

## Remissie van een schizofrene psychose na het staken van de behandeling met lamotrigine

W. STUVE, A. WESSELS, L. TIMMERMAN

**SAMENVATTING** Deze gevalbeschrijving betreft een patiënt die lijdt aan epilepsie en een moeilijk te behandelen schizofrenie van het paranoïde type, waarbij een opvallende tijdsrelatie aanwezig is tussen het in remissie gaan van de psychose en het staken van de behandeling met lamotrigine. Omdat lamotrigine een glutamaatantagonist is, wordt deze tijdsrelatie besproken in het kader van de hypoglutaminerge hypothese van schizofrenie. Vanwege de farmacodynamiek en ervaringen beschreven in gerefereerde literatuur is voorzichtigheid geboden bij gebruik van lamotrigine bij patiënten met een psychotische stoornis.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 8, 525-528]

**TREFWOORDEN** glutamaat, lamotrigine, schizofrenie

De relatie tussen psychosen en epilepsie is al lang bekend. Er zijn tevens enkele casussen gepubliceerd over het verband tussen anticonvulsieve medicatie en het optreden van psychosen, waarbij verschillende reacties op deze anticonvulsieve farmaca beschreven zijn. In deze gevalbeschrijving wordt de relatie tussen lamotrigine en een persisterende paranoïde psychose beschreven.

In de literatuur wordt lamotrigine op verscheidene manieren geassocieerd met psychiatrische aandoeningen. Zo kan lamotrigine een acute psychose induceren (Martin e.a. 1995; Polselli e.a. 1998). Daarnaast wordt een verbetering van de cognitieve functies beschreven (Besag 1998; Brodie e.a. 1992). De Leon & Furmaga (1999) meldden een verbetering van een psychose ten gevolge van epileptische activiteit na het instellen op lamotrigine.

Ook is het gebruik van lamotrigine als psychofarmakon bij verscheidene psychiatrische aandoeningen, zoals een bipolaire stoornis (Kotler & Matar 1998), schizoaffectieve stoornis (Erfurth e.a. 1998) en posttraumatische stressstoornis (Hertz-

berg e.a. 1999) onderzocht. Vooralsnog lopen de resultaten sterk uiteen, waarbij voor de werkzaamheid bij de bipolaire stoornis nog de meeste aanwijzingen bestaan.

### GEVALSBESCHRIJVING

Een 32-jarige Turkse man met schizofrenie is sinds zijn tweede jaar bekend met een partiële epilepsie, mogelijk ontstaan na een trauma capitis. Een eenduidig focus werd niet gevonden, hoewel een EEG-registratie in 1978 vertraagde activiteit liet zien over de achterzijde van de rechterhemisfeer, die verdween bij activering. Na zijn komst naar Nederland is hij sinds zijn zesde jaar behandeld met anticonvulsieve medicatie. Toen patiënt naar onze polikliniek psychiatrie kwam, was hij ingesteld op carbamazepine.

De poliklinische psychiatrische behandeling start in juli 1999. Er is dan sprake van een floride paranoïd-psychotisch toestandsbeeld. Hij wordt ambulantly ingesteld op haloperidol, wat resulteert in een bevredigende remissie. De maximale do-

sering haloperidol is 6 mg per 24 uur. Omdat zijn vermoeidheidsklachten aan de carbamazepine worden toegeschreven wordt hij in november 1999 ingesteld op lamotrigine in plaats van carbamazepine, eenmaal daags 200 mg en eenmaal daags 300 mg. Bovendien wordt 20 mg clobazepam voor de nacht voorgeschreven.

Vanaf november 1999 tot augustus 2000 verergert het psychiatrische toestandsbeeld geleidelijk. Patiënt gedraagt zich in de thuissituatie geagiteerd, zijn formele denken wordt steeds incoherenter en hij heeft wanen, deels megalomaan, deels paranoia van aard. Op 18 augustus 2000 wordt hij opgenomen op de open opnameafdeling van ons APZ. Er is op dat moment sprake van een ernstig paranoia-psychootisch toestandsbeeld, gekenmerkt door incoherentie in het formele denken en door een uitgebreid waansysteem over de koninklijke familie en diverse regeringsleiders.

In oktober 2000 treedt een plotselinge verdere desintegratie op, waarbij de wanen in ernst toenemen. Patiënt wordt vervolgens ingesteld op olanzapine en de haloperidol wordt afgebouwd. Op 10 oktober wordt de maximale dosering olanzapine van 12,5 mg per 24 uur bereikt. Het toestandsbeeld persisteert echter en vertoont geen enkele respons op de olanzapine. Hierom wordt besloten intercollegiaal te overleggen over verdere mogelijke medicamenteuze interventies. Na consultatie van collega's en de behandelend neuroloog wordt besloten de lamotrigine af te bouwen en tegelijkertijd de patiënt over te zetten op carbamazepine. Tien dagen na het begin van deze medicatiewisseling – de lamotriginedosering is dan inmiddels gereduceerd tot 200 mg per 24 uur – treedt er een verbetering op van het formele en inhoudelijke denken. Het denken wordt coherenter en de wanen nemen in ernst af. Op 28 november 2000 wordt de behandeling met lamotrigine volledig gestaakt en de patiënt ingesteld op 500 mg carbamazepine per 24 uur. De dagen daarna wordt patiënt minder paranoia-psychootisch. Gedurende de omschakeling van lamotrigine naar carbamazepine wordt de dosering

olanzapine niet veranderd. Er resteert een schizofreen beeld, voornamelijk gekarakteriseerd door negatieve symptomen. Op 22 december 2000 wordt patiënt ontslagen uit het algemeen psychiatrisch ziekenhuis en wordt hij overgeplaatst naar de deeltijdbehandeling. De ontslagmedicatie is als volgt: olanzapine eenmaal daags 5 mg en eenmaal daags 7,5 mg, clobazam eenmaal daags 20 mg en carbamazepine eenmaal daags 200 mg en eenmaal daags 300 mg.

## BESPREKING

Er is een opvallende tijdsrelatie tussen het afnemen van de paranoia-psychootische symptomen en het staken van de behandeling met lamotrigine. Dit doet een causale rol van lamotrigine vermoeden.

Enkele verklaringen zijn hiervoor mogelijk. In eerste instantie is het mogelijk dat lamotrigine de exacerbatie van de paranoïde psychose induceerde en onderhield. Dit is al eerder in de literatuur beschreven (Martin e.a. 1995; Polselli e.a. 1998). Ten tweede is het mogelijk dat met de initiële omschakeling van carbamazepine naar lamotrigine de epilepsie onvoldoende in remissie gebracht werd met focale, subklinische epileptische activiteit tot gevolg. Het is bekend dat dergelijke epileptische activiteit tot psychootische stoornissen kan leiden. Ten derde kan lamotrigine de olanzapinespiegel hebben verlaagd, hoewel dit onwaarschijnlijk is vanwege de sterk verschillende metaboliseringswegen in de lever. Ten slotte zou er uiteraard ook sprake kunnen zijn geweest van een toevallige tijdsrelatie.

Op welke wijze lamotrigine een schizofrene psychose kan induceren of verergeren, is onderwerp van discussie. Een interessante hypothese betreft de interactie met het glutamaatsysteem. De anti-epileptische activiteit van lamotrigine is onder meer terug te voeren op de inhibitie van glutamaat in cerebro en lamotrigine is aldus een glutamaatantagonist (Brodie 1992). Het glutamaatsysteem wordt in verband gebracht met de ontwikkeling van schizofrene psychosen, waar-

bij een remming van de glutamaatrelease, via het N-methyl-d-aspartaat (NMDA)-receptor-complex, geassocieerd wordt met de etiologie van een psychose (Bleich e.a. 2001; Goff & Coyle 2001; Mechri e.a. 2001). Dit is mogelijk het gevolg van een hyperdopaminerge status die secundair aan de remming van de glutamaatrelease is ontstaan. Dopamine en glutamaat functioneren in een feedbacksysteem, waarbij glutamaat de dopaminerelease remt. Dit heeft tot gevolg dat een vermindering van het beschikbare glutamaat de de remming van de dopaminerelease afremt met een hyperdopaminerge toestand als mogelijk resultaat. Daarnaast is glutamaat een exciterende neurotransmitter, waarbij remming van de glutamaatrelease de excitatie mogelijk doet verminderen. In sommige publicaties wordt een adaptatie van bepaalde glutamaatreceptoren van ratten beschreven bij chronische toediening van atypische antipsychotica (Tascedda e.a. 2001). Dit zou deels het antipsychotische effect van deze medicamenten verklaren.

Het zou vanuit academisch oogpunt interessant zijn geweest om een *rechallenge* te doen, door de patiënt opnieuw in te stellen op lamotrigine. Gezien de klinische situatie echter waarbij er na lange tijd eindelijk een beduidende verbetering in het toestandbeeld werd bereikt, werd dit niet geïndiceerd geacht.

Bovendien bleek de psychose van patiënt toen hij lamotrigine gebruikte met antipsychotica niet behandelbaar. Antipsychotische medicatie gegeven tijdens een eerdere paranoïd-psychotische episode waarbij de patiënt carbamazepine gebruikte, bleek wel, zij het niet afdoende, werkzaam.

Er werd contact opgenomen met LAREB (Landelijke registratie en evaluatie bijwerkingen). Er waren daar tussen 1996 en 2003 in totaal 95 meldingen gedaan over vermoede bijwerkingen van lamotrigine, inclusief deze. Bij 16 meldingen ging het om psychiatrische bijwerkingen. Bij 11 meldingen hiervan speelde een psychotische component of 'verwarring' een rol.

## CONCLUSIE

Uit de literatuur is bekend dat lamotrigine een effect kan hebben op psychotische stoornissen, zowel in positieve zin, in de vorm van een verbetering van een psychose ten gevolge van het verminderen van epileptische activiteit, als in negatieve zin, zoals uit deze gevalsbeschrijving blijkt. In de literatuur wordt echter vaker een negatieve dan een positieve interactie beschreven. Daarnaast verschijnen er steeds meer publicaties die een hypoglutaminerge hypothese bij schizofrenie ondersteunen, terwijl lamotrigine een glutamaatantagonist is. Terughoudendheid bij het voorschrijven van lamotrigine aan patiënten die bekend zijn met een psychotische stoornis is dan ook geboden, evenals goed intercollegiaal overleg met neurologen en psychiaters.

## LITERATUUR

- Besag, F.M. (1998). Lamotrigine in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*, 42, 50-56.
- Bleich, S., Bleich, K., Wiltfang, J., e.a. (2001). Glutaminerge Neurotransmission bei Schizophrenien. *Fortschritte der Neurologischen Psychiatrie*, 69 Sonderheft 2, S56-S61.
- Brodie, M.J. (1992). Lamotrigine. *Lancet*, 339, 1397-1400.
- De Leon, O.A. & Furmaga, K.M. (1999). Effect of lamotrigine treatment in epileptic psychosis. *Journal of clinical psychopharmacology*, 19, 186-187.
- Erfurth, A., Walden, J., Grunze, H. (1998). Lamotrigine in the treatment of schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology*, 38, 204-205.
- Goff, D.C., & Coyle, J.T. (2001). The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 58, 1367-1377.
- Hertzberg, M.A., Butterfield, M.I., Feldman, M.E., e.a. (1999). A preliminary study of lamotrigine for the treatment of post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 1226-1229.
- Kotler, M. & Matar, M.A. (1998). Lamotrigine in the treatment of resistant bipolar disorder. *Clinical Neuropharmacology*, 21, 65-67.
- Martin, M., Muñoz-Blanco, J.L. & Lopez-Ariztegui, N. (1995). Acute psychosis induced by lamotrigine. *Epilepsia*, 36, (suppl. 3) 118.

- Mechri, A., Saoud, M., Khiari, G., e.a. (2001). Hypothèse glutaminergique de la schizophrénie: apports des recherches cliniques sur la ketamine. *Encephale*, 27, 53-59.
- Polselli, G.M., Pennisi, E.M., Figà Talamanca, L., e.a. (1998). Psychotic disorder after lamotrigine. *Italian Journal of neurological science*, 19, 124-125.
- Tascadda, F., Blom, J.M.C., Brunello, N., e.a. (2001). Modulation of glutamate receptors in response to the novel antipsychotic olanzapine in rats. *Biological Psychiatry*, 50, 117-122.

AUTEURS

W. STUVE is arts-assistent in opleiding tot psychiater bij Adhesie GGZ-Midden Overijssel te Deventer.

A. WESSELS is arts-assistent bij Adhesie GGZ-Midden Overijssel te Deventer.

L. TIMMERMAN is psychiater en A-opleider bij Adhesie GGZ-Midden Overijssel te Deventer.

Correspondentieadres: W. Stuve, arts-assistent i.o., Adhesie GGZ-Midden Overijssel, Postbus 5003, 7400 GC Deventer. Tel. (0570) 639600.

E-mail: w.stuve@adhesie.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-3-2003.

SUMMARY

Remission of schizophrenia following discontinuation of lamotrigine – W. Stuve, A. Wessels, L. Timmerman –

*This study concerns a patient suffering from epilepsy and schizophrenia of the paranoid type, which is difficult to treat. The patient had been treated with lamotrigine, but administration of the drug was discontinued. We find a remarkable relationship between the time when the psychosis went into remission and the time positive symptoms re-emerged when the drug was discontinued. This time relationship is discussed in the light of two important considerations: lamotrigine is known to be a glutamate antagonist and schizophrenia is hypothesized to be hypoglutaminergic. On the basis of the pharmacodynamics and the published articles to which we refer, we advise caution in prescribing lamotrigine for patients who are known to suffer from psychotic disorders.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 8, 525-528]

KEY WORDS glutamate, lamotrigine, schizophrenia