

Een patiënte met een manische episode na gebruik van een afslankmiddel

P. NAARDING, R.J. VERKES

SAMENVATTING Een 37-jarige patiënte presenteerde zich met een manische episode, nadat ze bewust fors was afgevallen. Omdat patiënte bekend was met een depressieve stoornis, waarvoor zij amitriptyline gebruikte, werd in eerste instantie gedacht aan een bipolaire stoornis. Zij werd opgenomen en ingesteld op lithiumcarbonaat. Pas geruime tijd na ontslag werd terloops bekend dat zij in de periode voor opname een efedrine bevattend vermageringsmiddel had gebruikt. In de literatuur zijn verschillende gevalsbeschrijvingen teruggevonden van door efedrine geïnduceerde manieën. Over een mogelijke interactie van efedrine met amitriptyline werden echter geen beschrijvingen gevonden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 4, 281-285]

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, efedrine, manie, zelfmedicatie

In de dagelijkse praktijk gebruiken een groot aantal patiënten naast de medicijnen die ze door hun behandelend arts krijgen voorgeschreven ook middelen die in meer of mindere mate vrij verkrijgbaar zijn. Sommigen bespreken dit openlijk met hun behandelaar, anderen niet. De arts zal niet altijd op de hoogte zijn van de samenstelling en het werkingsmechanisme van de door de patiënt genoemde middelen. Het loont bij alle patiënten de moeite om extra aandacht te schenken aan het gebruik van 'alternatieve' middelen, en het werkingsmechanisme te onderzoeken. In de hierna beschreven casus kwam pas na geruime tijd aan het licht dat patiënte een preparaat uit een zogenaamde 'paddoshop' had gebruikt om af te vallen. Het gebruik van dit middel en mogelijk de interactie hiervan met de door patiënte gebruikte psychofarmaca worden verantwoordelijk gehouden voor het acute psychiatrische beeld waarmee zij zich presenteerde.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A is een 37-jarige vrouw die sinds 1 jaar bekend is op de polikliniek van ons ziekenhuis. Zeven jaar geleden is zij éénmaal kortdurend opgenomen geweest in een algemeen psychiatrisch ziekenhuis in onze regio. Er zou toen sprake zijn geweest van een 'maniforme psychotische stoornis', in een periode waarin tevens sprake was van ernstig alcoholmisbruik. Een gedetailleerde, professionele beschrijving van deze episode ontbreekt. Tevens was er sprake van misbruik van benzodiazepines in het verleden.

Bij aanmelding op onze polikliniek zijn er depressieve en fobische klachten. Er wordt geconcludeerd dat er sprake is van een *borderline* persoonlijkheidsstoornis. De behandeling bestaat uit individuele, steunend-structurende gesprekken, waarbij tevens medicatie wordt voorgeschreven. Deze bestaat uit amitriptyline 1 keer 150 mg per dag en diazepam 1 keer 5 mg per dag. Na enige maanden op deze wijze in behan-

deling te zijn, meldt patiënte zich plotseling tussendoor (samen met haar partner): zij geeft aan dat ze, hoewel oververmoeid, niet meer kan slapen. Extra diazepam mag niet baten. Haar stemming is sterk wisselend, van 'gelukzalig' tot – meestentijds – prikkelbaar en angstig. Ook geeft zij aan niet meer goed te kunnen denken. Zij vertelt dat zij door bewust te lijnen sterk is afgevalen, iets wat haar behandelaar ook al direct was opgevallen. Het gaat om ongeveer 13 kg! Bij psychiatrisch onderzoek zien we een goed verzorgde, vermoeid uitziende vrouw, met voor haar doen felle make-up, en volledig 'in het nieuw gestoken' qua kleding. Het bewustzijn imponeert als vernauwd en zij kan met moeite de aandacht bij het gesprek houden. De oriëntatie is in tijd, plaats en persoon ongestoord. Er zijn geen problemen van het geheugen of andere hogere corticale functies. Zij is meestentijds vriendelijk in het gesprek, maar valt wel enige malen geïrriteerd uit naar haar partner. De psychomotoriek is wat onrustig, de mimiek normaal. Er is sprake van gedachtevlucht en het denken is verhoogd associatief en moeilijk te volgen. Ook haar tijdsbeleving is versneld. De inhoud van het denken is gekleurd door enige groothedsideeën, patiënte is hier echter nog wel in te corrigeren. De stemming is eufor, het affect wisselend met af en toe sterke dysforie. De waarneming is ongestoord. Er is geen sprake van suïcidaliteit. Er is enig ziektebesef. Patiënte wordt opgenomen op de gesloten afdeling van ons ziekenhuis. Aanvullend lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek leveren geen nieuwe gezichtspunten op. Er wordt gesteld dat sprake is van een manische episode en in verband met de mogelijke manische episode in het verleden en met de depressieve episodes in de tussenliggende tijd wordt de diagnose 'bipolaire stoornis' bij haar gesteld en wordt gestart met lithiumcarbonaat. De amitriptyline wordt gestaakt. Ook krijgt zij een structurerend programma aangeboden. Na enkele weken stabiliseert haar stemming zich en wordt zij ontslagen uit de kliniek. Zij komt voor nacontrole op de polikliniek. Bij haar derde controlebezoek komt het

gesprek op het afvallen vlak voor de opname en geeft patiënte aan dat zij hier een speciaal middel voor gebruikte, namelijk 'Efedra'. Ongeveer 1 maand voordat de manische episode ontstond, was zij hiermee begonnen. Tijdens haar verblijf op onze afdeling had zij het middel gestaakt. Zij had deze Efedra geadviseerd gekregen in een 'paddoshop', en gebruikte 3 keer per dag 850 mg met succes. Navraag in de winkel leert dat dit preparaat efedrine bevat (48,5 mg, maximale toegestane dagdosis in Nederland 50 mg). Het algemeen advies luidt dat men dit middel beter niet met andere medicijnen kan combineren en in het bijzonder niet met tricyclische antidepressiva en mono-amino-oxidaseremmers. Nadat bovenstaande bekend werd, is de lithium in overleg met patiënte gestaakt. In verband met terugkeer van depressieve klachten is zij verder behandeld met paroxetine, 1 keer per dag 20 mg. Vooralsnog hebben zich geen verdere bijzonderheden voorgedaan.

BESCHOUWING

Voor het stellen van de diagnose gaat het erom welke waarde men hecht aan de beschrijving 'maniforme psychotische stoornis' zeven jaar eerder. Zonder dat gegeven zouden wij als DSM-IV-diagnose (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, American Psychiatric Association 1994) stellen: manische episode in het kader van een stemmingsstoornis door efedrine. Omdat er bij deze eerdere manische episode ook sprake was van misbruik van een middel (alcohol), zijn wij bij deze diagnose gebleven. Als er destijds geen alcohol in het spel was geweest, dan was de diagnose manische episode in het kader van een bipolaire-I-stoornis, zoals aanvankelijk werd verondersteld, meer op zijn plaats geweest. Verder zou de bijkomende diagnose borderline persoonlijkheidsstoornis relevant kunnen zijn. Het is mogelijk dat patiënten met deze diagnose gevoeliger zijn voor de effecten van efedrine, dit naar analogie van *challenge studies* (provocatie-onderzoeken) met amfetamine en het serotoner-

ge m-CPP (m-chlorofenylpiperazine). Bij beide stoffen vertoonden patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis meer gedragsveranderingen dan gezonde controlepersonen (Schulz e.a. 1985; Stein e.a. 1996).

Efedrine is een natuurlijk voorkomend alkaloïde, geëxtraheerd uit de plant *Ephedra Vulgaris* of *Mahuang*, welke al meer dan 2000 jaar geleden voor het eerst in de Chinese geneeskunde gebruikt werd (zie ook www.ephedrine-ephedra.com). Ook in de westerse geneeskunde is het middel al lang bekend. Het was het eerste werkzame sympathicomimeticum dat werd voorgeschreven. Het behoort tot de groep van fenylisopropanolaminen, nauw verwant aan de fenylisopropylaminen. Tot deze laatste groep behoren bijvoorbeeld ook de amfetaminen. Preparaten uit beide groepen zijn zogenaamde indirect werkende sympathicomimetica. Ze bewerkstelligen het vrijmaken van catecholamines uit de presynaptische neuronen en hebben daarnaast ook een direct stimulerend effect op diverse adrenerge receptoren. Naast de perifere sympathicomimetische werking (vasoconstrictie, bronchodilatatie, pupildilatatie en decongestie van slijmvliezen) hebben ze ook een directe stimulatie van het centrale zenuwstelsel (CZS) tot gevolg ('wekaminen'). Dit kan zich uiten in angst, slapeloosheid, tremoren en versnelde en verdiepte ademhaling.

Momenteel is efedrine nog slechts als injectievlloeistof te verkrijgen en dan nog voor een beperkt indicatiegebied, namelijk bronchospasmen. Het was voorheen ook beschikbaar in de vorm van neus- of oogdruppels als respectievelijk decongestivum of mydriaticum. Andere indicaties waren enuresis nocturna, narcolepsie en myasthenia gravis, hartstilstand, anafylaxie, en hypotensie optredend bij spinale anesthesie of ten gevolge van ganglionblokkade. Uit bovenstaande casus blijkt echter dat het middel ook verkrijgbaar is in 'alternatieve' circuits. De geadviseerde dosis daar ligt vele malen hoger dan in de medische praktijk gebruikelijk. Het wordt vooral gebruikt bij overgewicht. In de weken

voor de manische episode was patiënte ook daadwerkelijk vele kilo's afgevallen.

Er zijn meer gevalsbeschrijvingen van een manisch toestandsbeeld na gebruik van efedrine (Capwell 1995; Clovis 1993; Emmanuel e.a. 1998; Mendez 1992; Roxanas & Spalding 1977; Wood 1994). Daarnaast zijn er gevalsbeschrijvingen van psychotische en manische ontregelingen bij andere middelen, zoals cafeïne, fenylpropanolamine en pseudo-efedrine (Achor & Extein 1981; Lake e.a. 1983; Schaffer & Pauli 1980). Bij een aantal van deze patiënten was reeds een bipolaire stoornis bekend en was een manische ontregeling vermoedelijk het gevolg van gebruik van (pseudo-)efedrine (Emmanuel e.a. 1998; Wood 1994). Anderen waren zelf niet bekend met een bipolaire stoornis, maar waren wel erfelijk belast hiervoor (Lake e.a. 1983; Capwell 1995). In sommige gevallen gebruikte de patiënt een combinatiepreparaat dat naast (pseudo-)efedrine ook cafeïne en amfetamine bevatte (Lake e.a. 1983; Emmanuel e.a. 1998). De reden voor gebruik van het middel was verschillend in de gevonden gevalsbeschrijvingen: bij drie personen werd de efedrine gebruikt als hoestmiddel, bij drie als afslankmiddel en bij één werd het in combinatie met andere middelen als 'party drug' gebruikt. Slechts bij één beschrijving wordt het belang van de comedatie aangegeven; het betrof een patiënte met een bipolaire stoornis die al langdurig stabiel was bij gebruik van lithium. De interactie werd hier niet belangrijk geacht (Wood 1994).

Over interacties van efedrine met tricyclische antidepressiva (TCA) zoals amitriptyline konden wij geen literatuur vinden, farmacokinetisch noch farmacodynamisch. Er wordt geschat dat zich een (hypo)manisch toestandsbeeld ontwikkelt bij tien procent van de patiënten die wegens een depressie starten met een TCA (Peet & Peters 1995). Het is aannemelijk dat de combinatie van een TCA met een wekamine dit risico aanmerkelijk versterkt. Bovendien zijn er aanwijzingen dat herhaald gebruik van TCA's indirect de gevoeligheid verhoogt van postsynaptische dopaminerge receptoren (Antelman & Chiodo

1981). Hoewel dit mechanisme in ieder geval de kans op manische symptomen na amfetamine vergroot, zou dit wellicht ook een rol kunnen spelen bij efedrine.

Andere psychostimulantia die geassocieerd worden met het optreden van een (hypo)manisch toestandbeeld, zijn de combinatie van de afslankmiddelen fentermine en fenfluramine (Bagri & Reddy 1998) en de in het partycircuit populaire (meth)amfetamines en cocaïne. Wat betreft andere 'vrij' verkrijgbare middelen worden gevallen van manie beschreven bij sint-Janskruid (Güzelcan e.a. 2001), en dihydro-epiandrosteron (Markowitz e.a. 1999). Wat betreft op recept te verkrijgen psychofarmaca worden gevallen van manie beschreven bij antidepressiva, buspiron en bij nieuwe, atypische antipsychotica (Brown & Stoudemire 1998). Er zijn ook talrijke geneesmiddelen die gebruikt worden voor somatische aandoeningen die met het optreden van een (hypo)manisch toestandbeeld in verband worden gebracht: antibiotica uit de chinolonengroep, verschillende cardiovasculaire middelen, zoals calciumantagonisten, angiotensine-convertering-enzyme-remmers en nitraten, verschillende hormonen, zoals levothyroxine (T₄), testosteron, glucocorticoïden, gonadotropine releasing hormone en alfa-interferonen (Brown & Stoudemire 1998).

CONCLUSIE

Er was sprake van een manische episode die was uitgelokt door het psychostimulerende en aan amfetamine verwante middel efedrine, een zogenaamd 'over-the-counter-preparaat' (OTC-preparaat, zelfmedicatiemiddel). Deze bijwerking is in de literatuur al vaker vermeld, maar eerdere meldingen betreffende de interactie met tricyclische antidepressiva werden niet gevonden. Dit was wel bekend bij de verkoopster van de winkel die het preparaat aan patiënte verstrekke, en ook op de 'niet-professionele' website over efedrine. Omdat een bijsluiter bij OTC-preparaten niet verplicht is, was patiënte zelf niet over de

mogelijke gevolgen geïnformeerd. Overigens is de situatie in de Verenigde Staten vergelijkbaar. Daar is wel een waarschuwing uitgegaan van de Food and Drug Administration, terug te lezen op een website: http://neuro-www.mgh.harvard.edu/forum_2/MyastheniaGravisF/FDAwarningonEphedrine.html. Omdat zij het gebruik zelf niet meldde aan haar behandelaar op de polikliniek psychiatrie, kon deze niet ingrijpen. Uit de gevalsbeschrijving komt naar voren dat het bij iedere nieuwe verandering in het toestandbeeld van belang is om te vragen naar veranderingen in medicatiegebruik, inclusief gebruik van OTC-preparaten. Bij deze patiënte was een extra signaal voorhanden, namelijk het snelle en forse gewichtsverlies.

LITERATUUR

- Achor, M.B., & Extein, I. (1981). Diet aids, mania, and affective illness. *American Journal of Psychiatry*, 138, 392.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4de druk). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Antelman, S.M., & Chiodo, L.A. (1981). Dopamine autoreceptor subsensitivity: a mechanism common to the treatment of depression and the induction of amphetamine psychosis. *Biological Psychiatry*, 16, 717-27.
- Bagri, S., & Reddy, G. (1998). Delirium with manic symptoms induced by diet pills. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 83.
- Brown, T.M., & Stoudemire, A. (1998). *Psychiatric side effects of prescription and over-the-counter medications*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Capwell, R.R. (1995). Ephedrine-induced mania from an herbal diet supplement. *American Journal of Psychiatry*, 152, 647.
- Clovis, W.L. (1993). Mania and cough syrup. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 200.
- Emmanuel, N.P., Jones, C., & Lydiard, R.B. (1998). Use of herbal products and symptoms of bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1627.
- Güzelcan Y., Scholte, W.F., Assies, J., e.a. (2001). Manie tijdens het gebruik van een combinatiepreparaat met Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*). *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 145, 1943-1945.
- Lake, C.R., Tenglin, R., Chernow, B., e.a. (1983). Psychomotor stimu-

lant-induced mania in a genetically predisposed patient: a review of the literature and report of a case. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 3, 97-100.

Markowitz, J.S., Carson, W.H., & Jackson, C.W. (1999). Possible dihydroepiandrosterone-induced mania. *Biological Psychiatry*, 45, 241-242.

Mendez, M.F. (1992). Mania self-induced with cough syrup. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53, 173-174.

Peet, M., & Peters, S. (1995). Drug-Induced mania. *Drug Safety*, 12, 146-153.

Roxanas, M.G., & Spalding, J. (1977). Ephedrine abuse psychosis. *Medical Journal of Australia*, 2, 639-640.

Schulz, S.C., Schulz, P.M., & Domisse, C. (1985). Amphetamine response in borderline patients. *Psychiatry Research*, 15, 97-108.

Schaffer, C.B., & Pauli, M.W. (1980). Psychotic reaction caused by proprietary oral diet agents. *American Journal of Psychiatry*, 137, 1256-1257.

Stein, D.J., Hollander, E., DeCaria, C.M., e.a. (1996). m-Chlorophenylpiperazine challenge in borderline personality disorder: relationship of neuroendocrine response, behavioral response, and clinical measures. *Biological Psychiatry*, 40, 508-513.

Wood, K.A. (1994). Nasal decongestant and psychiatric disturbance. *British Journal of Psychiatry*, 164, 566-567.

AUTEURS

P. NAARDING is psychiater en werkzaam bij Spatie, Centrum voor Geestelijke Gezondheid, Cluster Ouderen in Apeldoorn; tevens verbonden aan de afdeling Psychiatrie van Universitair Medisch Centrum St. Radboud in Nijmegen.

R. J. VERKES is psychiater en UHD en werkzaam bij de afdeling Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud in Nijmegen.

Correspondentieadres: P. Naarding, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, afdeling Psychiatrie, Reinier Postlaan 10, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen. Telefoon: (024) 3613513.

E-mail: P.Naarding@czzopsy.azn.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 30-1-2002.

SUMMARY

A patient who developed a manic syndrome after using a diet product. A case study – P. Naarding, R.J. Verkes –

A 37-year old woman presented with a manic syndrome, after a period in which she deliberately had lost considerable weight. Because she had a history of depressive disorder and was currently treated with amitriptyline, the diagnosis of bipolar disorder was initially made. She was treated on a psychiatric ward with lithium carbonate. After a good length of time after discharge we were incidentally informed on her daily use in the weeks before admission of a ephedrine-containing herbal supplement for weight loss. There is some literature reporting cases of ephedrine-induced mania, but no earlier reports were found on the interaction of ephedrine and amitriptyline.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 4, 281-285]

KEYWORDS bipolar disorder, ephedrine, mania, self-medication