 8 uur na de laatste inname van tranylcypromine optraden.

Een andere mogelijke verklaring betreft een bijwerking of interactie. De meest voorkomende bijwerkingen van tranylcypromine zijn: orthostatische hypotensie, duizeligheid, hypertensie, slaapstoornissen, hoofdpijn en tremor (Rabkin e.a. 1985). Deze bijwerkingen lijken de verschijnselen niet te kunnen verklaren. Wat betreft interactie kan gedacht worden aan de trazodon. Deze antagonist van 5HT₂-receptoren (hydroxytryptaminereceptoren) en matige serotonineheropnameremmer is effectief bij slaapstoornissen ten gevolge van het gebruik van MAO-remmers (Jacobsen 1990). De combinatie van MAO-remmers met serotonineheropnameremmers zoals clomipramine en de SSRI's kan leiden tot ernstige interacties, zoals een serotonerg syndroom (Beasley e.a. 1993). De combinatie van een MAO-remmer met 50-100 mg trazodon wordt echter veilig geacht (Jacobsen 1990). Het is dus onwaarschijnlijk dat deze combinatie de verschijnselen heeft veroorzaakt, temeer omdat patiënte na april 2002 tranylcypromine en trazodon is blijven gebruiken, zonder verdere problemen.

FIGUUR 2 Prospectieve lifechart (december 1999-2003)



AD blind = deelname aan dubbelblind onderzoek met antidepressiva

Een interactie met voedingsmiddelen hoort ook tot de mogelijke verklaringen. Hiertegen pleit dat patiënte zich strikt aan haar dieet had gehouden. Bovendien passen de beschreven symptomen niet bij de meest bekende voedselinteractie, die met tyramine. Hierbij kan een hypertensieve crisis ontstaan (het bekende kaaseffect) (Rabkin e.a. 1985).

CONCLUSIE

De NVVP-richtlijn voor bipolaire stoornissen adviseert tranylcypromine als een van de mogelijkheden in de derde stap van de behandeling van een therapieresistente bipolaire depressie. De effectiviteit van deze behandeling wordt in deze gevalsbeschrijving geïllustreerd. Tijdens de behandeling trad mogelijk een delier op waarvoor geen verklaring gevonden is.

De gevalsbeschrijving illustreert het belang van het opstellen van een lifechart bij de diagnostiek en de beoordeling van het beloop van de bipolaire stoornis. Zo werd met behulp van de retrospectieve lifechart 29 jaar (!) na de eerste episode de diagnose bipolaire-II-stoornis vastge-

steld. Tevens werd de (waarschijnlijke) invloed van antidepressiva op het aantal en de frequentie van de stemmingsepisoden zichtbaar. Met behulp van de prospectieve lifechart is het behandelresultaat geëvalueerd.

De auteurs bedanken patiënte voor haar commentaar en voor akkoordverklaring met deze publicatie.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (2002). Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *American Journal of Psychiatry*, 159(Suppl. 4), 1-50.
- Beasley, C.M., Jr., Masica, D.N., Heiligenstein, J.H., e.a. (1993). Possible monoamine oxidase inhibitor-serotonin uptake inhibitor interaction: fluoxetine clinical data and preclinical findings. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 312-320.
- Gijsman, H.J., Geddes, J.R., Rendell, J.M., e.a. (in druk). Antidepressants for bipolar depression. *Cochrane Database Systematic Reviews*.
- Himmelhoch, J.M., Thase, M.E., Mallinger, A.G., e.a. (1991). Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 148, 910-916.
- Jacobsen, F.M. (1990). Low-dose trazodone as a hypnotic in patients

A.M. VOS/G.W. AKKERHUIS/W.A. NOLEN

- treated with MAOis and other psychotropics: a pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51, 298-302.
- 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., Altshuler, L.L., e.a. (2001). The Stanley Foundation Bipolar Network. 2. Preliminary summary of demographics, course of illness and response to novel treatments. *British Journal of Psychiatry*, 41, s177-s183.
- Nolen, W.A., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Bouvy, P.F., e.a. (2001). *Richtlijn bipolaire stoornissen*. Amsterdam: Boom.
- Rabkin, J.G., Quitkin, F.M., McGrath, P., e.a. (1985). Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors. Part II. Treatment correlates and clinical management. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 5, 2-9.
- Visser, H.M., van der Mast, R.C., & Blom, A. (2002). De bipolaire stoornis, antidepressiva en de inductie van een (hypo)manie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 599-608.

AUTEURS

A.M. VOS was ten tijde van het schrijven van dit artikel werkzaam als psychiater in opleiding bij Altrecht GGz, polikliniek stemmingsstoornissen en het bipolair kennisnetwerk.

G.W. AKKERHUIS is psycholoog en werkzaam bij Altrecht GGz, bipolair kennisnetwerk.

W.A. NOLEN is psychiater en werkzaam bij Altrecht GGz, bipolair kennisnetwerk.

Correspondentieadres: prof. dr. W.A. Nolen, Altrecht GGz, Lange Nieuwstraat 119, 3512 PG Utrecht.

E-mail: nolen@knmg.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-6-2003.

SUMMARY

Treatment of refractory bipolar depression. A case study - A.M. Vos, G.W. Akkerhuis, W.A. Nolen -

A case study is presented in which a patient with refractory bipolar depression is successfully treated with tranylcypromine. The study demonstrates that the Life Chart Method can play a vital role in diagnosis and can be a valuable tool for evaluating treatment.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 11, 703-708]

KEY WORDS bipolar disorder, Life Chart Method, tranylcypromine, treatment-resistant depression