

Lithium in combinatie met antidepressiva als behandeling van therapie-resistente depressies bij bejaarden

door J.K. de Hooge

Samenvatting

Depressieve ziektebeelden zijn de meest voorkomende psychiatrische stoornissen bij ouderen. Uit de literatuur komt steeds meer de opvatting naar voren dat een depressie een ernstig ziektebeeld is met, ondanks adequate therapie, lang niet altijd een gunstig beloop. Zelfs bij een zorgvuldige behandelopzet reageert niet meer dan 80% van de patiënten met een depressie in engere zin op antidepressiva. Bij patiënten met een psychotische depressie ligt dit percentage belangrijk lager. Toevoeging van lithium aan het antidepressivum kan bij beide ziektebeelden een snel herstel geven. In dit artikel worden vier bejaarde patiënten beschreven, bij wie dit het geval was. In de bespreking komen wij met een voorstel voor een behandelprotocol voor bejaarde depressieve patiënten.

Inleiding

Depressieve ziektebeelden zijn de meest voorkomende psychiatrische stoornissen bij ouderen (Georgotas 1983a). Uit de literatuur komt steeds meer de opvatting naar voren dat een depressie een ernstig ziektebeeld is met, ondanks adequate therapie, lang niet altijd een gunstig beloop (Keller, Klerman, Lavori, Coryell, Endicott en Taylor 1984). Tevens is bij depressieve bejaarde patiënten ook het suïcidegevaar groot. De meeste studies geven aan dat depressies in $\pm 2/3$ van de gevallen reageren op de antidepressiva. Dit wil tegelijkertijd zeggen dat $1/3$ dus niet reageert (Morris en Beck 1974; Chan, Janicak, Davis, Altman, Andriukaitis en Hedeker 1987). Bij deze zogenaamde non-responders moet men zich echter tenminste het volgende afvragen:

1. Is de indicatie voor antidepressiva juist? Het begrip depressie werd in het verleden waarschijnlijk toegepast op een zeer heterogene groep patiënten. Op het gebied van de classificatie werden allerlei naamgevingen naast en door elkaar heen gebruikt. Men denke bij voorbeeld aan begrippen als endogene versus reactieve depressie, psychotische versus neurotische depressie, unipolaire versus bipolaire depressie en primaire versus secundaire depressie. Dit alles leidde tot een grote terminologisch verwarring. Met de invoering van de DSM-III (Diagnostic and Statistical Classification of Mental Disorders) is er

meer uniformiteit in de classificatie van depressieve ziektebeelden gekomen. Per ziektebeeld worden er expliciete criteria aangereikt via de welke men tot een diagnose kan komen. Hoewel er ook terdege kritiek mogelijk is op de DSM-III kunnen we stellen dat de invoering ervan de communicatie over depressies aanzienlijk heeft verhelderd. Bij de, in de DSM-III-classificatie genoemde depressie in engere zin (Major Depressive Disorder) is behandeling met antidepressiva zeker geïndiceerd.

2. Is de antidepressieve behandeling adequaat geweest? Hierbij spelen factoren een rol als: 'non-compliance', dat wil zeggen dat een patiënt zijn medicatie niet of onvoldoende betrouwbaar inneemt, duur van de behandeling, dosering en invloeden van farmacokinetiek (Bruce Lydiard 1985). In de VS wordt algemeen als adequaat beschouwd een behandeling van minstens 4 weken (liefst 6) met een dosering van tenminste 150 mg imipramine per dag of een ander antidepressivum in een equivalente dosering. Een zorgvuldige behandelopzet en bloedspiegelbepalingen van antidepressiva kunnen een optimaal responspercentage opleveren. Hierbij moet worden vastgesteld, dat de relatie tussen spiegel en effect in het algemeen nog verre van duidelijk is. Slechts voor 2 antidepressiva (nortriptyline en imipramine) werd een duidelijke correlatie gevonden tussen plasmaspiegels en klinische respons hoewel ook deze bevindingen nog aangevochten worden (Bruce Lydiard 1985). Echter juist bij bejaarden kan met eenzelfde dosis van een antidepressivum de bloedspiegel per patiënt variëren van aparte onderdosering bij de één tot een forse overdosering bij de ander. Daarom is bij bejaarden, ondanks het eerder gestelde, regelmatig bloedspiegelcontrole tijdens de behandeling zeer gewenst.

Daarnaast is het echter duidelijk dat, het bovenstaande in aanmerking genomen, tenminste 20% van de patiënten met een depressie in engere zin 'echt' niet reageert op antidepressiva (Nelson, Jatlow, Quinlan en Bower 1982). Algemeen wordt aangenomen dat de respons van depressies met psychotische kenmerken belangrijk lager ligt dan 80%. Er worden hiervoor percentages opgegeven variërend van 25 tot 50% (Angst 1961; Glassman, Kantor en Shostak 1975; Charney en Nelson 1981). Toevoeging van een neurolepticum aan het antidepressivum zou het responspercentage weer in de buurt kunnen brengen van de eerder genoemde 80% (Spiker, Cofsky-Weiss, Dealy, Griffin, Hanin, Neil, Parel, Rossi en Soloff 1985).

Zeker bij ouderen is de toevoeging van een neurolepticum, gezien de mogelijke bijwerkingen (extrapiramidaal, verhoogd risico op tardieve dyskinesie, verandering metabolisme van antidepressiva) niet iets waar licht over gedacht moet worden. In het buitenland wordt, gezien de relatieve resistentie voor behandeling, elektroconvulsieve therapie (ECT) meestal als eerste keus voor psychotische depressies beschouwd (Glassman, Kantor en Shostak 1975; Davidson, McLeod, Law-Yone en Linnoila 1978). In Nederland wordt deze behandeling,

hoofdzakelijk vanwege maatschappelijke opvattingen, weinig toegepast. Ook blijkt ziekteduur van opgenomen patiënten met een depressie in engere zin vaak lang te zijn.

Tenminste 20% vertoont een chronisch beloop met een ziekteduur langer dan een jaar. Waarschijnlijk betreft het hier merendeels de genoemde behandelingsresistente patiënten, doch er bevinden zich ook inadequaet behandelde patiënten onder (Keller e.a. 1984). Na herstel is de kans op een recidief hoog. Deze kans neemt bovendien toe met het aantal depressieve perioden die iemand gehad heeft. Verder lijkt ook de tijd tussen de recidieven korter te worden. Ook bij een tweede, derde of volgende periode van depressie bestaat het risico van het chronisch worden (Keller, Shapiro, Lavori en Wolfe 1982 a/b; Keller, Lavori, Lewis en Klerman 1983). Zo vonden Keller, Lavori, Rice, Coryell en Hirschfeld (1986) in een onderzoek bij patiënten met een eerste recidief, dat bij 22% van hen de ziekteduur langer dan een jaar bedroeg. Als risicofactoren voor het chronisch worden kwamen naar voren: een lange duur van de eerste depressie, oudere leeftijd en laag gezinsinkomen.

Keller e.a. (1986) concludeerden dan ook: 'This leads us to conclude that the long-term course of depressive disorder is even worse than previously thought'. Bij bejaarden is deze situatie mogelijk nog ongunstiger, omdat een aantal van hen in verband met optredende bijwerkingen (b.v. anticholinerge bijwerkingen, waaronder mictieklachten, obstipatie, acuut glaucoom, pseudodementie, delirante beelden en cardiovasculaire problemen; provocatie van insulten, orthostatische hypotensie met valneiging) niet op een adequate manier met (tricyclische) antidepressiva behandeld kan worden. Tweede generatie antidepressiva als mianserine, trazodon en fluvoxamine zouden met name minder anticholinerge bijwerkingen hebben doch de verschillen met de andere antidepressiva zijn minder groot dan wel werd gesuggereerd. Bovendien hebben deze middelen weer hun eigen bijwerkingen (Rooymans 1987). Er wordt dan ook druk naar alternatieve behandeling gezocht. Behalve de al eerder genoemde combinatietherapie antidepressivum-neurolepticum bij psychotische depressies en ECT bij therapieresistente depressies (Paul, Extein, Calil, Potter, Chodoff en Goodwin 1981) en bij psychotische depressies zijn mogelijk alternatieve behandelingen, waarvan een positief resultaat gemeld wordt:

- MAO-remmers (Georgotas, Friedman, McCarthy, Mann, Krakowski, Siegel en Ferris 1983b);
- Combinatie tricyclische antidepressiva en MAO-remmers (Paykel, Rowan, Parker en Ashok 1982);
- Combinatie tricyclische antidepressiva, MAO-remmers en stimulantia (Feighner, Herbstein en Damloui 1985);
- Gecombineerde intraveneuze toediening van Clomiparine en Maprotiline (Kielholz, Terzani en Gastpar 1979);
- Carbamazepine (Post, Uhde, Roy-Byrne en Joffe 1986).

De laatste jaren komen er in de literatuur steeds meer publikaties die wijzen op een duidelijke effectiviteit van de combinatie antidepressivum-lithium bij een aanzienlijk deel der non-responders (De Montigny, Grunberg, Mayer en Deschenes 1981; De Montigny, Cournoyer, Morissette, Langlois en Caillé 1983; De Montigny, Elie en Caillé 1985; Heninger, Charney en Sternberg 1983; Joyce, Robyn Hewland en Jones 1983; Birkhimer, Alderman, Schmitt en Ednie 1983; Schrader en Levien 1985; Kushnir 1986; Price, Charney en Heninger 1986). Dit zou ook gelden voor psychotische depressies (Price, Conwell en Nelson 1983; Nelson en Mazure 1986). In deze twee laatste studies werd lithium toegevoegd aan de combinatie neurolepticum-antidepressivum. Het is van lithium al lang bekend dat het een therapeutische werking heeft bij een manie en een profylactische werking op het voorkomen van recidieven bij de bipolaire stoornis en recidiverende depressies. Ook bleek dat lithium zelf een duidelijk antidepressieve werking heeft die waarschijnlijk gelijkwaardig is aan die van de tricyclische antidepressiva (Worral, Moody, Peet, Dick, Smith, Chambers, Adams en Naylor 1979). Toch is tot op heden het exacte werkingsmechanisme van lithium onbekend. (Drug and Therapeutic Bulletin 1981, Page, Benaim en Lappin 1987). De volgende casuïstiek laat zien dat de genoemde combinatie van lithium met een antidepressivum een duidelijke verbetering kan geven bij therapie-resistente, bejaarde depressieve patiënten, zonder dat er ernstige bijwerkingen optreden.

Casuïstiek

Mevrouw A. is een 80-jarige vrouw die werd opgenomen vanwege een depressief beeld met sterke schuld- en zondewanen. Patiënte is bekend met recidiverende depressies, ook de familieanamnese is positief voor depressieve ziektebeelden. Sedert enige weken voor opname is patiënte toenemend somber geworden. Ze meent de stem van de duivel te horen die haar aanzet tot godslasteringen. Patiënte beleeft haar ziekte als een straf van God vanwege haar vermeende slechte levenswandel. Er is voor haar geen vergeving meer mogelijk. Als diagnose wordt gesteld: melancholie DSM-III-classificatie: 296,34: depressie IEZ recidiverend, met stemmingscongruente, psychotische kenmerken. Patiënte werd achtereenvolgens behandeld met fluvoxamine, amitryptiline en maprotiline. Dit alles zonder resultaat. Toevoeging van een neurolepticum (broomperidol) had geen effect, patiënte ontwikkelde slechts extrapiramidale bijwerkingen, waarna het gestaakt werd. Toen uiteindelijk lithium aan de maprotiline werd toegevoegd trad al na enkele dagen een spectaculair herstel op. Patiënte werd actiever, de remming verdween, de stemming verbeterde en de wanen verbleekten. Patiënte maakte aanvankelijk af en toe een wat hypomane indruk doch geleidelijk aan stabiliseerde de toestand zich. Patiënte bereikte met 400 mg lithium-carbonaat een spiegel rond de 0,7

mmol/l. De overige medicatie is: maprotiline 125 mg en temazepam 10 mg.

Mevrouw B. is een weduwe van 83 jaar. Zij werd vanwege een recidief depressie bij ons opgenomen. Patiënte is bekend met recidiverende depressies doch lijkt ook mogelijk hypomane fases gehad te hebben. De familieanamnese is positief voor depressieve ziektebeelden. Bij opname zien wij een depressieve vrouw die afwerend is in het contact. Er zijn schuld- en boetewanen, alsmede nihilistische gedachten. Patiënte uit de wens om dood te gaan daar ze toch nooit meer beter zal worden. Patiënte verdenkt de burens ervan haar geld gestolen te hebben, daarnaast is er sprake van een meer diffuse paranoia. De diagnose wordt gesteld op melancholie. DSM-III-classificatie: 296,34: depressie IEZ recidiverend, met stemmingscongruente, psychotische kenmerken (cave bipolaire stoornis!). Patiënte werd achtereenvolgens behandeld met mianserine en doxepine, echter zonder resultaat. Na toevoeging van lithium aan de doxepine verbeterde in twee weken tijd patiëntes toestand aanmerkelijk. Patiënte krijgt weer interesse in de wereld om haar heen en de wanen verbleken. De lithiumspiegel ligt met 800 mg lithium-carbonaat rond de 0,8 mmol/l. De overige medicatie bestaat uit: doxepine 125 mg en digoxine 1/8 mg.

Mevrouw C., een 72-jarige gehuwde vrouw, bekend met recidiverende depressies, werd vanwege een regressief melancholisch beeld bij ons opgenomen. Patiënte was sedert enige weken weer depressief geworden. Er zijn bij opname nihilistische en hypochondere wanen aanwezig. Zo meent patiënte niet meer te kunnen eten omdat ze geen maag meer heeft. Ze vertelt dat haar ogen niet meer knipperen en dat deze dus al dood zijn. Patiënte is radeloos en vertoont een sterk regressief gedrag. Wij stelden als diagnose: melancholie (met kenmerken van het syndroom van Cotard). DSM-III-classificatie: 296,34: depressie IEZ recidiverend, met stemmingscongruente, psychotische kenmerken. Achtereenvolgende behandeling met dosulepine-hydrochloride en fluvoxamine, beide in combinatie met haloperidol bleef zonder resultaat. Nadat lithium aan de fluvoxamine werd toegevoegd trad er binnen enkele dagen een zeer duidelijk effect op. Het regressieve beeld verdween, de stemming verbeterde en de wanen verbleekten. De medicatie bij ontslag was: fluvoxamine 100 mg, lithium-carbonaat 800 mg en lormetazepam 1 mg. De lithiumspiegel lag rond 0,8 mmol/l.

Mevrouw D. is een weduwe van 73 jaar, bekend met recidiverende depressies. Haar echtgenoot is 4 weken voorafgaande aan de huidige opname overleden, waarna patiënte in toenemende mate depressief is geworden. Ze ontwikkelde doorslaapstoornissen en er was met betrekking tot haar stemming sprake van een duidelijke dagschommeling. Patiënte voelde zich leeg van binnen, kon niet meer lachen of huilen.

Over de ziekte en dood van haar echtgenoot vertelt zij bij opname op een vlakke en emotieloze wijze. Al deze factoren maakten onzes inziens dat er geen sprake was van een normale rouwreactie. Wij stelden als diagnose: depressie met vitale kenmerken. DSM-III-classificatie: 296,33: depressie IEZ recidiverende met vitale kenmerken. Patiënte werd achtereenvolgens behandeld met doxepine en imipramine. Dit bleef echter zonder resultaat. Na 3 maanden werd besloten lithium aan de imipramine toe te voegen. Het gedrag van patiënte veranderde hiermee van de ene dag op de andere totaal. De depressie was verdwenen en in de periode daarna kon een adequate rouwverwerking plaatsvinden. Na twee weken trad een kortdurende hypomane fase op van enkele dagen, die spontaan weer verdween. De medicatie bij ontslag was: imipramine 75 mg, lithium-carbonaat 800 mg en temazepam 10 mg. De lithiumspiegel lag rond 0,8 mmol/l.

Bespreking

Bij deze vier besproken patiënten zagen wij een snelle verbetering (variërend van 1 dag tot 2 weken) van hun toestand na toevoeging van lithium aan het door hen reeds gebruikte antidepressivum. Hoewel Price e.a. (1983) en Nelson e.a. (1986) patiënten met een psychotische depressie behandelden met een combinatie van lithium-antidepressivum-neurolepticum, zagen wij bij onze patiënten met een psychotische depressie een goed resultaat, ook zonder neurolepticum. Bij de patiënten die tijdelijk met een neurolepticum behandeld waren (A en C) hadden wij dit gestopt alvorens met lithium te beginnen, daar wij de combinatie lithium-neurolepticum minder gewenst achtten in verband met de hoge kans op optreden van extrapiramidale bijwerkingen. De hypomane stemmingsschommelingen in het begin na de lithium-toevoeging, die we bij patiënten A en D zagen optreden, worden ook in de literatuur genoemd (Louie en Meltzer 1984). In de reeds aangehaalde artikelen over lithium bij therapie-resistente depressies worden percentages genoemd van 50 tot 77% van non-responders, die positief reageren op de toevoeging van lithium. De respons op lithium kan variëren van een lichte verbetering tot een compleet herstel. Met name depressies met vitale kenmerken zouden het beste op genoemde combinatie reageren. Depressies met psychotische kenmerken en depressies in engere zin zonder vitale kenmerken vertonen relatief vaker een partieel herstel.

Er lijkt geen duidelijk verschil te bestaan tussen reactie bij uni- of bipolaire patiënten (Price e.a. 1986). Lithium zou in combinatie met vrijwel elk antidepressivum werkzaam zijn. Een mogelijke theoretische verklaring voor het succes van de gecombineerde therapie wordt gegeven door De Montigny e.a. (1981, 1983). Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat langdurige behandeling met antidepressiva postsynaptisch een verhoogde gevoeligheid voor serotonine veroorzaakt. Lithi-

um verhoogt de serotonerge transmissie in het centrale zenuwstelsel door een werking op de presynaptische receptor.

De Montigny stelde als hypothese dat de snelle klinische respons na toevoeging van lithium aan een antidepressivum gebaseerd is op de interactie van deze twee mechanismen, hetgeen als netto-effect een functioneel sterk verhoogde serotonerge neurotransmissie zou opleveren. Volgens deze theorie zou er dus sprake zijn van een synergetische potentiëring van een al bestaand farmacologisch effect. De belangrijkste steun voor deze hypothese is de snelle verbetering, vaak al binnen 48 uur, die van sommige patiënten beschreven is, bij wie lithium werd bijgevoegd. Het is dus mogelijk dat een latere respons het gevolg is van de primair antidepressieve werking van lithium zelf in plaats van een farmacologische potentiëring van het antidepressivum, aangezien het primaire antidepressieve effect van lithium in de tweede of derde week tot uiting komt (Price e.a. 1986; Worral e.a. 1979).

Er zou dus sprake kunnen zijn van een verschillend werkingsmechanisme bij patiënten, die snel herstellen, en degenen die na ongeveer een week herstellen. Ook zou het feit dat een aantal patiënten een zeer snelle respons op lithium heeft, erop wijzen dat waarschijnlijk (zeer) lage lithiumspiegels voldoende zijn voor het effect. Kushnir (1986) behandelde 5 somatisch zieke, depressieve, bejaarde patiënten met 150 mg lithium-carbonaat in combinatie met een lage dosering antidepressiva en bereikte hiermee lithiumspiegels van 0,15 tot 0,40 meq/l. Alle vijf patiënten verbeterden sterk. Wij streefden bij onze patiënten naar bloedspiegels tussen 0,6 en 0,8 mmol/l, omdat dit:

- bekende werkzame lage spiegels zijn in de profylaxe van bipolaire stoornissen
- spiegels zijn, waarbij weinig bijwerkingen optreden.

In toekomstig onderzoek zullen wij de lithiumspiegels zeker verder verlagen om te onderzoeken wat de minimaal werkzame dosering is. Het is gezien de genoemde theorie mogelijk dat snelle responders bij een lage spiegel al voldoende baat hebben, terwijl late responders (≥ 1 week) een hogere spiegel behoeven.

De duidelijke verbetering op de combinatie van lithium met diverse antidepressiva, die we bij deze patiënten zagen, geeft een sterke stimulans om met deze combinatie bij non-responders door te gaan. Ook de moeilijker te behandelen psychotische depressies blijken op deze combinatie te kunnen reageren. Uiteraard zijn er op onze afdeling ook patiënten geweest die niet of slechts partieel op de genoemde combinatietherapie verbeterden. In onze, nog beperkte, patiëntenserie herstelde $\pm 50\%$ geheel of grotendeels.

Gezien onze ervaringen zouden wij het volgende behandelprotocol willen voorstellen:

1. Behandel een bejaarde patiënt met een depressie IEZ (met of zonder psychotische kenmerken) onder bloedspiegelcontrole gedurende 6 weken met een noradrenerg antidepressivum.

2. Schakel bij geen effect over op een serotonerg antidepressivum.

3. Indien behandeling met dit tweede antidepressivum geen effect heeft, voeg dan na twee weken lithium toe aan het antidepressivum. Theoretisch gezien zou men het grootste effect mogen verwachten als lithium aan een antidepressivum wordt toegevoegd dat overwegend de heropname van serotonine remt. Lithium moet tenminste gedurende 3 weken gegeven worden alvorens men kan concluderen dat een patiënt er niet op reageert.

Bij non-respons zouden wij voor verdere behandeling willen verwijzen naar de behandelstrategie van Nolen, zoals uitgewerkt in zijn proefschrift (1986). Aangezien Nolen als volgende stap in de behandeling kiest voor een MAO-remmer is het wellicht belangrijk om op te merken dat lithium tevens de werking van een MAO-remmer potentiëert indien het daaraan wordt toegevoegd. Gezien de werking van een MAO-remmer (het middel remt de afbraak van de monoaminen serotonine, noradrenaline en dopamine) is dit in het licht van de eerder beschreven hypothese omtrent het werkingsmechanisme van de lithiumadditie, ook niet verwonderlijk (Craig Nelson en Byck 1982; Price, Charney en Heninger 1985).

Ook al is lithium in de door ons gebruikte doseringen een relatief veilig middel met weinig bijwerkingen, toch willen wij er de nadruk op leggen, dat zeker bij ouderen met een van nature al teruglopende nierfunctie, de lithiumtoediening onder goede controle moet plaatsvinden. Alvorens de behandeling te starten moeten, behalve de elektrolyten, ook het schildklierhormoon en de nierfunctie bepaald worden. Daarnaast dient een ECG gemaakt te worden.

Tijdens de behandeling moet regelmatig de bloedspiegel bepaald worden. Er bestaat bij patiënten met schildklier(hypothyreoïdie), nieren hartziekten een relatieve contra-indicatie voor lithiumtherapie. Een zoutloos dieet en diureticagebruik dienen bij lithiumtherapie vermeden te worden. Bij verstoringen in de vochtbalans, zoals kunnen optreden bij diarree, braken, koortsende ziekten, urineweginfecties, doch ook bij zware inspanning tijdens warm weer, is intensieve lithiumcontrole en meestal verlaging van de dosering noodzakelijk ter voorkoming van een lithiumintoxicatie. De patiënt dient hierover goed voorgelicht te zijn.

Van het retard preparaat dat wij gebruiken zijn ook patiënteninformatieboekjes beschikbaar, waarbij de patiënt de informatie nog eens rustig kan doorlezen en waarin ook staat, bij welke verschijnselen hij in ieder geval direct contact met zijn arts moet opnemen.

Concluderend willen wij stellen dat:

1. De toevoeging van lithium aan antidepressiva bij therapieresistente, depressieve patiënten een partieel of geheel herstel van deze depressie kan geven; dit geldt ook voor psychotische depressies.

2. Dit herstel snel intreedt, variërend van 48 uur tot 3 weken.

3. (Zeer?) lage lithiumspiegels voldoende zijn voor dit effect.

4. Lithium bij deze bloedspiegels een veilig middel is, ook voor bejaarde patiënten.

5. Desalniettemin zorgvuldige controle tijdens de behandeling met lithium noodzakelijk blijft.

Literatuur

- Angst, J. (1961), A clinical analysis of the effects of Tofranil in depression. *Psychopharmacologia*, 2, 381-407.
- Birkhimer, L.J., A.A. Alderman, C.E. Schmitt en K.J. Ednie (1983), Combined trazodone-lithium therapy for refractory depression. *American Journal of Psychiatry*, 140, 1382-1383.
- Bruce Lydiard, R. (1985), Tricyclic resistant depression: Treatment resistance or inadequate treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 46, 412-417.
- Chan, C.H., P.H. Janicak, J.M. Davis, E. Altman, S. Andriukaitis en D. Hedeker (1987), Response of psychotic and non psychotic depressed patients to tricyclic antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 48, 197-200.
- Charney, D.S., en J.C. Nelson (1981), Delusional and non-delusional unipolar depression: further evidence for distinct subtypes. *American Journal of Psychiatry*, 138, 328-333.
- Davidson, J., M. McLeod, B. Law-Yone en M. Linnoila (1978), A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitryptiline in refractory depression. *Archives of General Psychiatry*, 35, 639-642.
- Drug and Therapeutics Bulletin* (1981), Lithium updated, Vol. 19 no. 6, 21-24.
- Feighner, J.P., J. Herbstein en N. Damloui (1985), Combined MAO I, TCA and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 46, 206-209.
- Georgotas, A. (1983a), Affective disorders in the elderly. *Age Ageing*, 12, 1/10.
- Georgotas, A., E. Friedman, M. McCarthy, J. Mann, M. Krakowski, R. Siegel en S. Ferris (1983b), Resistant geriatric depressions and therapeutic response to monoamine oxidase inhibitors. *Biological Psychiatry*, 18, 195-205.
- Glassman, A.H., S.J. Kantor en M. Shostak (1975), Depression, delusions and drug response. *American Journal of Psychiatry*, 132, 716-719.
- Heninger, G.R., D.S. Charney en D.E. Sternberg (1983), Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. *Archives of General Psychiatry*, 40, 1335-1342.
- Joyce, P.R., H. Robyn-Hewland en A.V. Jones (1983), Rapid response to lithium in treatment-resistant depression. *British Journal of Psychiatry*, 142, 204.
- Keller, M.B., R.W. Shapiro, P.W. Lavori en N. Wolfe (1982a), Recovery in Major Depressive Disorder: analysis with the life table and regression models. *Archives of General Psychiatry*, 39, 905-910.
- Keller, M.B., R.W. Shapiro, P.W. Lavori en N. Wolfe (1982b), Relapse in Major Depressive Disorder: analysis with the life table. *Archives of General Psychiatry*, 39, 911-915.
- Keller, M.B., P.W. Lavori, C.E. Lewis en G.L. Klerman (1983), Predictors of relapse in major depressive disorder. *Journal of the American Medical Association*, 250, 3299-3309.
- Keller, M.B., G.L. Klerman, P.W. Lavori, W. Coryell, J. Endicott en J. Taylor (1984), Long-term outcome of episodes of major depression: Clinical and

- public health significance. *Journal of the American Medical Association*, 252., 788-792.
- Keller, M.B., P.W. Lavori, J. Rice, W. Coryell en R.M.A. Hirschfeld (1986), The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of non-bipolar major depressive disorder: A prospective follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 143, 24-28.
- Kielholz, P., S. Terzani en M. Gastpar (1979), Treatment for therapy resistant depressions, *International Pharmacopsychiatry*, 14, 94-100.
- Kushnir, S.L. (1986), Lithium-antidepressant combinations in the treatment of depressed, physically ill geriatric patients. *American Journal of Psychiatry*, 143, 378-379.
- Louie, A.K., en H.Y. Meltzer (1984), Lithium potentiation of antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 4, 316-321.
- De Montigny, C., F. Grunberg, A. Mayer en J.D. Deschenes (1981). Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *British Journal of Psychiatry*, 138, 252-256.
- De Montigny, C., G. Cournoyer, R. Morissette, R. Langlois en G. Caillé (1983), Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 40, 1327-1334.
- De Montigny, C., E. Elie en G. Caillé (1985), Rapid response to the addition of lithium in iprindole resistant unipolar depression: a pilot study. *American Journal of Psychiatry*, 142, 220-223.
- Morris, J.B., en A.J. Beck (1974), The efficacy of antidepressant drugs: A review of research (1958-1972). *Archives of General Psychiatry*, 30, 667-674.
- Nelson, J.C., R. Byck (1982), Rapid response to Lithium in Phenelzine non-responders. *British Journal of Psychiatry*, 141, 85-86.
- Nelson, J., P. Jatlow, D.M. Quinlan en M.B. Bowers jr. (1982). Desipramine plasma concentration and antidepressant response. *Archives of General Psychiatry*, 39, 1419-1422.
- Nelson, J., 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. (1986), *Behandeling van depressie*. Van Gorcum, Assen/Maastricht.
- Page, C., S. Benaim en F. Lappin (1987), A long-term retrospective follow-up study of patients treated with prophylactic lithium carbonate. *British Journal of Psychiatry*, 150, 175-179.
- Paul, S.M., I. Extein, H.M. Calil, W.Z. Potter, P. Chodoff en F.K. Goodwin (1981), Use of ECT with treatment resistant depressed patients at the National Institute of Mental Health. *American Journal of Psychiatry*, 138, 486-489.
- Paykel, E.S., P.R. Rowan, R.R. Parker en V. Ashok (1982), Response to phenelzine and amitriptyline in subtypes of outpatient depression. *Archives of General Psychiatry*, 39, 1041-1049.
- Post, R.M., T.W. Uhde, P.P. Roy-Byrne en R.T. Joffe (1986), Antidepressant effects of Carbamazepine. *American Journal of Psychiatry*, 143, 29-34.
- Price, L.H., Y. Conwell en J. Nelson (1983), Lithium augmentation of combined neuroleptic tricyclic treatment in delusional depression. *American Journal of Psychiatry*, 140, 318-322.
- Price, L.H., D.S. Charney en G.R. Henninger (1985), Efficacy of Lithium-Tra-

- nylcypromine Treatment in Refractory Depressions. *American Journal of Psychiatry*, 142, 619-623.
- 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.
- Rooymans, H.G.M. (1987), Antidepressiva van de tweede generatie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 28, 1203-1207.
- 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.
- Spiker, D.G., J. Cofsky Weiss, R.S. Dealy, S.J. Griffin, I. Hanin, J.F. Neil, J.M. Perel, A.J. Rossi en P.H. Soloff (1985), The pharmacological treatment of delusional depression. *American Journal of Psychiatry*, 142, 430-436.
- Worral, E.P., J.P. Moody, M. Peet, P. Dick, A. Smith, C. Chambers, M. Adams en G.J. Naylor (1979), Controlled studies of the acute antidepressant effects of lithium. *British Journal of Psychiatry*, 135, 255-262.

Schrijver is als arts-assistent psychiatrie verbonden aan het Deltaziekenhuis, Albrandswaardsedijk 74, 3172 AA Albrandswaard. Opleider: dr. M.H. Cohen Stuart, zenuwarts.

Met speciale dank aan L. Timmerman, psychiater, voor zijn hulp bij het schrijven van dit artikel en A. Dunk voor haar typewerk.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 6-10-'87.