

Vijftig jaar farmacotherapie van stemmingsstoornissen: zijn de verwachtingen uitgekomen?

W.A. NOLEN

SAMENVATTING De farmacotherapie van stemmingsstoornissen bestaat ruim 50 jaar. Naast 20 antidepressiva zijn ook lithium, diverse anticonvulsiva en antipsychotica geregistreerd voor de behandeling van depressies of de bipolaire stoornis. Hun effectiviteit is echter beperkt. Bovendien worden de verschillende mogelijkheden niet optimaal benut. In de loop der jaren hebben diverse ontwikkelingen (bijvoorbeeld selectievere middelen, middelen met een ander werkingsmechanisme) hoopvolle verwachtingen gewekt van een grotere effectiviteit of meer gerichte indicaties. Hiervan is weinig uitgekomen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)JUBILEUMNUMMER 1959-2008, 111-116]

TREFWOORDEN anticonvulsiva, antidepressiva, bipolaire stoornis, depressie, lithium

In 1952 werd het eerste antipsychoticum geïntroduceerd, chloorpromazine, en in 1957 de eerste antidepressiva, het tricyclische antidepressivum (TCA) imipramine en de monoamineoxidase- of MAO-remmer iproniazide. Vervolgens heeft de farmacotherapie van depressies en bipolaire stoornissen een grote vlucht genomen. Anno 2008 zijn er in Nederland 20 (in België 21) antidepressiva verkrijgbaar, is lithium niet alleen werkzaam gebleken bij de bipolaire stoornis maar ook als augmentatiestrategie bij de unipolaire depressie, worden naast lithium ook drie anticonvulsiva (carbamazepine, valproïnezuur en lamotrigine) aanbevolen in de Nederlandse richtlijn Bipolaire Stoornissen, en is er voor antipsychotica niet alleen plaats als additionele behandeling bij de depressie met psychotische kenmerken en bij de acute behandeling van manie, maar ook – zeker wat betreft enkele atypische antipsychotica – in de onderhoudsbehandeling van de bipolaire stoornis.

Deze opsomming van steeds meer farmacotherapeutische opties in de behandeling van stemmingsstoornissen suggereert dat we tegenwoordig ook veel meer kunnen. De verwachtingen zijn in het verleden dan ook vaak hooggespannen geweest. Er waren echter ook veel teleurstellingen.

In deze bijdrage aan dit jubileumnummer bij de tweede 25 jaar van het Tijdschrift voor Psychiatrie (TvP) bespreek ik mede aan de hand van diverse artikelen uit het volledige TvP van de afgelopen 50 jaar welke verwachtingen er waren en wat daarvan uiteindelijk is uitgekomen. Daarbij valt overigens als eerste op dat in het TvP relatief weinig over dit onderwerp is geschreven, alsmede dat uit diverse – vooral recentere – artikelen de nodige reserve en soms zelfs regelrechte teleurstelling blijkt.

PIONIERS

De geschiedenis van de biologische behandeling van stemmingsstoornissen in het algemeen en van de farmacotherapie van stemmingsstoornissen in het bijzonder, gaat overigens verder terug dan de afgelopen 50 jaar of zelfs 1952. Lithium werd al aan het eind van de 18de eeuw door de Deense psychiater Frederik Lange toegepast bij patiënten met een bipolaire stoornis (Bech 2006). Na vervolgens de Australische psychiater John Cade in 1949 was het in 1954 de Deense onderzoeker Mogens Schou die als eerste de werkzaamheid aantoonde bij manie en vervolgens in 1967 ook in de onderhoudsbehandeling. In 1971 werd lithium in Nederland geregistreerd.

De volgende nog steeds toegepaste biologische behandeling is elektroconvulsiotherapie (ECT). Nadat de Hongaarse neuroloog Ladislav von Meduna in 1934 als eerste kamfer gebruikte om convulsies op te wekken, waren het in 1938 de Italianen Ugo Cerletti en Lucio Bini die daarvoor stroom gebruikten: in eerste instantie bij een patiënt met een psychotische stoornis, maar al heel snel daarna – en met betere resultaten – bij patiënten met depressies (Nolen 1999).

DEPRESSIES

Toen ik in januari 1974 in het voormalige ‘Bloemendaal’ in Den Haag mijn opleiding psychiatrie begon, leerde ik daar diverse psychofarmaca toepassen waarvan de meeste nog steeds gebruikt worden: de TCA's amitriptyline, clomipramine, imipramine, nortriptyline en maprotiline, de antipsychotica haloperidol, perfenazine, thioridazine, pimozide en levomepromaxine, lithium en diverse benzodiazepinen. Er was wel een belangrijk verschil met nu: elk middel had min of meer zijn eigen indicatie. In zijn proefschrift uit 1966 beschrijft Nijdam, de latere hoogleraar Psychiatrie in Nijmegen, voor elk van acht verschillende vormen van depressie een voorkeursantidepressivum, al dan niet gecombineerd met een antipsychoticum of een benzodiazepine (Nijdam 1966). In 1977

publiceerde Van Praag, toen nog hoogleraar Biologische Psychiatrie in Groningen, de tweede druk van zijn handboek *Psychofarmaca*. Hij beveelt daarin activerende antidepressiva (waaronder nortriptyline) aan bij ‘overwegend geremde vitale depressies’ en sederende antidepressiva (waaronder amitriptyline) bij ‘geagiteerde vitale depressies’, terwijl de intermediaire groep (waaronder imipramine) in beide gevallen geprobeerd kan worden (Van Praag 1977).

Daarnaast beveelt hij MAO-remmers aan bij zowel de ‘geremde vitale depressie’ als de ‘personale depressie met angsten, prikkelbaarheid en vermoeidheid’. Deze laatste indicatie, waarbij hij refereert aan Amerikaanse studies met de MAO-remmer fenelzine, is opmerkelijk omdat hij in 1962 in zijn eigen promotieonderzoek had gevonden dat de MAO-remmers iproniazide en isocarboxazide weliswaar effectief waren bij patiënten met een vitale depressie (60-70% respons), maar absoluut niet bij patiënten met een niet-vitale depressie (0% respons!) (Van Praag 1962). Op deze discrepantie gaat hij in zijn boek uit 1977 verder niet in.

Hoge verwachtingen, maar geen doorbraak De jaren zeventig en tachtig werden gekenmerkt door hoge verwachtingen. In 1974 publiceerde Van Praag in het *TvP* het artikel ‘Naar een biochemische typologie van depressies?’ Hierin spreekt hij – onder meer – de toekomstverwachting uit dat combinaties van selectieve antidepressiva (onder meer de selectieve serotonineheropnameremmers ofwel SSRI's) effectiever zullen zijn dan enkelvoudige medicatie. Hoe anders is het daarna gegaan. De SSRI's veroverden vanaf de jaren tachtig de markt en daarna volgden nog de selectieve MAO-A-remmer moclobemide en de selectieve MAO-B-remmer selegiline.

Toch betekenden deze middelen niet de doorbraak. De SSRI's werden weliswaar de meest voorgeschreven antidepressiva, ze bleken niet effectiever dan de oudere middelen. De TCA's zijn zelfs nog steeds eerste keus bij opgenomen patiënten met een depressie omdat ze bij deze groep effectie-

ver zijn dan de SSRI's (Werkgroep richtlijn Depressie 2005). Daarnaast hebben de klassieke non-selectieve MAO-remmers bij patiënten met een resistente depressie de voorkeur boven de selectieve MAO-A-remmer moclobemide. Omschakeling van tranylcypromine naar moclobemide bij 28 patiënten met een depressie die uiteindelijk goed op tranylcypromine had gereageerd, leidde bij 16 van hen (57%) tot een verslechtering; bij 9 van hen (32%) was dit een recidief (Vink e.a. 1994). Na de min of meer selectieve middelen volgden vanaf de jaren negentig zelfs weer minder selectieve middelen zoals mirtazapine, venlafaxine en duloxetine, overigens opnieuw zonder dat deze middelen duidelijk superieur bleken ten opzichte van de TCA's.

Selectief niet beter Een andere teleurstelling is dat de veronderstelling van Van Praag uit 1977 dat voor diverse vormen van depressie bepaalde antidepressiva geschikter zouden zijn, in grote lijnen niet houdbaar bleek te zijn. In 1988 concludeert Loonen in een kritisch betoog in het TvP dat selectiviteit van antidepressiva onbelangrijk is voor hun werkzaamheid en dat het verschil tussen activerende en sederende antidepressiva alleen met bijwerkingen en niets met hun indicatie heeft te maken (Loonen 1988). En ook sindsdien is er niet veel veranderd. In de Multidisciplinaire richtlijn Depressie uit 2005 worden slechts twee keuzecriteria genoemd: dat TCA's bij opgenomen patiënten effectiever zijn dan SSRI's en dat MAO-remmers bij de depressie met atypische kenmerken als tweede stap na SSRI's de voorkeur hebben boven TCA's (Werkgroep richtlijn Depressie 2005).

Beperkte effectiviteit en depressieparadox Een nog grotere teleurstelling is de beperkte effectiviteit van antidepressiva. Jaarlijks krijgen bijna een miljoen Nederlanders ten minste één recept voor een antidepressivum, van wie naar schatting de helft vanwege een depressie (Meijer e.a. 2005). Toch is de prevalentie van depressie in de bevolking niet gedaald: de zogenaamde depressiepa-

radox (Ormel e.a. 2004). Eén van de verklaringen daarvoor is de beperkte effectiviteit (Werkgroep richtlijn Depressie 2005). Recent bleek weer eens uit een meta-analyse van bij de Food and Drug Administration bekende studies dat antidepressiva weliswaar effectief zijn bij patiënten met zeer ernstige depressies, maar niet bij lichtere depressies (Kirsch e.a. 2008). Niet alleen krijgen veel mensen onnodig een antidepressivum, ook gebruiken veel mensen, ondanks dat ze onvoldoende reageren, toch langdurig – soms zelfs jarenlang – hetzelfde middel. Bij te weinig mensen wordt overgegaan op de volgende stappen in het behandelprotocol: een TCA, augmentatie met lithium, een MAO-remmer en ECT (Werkgroep richtlijn Depressie 2005). Terwijl het gebruik van antidepressiva in Nederland in de afgelopen 15 jaar is verviervoudigd, is het gebruik van TCA's en lithium (inclusief bipolaire stoornissen) met respectievelijk 100.000 en minder dan 20.000 patiënten per jaar min of meer stabiel gebleven (Meijer e.a. 2005; Wilting 2008). Bovendien krijgen slechts zo'n 500 patiënten per jaar een MAO-remmer en eveneens zo'n 500 patiënten ECT, dat wil zeggen bij elkaar slechts 0,2% van de mensen die jaarlijks voor een depressie een antidepressivum krijgen.

Hoe deze getallen te interpreteren? Antidepressiva zijn bij zo'n 40% van de patiënten met een depressie (dus minstens 200.000 Nederlanders) niet of onvoldoende effectief en een depressie heeft bij zo'n 15-20% van de patiënten een chronisch beloop. Dit betekent dat – voorzichtig geschat – minstens 10% (100.000) in aanmerking zou komen voor augmentatie met lithium en uiteindelijk 5% (50.000) voor volgende behandelingsstappen zoals een MAO-remmer of ECT. Ook als men de indicatie voor een MAO-remmer of ECT zou beperken tot patiënten met de ernstigste depressies, dan nog moge duidelijk zijn dat in elk geval veel meer patiënten in aanmerking komen voor een behandeling met een MAO-remmer of ECT dan de huidige 1000 patiënten per jaar.

BIPOLAIRE STOORNISSEN

Het verhaal over de farmacotherapie van de bipolaire stoornis is beknopter; er zijn hierover ook maar heel weinig artikelen in het TvP verschenen. Na de registratie van lithium in 1971 en eerdere artikelen in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* was Van Scheijen (1988) de eerste die over lithium publiceerde in het TvP. Hij beschreef zijn ervaring én meteen ook zijn teleurstelling dat een oorspronkelijk gunstig preventief effect kon overgaan in 'lithiumresistentie': van een groep van 24 patiënten met overigens veelal recidiverende unipolaire depressies die aanvankelijk duidelijk minder episoden hadden dan in de jaren vóór lithium, ontstond bij 11 van hen toch weer een recidief.

Zeven jaar daarvoor was overigens in het TvP – internationaal gezien – één van de eerste publicaties verschenen over carbamazepine als een mogelijk alternatief voor lithium (Nolen 1981). In dat artikel werden acht patiënten beschreven die geen of onvoldoende baat hadden gehad van een onderhoudsbehandeling met lithium. Bij vier van hen verbeterde het beloop van de stemmingsschommelingen na overgaan op of na toevoeging van carbamazepine. Zo'n 20 jaar later toonde Hartong in zijn in Nederland uitgevoerde promotieonderzoek aan dat lithium als eerste stap in de onderhoudsbehandeling toch effectiever is dan carbamazepine (Hartong e.a. 2003). Carbamazepine bleek dus toch geen volwaardig alternatief voor lithium.

De farmacologische behandeling van de bipolaire stoornis wordt overigens gekenmerkt doordat er nog meer alternatieven beschikbaar zijn. Over de toepassing van valproaat/valproïnezuur bij de bipolaire stoornis is opmerkelijk genoeg nooit een publicatie in het TvP verschenen; misschien komt dat wel doordat het in Nederland nooit is beschouwd als een volwaardig alternatief voor lithium in de onderhoudsbehandeling. Het is – anders dan in België en vele andere landen – in Nederland ook niet geregistreerd voor de bipolaire stoornis, hoewel voor de indicatie manie de werk-

zaamheid duidelijk is aangetoond. Voor de bipolaire stoornis zijn in Nederland alleen lithium, carbamazepine en diverse antipsychotica geregistreerd.

In het TvP is er wel aandacht geweest voor lamotrigine. In een overzichtsartikel van Van der Loos e.a. (2007) wordt het genoemd als een optie – en dus vooralsnog niet als eerste stap – in de behandeling van de bipolaire depressie en bij patiënten met een *rapid cycling* beloop. De aanleiding voor dit artikel werd overigens gevormd door zijn promotieonderzoek naar de werkzaamheid van lamotrigine bij bipolaire depressie.

BESLUIT

De beschreven literatuur – grotendeels afkomstig uit het TvP – bevestigt het beeld dat de mogelijkheden in de farmacotherapie van stemmingsstoornissen omvangrijk zijn, maar dat de resultaten op zijn best beperkt zijn. Interessant is daarom om ook te kijken naar wat er over andere behandelingsmogelijkheden in het TvP is gepubliceerd. Dan valt betreffende depressie op dat alle relevante alternatieven voor farmacotherapie in de loop van de jaren aan bod zijn gekomen: slaapdeprivatie (Van Scheyen 1984), lichttherapie (Meesters & Van den Hoofdakker 1998a en b), ECT (onder meer in een themanummer in 1992) en psychotherapie gecombineerd met farmacotherapie (De Jonghe e.a. 2002). Voor de bipolaire stoornis geldt opnieuw dat daarover heel weinig is gepubliceerd. Pas in 2006 verschenen de eerste twee overzichtsartikelen over de rol van psychotherapie bij deze stoornis (Kupka & De Been 2006; Van den Berg e.a. 2006). Dat heeft echter volledig te maken met het feit dat – ook internationaal gezien – het onderzoek naar andere behandelingen bij de bipolaire stoornis pas in de laatste 10 jaar van de grond is gekomen. Het onderzoek naar de bipolaire stoornis heeft dus duidelijk achtergelopen bij dat naar de unipolaire depressie.

De belangrijkste conclusie is echter dat van de vele verwachtingen die men had van de farmacotherapie van stemmingsstoornissen eigenlijk

weinig is uitgekomen. De komende 25 (of zelfs 50) jaar is er nog veel te doen en te schrijven!

LITERATUUR

- Bech, P. (2006). The full story of lithium; a tribute to Mogens Schou (1918-2005). *Psychotherapy and Psychosomatics*, 75, 265-269.
- Berg, B. van den, Knoppert-van der Klein, E.A.M., & van Zaane, J. (2006). Psychotherapeutische behandel mogelijkheden voor bipolaire stoornissen. Een overzicht van gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 48, 905-913.
- Jonghe, F. de, Dekker, J., Kool, S., e.a. (2002). Psychotherapie en/of antidepressiva bij depressie: een gerandomiseerd onderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 237-248.
- Hartong, E.G., Moleman, P., Hoogduin, C.A.L., e.a., LitCar Group (2003). Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 144-151.
- Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., e.a. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*, 5, e45. doi:10.1371/journal.pmed.0050045.
- Kupka, R.W., & de Been, D. (2006). Psychologie en psychotherapie van de bipolaire stoornis. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 48, 915-920.
- Loonen, A.J.M. (1988). Cyclische antidepressiva nader beschouwd; de beoordeling van de werkzaamheid en de waarde van keuzecriteria. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 30, 460-480.
- Loos, M.L.M. van der, Kölling, P., Knoppert-van der Klein, E.A.M., e.a. (2007). Lamotrigine bij de behandeling van bipolaire stoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 49, 95-103.
- Meesters, Y., & van den Hoofdakker, R.H. (1998a). Winterdepressie en lichttherapie I: syndroom en behandeling. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 254-265.
- Meesters, Y., & van den Hoofdakker, R.H. (1998b). Winterdepressie en lichttherapie II: prevalentie, etiologie, pathogenese en werkingsmechanisme. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 266-276.
- Meijer, W.E.E., Heerdink, E.R., Leufkens, H.G.M., e.a. (2005). Langdurig gebruik van antidepressiva in Nederland in 1991-2001: prevalentie, incidentie en risico-indicatoren. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 149, 708-711.
- Nijdam, S.J. (1966). *Ervaringen met moderne psychofarmaca, theoretische en praktische aspecten van de klinische toepassing*. Den Haag: Mouton.
- Nolen, W.A. (1999). De geschiedenis van de elektroconvulsie therapie (ECT) in Nederland. In W.A. van den Broek, A.F.G. Leentjens, & B. Verwey, (Red.), *Elektroconvulsie therapie*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, p. 1-7.
- Nolen, W.A. (1981). Carbamazepine (Tegretol), wellicht een alternatief voor lithium? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 23, 462-472.
- Ormel, J., Bartel, M., & Nolen, W.A. (2004). De depressieparadox: werkzame behandelingen, maar geen dalende prevalentie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 46, 237-246.
- Praag, H.M. van (1962). *Een kritisch onderzoek naar de betekenis van monoamineoxydase-remming als therapeutisch principe bij de behandeling van depressies*. (proefschrift). Nijmegen: Janssen.
- Praag, H.M. van (1977). *Psychofarmaca, een leidraad voor de praktiserend medicus*. Assen: Koninklijke Van Gorcum.
- Scheyen, J.D. van (1984). Slaapdeprivatiebehandeling. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 26, 27-41.
- Scheyen, J.D. van (1988). Over de waarde van langdurige voortgezette lithiumprofylaxe; effectiviteit en het probleem van 'lithium-resistentie'. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 30, 273-280.
- Vink, J., Nolen, W.A., & Verbraak, M. (1994). Is moclobemide bij therapieresistente depressie een alternatief voor tranlycypromine? Enige ervaringen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 36, 639-646.
- Werkgroep richtlijn Depressie (2005). *Multidisciplinaire richtlijn depressie*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Wilting, I.W. (2008). *Lithium: patterns of use and complications* (proefschrift). Utrecht: UMCU.

AUTEUR

W.A. NOLEN is hoogleraar Psychiatrie in het bijzonder emotionele stoornissen, Universitair Medisch Centrum Groningen.
 Correspondentieadres: prof. dr. W.A. Nolen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.
 E-mail: w.a.nolen@psy.umcg.nl.

Strijdige belangen: de auteur ontving subsidies van NWO, Zon-Mw, Stanley Medical Research Institute, AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline en Wyeth; hij ontving honoraria als spreker/voorzitter van AstraZeneca, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Pfizer, Servier en Wyeth en hij was lid van adviesraden van AstraZeneca, Cyberonics, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Pfizer en Servier.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-4-2008.

SUMMARY

Fifty years of pharmacotherapy of mood disorders: have the expectations been fulfilled?
– W.A. Nolen –

Pharmacotherapy for mood disorders has existed for more than 50 years. Many kinds of drugs are registered for the treatment of depression or bipolar disorder; these include 20 antidepressants, lithium, various anticonvulsants and antipsychotics. Their effectiveness, however, is limited. Furthermore, the different opportunities are not used to the full. Over the years hopes of greater efficacy and of better targeting have been raised as a result of various developments (e.g. more selective compounds with a different working mechanism). Unfortunately, very few of these hopes have been fulfilled.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)JUBILEUMNUMMER 1959-2008, 111-116]

KEY WORDS anticonvulsants, antidepressants, bipolar disorder, depression, lithium