

REACTIE OP

'Lithiumadditie bij monoamineoxidaseremmers bij therapieresistente depressie: casusbeschrijvingen en literatuuroverzicht'

Collega's Guddé, Van der Meij en Spijker (2019) beschrijven een patiënt met therapieresistente depressie die werd ingesteld op een relatief hoge dosis tranylcypromine van 120 mg in combinatie met lithium (casus B). Op basis van de huidige registratie van tranylcypromine steekt de maximumdosis van 60 mg (https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h115752_smpc.pdf) karig af bij die van casus B. Paalvast en Nolen (een belangrijke pleitbezorger van tranylcypromine) merkten in 2008 nog in dit tijdschrift op dat de gangbare maximumdosis in Nederland - in ieder geval destijds - 100 mg was. Stewart e.a. (2014) behandelden een aantal gevallen van 'refractaire depressie' met 120 mg, waar Amsterdam en Berwisch (1989) soms tot 130-170 mg gingen. Hoe voorkómen we dat psychiaters zich aan het maximum van 60 mg als bepaald door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) houden en het middel ten onrechte afserveren als ineffectief? Gahr e.a. (2013) analyseerden twintig gevallen van intoxicaties met tranylcypromine. De gemiddelde dosis die tot vergiftigingsverschijnselen leidde, was 677 mg. De hoogste met het leven verenigbare dosis was 4000 mg, de laagste fatale dosis bedroeg 170 mg. Men concludeerde dat vooral een hogere leeftijd bijdraagt aan het overlijdensrisico.

En dan lithium. Bij patiënt A werd een hogere lithiumspiegel opgebouwd (0,91 mmol/l) dan bij patiënt B en C (0,63 respectievelijk 0,61 mmol/l). Is er een reden voor deze uiteenlopende maximumconcentraties? Lithium kan terugval voorkomen na een traject van effectieve toepassing van elektroconvulsie therapie (ECT), al blijkt dat in de praktijk na ECT lagere spiegels worden aangehouden dan de therapeutische referentiewaarden van 0,8-1,2 mmol/l mogelijk maken (Rasmussen 2015). Het risico op ziekenhuisopname wegens unipolaire depressie is met lithiumgebruik lager dan zonder, waarbij dit gunstige effect opmerkelijk genoeg bij lithiummonotherapie groter is dan bij de combinatie van lithium met antidepressiva en bij antidepressiva als monotherapie zelfs geheel ontbreekt (Tiihonen e.a. 2017). Lithium is dus een essentieel middel om de prognose van depressie te verbeteren. Maar ook hier vragen: hoe hoog moet de dosis zijn, wanneer geef je teveel en wanneer ben je te zuinig geweest? Patiënt C verbeterde niet met 26 sessies ECT en werd na het staken ervan ingesteld op tranylcypromine 60 mg, waarna lithium werd toegevoegd, met een maximumspiegel van 0,61 mmol/l; dit alles zonder effect. Op papier waren hier

AUTEUR

VALENTIJN HOLLÄNDER, psychiater, Arkin/Inforsa, ECT-centrum & Langdurige Intensieve Zorg (LIZ), Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Valentijn Holländer, Arkin, Duivendrechtsekade 55, 1096 AH Amsterdam.

E-mail: valentijn.hollander@inforsa.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

TITLE IN ENGLISH

Reaction on 'Lithium augmentation to monoamine oxidase-inhibitors in treatment-resistant depressive disorders: case report and overview of literature'

zowel hogere doses tranylcypromine en lithium mogelijk geweest als ook de toevoeging van ECT aan deze medicatie. De combinatie van tranylcypromine met ECT werd al in 1964 beschreven door Monaco e.a., waarbij overigens een lage dosis werd gebruikt, tot 20 mg. Ferreira-Garcia e.a. (2013) combineerden het tricyclische antidepressivum amitriptyline (tot 150 mg) en tranylcypromine (tot 80 mg) bij 31 patiënten met depressie die niet verbeterden met ECT. Hoewel het een retrospectief en niet-geblindeerd onderzoek betreft, blijkt in ieder geval dat deze combinatie uitvoerbaar is en de bijwerkingen kennelijk meevalen. Wellicht zijn dit alsnog opties voor casus C.

Dit alles brengt ons op de vraag hoe de *state of the art* voor therapieresistente depressie eruit zou moeten zien. Moet de depressierichtlijn sturender zijn op het gebied van combinatiebehandeling, dosering en bloedspiegels? En hoe moeten artsen een euthanasieverzoek bij depressie toetsen aan het criterium 'uitbehandeld' of 'onbehandelbaar' met al deze geavanceerde behandelmogelijkheden? Bij navraag verklaarde de secretaris van de Regionale Toetsingscommissies Euthanasie dat ondanks de aanwezigheid van depressie bij een patiënt die om euthanasie verzoekt, niet stelselmatig wordt nagegaan of alle biologische behandelingen van de richtlijn depressie van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (<https://www.nvvp.net/stream/richtlijn-depressie-2013.pdf>) zijn gevolgd alvorens euthanasie toepassing vindt.



ARTIKEL



LITERATUUR

- Amsterdam JD, Berwisch NJ. High dose tranylcypromine therapy for refractory depression. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 21-5.
- Ferreira-Garcia R, da Rocha Freire RC, Appolinário JC, Levitan MN, Halkjær-Lassen RD, Bueno JR, e.a. Tranylcypromine plus amitriptyline for electroconvulsive therapy-resistant depression: a long-term study. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38: 502-4.
- Gahr M, Schönfeldt-Lecuona C, Kölle MA, Freudenmann RW. Intoxications with the monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine: an analysis of fatal and non-fatal events. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1364-72.
- Gudde A, van der Meij A, Spijker J. Lithiumadditie bij monoamineoxidaseremmers bij therapieresistente depressie: casusbeschrijvingen en literatuuroverzicht. *Tijdschr Psychiatr* 2019; 61: 498-503.
- Monaco JT, Delaplaine P. Tranylcypromine with ECT. *Am J Psychiatry* 1964; 120: 1003.
- Paalvast Y, Nolen WA. Moet de depressiebehandeling in Nederland anders na de STAR*D-studie? *Tijdschr Psychiatr* 2008; 50: 223-8.
- Rasmussen KG. Lithium for post-electroconvulsive therapy depressive relapse prevention: a consideration of the evidence. *J ECT* 2015; 31: 87-90.
- Stewart JW, Deliyannides DA, McGrath PJ. How treatable is refractory depression? *J Affect Disord* 2014; 167: 148-52.
- Tiihonen J, Tanskanen A, Hoti F, Vattulainen P, Taipale H, Mehtälä J, e.a. Pharmacological treatments and risk of readmission to hospital for unipolar depression in Finland: a nationwide cohort study. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 547-53.

Moet er niet dringend een checklist 'onbehandelbare/uitbehandelde depressie' komen? Zo'n checklist kan van levensbelang zijn, of het nu gaat om een traject richting genezing, euthanasie of zelfdoding. Therapieresistente depressie drijft menig behandelaar, patiënt en naaste tot wanhoop, maar is, zoals Stewart e.a. (2014) concludeerden, een relatief begrip voor een veelheid aan patiënten met een depressie die niet op behandeling reageren.

ANTWOORD AAN

Holländer

We danken collega Holländer hartelijk voor zijn uitvoerige en nuttige commentaar op ons artikel over lithiumadditie bij MAO-remmers (Gudde e.a. 2019). Hij bespreekt enkele belangrijke punten.

Ten eerste de doseringen van de MAO-remmers en lithium. Het is inderdaad opmerkelijk dat bij tranylcypromine 60mg als maximumdosering wordt aangehouden, terwijl de praktijk (ondersteund door de literatuur) laat zien dat soms veel hogere doseringen nodig zijn om effectief te zijn bij therapieresistente depressie. Wij pleiten ervoor om deze hogere dosis (tot 120 mg) ook te vermelden als behandeloptie bij uitblijven van verbetering.

Bij lithiumadditie in geval van therapieresistente depressie wordt werkzaamheid aangetoond bij een spiegel van ten minste 0,5 mmol/l (Crossley & Bauer 2007). Of een hogere lithiumspiegel ook resulteert in een grotere werkzaamheid is niet bekend en over lithiumadditie bij een MAO-remmer is dat zeker niet duidelijk, omdat hier geen grote studies naar gedaan zijn. Vooralsnog denken wij dat bij lithiumadditie, ook bij een MAO-remmer, het aan te raden is in ieder geval een spiegel van 0,5 mmol/l te bereiken.

Holländer vraagt bij de beschreven casuïstiek naar de reden van de uiteenlopende lithiumconcentraties, waarbij bij patiënt A een hogere concentratie bereikt werd dan bij patiënt B en C. Bij patiënt A werd tijdens de instelfase al met een lagere dosering lithium een hogere concentratie bereikt dan wij hadden verwacht. Aangezien wij een lagere concentratie nastreven, hebben wij de dosering aangepast zodanig dat we ook bij deze patiënt een lithiumconcentratie van 0,6 mmol/l, vergelijkbaar met die bij patiënt B en C, bereikten. Bij patiënt C hebben wij op basis van de klinische bevindingen besloten 60 mg tranylcypromine te geven en daar vervolgens lithium aan toe te voegen. Patiënt had tijdens een eerdere behandeling met tranylcypromine 60 mg als optimaal ervaren en hogere doseringen, tot 110 mg in dit geval, gaven meer bijwerkingen met daaruit voortvloeiend juist negatieve effecten op de stemming.

De vraag of (therapieresistente) depressie adequaat wordt behandeld, is een terechte. We zijn van mening dat de Multidisciplinaire richtlijn depressie (Spijker e.a. 2013), die is opgenomen in de zorgstandaard Depressieve stoornissen (Spijker e.a. 2019), voldoende aanwijzingen geeft wat zowel biologische als psychologische behandelstappen moeten zijn bij de behandeling van therapieresistente depressies. Onze indruk is echter dat de naleving daarvan tekortschiet. Cijfers van het gebruik van lithiumadditie

bij depressie, van MAO-remmers en van ECT laten zien dat veel minder patiënten deze behandelingen krijgen dan verwacht mag worden op basis van prevalentiecijfers (Nolen 2008; Scheepens e.a. 2019). Of bij de wel uitgevoerde behandelingen de adequate doseringen gebruikt worden, is vervolgens ook een relevante vraag. Met onze publicatie wilden wij dan ook bijdragen aan het besef dat de effectiviteit van behandeling van depressie afhangt van de kwaliteit van de uitvoering.

We zijn het ook eens met Holländer dat bij beoordelingen voor euthanasie goed getoetst moet worden of de juiste behandelingen hebben plaatsgevonden. We hebben in Nederland met de Multidisciplinaire richtlijn depressie en de zorgstandaard Depressieve stoornissen redelijk eenduidig beschreven wat de behandelstappen zijn, zowel biologisch als psychologisch, als een depressie niet verbetert. Een check daarop door een deskundig professional hoort plaats te vinden bij elk verzoek tot euthanasie door een patiënt met een depressieve stoornis.

LITERATUUR

- Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68: 935-40.
- Gudde A, van der Meij A, Spijker J. Lithiumadditie bij monoamineoxidaseremmers bij therapieresistente depressie: casusbeschrijvingen en literatuuroverzicht. *Tijdschr Psychiatr* 2019; 61: 498-503.
- Nolen WA. 50 jaar farmacotherapie van stemmingsstoornissen. Zijn de verwachtingen uitgekomen? *Tijdschr Psychiatr* 2008; 50: 111-6.
- Scheepens DS, van Waarde JA e.a. Elektroconvulsie therapie bij persisterende depressie in Nederland, zeer lage toepassingsgraad. *Tijdschr Psychiatr* 2019; 61: 16-21.
- Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, Hermens MLM, e.a. namens de Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie. Multidisciplinaire richtlijn Depressie (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
- Spijker J, Meeuwissen JAC, Aalbers S, van Avendonk M, van Bon M, Huson A, e.a. De zorgstandaard Depressieve stoornissen. *Tijdschr Psychiatr* 2019; 61: 112-20.

AUTEURS

ANNE GUDDE, arts, Pro Persona, Nijmegen.

ANNEMARIE VAN DER MEIJ, psychiater, Pro Persona Expertisecentrum Depressie, Nijmegen.

JAN SPIJKER, psychiater, Pro Persona Expertisecentrum Depressie, Nijmegen, en bijzonder hoogleraar Chronische depressie, Faculteit der Sociale Wetenschappen, Radboud Universiteit Nijmegen.

CORRESPONDENTIEADRES

A. Gudde / prof. dr. J. Spijker, Pro Persona Expertisecentrum Depressie, Nijmeegsebaan 61, 6525DX Nijmegen.

E-mail: a.gudde@propersona.nl