

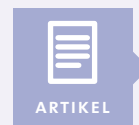
Lithiumadditie bij monoamine-oxidaseremmers bij therapieresistente depressie: casusbeschrijvingen en literatuuroverzicht

A. GUDDE, A. VAN DER MEIJ, J. SPIJKER

SAMENVATTING Drie patiënten met een therapieresistente depressie werden behandeld met een monoamineoxidase(MAO)-remmer en kregen daaraan lithium toegevoegd in de hoop hiermee verder herstel te bereiken. Eén patiënt ervoer binnen 24 uur duidelijke verbetering van depressieve symptomen, één patiënt reageerde zeer minimaal en één patiënt reageerde helemaal niet. Literatuuronderzoek liet meer casusbeschrijvingen zien waarbij lithiumadditie bij MAO-remmers effectief bleek. De gevonden aanwijzingen voor een positief effect van lithiumtoevoeging aan MAO-remmers vragen om meer onderzoek om de werkzaamheid van deze potentieel effectieve additiestrategie beter te onderbouwen en te begrijpen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)7,498-503

TREFWOORDEN lithium, MAO-remmer, therapieresistente depressie



ARTIKEL



Monoamineoxidase(MAO)-remmers worden in Nederland ingezet als vierde (farmacotherapeutische) stap in de behandeling van de depressieve stoornis (Spijker e.a. 2013). In de praktijk betekent dit meestal dat er therapieresistentie is voor eerdere medicatiestappen. Veel patiënten bereiken met een MAO-remmer verbetering van symptomen, maar niet altijd complete remissie. Er zijn weinig farmacotherapeutische behandelopties - zoals additiestrategieën - bekend die dan nog kunnen bijdragen aan volledig herstel.

In de literatuur zijn enkele patiënten met therapieresistente depressieve stoornis beschreven die werden behandeld met een MAO-remmer en bij wie lithium werd toegevoegd om volledig herstel te bereiken. Vanwege de geboekte successen werden in het Expertisecentrum voor Depressie te Nijmegen enkele patiënten met deze combinatie behandeld.

In dit artikel geven wij een beschrijving van deze patiënten, alsook een samenvatting van uitgebreidere literatuurstudie. We besluiten met een conclusie en aanbevelingen voor het gebruik in de praktijk.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Patiënte A, een 23-jarige vrouw, had een ernstige, chronische, therapieresistente depressie zonder psychotische kenmerken sinds zeven jaar. Bij patiënte stonden continue anhedonie, een dysfore stemming en suicidaliteit op de voorgrond.

Eerder waren verschillende behandelopties ingezet, waaronder sertraline (100 mg/dag), venlafaxine (150 mg/dag), nortriptyline, lithiumadditie bij nortriptyline (met een adequate bloedspiegel van zowel nortriptyline als lithium), tranlycypromine (100 mg/dag), 10 sessies bilaterale elektroconvulsieve therapie (ECT), bupropion (300 mg/dag), fenelzine (60 mg/dag) en verschillende psychotherapeutische interventies. Geen enkele behandeling had voldoende effect.

Aangezien tranlycypromine eerder enige verbetering gaf, werd besloten dit middel nogmaals te starten en daaraan lithium toe te voegen indien monotherapie onvoldoende verbetering zou geven. Tranlycypromine werd in vier weken opgebouwd tot een dosis van 40 mg/dag; hogere doseringen waren onmogelijk vanwege hinderlijke klachten van orthostatische hypotensie. Tijdens deze periode

werd geen effect zichtbaar, waarna lithiumadditie plaatsvond. De dosis lithium was aanvankelijk 800 mg/dag met een bijbehorende bloedspiegel van 0,91 mmol/l. Deze dosering werd bijgesteld naar 600 mg/dag met bijbehorende spiegels rond de 0,60 mmol/l. Ook werd gelijktijdig gestart met wekelijkse sessies individuele psychotherapie, wat door patiënte en behandelaar in de maanden daarna als werkzaam werd ervaren.

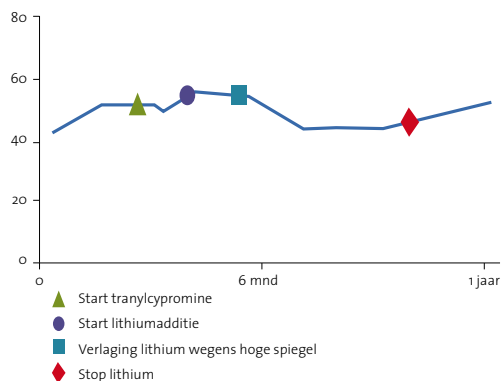
Patiënte ervoer in de periode na dosisverlaging van lithium lichte verbetering van depressieve symptomen. Zij werd opener in contact, minder vermoeid en zichtbaar minder somber. De score op de *Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report* (IDS-SR) verminderde van 50-55 tijdens monotherapie tranylcypromine naar scores lager dan 45 na lithiumadditie (afname van circa 20%). Het bleef onduidelijk of deze afname werd veroorzaakt door lithiumaugmentatie of door de gelijktijdig toegepaste psychotherapie. Wel werd in de maanden na lithiumadditie een toename van angstklachten zichtbaar.

Vanwege bewegingsstoornissen werd lithium na 6 maanden gestaakt, waarna de score op de IDS-SR weer enigszins toenam. Deze bewegingsstoornissen konden niet somatisch worden verklaard (ook niet door lithiumgebruik) en bleken later het meest passend bij een somatoforme stoornis. Zie **FIGUUR 1**.

Patiënte B was een 53-jarige vrouw met recidiverende, ernstige depressies, waarbij gedurende enkele episodes sprake was van psychotische kenmerken. Tevens waren er aanwijzingen voor cluster B/C-persoonlijkheidsproblematiek. Het klinisch beeld toonde periodes met dysforie, suïcidaliteit, agitatie en slaapproblematiek, welke werden afgewisseld met periodes waarin symptomen minder duidelijk aanwezig waren. Hierbij was nooit sprake van een (hypo)mane episode.

Patiënte had een langdurige behandelgeschiedenis. Eerder werd zij behandeld met citalopram, venlafaxine, nortriptyline, clomipramine en lithiumadditie bij beide tricycli-

FIGUUR 1 Verloop IDS-SR patiënte A



AUTEURS

ANNE GUDDE, arts, Pro Persona, Nijmegen.

ANNEMARIE VAN DER MEIJ, psychiater, Pro Persona Expertisecentrum Depressie, Nijmegen.

JAN SPIJKER, psychiater, Pro Persona Expertisecentrum Depressie, Nijmegen, en bijzonder hoogleraar Chronische depressie, Faculteit der Sociale Wetenschappen, Radboud Universiteit Nijmegen.

CORRESPONDENTIEADRES

A. Gudde/ prof. dr. J. Spijker, Pro Persona Expertisecentrum Depressie, Reinier Postlaan 6, 6525 GC Nijmegen

E-mail: a.gudde@propersona.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

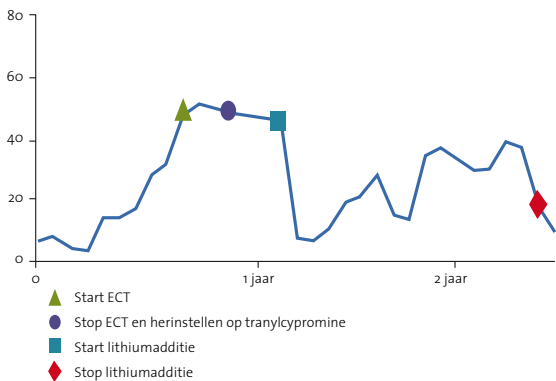
Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 14-2-2019.

sche antidepressiva (TCA's). Citalopram en nortriptyline gaven kortdurende verbetering, maar de klachten keerden snel terug, waarna ook deze middelen werden gestaakt. De andere antidepressiva hadden onvoldoende effect. Patiënte had tevens verschillende psychotherapeutische behandelingen ondergaan, waaronder cognitieve gedragstherapie met enig effect. Het recidiverende beeld bleef echter bestaan.

Patiënte werd in 2014 voor het eerst (klinisch) ingesteld op 100 mg/dag tranylcypromine. Hierbij werd lichte verbetering van symptomen gezien. Een kortdurende terugval werd succesvol behandeld door verhoging van de dosering naar 120 mg/dag. Een jaar later zagen we wederom klinische achteruitgang, waarna werd overgegaan op ECT (19 sessies), zonder effect. Patiënte werd daarom opnieuw ingesteld op tranylcypromine (120 mg/dag). Ondanks redelijk effect in eerste instantie, moest patiënte enkele maanden nadien worden heropgenomen vanwege toename van depressieve klachten. Tijdens deze opname werd 400 mg lithium toegevoegd. De bloedspiegel varieerde van 0,52-0,63 mmol/l.

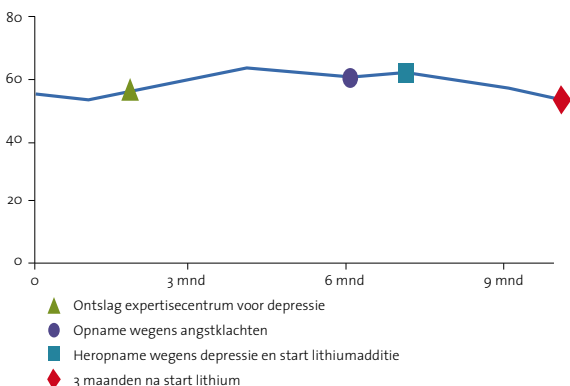
Een dag na de start van lithium gaf patiënte aan zich 'wonderlijk genezen' te voelen. In de weken daarna was er een duidelijke afname van depressieve symptomen, meer openheid in contact en een betere emotieregulatie. De score op de IDS-SR verbeterde van 46 vóór lithiumadditie naar 8 punten na lithiumadditie (afname van 82%). Er waren geen bijwerkingen.

Na ongeveer vier maanden nam de score op de IDS-SR langzaam toe en werd het wisselende patroon weer duidelijker zichtbaar. Patiënte staakte uiteindelijk, een jaar na de start ervan, op eigen verzoek het gebruik van lithium. Zie **FIGUUR 2**.

FIGUUR 2 Verloop IDS-SR patiënte B

Patiënt C, een 55-jarige man, had een chronische, therapie-resistente depressie zonder psychotische kenmerken sinds 20 jaar. Deze leek secundair aan een gegeneraliseerde angststoornis, waarbij er tevens aanwijzingen waren voor cluster C-persoonlijkheidsproblematiek. Het klinisch beeld was een combinatie van angst- en stemmingsklachten, waarbij dysforie, forse inactiviteit, afhankelijkheid van zijn omgeving en een persisterende doodswens op de voorgrond stonden.

Patiënt had een lange behandelgeschiedenis. Farmacologisch waren al venlafaxine (tot 475 mg/dag), escitalopram (30 mg/dag), nortriptyline en clomipramine (beide TCA's met adequate bloedspiegel) en lithiumadditie bij beide TCA's geprobeerd. Van deze middelen had escitalopram enige soelaas geboden, maar deze werd (op initiatief van patiënt) gestaakt, waarna de depressieve symptomen terugkwamen. Opnieuw instellen op escitalopram had onvoldoende effect. Alle andere antidepressiva gaven onvoldoende verbetering en/of dermate veel bijwerkingen dat ze moesten worden gestaakt. Een uitgebreid scala aan psychotherapeutische behandelingen had eveneens geen effect.

FIGUUR 3 Verloop IDS-SR patiënt C

Patiënt werd in 2014 voor het eerst (klinisch) ingesteld op tranylcypromine. Dit gaf aanvankelijk lichte verbetering. Vanwege ernstige bijwerkingen en het uitblijven van verder effect bij het verhogen van de dosering tot 110 mg/dag, werd tranylcypromine afgebouwd en werd gestart met repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) in het kader van onderzoek, helaas zonder effect.

Derhalve werd gestart met ECT, waarop de angst- en stemmingsklachten verergerden. Daarom werd ECT na 26 sessies gestaakt en werd patiënt opnieuw ingesteld op tranylcypromine (ditmaal tot 60 mg/dag). Tegelijkertijd startte hij met lage doseringen haloperidol vanwege (rand)psychotische belevingen. Hierna werd een beeld zichtbaar waarbij afwisselend angst- en depressieklachten op de voorgrond stonden.

Gezien de ernstige angstklachten werd patiënt tevens kortdurend opgenomen en behandeld in een gespecialiseerd centrum voor angstproblematiek. Desondanks was er onvoldoende verbetering van het klinisch beeld. Patiënt werd daarom opnieuw bij ons opgenomen om lithium aan tranylcypromine toe te voegen, met het doel hiermee verbetering van depressieve symptomen te bewerkstelligen. Lithium werd ingesteld op 1000 mg/dag (bijbehorende bloedspiegel: 0,61 mmol/l). In de periode na lithiumaugmentatie was geen substantiële verbetering van symptomen zichtbaar. De score op de IDS-SR zakte met 15% van 62 (vóór lithiumadditie) naar 53 (3 maanden na lithiumadditie). Desondanks zei patiënt geen enkele verlichting van depressieve klachten te ervaren. De sombere stemming, doodswens en angstklachten bleven onverminderd aanwezig. Behoudens een lichte tremor waren er geen bijwerkingen. Zie FIGUUR 3.

LITERATUURONDERZOEK

Methode

In februari 2018 werd op PubMed gezocht met de MeSH-terminen ('Monoamine Oxidase Inhibitors' OR 'Tranylcypromine' OR 'Phenelzine') AND ('Depression' OR 'Depressive Disorder') AND ('Lithium' OR 'Lithium Carbonate'). De gevonden 187 resultaten werden gescreend op titel en abstract. Met behulp van referenties werd de literatuurlijst aangevuld.

Beschreven casussen

In 1982 werd de eerste beschrijving gegeven van drie patiënten met een unipolaire, vitale depressie die werden behandeld met fenelzine (75-90 mg/dag). Vanwege onvoldoende verbetering werd lithium toegevoegd. Bij alle patiënten werd verbetering van depressieve symptomen gezien. De verbetering trad opvallend snel op (binnen uren tot dagen) en hield weken tot maanden aan (Nelson & Byck 1982).

Een soortgelijke casus werd in 1986 beschreven: een patiënte met een zes jaar durende vitale depressie, waarvoor verschillende psychofarmaca waren geprobeerd, werd ingesteld op tranylcypromine (40 mg/dag). Hiermee was er geen verbetering, waarna lithium werd toegevoegd. Binnen 12 uur na lithiumadditie waren er minder depressieve symptomen en de score op de *Hamilton Rating Scale for Depression* zakte van 30 naar 10 punten. Ook een jaar later was nog verbetering zichtbaar (Tariot e.a. 1986).

Twee jaar later werden vier patiënten met een depressie (waarvan drie unipolair en één bipolair) beschreven. Zij hadden eerder niet of onvoldoende gereageerd op een TCA. Twee van hen waren tevens resistent voor monotherapie met fenelzine en één patiënt had onvoldoende baat bij een combinatie van amitriptyline en fenelzine. Zij werden ingesteld op een lage dosis fenelzine (45-60 mg/dag) en kregen daar lithium bij. Bij twee van hen was dit een additiestrategie; de andere twee startten gelijktijdig met lithium. Alle patiënten reageerden goed op deze combinatie-/additiestrategie (afname van depressieve symptomen of stabilisatie van het bipolaire beeld) (Fein e.a. 1988).

Zall e.a. (1971) beschreven eerder al drie patiënten met een depressie in het kader van een bipolaire stoornis, bij wie gelijktijdige start van isocarboxazide (een niet-selectieve MAO-remmer) en lithium leidde tot vermindering van frequentie, duur en ernst van depressieve episoden. Eerdere monotherapie met lithium of isocarboxazide gaf bij twee patiënten onvoldoende resultaat.

Een jaar later beschreef Himmelhoch e.a. (1972) 21 patiënten met een depressie (van wie 8 met een unipolaire en 13 met een bipolaire depressie). Zij waren ingesteld op lithium waaraan tranylcypromine in lage dosis werd toegevoegd. Met deze combinatie werd bij 11 patiënten volledige remissie van depressieve symptomen gezien, bij 5 patiënten was er partiële respons. De overige 5 hadden een omslag naar een (hypo)mane episode.

In 1985 werden 12 patiënten met een uni- of bipolaire depressie beschreven, die eerder niet hadden gereageerd op monotherapie met desipramine, adinazolam of bupropion. Ook lithiumadditie bij deze antidepressiva had onvoldoende effect. Lithiummonotherapie werd bij deze patiënten voortgezet en tranylcypromine werd toegevoegd. Van de 12 patiënten ervoeren er 11 in meer of mindere mate verbetering van depressieve klachten (Price e.a. 1985).

Mogelijk farmacologisch werkingsmechanisme

Nelson en Byck (1982) geven in hun casereport een synergistisch effect van lithium met MAO-remmers als mogelijke verklaring voor de (snelle) verbetering van symptomen. Het positieve effect van lithiумаugmentatie bij TCA's lijkt ook door synergie te worden verklaard. Daarbij is de verbe-

tering het gevolg van sensibilisatie van postsynaptische 5HT_{1A}-neuronen in de dorsale hippocampus (door langdurig gebruik van het TCA), gecombineerd met een verbeterde neurotransmissie van serotonine door lithiumgebruik. (Bschor e.a. 2003). De dosering lithium lijkt daarin weinig relevant (de Montigny 1994). Er zijn aanwijzingen dat lithiumadditie ook bij MAO-remmers (en SSRI's) zorgt voor verbetering van de tonische activatie van postsynaptische 5HT_{1A}-receptoren in de dorsale hippocampus (Haddjeri e.a. 2000).

Theoretisch zou dit kunnen leiden tot verhoogde spiegels serotonine en daarmee tot meer risico op een serotonerg syndroom. Hoewel er gevalbeschrijvingen bestaan van het serotonerg syndroom door lithiumadditie bij SSRI's, geldt dit niet voor lithiумаtoevoeging aan MAO-remmers. Het gecombineerde gebruik van lithium en MAO-remmers wordt dan ook veilig geacht (Blom e.a. 2009).

BESCHOUWING

Literatuurdiscussie

Samenvatting van de beschreven literatuur maakt duidelijk dat er enkele aanwijzingen zijn dat lithiumadditie bij MAO-remmer een effectieve behandelstap is. Bij de beschikbare studies dienen echter kritische opmerkingen te worden geplaatst.

Het betreft enkel gevalbeschrijvingen en open studies; gerandomiseerde klinische trials bestaan niet. Hierdoor blijven vragen liggen over de effectiviteit van de behandeling, evenals onduidelijkheden over duur, optimale dosering, indicatiegebied en langetermijneffecten. Ook valt op dat de bestaande studies uit de jaren 70 en 80 van de vorige eeuw stammen; daarna is nauwelijks onderzoek meer gedaan naar deze behandeloptie.

Bespreking eigen casussen

Wanneer we de door ons beschreven casussen vergelijken met de literatuur, worden enkele verschillen duidelijk. Zo betreft de casuïstiek uit de literatuur veelal een ander soort patiënten dan de patiënten die wij behandelden (de studies beschrijven vaak bipolaire depressies of een lagere mate van therapieresistentie). Verder zijn onze resultaten wisselend: bij de door ons beschreven patiënten is duidelijke verbetering tot remissie zichtbaar bij één persoon (die geen stand hield op langere termijn), bij de andere twee was er slechts enige respons. In de literatuur zijn de aanwijzingen voor de effectiviteit van lithiумаugmentatie sterker.

Indicatiegebied

Het is opvallend dat onze patiënte B zeer snel en goed reageerde op lithiumadditie, in tegenstelling tot de andere twee patiënten. Hoewel alle door ons beschreven patiënten

unipolaire depressies hadden, is er verschil tussen het beloop van de ziekte bij de verschillende patiënten: patiënte B had een recidiverend beloop, terwijl de andere twee patiënten meer chronisch aanwezige symptomen hadden. Het recidiverende beloop van de ziekte komt mogelijk meer overeen met een zekere mate van bipolariteit. In de literatuur wordt vaker gepleit voor een continuüm tussen unipolaire en bipolaire stoornissen, in plaats van de traditionele tweedeling (Cassano e.a. 2004; Nolen 2011). Deze 'bipolariteit' verklaart mogelijk waarom patiënte B wel reageerde op lithiumadditie en de andere patiënten minder of niet. Hierbij moet wel bedacht worden dat de effectiviteit van lithium bij bipolaire depressie slechts beperkt is (Kupka e.a. 2015). Er zijn bovendien geen gegevens over effecten op langere termijn.

Daarnaast is het mogelijk dat de verbetering een weerspiegeling is van het natuurlijk beloop van de ziekte, en niet (of in mindere mate) een farmacologisch effect. Dat de verbetering wordt verklaard door het natuurlijk beloop lijkt echter minder waarschijnlijk, aangezien de respons bij onze patiënte, en ook in de beschreven literatuur, in meerdere gevallen opvallend snel optreedt.

CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

De bijzondere patiëntengroep die in aanmerking komt voor deze additiestrategie heeft vaak al een langdurig behandeltraject achter de rug, maar bereikt desondanks nog steeds niet het gewenste effect. De chroniciteit en de lijdensdruk die ermee gepaard gaat, maken het toepassen van nieuwe, somsexperimentele, behandelingsstrategieën noodzakelijk. Hierbij is het beoogde effect vaak geen volledige remissie meer (zoals bij eerste episodes meestal wél het geval is), maar beperkt zich tot 'partiële respons' (afname van circa 20-50% van symptomen).

Bij het toepassen van nieuwe behandelingsstrategieën lijkt lithiumadditie bij MAO-remmers een optie die ook veilig is. Dit geldt mogelijk met name voor patiënten bij wie het beloop een meer recidiverend karakter heeft en andere behandelopties (zoals ECT) niet mogelijk zijn. De wetenschappelijke evidentie van lithiumadditie bij MAO-remmers is echter zeer beperkt en de resultaten zijn wisselend. Verder onderzoek zou noodzakelijk zijn om de effectiviteit beter te onderbouwen en meer te begrijpen van het onderliggend werkingsmechanisme.

LITERATUUR

- Blom J, Birkenhager TK, Nolen WA, van den Broek WW, Hugenholtz GWK, Kok RM, e.a. Protocol gebruik van klassieke MAO-remmers. 2009.
- Bschor T, Lewitzka U, Sasse J, Adli M, Koberle U, Bauer M. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: Clinical evidence, serotonergic and endocrine mechanisms. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 Suppl 3: S230-4.
- Cassano GB, Rucci P, Frank E, Fagiolini A, Dell'Osso L, Shear MK e.a. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1264-9.
- de Montigny C. Lithium addition in treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9 (Suppl 2): 31-5.
- Fein S, Paz V, Rao N, LaGrassa J. The combination of lithium carbonate and an maoi in refractory depressions. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 249-50.
- Haddjeri N, Szabo ST, de Montigny C, Blier P. Increased tonic activation of rat forebrain 5-HT_{1A} receptors by lithium addition to antidepressant treatments. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 346-56.
- Himmelhoch JM, Detre T, Kupfer DJ, Swartzburg M, Byck R. Treatment of previously intractable depressions with tranylcypromine and lithium. *J Nerv Ment Dis* 1972; 155: 216-20.
- Kupka RW, Goossens P, van Bendegem M, Daemen P, Daggenvoorde T, Daniels M, e.a. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen. 3de, herz. versie. Utrecht: Trimbos-instituut; 2015.
- Nelson JC, Byck R. Rapid response to lithium in phenelzine non-responders. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 85-6.
- Nolen WA. The continuum of unipolar depression – bipolar II depression - bipolar I depression: different treatments indicated? *World Psychiatry* 2011; 10: 196-7.
- Price LH, Charney DS, Heninger GR. Efficacy of lithium-tranylcypromine treatment in refractory depression. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 619-23.
- Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, van Vliet IM, Emmelkamp PMG, Hermens MLM, e.a. Multidisciplinaire richtlijn depressie. Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
- Tariot PN, Murphy DL, Sunderland T, Mueller EA, Cohen RM. Rapid antidepressant effect of addition of lithium to tranylcypromine. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 165-7.
- Zall H. Lithium carbonate and isocarboxazid - an effective drug approach in severe depressions. *Am J Psychiatry* 1971; 127: 1400-3

SUMMARY

Lithium augmentation to monoamine oxidase-inhibitors in treatment-resistant depressive disorders: case report and overview of literature

A. GUDDE, A. VAN DER MEIJ, J. SPIJKER

Three patients suffering from a treatment-resistant depression were being treated with a monoamine oxidase (MAO-)inhibitor and received lithium augmentation to achieve better recovery. One patient showed significant improvement of depressive symptoms within 24 hours, one patient showed very little response and one patient did not respond at all. Literature research led to other case reports, where adding lithium to MAO-inhibitors had also been effective. The growing amount of arguments of a positive effect of lithium augmentation to MAO-inhibitors asks for more research to collect more evidence and a better understanding of this new, potentially effective treatment.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)7, 498-503

KEY WORDS lithium, MAO-inhibitor, treatment-resistant depressive disorder