

Het effect van lithium-additie bij cyclische antidepressiva

door E. Hoencamp, M.S. Verjaal, W.A. Nolen en P.M.J. Haffmans

Samenvatting

Van de groep depressieve patiënten die adequaat behandeld werden met cyclische antidepressiva reageert ongeveer één derde niet of niet voldoende. Eén van de mogelijkheden om bij deze 'therapieresistente' depressieve patiënten alsnog, middels medicamenteuze weg, een goede antidepressieve reactie te krijgen, is lithium-carbonaat aan het cyclisch antidepressivum toe te voegen. In dit artikel wordt de literatuur besproken over deze lithiumtoevoeging. Vijf van de acht gepubliceerde, gecontroleerde studies vermelden een positief effect. In tegenstelling tot eerdere berichten is een positief effect bij een minderheid van de gevallen niet op korte termijn, dat wil zeggen binnen 48 uur te verwachten doch pas na drie of meer weken.

De additie van lithium aan een cyclisch antidepressivum bij patiënten die niet adequaat reageren, lijkt een reëel alternatief te zijn naast MAO-remmers en ECT. Het aantal patiënten in gecontroleerde studies waarop deze uitspraak is gebaseerd, is echter nog vrij klein.

Inleiding

Van de patiënten met een depressie die behandeld worden met cyclische antidepressiva* reageert ongeveer één derde (Klein en Davis 1979) niet of onvoldoende. Deze groep patiënten wordt vaak omschreven als 'therapieresistent'. De laatste jaren is er veel aandacht besteed aan het ontwikkelen van behandel mogelijkheden voor deze groep depressieve patiënten. In een vrij recent verschenen boek (Zohar en Belmaker 1987) worden achtergronden en alternatieve behandel mogelijkheden van patiënten met een therapieresistente depressie beschreven. Een eerste probleem doet zich voor bij een eenduidige definiëring

* In dit artikel worden de tricyclische antidepressiva en de niet-tricyclische antidepressiva samengevat onder de groep van cyclische antidepressiva. We realiseren ons hierbij dat andere antidepressiva zoals MAO-remmers in feite ook cyclische antidepressiva zijn.

van een 'therapieresistente depressie'. Enerzijds hangt dit af van wat een adequate (farmacologische) behandeling inhoudt, anderzijds is de afbakening tussen bij voorbeeld chronische depressie en een depressieve persoonlijkheid moeilijk (Links en Akiskal 1987; Thase en Kupfer 1987; Leonard 1988). Men kan pas van 'therapie-resistent' in farmacologische zin spreken indien een antidepressivum in een adequate dosering gedurende 4-6 weken wordt gegeven (Quitkin 1985), zo mogelijk met controle van de plasmapiegel van het gebruikte antidepressivum (APA 1985; Burgess 1986; Gold e.a. 1987; Nolen e.a. 1988; Nolen en Haffmans 1989).

Is het cyclisch antidepressivum adequaat gegeven, dan bestaan er globaal twee wegen. De ene is om het cyclisch antidepressivum (CA) te vervangen door een ander CA, een MAO-remmer of ECT (Nolen e.a. 1988; Nolen en Haffmans 1989), de andere weg is te kiezen voor de combinatie van twee psychofarmaca. Hierbij kan gedacht worden aan combinaties van cyclische antidepressiva met tryptofaan, T₃, B-2 adrenerge agonisten, reserpine of lithium (Zohar en Belmaker 1987).

Dit artikel geeft een overzicht van de studies waarin de effectiviteit is onderzocht van de toevoeging van lithium aan cyclische antidepressiva, bij patiënten die niet of onvoldoende gereageerd hebben op behandeling met een cyclisch antidepressivum alleen.

Hoewel polyfarmacie, dat wil zeggen het geven van meerdere actieve stoffen tegelijkertijd, op zich tegen een aantal uitgangspunten van adequate psychofarmacologie lijkt in te gaan, zijn er dermate veel aanwijzingen over de effectiviteit van lithium-additie dat deze aandacht toch gerechtvaardigd lijkt (Rasmussen en Keitner 1987; Schöpf 1989; Schou 1990). Johnson (1987) schrijft: 'The study of lithium combination treatment should not — ... — be considered as a minor eddy in research backwater; on the contrary, its strikes as a matter of fundamental importance from both practical and theoretical points of view' (p. 1-2).

Methode

Met behulp van de Index-Medicus en met behulp van alle kruisreferenties is de literatuur over de periode 1980-1990 opgezocht. Gezien het relatief beperkte aantal gepubliceerde studies is er zowel gekeken naar gecontroleerde als naar ongecontroleerde studies en gevalbeschrijvingen.

Resultaten

In totaal werden 33 publikaties gevonden waarin de combinatie van lithium met een cyclisch antidepressivum werd onderzocht. Deze

publicaties kunnen worden onderverdeeld in drie categorieën:

- categorie 1 betreft gecontroleerde studies (n=8, totaal 118 patiënten; tabel 1;
- categorie 2 omvat open studies (n=9, totaal 232 patiënten; tabel 2). (De publikatie van De Montigny uit 1983 omvat meerdere deelstudies en is zowel ondergebracht bij de gecontroleerde studies als bij de open studies);
- categorie 3 betreft gevalsbeschrijvingen (n=17, totaal 58 patiënten; tabel 3).

De tabellen 1, 2 en 3 bevatten een samenvatting van de effecten van lithium-additie, evenals belangrijke patiëntgegevens zoals leeftijd, geslacht en diagnose. Diverse variabelen worden vaak niet of onduidelijk omschreven: de ernst en de duur van de depressie, eventuele persoonlijkheidsstoornissen en nevendiagnosen, voorgeschiedenis en sociaal-economische achtergronden. Dit maakt de beoordeling van het behandelresultaat op patiëntvariabelen uiterst moeilijk. De effecten zijn bovendien op verschillende manieren omschreven en gemeten. Sommigen hanteren een verbetering van tenminste 50% ten opzichte van de initiële score op de Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) als maat, terwijl anderen de patiënt verbeterd achten als de HRSD-score tot onder een bepaalde waarde is gedaald. Weer andere effectomschrijvingen gaan in termen van 'verbetering', 'tijdelijke verbetering' of 'geen verbetering'. Hierbij vermeld men veelal geen duidelijke criteria.

Individuele beschouwing van de gecontroleerde studies (zie tabel 1)

Heninger e.a. (1983) beschrijven een groep van 15 klinische patiënten (HRSD-score tussen 17 en 26) die zij dubbelblind behandelden met lithium of placebo. De placebogroep kreeg in een later stadium lithiumbehandeling. Ook deze resultaten worden in de analyse betrokken. Patiënten hadden alleen chloralhydraat als co-medicatie. De toedieningsduur van antidepressiva bedroeg ten minste 21 dagen. Van 11 patiënten waren de begin- en eindscores op de HRSD beschikbaar en alle 11 gaven meer dan 50% verbetering te zien. 5 van de 15 patiënten verbeterden binnen 2 à 3 dagen na lithium-additie, maar het effect was groter en meer consistent na minstens 6 dagen lithium-additie. Een probleem bij deze studie is dat de primaire effectmaat een 'Short Clinical Rating Scale' is, die door verpleegkundigen ingevuld is en gemiddeld werd met de score op een 'gemodificeerde' versie van de HRSD.

De Montigny e.a. (1983) behandelden 10 patiënten dubbelblind met lithium of placebo. Van de lithium-additiegroep verbeterden binnen 48 uur alle 5 patiënten op de Comprehensive Rating Scale for Depres-

Tabel 1: Gecontroleerde studies naar het effect van lithium-additie aan een cyclische antidepressivum

Auteur:	Heninger e.a. 1983	De Montigny e.a. 1983	Cournoyer e.a. 1984	Kantor e.a. 1986	Zusky e.a. 1988	Stein e.a. 1988	Schöpf e.a. 1989	Browne e.a. 1990
Aantal (n)	15	10	12	7	16	24	27	17
Geslacht m. (n.) v.	3 12	- 10	onbekend	onbekend	3 13	onbekend	8 19	7 10
Antidepress.	AMI, DES, MIA	AMI	TRI, AMI	AMI	AMI, DES, DOX, IMI MAP, NOR, TRA	AMI	AMI, DIB, MAP, CLO, FLU CLO	IMI, MAP, AMI, DOX, TRI, DES, CLO
Controle	8 li/7 pl	5 li/5 pl	6 li/6 pl	4 li/3 pl	8 li/8 pl	14 li/10 pl	14 li/13 pl	7 li/10 pl
Methode	DB 12 dagen	DB 21 dagen	DB 2 dagen	DB 2 dagen	DB ? dagen	DB 21 dagen	DB 7 dagen	DB 2 dagen
Leeftijd	23-68	27-66	onbekend	onbekend	24-73	onbekend	24-72	26-66
Type	14 unipolair 1 bipolair DSM-III	unipolair	unipolair	unipolair MDD RDC	unipolair	onbekend	18 unipolair 9 bipolair	14 unipolair 3 bipolair
Criteria	DSM-III	DSM-III, RDC	DSM		DSM-III			
Resultaat	11/15 > 50% ↓ verb.	5/5 > 50% ↓ verb. 1 pl 50% ↓ verb.	li. sign. beter binnen 48 h	1 li 50% ↓ verb.	3/8 op li en 2/8 op pl 50% ↓ verb.	Li-additie significant beter	13/27 ≥ 50% ↓ verb., waar- van 6/27 binnen 48 h	2/14 plen 4/15 h ≥ 50% ↓ verb.
Effectmaat	Gemiddelde de HRSD	CPRSD	HRSD, CPRSD Beck	HRSD	HRSD	HRSD	HRSD	HRSD
AMitriptyline		MAProline		TRImipramine		ADInazolam		ZIMeldine
DESImipramine		NORitriptyline		FLUvoxamine		AMOXapine		IPRindole
MIAnerine		TRAzodone		CLOmipramine		BUPropion		
DOXepine		IMIpramine		DIBenzepine		DOThiepin		
CGI	= Clinical Global Impression							
Beck	= Beck self rating scale				li	= lithium		
CPRSD	= Comprehensive Psychiatric Rating Scale for Depression				pl	= placebo		
HRSD	= Hamilton Rating Scale for Depression				DB	= Dubbelblind		

sion met meer dan 50%. Voor de placebogroep gold dat voor 1 van de 5 patiënten.

In een abstract geven Cournoyer e.a. (1984) aan dat bij 12 depressieve patiënten die na 3 weken niet hadden gereageerd op een CA, in een dubbelblind cross-over-studie lithium werd toegevoegd. Na 48 uur was de lithiumgroep significant verbeterd. Deze studie is later niet gepubliceerd en mogelijk zijn de patiënten opnieuw beschreven in een andere publikatie van deze groep.

Kantor e.a. (1986) beschrijven 7 unipolair depressieve patiënten (HRSD 23.7 : 18-27) die 3 weken behandeld waren met amitriptyline. Onder dubbelblinde condities kregen 4 patiënten lithium-additie en 3 patiënten placebo-additie. Eén patiënt uit de lithiumgroep verbeterde binnen 48 uur. Binnen een week trad bij deze patiënt echter een verslechtering op ondanks continuering van het antidepressivum en lithium. De 6 andere patiënten verbeterden niet significant gedurende de 48 uur dat ze werden gevolgd. De studie is methodologisch zwak, alleen al omdat het geheel onduidelijk is hoe de groep van 7 patiënten is samengesteld en waarom de patiënten slechts 2 dagen werden gevolgd.

Zusky e.a. (1988) onderzochten 16 patiënten die behandeld waren met uiteenlopende antidepressiva (HRSD 22.6: [12-44]): dubbelblind kregen 8 lithium-additie en 8 placebo-additie gedurende ten minste 2 weken. Drie van de 8 patiënten met lithium-additie hadden een 50% verlaging van de HRSD-score. In de placebogroep voldeden 2 patiënten aan die criteria. Gezien het kleine aantal patiënten kan geen uitspraak gedaan worden over het effect van lithium-additie, anders dan dat het placebo-effect niet onderschat moet worden.

Schöpf e.a. (1989) beschrijven het effect van de additie van lithium bij 27 patiënten (HRSD 19.3 ± 4.9) die diverse cyclische antidepressiva gebruikten. Therapieresistentie werd door hun gedefinieerd als een inadequate reactie na 3 weken CA-gebruik met spiegelcontrole en adequate dosering. De patiënten werden gedurende één week behandeld met placebo of lithium. De tweede week kregen alle patiënten lithium-additie. De patiënten die lithium hadden gekregen vertoonden een significante verbetering ten opzichte van de placebogroep. Opvallend in dit onderzoek is dat 6 van de 27 patiënten twee antidepressiva gebruikten en 13 van de 27 een (laag gedoseerd) neurolepticum. Daarnaast vermelden de auteurs dat alle patiënten ook nog anxiolytica en hypnotica gebruikten, hetgeen veel invloed kan hebben op initiële scores en beloop.

Stein en Bernardt (1988) beschrijven een dubbelblind placebo gecontroleerde studie naar het effect van lithiumadditie bij 24 therapieresistente depressieve patiënten. De meesten waren ingesteld op een niet-vermelde dosis amitriptyline gedurende één of meer maanden. Gedurende 3 weken kregen 14 patiënten lithium in een dosis

van 250 mg en 10 patiënten placebo. Vervolgens werden alle patiënten open gedurende 6 weken doorbehandeld met een maximale dosis van 750 mg.

Na 3 weken vonden zij een significante verbetering van de lithium-groep ten opzichte van de placebogroep. In de open fase van het onderzoek leidde verhoging van de dosering tot 750 mg tot een verdere toename van het aantal verbeterde patiënten. Opvallend is dat 4 patiënten gedurende het onderzoek lithiumtoxiciteit ontwikkelden en 5 patiënten na het onderzoek overleden, waarvan 2 door suïcide.

Het onderzoek is summier beschreven, waarbij basale gegevens: leeftijd, geslacht, diagnose en voorbehandeling over de patiënten ontbraken.

Brown e.a. (1990) beschrijven een placebo gecontroleerde (gedeeltelijke) cross-over-studie van 17 therapieresistente patiënten die niet goed hadden gereageerd op een CA. Patiënten die niet binnen 48 uur reageerden op lithium of placebo kregen na opnieuw een week alleen het CA, het tegenovergestelde van de eerste week. De patiënten hadden allen een score van 18 of hoger op de HRSD (21-item). Als maat van een goede respons werd een verlaging van 50% binnen 48 uur op de HRSD waargenomen. Zij vonden geen significante verschillen tussen beide behandelde groepen; 4 patiënten reageerden op lithium, 2 op placebo. Toch mag niet geheel uitgesloten worden dat lithium wel effectief zou zijn geweest indien het langer gebruikt zou zijn en de effectmeting niet na 48 uur plaats had gevonden.

Individuele beschouwing van de open studies (zie tabel 2)

In 1981 beschreven De Montigny e.a. de behandeling van 8 depressieve vrouwen ($HRSD \geq 17$). Toediening van lithiumcarbonaat na 3 weken behandeling met de diverse antidepressiva gaf bij allen een duidelijke verbetering ('marked alleviation') en bij 6 van de 8 meer dan 50% verbetering op de HRSD.

In een volgende publikatie behandelden De Montigny e.a. (1983) 34 patiënten met lithium-additie. Bij 74% van die patiënten verbeterde de score op de HRSD binnen 24 uur met meer dan 50%. De resultaten waren onafhankelijk van het soort antidepressivum, de sekse, de leeftijd, de ernst van de depressie en van de lithiumspiegel. Ze vermelden dat ook 2 psychotisch depressieve patiënten snel en goed reageerden.

Twee jaar later, in 1985, beschreven De Montigny e.a. een onderzoek bij 7 patiënten die tevoren uitsluitend met iprindol (een atypisch antidepressivum zonder aantoonbare monaminerge heropnameremming) waren behandeld en daarop niet reageerden. Na lithiumtoediening trad bij 6 van de 7 een verbetering op van meer dan 50% op de HRSD.

Joyce (1985) onderzocht bij 6 patiënten die onvoldoende hadden

Tabel 2: Open studies naar het effect van lithiumadditie aan een cyclisch antidepressivum

Auteur:	De Montigny e.a. 1981	De Montigny e.a. 1983	De Montigny e.a. 1985	Joyce, 1985
Aantal (n)	8	34	7	6
Geslacht m. (n) v.	— 8	onbekend	3 4	0 6
Antidepr.	AMI, DOX, IMI, IPR	AMI, DES, DOX, IMI, TRI	IPR	ZIM
Leeftijd	33-64	27-66	33-68	15-58
Type	MDD unipolair	unipolair	MDD; 2 met psychose	MDD
Criteria	RDC	DSM-III	DSM-III	DSM-III
Resultaat	6/8 > 50% ↓ verb. in 48 h	25/34 > 50% ↓ verb. in 24 h	6/7 > 50% ↓ verb. in 48 h	4/6 'impro- ved'
Effectmaat	HRSD	HRSD	HRSD	CGI

Auteur:	Nelson e.a. 1986	Price e.a. 1986	Thase 1989	Cowen e.a. 1989	Bekker e.a. 1990
Aantal (n)	21	84	20	11	41
Geslacht m. (n) v.	7 14	33 51	4 16	5 6	onbekend
Antidepr.	DES	ADI, AMI, BUP, DES, FLU, MIA, NOR, TRA	IMI	CLO, AMI, DOT, IMI	onbekend
Leeftijd	onbekend	20-68	40.4 (± 9.9)	27-60	64-91
Type	MDD met psychotische kenmerken, RDC	73 unipolair, 11 bipolar	unipolair	major depression	35 MDD, 6 bipolair
Criteria	DSM-III	DSM-III	RDC		DSM-III
Resultaat	Uni: 3/12 'much improved'. Bip: 8/9 'much improved'	26/84 'marked response' 21/84 'partial response'	13/20 > 50% ↓ verb. na 6 weken	significante verlaging voor de hele groep	14/41 partiële remissie 12/41 volledige remissie
Effectmaat	CGI	HRSD	HRSD	HRSD	CGI

gereageerd op zimeldine, de additie van lithium. Bij 4 van de 6 patiënten constateerde hij een verbetering, waarvan bij 3 binnen 48 uur. Eén patiënt werd hypomaan.

Nelson en Mazure (1986) onderzochten retrospectief 21 patiënten met een depressie in engere zin met psychotische trekken. Deze patiënten waren behandeld met desipramine en daarnaast een neurolepticum (perfenazine of haloperidol). De reactie van de bipolaire groep op lithium-additie was significant beter: 8 van de 9 bipolaire patiënten versus 3 van de 12 unipolaire patiënten reageerden ('much improved' volgens de CGI). Zij adviseren op basis van dit verschil om patiënten met een unipolaire psychotische depressie eerst met ECT te behandelen. Zij vonden relatief veel bijwerkingen, mogelijk ten gevolge van de combinatie met een neurolepticum.

Price e.a. (1986) beschreven de grootste groep: 33 mannelijke en 51 vrouwelijke depressieve patiënten die niet hadden gereageerd op antidepressieve medicatie. Na ten minste 4 weken met een antidepressivum te zijn behandeld kregen deze patiënten lithium gedurende ten minste 10 dagen toegevoegd indien de HRSD-score boven de 15 punten bleef. 31% vertoonde een verbetering op de HRSD van meer dan 50%. Het aantal 'partial responses', dat wil zeggen globaal verbeterd en ontslagen, bedroeg 25%.

Het merendeel van de patiënten reageerde pas 2 of 3 weken na de additie van lithium. Vier patiënten vertoonden een toename van depressieve symptomologie. De beste resultaten zagen ze bij amitriptyline, nortriptyline en desipramine en slechtere resultaten bij trazodone.

Bekker en Van Marwijk (1990) publiceerden een retrospectief onderzoek bij 41 patiënten in een leeftijdsgroep van 64 tot 91 jaar. Na een adequate voorbehandeling met cyclische antidepressiva deed zich bij 26 patiënten een verbetering voor na lithium-additie. Veertien daarvan werden omschreven als 'partiële remissie' en 12 als 'volledige remissie'. Veel bijwerkingen werden beschreven.

Cowen e.a. (1989) beschrijven zijdelings in een artikel, dat vooral gaat over het effect van lithium-additie bij CA op de prolactinereactie, dat er een significante verbetering optrad bij een groep van 11 patiënten.

Thase (1989) beschrijft de behandeling van 20 unipolaire therapieresistente patiënten in een 6 weken durend onderzoek. De HRSD-score op dag 0 $17.6 (\pm 5.7 \text{ SD})$ daalde significant na 6 weken lithium-additie: $8.3 (\pm 5.4)$. Uiteindelijk vertoonden 13 van de 20 patiënten een verlaging van meer dan 50%. Van belang is dat zij in tegenstelling tot andere studies, geen positief effect vonden in de eerste week, doch pas in de vierde of zesde week. Naar hun mening pleit dit ook voor een antidepressief effect van lithium op zich, naast een synergistisch effect van lithium op het antidepressivum, die de snelle reactie zou

kunnen verklaren. Bij 2 patiënten worden bijwerkingen beschreven, doch uiteindelijk is de combinatie goed tolerabel.

Bespreking gevalsbeschrijvingen

Er zijn, zoals te verwachten, geen gevalsbeschrijvingen die aangeven dat lithium-additie niet werkzaam is. Alleen die publikaties worden besproken die specifiek méér informatie opleveren ten aanzien van de effectiviteit en/of verdraagbaarheid van lithium-additie.

Ryan e.a. (1988) beschrijven het effect van lithium-additie bij adolescenten in de leeftijd van 14 tot 19 jaar. Bij 6 van de 14 gevallen die ze beschrijven zagen ze verbeteringen. Het positieve effect kwam pas in de loop van een maand en er waren geen predictieve variabelen die met het effect correleerden. De combinatie werd redelijk getoleerd, doch slechts één patiënt had geen enkele bijwerking.

De publikaties van Price e.a. (1983), Joyce e.a. (1983), Schrader en Levine (1985) en Pay e.a. (1986) zijn van belang omdat daaruit een mogelijk positief effect van lithium naar voren komt bij patiënten met een psychotische depressie.

Delisle (1986) beschrijft hoe een depressieve negenendertigjarige vrouw met een bipolaire stoornis op lithium-additie reageerde met een snelle verbetering, die overging in een volledige manie. Dit kan een voorbeeld zijn van de overigens zeldzame manie-inducerende werking die lithium heeft (Price e.a. 1984 en Price 1987; Meltzer en Lowly 1987, p. 521).

Tabel 3: Gevalsbeschrijvingen van het effect van lithium-additie aan een cyclisch antidepressivum

Auteur:	Birkhimer e.a. 1983	Joyce e.a. 1983	Price e.a. 1983	Weaver 1983	Louie e.a. 1984	Price 1984
Aantal (n)	1	1	6	1	6*	2
Geslacht m. (n) v.	1 —		1 5		3 3	1 1
Antidepr.	TRA	MIA	DES	MAP	AMO, DOX, IMI, NOR	AMI, DES
Leeftijd	45	64	22-72	73	21-49	52, 54
Type	unipolair	psychotische depressie	6 psycho. depressie	depressie	5 unipolair, 1 bipolair	1 unipolair 1 endogeen
Criteria	onbekend	DSM-III	DSM-III	onbekend	RDC	RDC
Resultaat	1 verb. na 1 week	verb. < 48 h	3/6 > 50% verb.	geleidel. verb.	1 remi., 1 verb. 1 tijdel.	1 verb. na week, 1 na 48 h

<i>Auteur:</i>	Roy e.a. 1985	Schrader e.a. 1985	Pande e.a. 1985	Delisle 1986	Garbutt e.a. 1986	Kushnir 1986
<i>Aantal (n)</i>	3	1	1	1	4	5
<i>Geslacht m. (n) v.</i>	2 1	1 —	— 1	1 —	3 1	3 2
<i>Antidepr.</i>	IMI	CLO	IMI	IMI	IMI, AMI	DES, MAP, TRA
<i>Leeftijd</i>	26-52	73	82	39	44-57	65-93
<i>Type</i>	1 unipolair 2 bipolair	psychotische depressie	depressie	bip-depr.	3 MDD/1 bip	4 unipolair 1 bipolair
<i>Criteria</i>	onbekend	onbekend	onbekend	DSM-III	DSM-III	DSM-III
<i>Resultaat</i>	allen 80- 100% verb.	verb. na 1 week	effect na 10 dagen	verb. leidend tot manie	4/4 positieve reactie tussen 4 en 13 dagen CGI	5 verb.
<i>Effectmaat</i>						

*3 patiënten met MAO behandeld buiten beschouwing

<i>Auteur:</i>	Pai e.a. 1986	Chiu e.a. 1987	Pope e.a. 1988	De Hooge 1988	Ryan e.a. 1988
<i>Aantal (n)</i>	5	1	5	4	14
<i>Geslacht m. (n) v.</i>	2 3	1 —	3 2	— 4	3 11
<i>Antidepr.</i>	AMI, DOT, CLO MIA	CLO	FLU	MAP, DOX FLU, IMI	AMI, IMI,
<i>Leeftijd</i>	38-64	64	20-26	72-83	14-19
<i>Type</i>	psychotische depressie	depressie	3 unipolair 1 schizo-aff.	3 met psychot.	non-bipolair depressie
<i>Criteria</i>	onbekend	onbekend	DSM-III	DSM-III	RDC
<i>Resultaat</i>	allen verb.	pos. effect na 6 dagen + lithium intox.	alleen verb. na week of meer	allen 'snelle verb.'	6 responder 3 gering responder 5 geen respons

Chiu en Rimón (1987) vonden dat lithium-additie (bij clomipramine en 5-HTP) binnen 6 dagen een positief effect had bij een vierenzestigjarige depressieve man, die al 15 maanden opgenomen was en met ECT behandeld. Hun geval is interessant omdat bij een normale lithiumspiegel (0.7 mmol/l) binnen 4 dagen een ernstige lithium-intoxicatie was ontstaan, die tot staken van de lithium noopte. De verbetering ontstond daarna en zij menen dat er een aanwijzing is voor een synergistisch effect van clomipramine en lithium voor wat betreft het toxische beeld.

Discussie

Uit de resultaten van dit literatuuronderzoek komt naar voren dat onderbouwing voor de effectiviteit van de additie van lithium slechts in beperkte mate wordt ondersteund door de gecontroleerde studies. Van de 8 placebo gecontroleerde studies laten 5 studies een significante verbetering na lithium-additie zien (Heninger e.a. 1983; De Montigny e.a. 1983; Schöpf 1989; Cournoyer e.a. 1984; Stein 1988).

De positieve bevindingen van Schöpf e.a. (1989) zijn methodologisch gezien (met name door de co-medicatie) van dien aard dat de hardheid van de conclusies nog ter discussie staat. Daartegenover staat dat 3 studies: Kantor e.a. (1986), Zusky e.a. (1988) en Brown e.a. (1990) geen duidelijk positieve invloed vinden van lithium-additie vergeleken met placebo.

Aanvullende bewijsvoering voor de effectiviteit van de CA-lithium-combinatie komt uit de open studies die allemaal een soms opvallende positieve invloed van lithium beschrijven. Met name het onderzoek van Thase e.a. (1989) is hier een goed voorbeeld van. Ook de gevalsbeschrijvingen laten alle een positief effect van lithium-additie zien. Overigens zij hier nogmaals opgemerkt dat het verleidelijker is om gunstige ervaringen te beschrijven dan ongunstige (geen effectiviteit of intolerantie).

Over de wijze waarop lithium zijn (eventuele) positieve effecten teweegbrengt bestaan nog veel onduidelijkheden. Er lijken klinisch gezien twee verschillende reacties. Sommige patiënten vertonen snel, dat wil zeggen binnen 48 uur, een spectaculair resultaat. Als mogelijke verklaring voor de snelle reactie wordt, met name door De Montigny (1981, 1983), genoemd het synergistische, additieve effect dat lithium heeft op het gebruikte antidepressivum. Hierbij kan een potentiëring van de presynaptische serotonerge neurotransmissie door lithium (De Montigny e.a. 1987; Cowen e.a. 1989) of de inhibitie van de door antidepressiva beïnvloede regulatie van de muscarinereceptoren door lithium een rol spelen (Dilsaver 1988).

In andere studies, onder andere Heninger (1983), Price e.a. (1986), Thase e.a. (1989) en Stein e.a. (1990) wordt echter gewezen op het

feit dat het positieve effect van lithium-additie zich klinisch vaak ook later na enige weken manifesteert. Dit kan samenhangen met de antidepressieve eigenschappen die lithium op zichzelf heeft (Worall 1986).

Naast de effectiviteit van de additie van lithium, is de vraag in hoeverre de combinatie door de patiënt verdragen wordt. Grote problemen worden in de literatuur opvallend weinig aangegeven (De Montigny 1987; Thase e.a. 1989). In ieder geval zijn er weinig patiënten die uitvallen omdat zij bijwerkingen vertonen, mogelijk met uitzondering van geriatrische patiënten.

Een derde aspect is in hoeverre er alternatieven zijn voor de additie van lithium bij therapieresistentie. Tot nu toe zijn er weinig onderzoeken beschreven die de additie van lithium vergelijken met een alternatieve medicatiestrategie bij therapieresistente patiënten. In een open pilot-study bij poliklinische patiënten hebben wij de effectiviteit en tolerabiliteit van lithium-additie bij maprotiline vergeleken met een behandeling met de reversibele MAO-A-remmer brofaromine. Onze voorlopige indruk is dat de effectiviteit van brofaromine gelijk is aan de combinatie en dat de tolerabiliteit beter is (Hoencamp en Haffmans 1989). Bij opgenomen patiënten bleek lithium-additie sneller een positief resultaat te geven dan ECT (Dinan en Barry 1989).

Een vierde aspect is of het mogelijk is om positieve reacties op de lithium-additie te voorspellen. Tot op heden zijn er geen duidelijke aanwijzingen dat een bepaalde vorm van depressie beter reageert. Nelson e.a. (1986) vinden als enigen dat patiënten met een hypomane periode in de anamnese beter reageerden op lithium-additie, waarbij opgemerkt dient te worden dat al hun patiënten tevens psychotisch waren. Daarentegen vinden Price e.a. (1986) een overigens niet-significant verschil in responsverhouding van 59 versus 36% ten gunste van de unipolaire groep. Ook de aan- of afwezigheid van vitale kenmerken lijkt geen duidelijke predictor te zijn (Price e.a. 1986). Psychotisch depressieve patiënten lijken ook gunstig te reageren op lithium-additie, zoals onder andere uit de gevalsbeschrijvingen naar voren komt (Price e.a. 1983; Pay e.a. 1986) en de open onderzoeken van Nelson e.a. (1986) en Bekker e.a. (1990).

Hoe wordt lithium-additie in de praktijk uitgevoerd? In het algemeen wordt aangeraden het antidepressivum dat gebruikt wordt door te blijven geven in dezelfde dosering. Hierbij zijn er geen aanwijzingen dat additie van lithium leidt tot een verlaging of verhoging van de spiegel van het antidepressivum (De Montigny e.a. 1987).

Daarnaast gelden als algemene aanbevelingen (onder andere De Montigny en Cournoyer 1987; Schöpf 1989) om de lithiumdosering stapsgewijs te verhogen totdat er een adequate spiegel is bereikt tussen de 0,4 en 1,0 mmol/l. Belangrijk is dat men niet altijd moet rekenen op een snelle reactie op de lithium-additie. Er bestaat een aanzienlijke groep patiënten die pas na 2 tot 6 weken positief reageert. Zowel bij

meer noradrenerge, serotonerge als atypische (iprindole) aangrijpende cyclische antidepressiva is een positief effect beschreven. In dat opzicht zijn er (nog) geen aanwijzingen dat additie bij bepaalde types antidepressiva een grotere kans op een positief effect geeft.

Samenvattend kan gesteld worden dat de additie van lithium bij patiënten die resistent zijn voor een adequate behandeling met cyclische antidepressiva, een reëel alternatief lijkt te zijn naast behandeling met MAO-remmers en ECT. Het aantal patiënten in gecontroleerd onderzoek waarop deze uitspraak gebaseerd is, is echter nog vrij klein.

Literatuur

- American Psychiatric Association (1985), Tricyclic antidepressants – blood level measurements and clinical outcome: an APA task force report. *American Journal of Psychiatry* 142, 155-162.
- Bekker, F.M., e.a. (1990), Lithium bij de behandeling van depressieve bejaarden. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 134, 442-445.
- Birkhimer, L.J., e.a. (1983), Combined trazodonelithium therapy for refractory depression. *American Journal of Psychiatry* 140, 1382-1383.
- Browne, M., e.a. (1990), Lithium as an adjunct in the treatment of major depression. *International Clinical Psychopharmacology* 5, 103-110.
- Burgess, C.D., (1986), Therapeutic drug monitoring in psychiatry. Is it worthwhile? *Human Psychopharmacology* 1, 83-87.
- Chiu, L.P.W., en R. Rimón (1987), Response to clomipramine after short course of lithium in treatment resistant depression; Does lithium have a 'priming' effect? *Human Psychopharmacology* 2, 191-193.
- Cournoyer, G., e.a. (1984), Lithium addition in tricyclic-resistant unipolar depression: a placebo-controlled study, Abstract. *Coll International Neuro-Psychopharmacology*, Florence 1984, 179.
- Cowen, P.J., e.a. (1990), Lithium increase 5-HT-mediated neuroendocrine response in tricyclic resistant depression. *Psychopharmacology* 99, 230-232.
- Delisle, J.D., (1986), Rapid switch in a bipolar patient during lithium-tricyclic therapy. *American Journal of Psychiatry* 143, 1326-1327.
- De Montigny, C., F. Grunberg, A. Mayer en J.-P. Deschenes (1981), Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *British Journal of Psychiatry* 138, 252-256.
- De Montigny, C., e.a. (1983), Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. *Archives of General Psychiatry* 40, 1327-1334.
- De Montigny, C., R. Elie en G. Gaille (1985), Rapid response to the addition of lithium in iprindole-resistant unipolar depression: a pilot study. *American Journal of Psychiatry* 142, 220-223.
- De Montigny, C., en G. Cournoyer (1987), Lithium addition in treatment-resistant major depression. In: J. Zohar en R.H. Belmaker (red.) *Treating resistant depression*. New York, 147-173.
- Dilsaver, S.C. (1988), Lithium augmentation of antidepressant treatment: partially due to an effect on a cholinergic mechanism? *Archives of General Psychiatry* 45, 96-97.
- Dinan, T.G., en S. Barry (1989), Comparison of electroconvulsive therapy with

- combined lithium and tricyclic combination among depressed tricyclic non-responders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 80, 80-97.
- Garbutt, J.C., e.a. (1986), Lithium potentiation of tricyclic antidepressants following lack of T₃ potentiation. *American Journal of Psychiatry* 143, 1038-1039.
- Gold, M.S., e.a. (1987), The contribution of blood levels to the treatment of resistant depression. In: J. Zohar en R.H. Belmaker (red.), *Treating resistant depression*. New York, 65-92.
- Heninger, G.R., D.S. Charney en D.E. Sternberg (1983), Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. *Archives of General Psychiatry* 40, 1335-1342.
- Hoencamp, E., en P.M.J. Haffmans (1989), Depression: lithium augmentation versus the MAO-I brofaromine VII. Paper presented at the VIIth World Congress Psychiatry, abstract no. 1948: 504.
- Hooze, J.K. de (1988), Lithium in combinatie met cyclische antidepressiva als behandeling van therapieresistente depressies bij bejaarden. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 30, 365-375.
- Jefferson, J.W., en F.J. Ayd (1983), Combining lithium and antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 303-307.
- Johnson, F.N. (1987), Lithium combination treatment. In: Johnson (red.), *Lithium Therapy Monographs*, Karger, 1-9.
- Joyce, P.R. (1983), Rapid response to lithium in treatment-resistant depression. *British Journal of Psychiatry* 142, 204-206.
- Joyce, P.R. (1985), Mood response to methylphenidate and the dexamethasone suppression test as predictors of treatment response to zimeldin. *Biological Psychiatry*, 598-604.
- Kantor, D., e.a. (1986), The benefit of lithium carbonate adjunct in refractory depression - fact or fiction? *Canadian Journal of Psychiatry* 31, 416-418.
- Klein, D.F., en J.M. Davis (1979), *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders?* Baltimore/Londen.
- Kushnir, S.L., (1986). Lithium-antidepressant combinations in the treatment of depressed, physically ill geriatric patients. *American Journal of Psychiatry* 143, 378-379.
- Leonard, B.E. (1988), Biochemical aspects of therapy resistant depression. *British Journal of Psychiatry* 152, 453-459.
- Links, P.S., en H.S. Akiskal (1987), Chronic and intractable depressions: terminology, classification and description of subtypes. In: J. Zohar en R.H. Belmaker (red.), *Treating Resistant Depression*. New York, 1-22.
- Louie, A.K., en H.Y. Meltzer (1984), Lithium potentiation of antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 4, 316-321.
- Meltzer, H.Y., en M.T. Lowly (1987), The serotonin hypothesis of depression. In: H.Y. Meltzer (red.), *Psychopharmacology: the third generation in progress*, New York.
- Nelson, J.C., en C.M. Mazure (1986), Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment. *American Journal of Psychiatry* 143, 363-366.
- Nolen, W.A., e.a. (1988), Behandelstrategieën bij depressie. I literatuuroverzicht van de biologische behandelmethoden van depressie; II onderzoek naar de effecten van biologische behandelmethoden bij 'non-responders' op cyclische antidepressiva. *Pharmaceutisch Weekblad* 123, I: 781-789; II 869-882.

- Nolen, W.A., en P.M.J. Haffmans (1989), Treatment of resistant depression, review on the efficacy of various biological treatments, specifically in major depression resistant to cyclic antidepressants. *International Clinical Psychopharmacology* 4, 217-228.
- Pai, M., A.C. White en A.G. Deane (1986), Lithium augmentation in the treatment of delusional depression. *British Journal of Psychiatry* 148, 736-738.
- Pande, A.D., en P. Max (1985), A lithium-tricyclic combination for treatment of depression. *American Journal of Psychiatry* 142, 10: 1228-1229.
- Pope, H.G., S.L. McElroy en R.A. Nixon (1988), Possible synergism between fluoxetine and lithium in refractory depression. *American Journal of Psychiatry* 145, 1292-1294.
- Price, L.H., Y. Conwell en J.C. Nelson (1983), Lithium augmentation of combined neuroleptic-tricyclic treatment in delusional depression. *American Journal of Psychiatry*, 318-322.
- Price, L.H., D.S. Charney en G.R. Heninger (1984), Manic symptoms following addition of lithium to antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 361-362.
- Price, L.H., D.S. Charney en G.R. Heninger (1986), Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *American Journal of Psychiatry* 143, 1387-1392.
- Price, L.H. (1987), Mania induced by lithium augmentation. *American Journal of Psychiatry* 144, 389.
- Price, L.H., e.a. (1988), Sequence of drug administration in lithium augmentation: a case study. *Journal of Clinical Psychiatry* 145, 161-162.
- Quitkin, F.M. (1985), The importance of dosage in prescribing antidepressants. *British Journal of Psychiatry* 147, 593-597.
- Rasmussen, S.A., en G.I. Keitner (1987), Tricyclic antidepressants. In: F.N. Johnson (red.), *Lithium combination treatment*, Basel, 10-30.
- Roy, A., en D. Pickar (1985), Lithium potentiation of imipramine in treatment resistant depression. *British Journal of Psychiatry*, 582-583.
- Ryan, N.D., e.a. (1988), Lithium antidepressant augmentation in TCA-refractory depression in adolescents. *Journal of American, Academic, Children, Adolescent Psychiatry* 27, 371-376.
- Schöpf, J., P. Baumann, T. Lemarchand en M. Rey (1989), Treatment of endogenous depression resistant to tricyclic antidepressants or related drugs by lithium addition. Results of a placebo-controlled double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 22, 186-187.
- Schöpf, J. (1989), Treatment of depression resistant to tricyclic antidepressants, related drugs or MAO-inhibitor by lithium addition: Review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 22, 174-182.
- Schou, M. (1990), Lithium and treatment resistant depressions: A review. *Lithium* 1, 3-8.
- Schrader, G.D., en H.E.M. Levien (1985), Response to sequential administration of clomipramine and lithium carbonate in treatment-resistant depression. *British Journal of Psychiatry* 147, 573-575.
- Stein, G., en M. Bernhardt (1989), Double blind trial of lithium carbonate in tricyclic resistant depression. In: NJ Birch (red.), *Lithium: Inorganic pharmacology and psychiatric use*. Oxford, 35-36.
- Thase, M.E., en D.J. Kupfer (1987), Characteristics of treatment resistant depres-

- sion. In: J. Zohar en R.H. Belmaker (red.), *Treating resistant depression*. New York: 23-45.
- Thase, M.E., e.a. (1989), Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: II an open clinical trial of lithium augmentation. *Journal of Clinical Psychiatry* 50 413-417.
- Weaver, K.E.C. (1983), Lithium for delusional depression. *American Journal of Psychiatry* 140, 962-963.
- Worrall, E.P. (1986), Lithium augmentation of tricyclics. *American Journal of Psychiatry* 144, 520-521.
- Zohar, J., en R.H. Belmaker (red.) (1987), *Treating Resistant Depression*. New York.
- Zusky, P.M., e.a. (1988), Adjunct low dose lithium carbonate in treatment resistant depression: A placebocontrolled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 120-124.

Summary: the effect of lithium addition to cyclic antidepressants

Of the patients, treated adequately with cyclic antidepressants, about a third do not react favourably. One of the possibilities for further treatment of these 'treatment resistant' patients is to add lithium to the cyclic antidepressant. In this article a literature research is presented involving all controlled and uncontrolled studies concerning the addition of lithium.

Five of the eight published controlled studies show a positive effect of lithium addition while three do not.

In contrast to earlier reports the efficacy of lithium addition does not seem to manifest itself on the short term i.e. 48 hours, but mostly at a longer term of three or more weeks.

The addition of lithium to a cyclic antidepressant seems to be a real alternative for MAO-inhibitors and ECT. The number of patients and studies available is still relatively small so the scientific base for this statement remains uncertain.

E. Hoencamp is als psychiater, hoofd polikliniek; W.A. Nolen als psychiater, A-opleider psychiatrie en P.M.J. Haffmans als farmacologe verbonden aan het psychiatrisch centrum Bloemendaal. M.S. Verjaal was daar destijds arts-assistent psychiatrie.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 4-3-1991.