

T₃-additie aan tricyclische antidepressiva bij de behandeling van resistente depressies; een literatuuroverzicht

door M. Vegt

Samenvatting

In dit artikel wordt een overzicht gepresenteerd van de klinische studies, verricht naar het effect van T₃-additie van tricyclische antidepressiva (TCA) bij hiervoor resistent gebleken depressieve patiënten.

In totaal werden twee gecontroleerde (waarvan één placebo- en één T₄-gecontroleerd) en acht open studies gevonden. Gesteld kan worden dat T₃-additie aan TCA weinig is getoetst door middel van gecontroleerd onderzoek. De enige placebo-gecontroleerde studie liet geen verschil in effectiviteit zien tussen T₃- en placebo-additie. In een andere studie, waarbij, op een dubbelblinde wijze, T₃- met T₄-additie werd vergeleken, verbeterden statistisch significant meer patiënten op de toevoeging van T₃.

De resultaten van open onderzoek, waarin gemiddeld 50% (spreiding 25%-90%) van de patiënten gunstig op T₃-toevoeging reageert, zijn dermate gunstig dat meer gecontroleerde studies gewenst zijn.

Inleiding

Het onderzoek naar de behandeling van therapieresistente depressies kent de laatste jaren een toenemende belangstelling. Voor de patiënt wiens depressie niet reageert op een adequate behandeling met één of meerdere tricyclische antidepressiva (TCA), bestaan er heden ten dage verscheidene mogelijkheden. Naast monoamine-oxidase (MAO)-remmers en elektroconvulsietherapie (ECT) lijkt lithium-additie aan het TCA een reëel alternatief (Hoencamp e.a. 1991).

Behalve van bovengenoemde alternatieven wordt in de literatuur melding gemaakt van mogelijke positieve effecten van toevoeging aan het TCA van L-triiodothyronine (T₃) (Potter e.a. 1991). Schildklierhormoon werd reeds in de jaren vijftig bij psychiatrische patiënten toegepast nadat Asher (1949) gewezen had op het feit dat myxoedeem één van de meest gemiste oorzaken van organische psychosen was. Behandeling met schildklierhormoon deed bij een groot deel van deze patiënten een snel en volledig herstel van het psychiatrisch beeld ontstaan.

Feldmesser-Reiss (1958) en Flach e.a. (1958) melden in hun gevalsbeschrijvingen verbeteringen na het gebruik van schildklierhormoon bij zowel defectschizofrene als melancholische patiënten.

Effecten van de interactie tussen schildklierhormoon en een antidepressivum, in dit geval een MAO-remmer, werden voor het eerst waargenomen door Carrier en Buday in 1961. Zij beschreven toename van toxiciteit van de MAO-remmer iproniazide onder invloed van thyreo-toxicose.

Prange en Lipton (1962) ontdekten dat de toxiciteit van imipramine toenam wanneer dit toegediend werd aan muizen die thyreo-toxisch waren. Het zette hen op het spoor om door middel van gecontroleerde en kleine verschuivingen van schildklierhormoonconcentraties het therapeutische effect van imipramine te beïnvloeden. De eerste klinische studie werd verricht door Prange e.a. (1969). In een placebo-gecontroleerde studie werden 36 depressieve patiënten behandeld met imipramine in combinatie met T₃ danwel met placebo. Reeds na negen dagen werd een significant verschil gevonden in daling van de score op de Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) tussen de placebo-groep en de T₃-groep ten voordele van de laatste.

Volgend op dit onderzoek verschenen er in de laatste twintig jaar vele gecontroleerde en open studies. Een deel hiervan beschrijft een versneld intredend antidepressief effect van het TCA door dit te combineren met T₃, een ander deel de additie van T₃ aan een tricyclisch antidepressivum dat tot dan toe geen effect sorteerde (Vegt e.a. 1991). Hullet en Bidder (1983) beschreven een patiënt bij wie T₃ aan een MAO-remmer werd toegevoegd.

In dit artikel wordt een overzicht gepresenteerd van de klinische studies waarin de effectiviteit van T₃-additie aan TCA bij patiënten met een resistente depressie werd onderzocht. Met behulp van Medline[®]/Database en door middel van kruisreferenties werden klinische studies en casuïstiek verzameld.

In totaal werden twee gecontroleerde (N = 16 en N = 38) en acht ongecontroleerde studies gevonden waarin het effect van T₃-additie aan TCA werd onderzocht. In de open studies varieerden de onderzochte patiëntengroepen in grootte van 8 tot 52. In totaal omvatten de open studies 215 patiënten. Twee casus (Gitlin 1986 en Hullet e.a. 1983) vullen dit materiaal verder aan.

Beschrijving van de gecontroleerde studies

(Zie tabel 1.)

Gitlin e.a. (1987) verrichtten het enige placebo-gecontroleerde onderzoek naar het effect van T₃-additie. De onderzochte groep bestond uit 16 poliklinische patiënten met een 'major depressive illness' (MDI) volgens de Research Diagnostic Criteria (RDC) en een minimum HRSD-

score van 16. De studie werd dubbelblind en volgens een cross-over-opzet uitgevoerd. Na een behandeling gedurende vier weken met imipramine (gemiddelde dosis: 200 mg/dd, gemiddelde bloedspiegel 220 gr/l) die zonder resultaat was gebleven (daling op de HRSD kleiner dan 50%), kregen de non-responders gerandomiseerd T₃ (liothyronine) of placebo. Na twee weken werden de behandelgroepen gekruist. Beide patiëntengroepen bleken aan het eind van de studie gemiddeld significant verbeterd ten aanzien van de beginsituatie bij de start van de T₃/placebo-additie, terwijl er geen significant verschil in effectiviteit werd gevonden tussen de T₃- en de placebo-additie.

Joffe e.a. (1990) verrichtten een dubbelblind gecontroleerd onderzoek bij 38 poliklinische patiënten (HRSD-score minstens 16, MDI volgens RDC) waarin T₃-additie aan desipramine, dat in een dosering van minimaal 150 mg per dag gedurende minstens vier weken gegeven was, met additie van tetra-iodothyronine (T₄) vergeleken werd. Zij vroegen zich af of de toevoeging van T₄, dat als een prohormoon van T₃ te beschouwen is, een vergelijkbaar antidepressief effect teweeg zou brengen. Negen van de 17 patiënten uit de 'T₃-groep' en 4 van de 21 uit de 'T₄-groep' konden als responders worden aangemerkt (daling op de HRSD met minstens 50%), een statistisch significant verschil ($p = 0.026$). Bij follow-up na drie tot zes maanden bleken zeven van de negen 'T₃-responders' en slechts één van de vier 'T₄-responders' geen recidief van hun depressie te hebben ontwikkeld.

Beschrijving van de ongecontroleerde studies

(Zie tabel 2.)

Earle (1970) onderzocht als eerste T₃-additie aan TCA. In deze studie ging het om 25 chronisch depressieve patiënten die niet op eerdere biologische behandelingen, waaronder ECT, gereageerd hadden. Diagnostische criteria werden evenmin als inclusiecriteria geëxpliciteerd. Het resultaat, 14 van de 25 patiënten verbeterden, werd beschreven als 'excellent'.

Ogura e.a. (1974) behandelde 44 'resistente' patiënten met T₃-additie aan TCA die overigens in vrij lage dosering (gemiddeld 100 mg/dd) gegeven werden. Hoe lang patiënten reeds TCA hadden gebruikt, was niet duidelijk. Diagnostisch ging het om een heterogene groep. Bij 12 patiënten bleek T₃-toevoeging 'markedly effective', bij 17 'effective' en bij 6 'slightly effective', gemeten volgens een depressieschaal van de Association for Clinical Psychopharmacological Study waaraan 'enige items waren toegevoegd'.

Banki (1975) beschreef in zijn onderzoek 52 vrouwen die gedurende 10 dagen(!) met een TCA waren behandeld. Na deze periode werd met T₃ gestart. Driekwart van de patiënten verbeterde ten minste 8 punten op de HRSD.

Tabel 1: Gecontroleerde studies naar het effect van T₃-additie aan tricyclische antidepressiva

Auteur	Aantal n	Geslacht M/V	Leeftijd	Onderzoeksopzet
Gitlin e.a. 1987	16	9/7	20-62	Placebo-gecontroleerd
Joffe e.a. 1990	40 (2-drop outs)	14/24	34.5 (gem.)	T ₄ -gecontroleerd (17 T ₃ , 21 T ₄)

DES = desipramine

IMI = imipramine

HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression

Tabel 2: Open studies naar het effect van T₃-additie aan tricyclische antidepressiva

Auteur	Aantal (n)	Geslacht (M/V)	Leeftijd	Aard depressie
Earle 1970	25	3/22	?	14 'depressie' 6 manisch-depr. 5 schizo-aff.
Ogura e.a. 1974	44	22/22	23-62	7 bipolair 14 unipolair
Banki 1975	52	-/52	24-59	8 bipolair 11 unipolair
Tsutsui e.a. 1979	11	10/1	16-74	?
Goodwin e.a. 1982	12	6/6	17-55	4 unipolair 8 bipolair
Targum e.a. 1984	21	7/14	?	21 unipolair
Schwarcz e.a. 1984	8	4/4	?	8 unipolair
Thase e.a. 1989	42	??	28-62	20 unipolair

PRO = protriptyline

AMI = amitriptyline

IMI = imipramine

DES = desipramine

NOR = nortriptyline

DIB = dibenzepine

DOX = doxepin

AMO = amoxapine

Standard depressie	Criteria	Antidepr.	Dosis T ₃ (µgr./dd)	Effectmaat	Resultaat
DEZ, bipolair	RDC	IMI	25	HRSD, BDI, MADRS	T ₃ = placebo
DEZ, bipolair	RDC	DES (35) IMI (5)	37.5 (T ₄ : 150 µgr./dd)	HRSD, BDI	9/17 T ₃ : HRSD ↓ >50% 4/21 T ₄ : HRSD ↓ >50%

DI = Beck Depression Inventory

MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

DEZ = Depressie in engere zin

RDC = Research Diagnostic Criteria

Criteria	Antidepr.	Dosis T ₃ (µgr/dd)	Effectmaat	Resultaat
	IMI, AMI, PRO	25	?	14/25 'excellent result'
	IMI, AMI, DES, NOR	30	?	12/44 'markedly effective'
	DIB	20-40	HRSD, Zung	39/52 HRSD ↓ >8 Zung ↓ >12
	CLO, NOR, IMI, AMI	5-25	?	10/11 'clinical symptoms improved'
DC	IMI, AMI	25-50	Bunney-Hamburg HRSD Scale	9/12 ↓ >3 op Bunney-Hamburg Scale
SM-III	AMI, IMI, DES, NOR, DOX, AMO	25 (of 100 µgr. T ₄)	HRSD	7/21 HRSD <10 (full. resp.) 3/21: HRSD 12-17 (part. resp.)
SM-III	DES	25-50	HRSD	4/8 'responders'
SM-III	IMI	25	HRSD	5/20: HRSD ↓ >50% 4/20: HRSD ↓ >50% (control group)

De studie van Tsutsui (1979) omvatte 11 patiënten met langdurige resistente depressies met 'marked somatic symptoms'. T₃ werd gecombineerd met verschillende TCA die overigens in lage dosering werden gegeven (50-100 mg/dd). Diagnostische criteria en responsdefinitie werden niet vermeld. Bij 10 van de 11 patiënten 'verbeterden de klinische symptomen'.

De studie van Goodwin e.a. (1982) wordt in de literatuur regelmatig als een gecontroleerde studie aangehaald (Gitlin 1986; Gitlin e.a. 1987; Joffe e.a. 1990). Het 'gecontroleerde' in dit onderzoek heeft echter geen betrekking op T₃ maar op de twee TCA waaraan T₃-additie plaatsvond. Goodwin e.a. (1982) beschreven 12 patiënten (MDI volgens RDC, geen verbetering op de Bunney-Hamburg-schaal) die niet hadden gereageerd op 150 tot 300 mg imipramine of amitriptyline per dag (dubbelblind!) gedurende gemiddeld 52 dagen. Alle patiënten kregen vervolgens gedurende 28 dagen T₃ aan het TCA toegevoegd. Negen van de 12 patiënten verbeterden, gemeten aan de hand van een gemodificeerde Bunney-Hamburg-schaal (daling van ten minste 3 punten op een maximum van 9 punten).

Targum e.a. (1984) beschreven 21 patiënten met een unipolaire depressie in engere zin (DSM-III) die, na een behandeling van minimaal vier weken met een TCA (dosering onbekend), resistent gebleken waren (HRSD-score minstens 21 punten, maximaal 4 punten verminderd tijdens behandeling met het TCA). Binnen één week reageerden 7 van de 21 patiënten op de toevoeging van T₃ of T₄.

De studie van Schwarcz e.a. (1984) betrof 8 patiënten met een depressie in engere zin (DSM-III), een HRSD (21 items)-score minstens 18, die niet hadden gereageerd op 200 tot 300 mg desipramine gedurende minimaal zes weken. Na toevoeging van T₃ aan het TCA verbeterden (daling op de HRSD ten minste 50%) alsnog vier van de acht patiënten.

Thase e.a. (1989) vergeleken T₃-additie bij 22 ambulante patiënten met een depressie in engere zin (DSM-III en RDC) die na behandeling met imipramine in een gemiddelde dosering van 240 mg gedurende twaalf weken niet waren verbeterd (daling op de HRSD minder dan 50% en eindscore groter dan 10) met een 'historische controlegroep' die bestond uit 20 resistente patiënten, retrospectief samengesteld uit een grotere onderzoeksgroep van depressieve patiënten. Behalve imipramine hadden zij geen aanvullende (farmaco)therapie gekregen. Op de toevoeging van T₃ gedurende vier weken reageerden 5 van de 20 patiënten met een verbetering van hun depressie (daling op de HRSD minstens 50%, HRSD-score 10 of lager), in de 'controlegroep' waren dit er 4. De auteurs concluderen dat het routinematig gebruik van T₃ bij resistent depressieve patiënten vooralsnog niet op zijn plaats is en dat dubbelblind onderzoek uitsluitsel moet geven over het indicatiegebied.

Discussie

Wanneer we de literatuur met betrekking tot de additie van schildklierhormoon aan een TCA dat geen effect sorteerde overzien, blijkt dat er naar deze wijze van behandeling van resistent depressieve patiënten weinig gecontroleerd onderzoek is verricht. De enige (kleine) placebo-gecontroleerde studie (Gitlin e.a. 1987) hanteerde een cross-over-model dat het risico van carry-over-effecten (het doorlopen van effecten van het eerste naar het tweede deel van de behandeling) met zich meebrengt. Daarbij komt dat de patiënten in dit onderzoek voor een deel geworven waren door middel van een advertentie in een krant. Wellicht dat zo'n selectieprocedure heeft geleid tot een patiëntengroep met minder ernstige depressies, hetgeen van invloed kan zijn geweest op de resultaten.

In beide gecontroleerde studies werd resistentie voor het TCA na vier weken vastgesteld. Tot zo'n 25% van de patiënten die op een TCA verbetert, doet dit pas in de vijfde en zesde week van de behandeling (Quitkin e.a. 1984). Het gunstige resultaat van T₃-toevoeging in het onderzoek van Joffe e.a. (1990) en in de open studies zou derhalve ook kunnen wijzen op een late reactie op het TCA. Wanneer resistentie op het TCA pas na een periode van zes weken bepaald zou worden, kan een eventueel gunstig effect van T₃-additie zuiverder gemeten worden (Gitlin e.a. 1987).

De open onderzoeken laten over het algemeen een duidelijk positief effect van T₃-additie zien. Het responspercentage varieert tussen 25% en 90% en is gemiddeld 50%. Hierbij moet men zich echter realiseren dat er sprake zou kunnen zijn van een publikatiebias: de neiging vooral positieve resultaten te publiceren.

De dosis T₃ varieert in de meeste studies tussen 25 en 50 microgram per dag. Deze dosis levert meetbare veranderingen van een aantal schildklierparameters op (o.a. suppressie van serum T₄), hetgeen duidt op een fysiologisch effect (Goodwin e.a. 1982; Gitlin e.a. 1987; Joffe en Singer 1990).

De periode van T₃-toevoeging bedroeg in de meeste studies twee tot vier weken. Het vervolg na het staken van T₃ wordt in de meeste studies niet besproken. Alleen Joffe e.a. (1990) vermelden dat zeven van de negen responders zes maanden na het staken van de T₃ nog in remissie waren.

Hoewel niet zo evident als bij lithium-additie is opvallend dat ook bij T₃-additie melding wordt gemaakt van soms een snelle respons binnen uren tot dagen (Earle 1970; Ogura e.a. 1974; Goodwin e.a. 1982) en soms een trage (twee weken) respons (Earle 1970; Ogura e.a. 1974; Targum e.a. 1984; Schwarcz e.a. 1984). Eenzelfde verklaring als bij lithium-additie (synergisme en 'eigen antidepressief effect'), zoals door Hoenkamp e.a. (1991) besproken, geldt mogelijk ook voor T₃-additie, te-

meer daar een eigen antidepressief effect van T₃ door Prange e.a. (1984) is beschreven.

Bijwerkingen ten gevolge van T₃ lijken weinig frequent voor te komen en zijn vaak niet te onderscheiden van de bijwerkingen van TCA. Gitlin e.a. (1987) beschreven een patiënt die binnen drie uren na toevoeging van 25 microgram T₃ aan het TCA een manie ontwikkelde. Ogura e.a. (1974) vermeldden het ontstaan van lichte hypertensie bij twee patiënten. Gitlin (1986) beschreef een patiënt met angina pectoris ten gevolge van T₃-toevoeging. Deze patiënt had echter recent een myocard infarct doorgemaakt. Zweten en palpaties werden incidenteel genoemd.

Zo er al een gunstig effect van T₃-additie bestaat, is er dan een mogelijkheid T₃-responders van tevoren aan te wijzen? Uitgaande van de hypothese van Prange (1987) dat de responders lijden aan een vorm van subklinische hypothyreoïdie zou bij hen een versterkte TRH-respons op TRH vast te stellen moeten zijn. Afgezien van het feit dat 25% tot 30% van de patiënten met een depressie in engere zin juist een verminderde TRH-TSH-respons vertoont (Stein en Avni 1988), is er naar de voorspellende waarde van de TRH-test met betrekking tot T₃-additie nog weinig gesystemiseerd onderzoek gedaan.

Gitlin e.a. (1987) vermeldden bij vijf patiënten met een versterkte TRH-TSH-respons geen reactie op T₃. Targum e.a. (1984) daarentegen vonden bij vijf van de zeven responders wel een versterkte TRH-TSH-respons. Een volledig herstel (HRSD-score beneden 10 punten gedurende ten minste 3 weken) ontstond bij vijf van de zes patiënten met een dergelijke TRH-TSH-respons in tegenstelling tot een herstel bij twee van de vijftien patiënten met een normale TRH-TSH-respons. Tsutsui e.a. (1979) vonden bij vier van de patiënten die verbeterden een verlaagde TRH-TSH-respons die na behandeling normaliseerde. Thase e.a. (1989) vonden dat evenveel patiënten met een verlaagde TRH-TSH-respons verbeterden na T₃-toevoeging als met een normale test.

Hoe kan nu een eventueel gunstig effect van T₃-additie aan een TCA verklaard worden? Dat het in het algemeen om patiënten zou gaan met een subklinische hypothyreoïdie is niet waarschijnlijk, daar de resultaten van de verschillende schildklierparameters, met name die van de TRH-TSH-test, tegenstrijdige gegevens opleveren. Hoewel er geen twijfel bestaat over het samengaan van schildklierziekten en psychiatrische symptomatologie, is een directe relatie tussen type of ernst van deze psychiatrische symptomen en de mate van verandering in schildklierfunctie niet aangetoond (Joffe 1990).

De meest gangbare hypothese stamt al uit 1981 en werd door Whybrow en Prange (1981) geformuleerd als de 'schildklierhormoon-catecholamine-receptorhypothese'. Schildklierhormoon zou de beta-adrenerge receptorfunctie en dientengevolge de centrale noradrenerge transmissie verbeteren. Dit zou het herstel van de depressie bespoedigen.

Deze hypothese wordt ondersteund door diverse (elkaar overigens ten dele ook tegensprekende) gegevens, onder andere dat het effect van TCA juist samengaat met een down-regulatie van beta-adrenerge receptoren!

Recent onderzoek van Bearn e.a. (1989), waarbij de uitscheiding in de urine van een metaboliet van melatonine als maat voor de noradrenerge activiteit in het CZS bij dertien depressieve patiënten onderzocht werd, toonde overigens aan dat T₃-additie geen effect had op de concentratie van deze mataboliet in de urine.

Dat de activiteit van schildklierhormoon in de hersenen beïnvloed zou worden door de in de studies gehanteerde doses T₃ is niet waarschijnlijk (Joffe e.a. 1984). Vrijwel alle nucleaire T₃-receptoren in de hersencellen zijn bij mensen die euthyreoot zijn, en dit geldt ook voor vrijwel alle depressieve patiënten, bezet. Het is mogelijk dat het om een specifiek accelererend effect van schildklierhormoon gaat dat zich met name in de periferie afspeelt en bij een aantal patiënten de (psycho)motore remming wegneemt. Echter, niet alleen geremd depressieve patiënten hebben baat bij T₃-additie (Wilson e.a. 1970).

Conclusie en aanbeveling

Het onderzoek naar T₃-additie van TCA is nog gering in omvang. Gesteld kan worden dat de resultaten echter lijken te wijzen op een positief effect van T₃-additie en dat deze resultaten aanvullend gecontroleerd onderzoek rechtvaardigen, waarbij onder andere aandacht besteed zal moeten worden aan een goede definiëring van het begrip resistentie. Onderbehandeling is één van de belangrijkste 'oorzaken' van resistente depressies (Guscott en Grof 1991). Een voorafgaande behandeling met een TCA dient zowel in duur als in dosering adequaat te zijn. Het verdient aanbeveling resistentie op het TCA pas na zes weken te bepalen teneinde late reacties op het TCA uit te sluiten.

Mogelijk dat T₃-additie zich in de toekomst een plaats binnen de behandelingsmethoden van resistente depressies kan verwerven.

Met dank aan collega T.K. Birkenhäger voor zijn commentaar op dit artikel.

Literatuur

- Asher, R. (1949), Myxoedemateus Madness. *British Medical Journal* 2, 555-562.
- Banki, C.M. (1975), T₃ in the treatment of depression. *Orvosi Hetilap* 116, 2543-2547.
- Bearn, J., C. Franey, J. Arendt en S.A. Checkley (1989), A Study of the Effects of Desipramine Treatment Alone and in Combination with L-Triiodothyronine on 6-Sulphatoxymelatonin Excretion in Depressed Patients. *British Journal of Psychiatry* 155, 341-347.
- Carrier, N., en P.V. Buday (1961), Augmentation of Toxicity of Monoamine Oxida-

- se Inhibitor by Thyroid Feeding. *Nature* 4793, 1107.
- Earle, B.V. (1970), Thyroid Hormone and Tricyclic Antidepressants in Resistant Depressions. *American Journal of Psychiatry* 126/11, 1667-1669.
- Feldmesser-Reiss, E.E. (1958), The Application of Triiodothyronine in the Treatment of Mental Disorders. *Journal of Nervous and Mental Diseases* 127, 540-545.
- Flach, F.F., C.I. Celian en R.W. Rawson (1958), Treatment of Psychiatric Disorders with Triiodothyronine. *American Journal of Psychiatry* 114, 841-842.
- Gitlin, M.J. (1986), L-Triiodothyronine-Precipitated Angina and Clinical Response (case-report). *Biological Psychiatry* 21, 543-545.
- Gitlin, M.J., H. Weiner, L. Fairbanks, J.M. Hershman en N. Freidfeld (1987), Failure of T₃ to Potentiate Tricyclic Antidepressant Response. *Journal of Affective Disorders* 13, 267-272.
- Guscott, R., en P. Grof (1991), The Clinical Meaning of Refractory Depression: A Review for the Clinician. *American Journal of Psychiatry* 148/6, 695-704.
- Goodwin, F.K., A.J. Prange, R.M. Post, G. Muscettola en M.A. Lipton (1982), Potentiation of Antidepressant Effects by L-Triiodothyronine in Tricyclic Non-responders. *American Journal of Psychiatry* 139/1, 34-38.
- Hoencamp, E., M.S. Verjaal, W.A. Nolen en P.M.J. Haffmans (1991), Het effect van lithium-additie bij cyclische antidepressiva. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 33, 514-529.
- Hullett, F.J., en T.G. Bidder (1983), Single Case Study: Phenelzine Plus Triiodothyronine Combination in a Case of Refractory Depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 171/5, 318-320.
- Joffe, R.T., en W. Singer (1990), A Comparison of Triiodothyronine and Thyroxine in the Potentiation of Tricyclic Antidepressants. *Psychiatric Research* 32, 241-251.
- Joffe, R.T., P.P. Roy-Byrne, T.W. Udhe en R.M. Post (1984), Thyroid Function and Affective Illness: A reappraisal. *Biological Psychiatry* 19, 1685-1691.
- Joffe, R.T. (1990), A Perspective on the Thyroid and Depression. *Canadian Journal of Psychiatry* 35, 754-758.
- Ogura, C., T. Okuma, Y. Uchida, S. Imai, H. Yogi en Y. Sunami (1974), Combined Thyroid (Triiodothyronine) - Tricyclic Antidepressant Treatment in Depressive States. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 28/3, 179-186.
- Potter, W.Z., M.V. Rudorfer en H. Manji (1991), The Pharmacologic Treatment of Depression. *The New England Journal of Medicine* 325/9, 633-642.
- Prange, A.J., en M.A. Lipton (1962), Enhancement of Imipramine Mortality in Hypothyroid Mice. *Nature* 196, 588-589.
- Prange, A.J., I.C. Wilson, A.M. Rabon en M.A. Lipton (1969), Enhancement of Imipramine Antidepressant Activity by Thyroid Hormone. *American Journal of Psychiatry* 126, 457-469.
- Prange, A.J., P.T. Loosen, I.C. Wilson en M.A. Lipton (1984), The Therapeutic Use of Hormones of the Thyroid Axis in Depression. In: R.M. Post en J.C. Ballenger, *Neurobiology of Mood Disorders*. Williams en Wilkins, Baltimore/Londen.
- Prange, A.J. (1987), The Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Affective Disorders. In: H.Y. Meltzer, *Psychopharmacology: The 3rd Generation of Progress*. Raven Press, New York.
- Quitkin, F.M., J.G. Rabkin, D. Ross en P.J. McGrath (1984), Duration of Antidepressant Drug Treatment. *Archives of General Psychiatry* 41, 238-245.
- Stein, D., en J. Avni (1988), Thyroid hormones in the treatment of affective disorders (review article). *Acta Psychiatrica Scandinavica* 77, 623-636.

- Schwarcz, G., A. Halaris, L. Baxter, J. Escobar, M. Thompson en M. Young (1984), Normal Thyroid Function in Desipramine Nonresponders Converted to Responders by the Addition of L-Triiodothyronine. *American Journal of Psychiatry* 141/12, 1614-1616.
- Targum, S.D., R.D. Greenberg, R.L. Harmon, K. Kessler, A.J. Salerian en Fd.H. Fram (1984), Thyroid Hormone and the TRH Stimulation Test in Refractory Depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 45, 345-346.
- Thase, M.E., D.J. Kupfer en D.B. Jarret (1989), Treatment of Imipramine-Resistant Recurrent Depression: I. An open Clinical Trial of Adjunctive L-Triiodothyronine. *Journal of Clinical Psychiatry* 50/10, 385-388.
- Tsutsui, S., Y. Yamazaki, T. Namba en M. Tushima (1979), Combined Therapy of T₃ and Antidepressants in Depression. *Journal of Internal Medical Research* 7, 138-146.
- Vegt, M., J.A. Bruijn en T.K. Birkenhäger (1991), Het gebruik van schildklierhormoon bij de behandeling van depressies: een literatuuroverzicht. *Acta Neuropsychiatrica* 3, 17-21.
- Whybrow, P.C., en A.J. Prange (1981), A Hypothesis of Thyroid-Catecholamine-Receptor Interaction. *Archives of General Psychiatry* 368, 106-113.
- Wilson, I.C., A.J. Prange, T.K. McClane, A.M. Rabon en M.A. Lipton (1970), Thyroid-hormone Enhancement of Imipramine in Nonretarded Depressions. *The New England Journal of Medicine* 282/19, 1063-1067.

Summary: T₃-addition to tricyclic antidepressants in the treatment of refractory depression; a review

This review summarizes the literature regarding T₃-addition to tricyclic antidepressants (TCA) in patients with refractory depression. Two controlled (one placebo and one T₄-controlled), eight open and two case-studies were found. The results of the placebo-controlled study showed no difference in efficacy between T₃- and placebo-addition. In the other controlled study T₃-addition was significantly more effective than T₄-addition in turning TCA-nonresponders into responders.

Open studies demonstrate a favorable response (50%) to this form of treatment in patients with TCA-resistant depression. More controlled studies are necessary to decide whether T₃-addition deserves a place in the treatment protocol of (refractory) depression.

De auteur is als psychiater verbonden aan het Psychiatrisch Centrum St. Joris te Delft.
Correspondentieadres: Buizerdstraat 70, 2665 TG Bleiswijk.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 13-9-1992.