

This item is the archived peer-reviewed author-version of:

Depressie na orgaantransplantatie : welk antidepressivum voorschrijven?

Reference:

Vekemans K., Van Den Eede Filip, Bosmans Jean-Louis, Sabbe Bernard.- Depressie na orgaantransplantatie : welk antidepressivum voorschrijven?

Tijdschrift voor geneeskunde - ISSN 0371-683X - 72(2016), p. 1-7

Depressie na orgaantransplantatie: welk antidepressivum voorschrijven?

Formatted: Font: 12 pt

K. Vekemans^{1, 2}, F. Van Den Eede^{2, 3, 6}, J.L. Bosmans⁴, B.G.C. Sabbe^{2, 3, 5}

¹ Openbaar Psychiatrisch Ziekenhuis, Geel.

² Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen, Antwerpen.

³ Universitaire Ziekenhuisdienst Psychiatrie, campus Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA).

⁴ Dienst nefrologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA).

⁵ Universitaire Ziekenhuisdienst Psychiatrie, campus PZ Duffel.

⁶ Correspondentieadres: prof. dr. F. Van Den Eede, dienst psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA), Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem; e-mail: filip.van.den.eede@uza.be

In een oogopslag

In dit artikel wordt het gebruik van antidepressiva ter behandeling van een depressieve episode na orgaantransplantatie besproken.

Trefwoorden

Orgaantransplantatie, depressieve stoornis, antidepressiva, geneesmiddeleninteracties

Formatted: Font: 12 pt

Samenvatting

Depressie blijkt een belangrijke factor te zijn in de ~~outcome~~-uitkomst na orgaantransplantatie. Onbehandelde depressie gaat gepaard met een hoger sterftecijfer en vermindert de kwaliteit van leven in deze ~~populatie~~patiëntengroep. Patiënten die een orgaantransplantatie ondergingen, hebben bovendien vaak een relatief uitgebreid medicatieschema, wat hen gevoelig maakt voor interacties. Daarnaast zijn sommige bijwerkingen ook belangrijk om na te gaan, aangezien ze een risico kunnen vormen voor het getransplanteerde orgaan, of problematisch zijn voor het algemeene welzijn van de patiënt.

Hoewel er bijzonder weinig onderzoek beschikbaar is dat zich specifiek richt op het gebruik van antidepressiva bij transplantatiepatiënten, trachten ~~we de auteurs~~ in dit artikel toch een overzicht te bieden van de beschikbare literatuur en ~~om~~ op een systematische wijze ~~de specifieke aandachtspunten in deze patiëntengroep op psychofarmacologisch vlak~~ na te gaan ~~welke specifieke aandachtspunten er zijn op psychofarmacologisch vlak in deze patiëntengroep~~.

De behandelrichtlijnen bij transplantatiepatiënten lijken op basis hiervan grotendeels gelijk te lopen met de richtlijnen voor de behandeling van depressie bij ambulante ~~patiënten~~populatiepatiëntengroepen. Wel ~~dient de~~moet de behandelaar rekening ~~te~~houden met specifieke bijwerkingen en interacties van bepaalde preparaten, met name de invloed op het CYP3A4-systeem en moet de immunosuppressieve therapie nauwlettend opgevolgd worden.

Inleidende casus

Formatted: Font: 12 pt

Een vrouwelijke patiënt van 41 jaar meldt zich aan op de raadpleging bij haar huisarts. Vijf maanden geleden onderging ze een niertransplantatie. De somatische toestand is momenteel stabiel. Er is sprake van licht overgewicht. Enkele weken geleden vond een grondige internistische controle plaats, die gunstig bleek.

Haar huidig medicatieschema omvat: prednisolon 5 mg/d, ciclosporine (streefspiegel 2 u na inname: 700 ng/ml), felodipine 5 mg/d.

Ze geeft een vermoeide indruk. Ze is normaal georiënteerd in tijd, ruimte en persoon en haar gedachtegang is coherent. Ze verklaart sinds enkele weken last te hebben van een gedrukte gemoedsstemming, verminderde interesse en plezierbeleving en frequent huilen. Navraag leert dat ze zich somber voelt en ook heel wat negatieve cognities kent. Ze voelt zich een mislukkeling, heeft een afkeer van zichzelf en voelt zich waardeloos. Dagelijkse beslissingen vormen een grote hindernis, en haar eetlust en slaappatroon zijn verstoord. Ze geeft ook aan te piekeren en concentratieproblemen te hebben. Ze beschrijft zichzelf als angstgevoelig en gewetensvol, en is erg perfectionistisch en detaillistisch ingesteld. Ze kan moeilijk werk delegeren en is sterk gericht op productiviteit.

Ze ervaart zinloosheid en gedachten aan eigen dood, maar er zijn geen suïcidegedachten en geen psychotische symptomen aanwezig. Op de Nederlandse versie van de Beck-Depression-Inventory-2 toont ze een score van 33, overeenkomend met ernstige depressiviteit.

Er is geen sprake van middelenmisbruik of -verslaving. De patiënte stopte met roken tijdens een lange periode van lichamelijke ziekte 5-vijf jaar geleden, en drinkt slechts sporadisch alcohol.

Twee maanden na de transplantatie maakte haar echtgenoot kenbaar dat hij hun huwelijk wenste te beëindigen ~~omwille van~~ vanwege een buitenechtelijke relatie. De patiënte

verwachte dit niet; en het vormde een grote teleurstelling. Ze had zich immers voorbereid op een nieuwe start met haar echtgenoot en hun ~~3-drie~~ jonge kinderen, nu de dialyse niet langer noodzakelijk was en ze meer beschikbaar was voor haar gezin.

~~10-Tien~~ jaar voor de huidige aanmelding maakte patiënte een eerste depressieve episode door, met als belangrijkste stressfactor surmenage. Ze was toen net verhuisd met haar gezin en de zorg voor de kinderen in combinatie met een verantwoordelijke functie op haar werk zorgden voor veel stress. Ze nam toen gedurende een periode van ~~18-achttien~~ maanden fluoxetine in, met een gunstig effect.

Inleiding

Formatted: Font: 12 pt

Depressie na transplantatie van solide organen komt vaak voor, er worden prevalentiecijfers tot 25,5% vermeld in het eerste jaar na transplantatie (1). Specifiek na longtransplantatie wordt zelfs een prevalentie van majeure depressie gevonden tot 29% (2). Uit de literatuur blijkt dat depressie een belangrijke factor is in de ~~outcome-uitkomst~~ van transplantatie. Onbehandelde depressie in de periode na transplantatie kan het overlevingspercentage tot de helft verminderen, al zijn de exacte mechanismen hiervoor nog onduidelijk (3). Een mogelijke oorzaak is een verminderde therapietrouw waardoor afstotingsreacties ontstaan, maar ook suïcide kan hierin een rol spelen (4). Rogal et al. voerden een prospectieve cohortstudie uit bij 167 patiënten na levertransplantatie. Zij vonden een overlevingspercentage over 9,5 jaar bij adequaat behandelde depressie die niet significant verschilde van deze bij niet-depressieve patiënten. Bij niet adequaat behandelde of onbehandelde patiënten is de kans op overlijden meer dan twee keer zo groot (3).⁽³⁾

Formatted: Font: Not Bold

Hieruit blijkt dus duidelijk dat de behandeling van depressie een belangrijke factor is bij het verbeteren van de overleving na transplantatie-heelkunde. Blijft echter de vraag welke antidepressiva hiervoor het meest geschikt zijn, gezien de specifieke karakteristieken van deze patiëntengroep. Zo is er in bijna alle gevallen sprake van polyfarmacie waardoor geneesmiddeleninteracties een belangrijk aandachtspunt zijn. Ook typische bijwerkingen van een aantal antidepressiva verdienen extra aandacht, bijvoorbeeld hypertensie, hartritme stoornissen of gewichtstoename. Daarnaast mag zeker niet uit het oog verloren worden dat bepaalde farmaca die typisch gebruikt worden bij deze patiënten ook psychiatrische symptomen, waaronder depressie, kunnen veroorzaken. Denk hierbij vooral aan corticosteroïden en bèta-blokkers. Ook hierover is weinig onderzoek beschikbaar.

Het doel van dit artikel is om op een systematische wijze het gebruik van antidepressiva bij transplantatiepatiënten te bespreken, met een bijzondere aandacht voor geneesmiddeleninteracties en nevenwerkingen neveneffecten. Op basis hiervan wordt er een concrete richtlijn geformuleerd voor de dagelijkse klinische praktijk.

1. Methodologie

Met behulp van *PubMed* werd gezocht naar artikels uit Engelstalige tijdschriften, met de zoektermen “transplantation” in combinatie met “antidepressive agent” of “depression”. Er werd verder geselecteerd op basis van: publicatiedatum tot en met 2014, studies bij mensen (doelgroep volwassenen), beschikbaarheid van een (Engelstalige) samenvatting. Op basis van de samenvattingen werden de artikels verder geselecteerd op relevantie in functie van de huidige vraagstelling, dit is de (medicamenteuze) behandeling van depressie bij transplantatiepatiënten. Er werden 43 artikelen geselecteerd voor verdere grondige lezing. De

Formatted: Font: 12 pt

Formatted: Centered, No bullets or numbering

Formatted: Font: Italic

referentielijsten werden aanvullend nagekeken.- Uiteindelijk werden er slechts ~~6-zes~~ artikelen gebruikt als bron voor het huidige artikel^(1,2,3,4,9,17).— Daarnaast werden met behulp van www.uptodateonline.com, www.bcfi.be en het handboek *Praktische psychofarmacologie* van P. Moleman⁽⁵⁾ geneesmiddeleninteracties en de neveneffecten onderzocht (5). Alle antidepressiva beschikbaar op de Belgische markt werden uitgezet tegenover de geneesmiddelen die courant gebruikt worden na transplantatie, zijnde corticoïden, immunosuppressiva (tacrolimus, sirolimus en cyclosporine) en antihypertensiva (vooral ~~ACE-inhibitoren~~ angiotensineconverterend-enzym(ACE)-remming en ~~Ca~~-calciumantagonisten).

Formatted: Not Superscript/ Subscript, Kern at 12 pt

Formatted: Kern at 12 pt

Formatted: Font: Italic

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt, Font color: Auto

Formatted: Font: 12 pt

Specifieke aandachtspunten bij medicatie toegediend

Formatted: Centered, Indent: Left: 1,27 cm, No bullets or numbering

~~2.~~ post-transplantatie

Corticoïden (prednisolone)

Corticoïden worden vooral in de eerste periode post-na transplantatie in hoge dosis toegediend.-Tijdens de eerste maand bedraagt de dagelijkse dosis meestal 25_mg/dag.

Corticoïden kunnen een uitlokkende factor zijn voor psychiatrische syndromen als psychose, (hypo-)manie en depressie (6).⁽⁶⁾— Daarnaast veroorzaken ze ook slaap- en geheugenstoornissen,⁽⁷⁾ symptomen die ook bij depressie kunnen voorkomen (7). Indien de patiënt symptomen van depressie vertoont, dient-moet dan ook steeds rekening gehouden-~~te~~ worden met de toediening van corticoïden, en eventueel in overleg met de internist of chirurg bekeken ~~te~~-worden of de dosering vermindert kan worden.

Immunosuppressiva

Alle courant gebruikte immunosuppressiva worden gemetaboliseerd via CYP3A4 en P-glycoproteïnen. Dit maakt dat de metabolisatie beïnvloed wordt door een groot scala van andere geneesmiddelen. In combinatie met het nauwe therapeutische venster zorgt dit ervoor dat monitoring van de bloedconcentratie van deze immunosuppressiva absoluut noodzakelijk is, zeker bij de opstart van het preparaat zelf en bij de opstart of stop van elk nieuw product. Dit om zowel toxiciteit voor de patiënt als ~~rejeetie-afstoting~~ van het getransplanteerde orgaan te voorkomen.

Antihypertensiva

Bij de antihypertensiva is het vooral de klasse van de bèta-blokkers die in deze context aandacht verdient. In het verleden werd gesteld dat bètablokkers depressieve klachten kunnen veroorzaken, het wordt ook als zeer zeldzame bijwerking vermeld in de bijsluiters van metoprolol, maar gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek bevestigt dit niet (8).^(*) Bètablokkers kunnen wel de oorzaak zijn van seksuele disfunctie, wat de combinatie met SSRI's minder interessant maakt aangezien deze dezelfde bijwerking hebben, naast vermoeidheid.

Mechanismen van interacties met antidepressiva

~~4.1~~ CYP450

Het cytochroom P450-systeem, en meer bepaald het CYP3A4, is gekend als belangrijke factor bij verschillende geneesmiddeleninteracties. Verschillende geneesmiddelen werden geïdentificeerd als substraat, inhibitor of inductor.

Formatted: Font: 12 pt

Formatted: Left, Indent: Left: 1,27 cm, No bullets or numbering

4.2. P-glycoproteïne

Het P-glycoproteïne behoort tot de klasse van de ATP-gebonden transporters en zorgt voor het transport van geneesmiddelen doorheen de celwand naar het bloed. De densiteit van P-glycoproteïne is het grootst in de dunne darm, de proximale niertubulus en de galkanalen.

Cyclosporine en tacrolimus zijn zowel substraat als inhibitor (9).⁽⁹⁾

Antidepressiva na transplantatie

Formatted: Font: 12 pt

5.1. SSRI's (Selectieve serotonine-receptorheropnameremmers inhibitoren (SSRI's))

SSRI's vormen, ook in de algemene psychiatrie, de eerste keuze voor de behandeling van depressie (5, 10).⁽⁵⁾⁽¹⁰⁾ Dit hebben ze te danken aan een gunstig bijwerkingsprofiel en beperkte interacties.

Alle SSRI's veroorzaken een zwakke inhibitie-remming van CYP3A4. In volgorde van grootste naar kleinste inhibitie: fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram. Dit is niet enkel belangrijk voor de interacties met immunosuppressiva, maar dientmoet ook in rekening gebracht ~~te~~ worden bij het opstarten van andere medicatie zoals antibiotica of antivirale middelen die zeker in de eerste fase post-transplantna transplantatie regelmatig nodig zijn door de verminderde immuniteit van de patiënt. Ondanks dit theoretische risico is er vooralsnog geen melding gemaakt van effectieve-daadwerkelijke spiegelbeïnvloeding door SSRI's (1).⁽¹⁾

Vooral bij paroxetine ~~diene~~n moet menwe aandacht ~~te~~ hebben voor gewichtstoename, hoewel dit een bijwerking is die gekend is bij alle preparaten in deze klasse (1).⁽⁴⁾ De oorzaak hiervan is waarschijnlijk te vinden in de antihistaminerge werking van paroxetine die groter is dan die van andere SSRI's. Aangezien gewichtstoename al een ~~frequent~~vaak voorkomende bijwerking is van corticoiden (door natrium- en vochtretentie) wordt paroxetine het best vermeden bij patiënten die hier gevoelig aan blijken te zijn. (Es)citalopram is dan een betere keuze.

Bij (es)citalopram moet de kanttekening gemaakt worden dat recente studies aantonen dat vooral hogere doseringen cardiale geleidingsstoornissen kunnen veroorzaken (11).⁽⁴⁾ ~~We kunnen vermoeden~~Vermoedelijk dat dit opgaat dit op voor zowel citalopram als escitalopram, aangezien escitalopram slechts een hogere concentratie van het actieve enantiomeer bevat, maar verder niet verschilt van citalopram.

Uiteraard wordt soms ook reeds voorafgaand aan de transplantatie depressie vastgesteld en behandeld. Sertraline is in het geval van nierfalen dan een minder goede keuze aangezien deze molecule slecht gedialyseerd wordt (12).⁽⁴⁾

~~5.2. SNRI's (S~~selectieve noradrenaline-receptor~~heropname-inhibitorenremmers~~ (SNRI's)

Venlafaxine

Venlafaxine is een goed tweedelijnspreparaat wanneer SSRI's onvoldoende werkzaam blijken. Een voordeel is dat het vrijwel geen interacties veroorzaakt ter hoogte van het CYP3A4. Een

bijwerking die mogelijk problematisch kan zijn ~~in de bij~~ transplantatie-populatie-patiënten is het verhogen van de (diastolische) bloeddruk. Vooral in hoge dosissen (> 225 mg per dag) kan de diastolische druk verhogen bij tot 9% van de patiënten (13).⁽⁴³⁾ In combinatie met de medicatie-geïnduceerde hypertensie bij tot 50% van de niertransplantatie-patiënten ten gevolge van cyclosporine is dit een belangrijk aandachtspunt bij het instellen van de therapie (14).⁽⁴⁴⁾ Ook corticoiden veroorzaken hypertensie.

Hoewel venlafaxine in regel dus veilig gebruikt kan ~~gebruikt~~ worden bij transplantatie-patiënten is enige voorzichtigheid geboden bij patiënten met hypertensie of behandeld met antihypertensiva.

Duloxetine

In geen enkel van de gevonden artikels wordt duloxetine besproken. Mogelijk biedt het wel een meerwaarde bij chronische of neuropathische pijn in combinatie met depressieve kenmerken. In de bijsluiter wordt vermeld dat duloxetine niet voorgeschreven kan worden bij leverfunctiestoornissen of ernstige nierfunctiestoornissen (creatineklaring < 30 ml/min), of bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie. Hiermee dient de behandelaar dan ook rekening te houden bij het opstarten van een antidepressivum.

~~5.3. NDRI (Noradrenaline- en dopamine-reuptake-inhibitoren/serotonineremmers)~~ (NDRI's) (bupropion)

Bupropion wordt vaak gegeven bij patiënten die onvoldoende effect hebben met een SSRI of er bijwerkingen van ervaren als gewichtstoename of seksuele disfunctie. Belangrijke bijwerkingen in deze context zijn een mogelijke verergering van eerder bestaande hypertensie

of plots ontstaan van hypertensie (bron: bijsluiter) en het verlagen van de convulsie-drempel. Dit laatste krijgt vooral klinische relevantie bij doses hoger dan 400 mg en is dosis-gerelateerd en het risico op convulsies neemt nog toe bij patiënten met predisponerende voorbeschikkende factoren, zoals stoppen van een verdovend middel, eetstoornissen of hoofdtrauma. AangGezien neurotoxiciteit voorkomt bij tot een derde van de patiënten behandeld met sirolimus of tacrolimus⁽⁴⁵⁾ dient-moet dit nauwlettend in het oog ~~te~~-worden gehouden wanneer bupropion overwogen wordt als behandeling voor depressie (15).

5.4. Tricyclische antidepressiva (TCA's)

Tricyclische antidepressiva hebben hun effectiviteit-doeltreffendheid reeds veelvuldig aangetoond⁽⁵⁾ en zijn ook reeds-al getest in de transplantatie-populatie (5). Een voordeel is dat de bloedspiegel van de TCA's bepaald kan worden (instellen van de posologie, nagaan van compliance en van toxiciteit (16)⁽⁴⁶⁾). Nadelig zijn echter de anticholinerge en cardiovasculaire bijwerkingen, waardoor ze in eerste lijn plaats hebben gemaakt voor SSRI's.

De cardiovasculaire bijwerkingen zijn onder meer geleidingsstoornissen, orthostatische hypotensie en voorkamerfibrillatie. Deze bijwerkingen komen in de gezonde populatie bevolking wel voornamelijk voor bij overdosering (5)⁽⁵⁾. Deze bijwerkingen ontstaan doordat TCA's de cardiovasculaire natrium-, calcium- en kaliumkanalen blokkeren, een effect gelijkaardig aan dat van het anti-aritmicum kinidine, waardoor ze de geleiding vertragen met risico op een verlengd PR-, QRS- en QT- interval. Dit maakt TCA's minder geschikt voor patiënten gekend met een hartaandoening. Patiënten die een harttransplantatie ondergingen blijken echter minder gevoelig voor de cardiale bijwerkingen dan verwacht, vermoedelijk

door het gebrek aan autonome bezuwning. In een drietal studies werd gezien dat TCA's weinig (wel hartritmestijging en QRS-verlenging) of geen invloed hebben op het ECG elektrocardiogram (ecg) bij patiënten met een donorhart. Ondanks deze bevindingen blijft voorzichtigheid aangewezen, ook bij deze populatie (16).⁽⁴⁶⁾

Andere nevenwerkingen—bijwerkingen die in deze context van belang zijn, zijn onder meer gewichtstoename en het risico op convulsie. Het convulsierisico lijkt dosis-afhankelijk te zijn, maar er werden ook insulten gerapporteerd-gemeld bij therapeutische doses (1).⁽⁴⁾

TCA's worden gemetaboliseerd via de lever, waardoor een dosisverlaging noodzakelijk is bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Secundaire amines zoals nortriptyline kennen minder hepatische metabolisatie (2).⁽²⁾

Hoewel TCA's dus zeker effectief-doeltreffend zijn, leidt vooral het risico op cardiovasculaire nevenwerkingen—neveneffecten ertoe dat ze het best voorbehouden blijven voor therapieresistente depressies.

5.5. Noradrenerge en selectief serotonerge antidepressiva (NaSSa) (mMirtazapine)

AangGezien mirtazapine voornamelijk 5HT₂ en 5HT₃ blokkeert, veroorzaakt het minder seksuele en gastro-intestinale bijwerkingen dan SSRI's. De belangrijkste bijwerkingen van mirtazapine zijn gewichtstoename en slaperigheid. Deze kunnen echter ook ten voordele van de patiënt aangewend worden bij patiënten met insomnie of anorexie.

Binnen de posttransplantatiecontext van post-transplantatie is mirtazapine niet te beschouwen als eerste keuze voor de behandeling van depressie omwille-vanvanwege de verergering van metabole processen ten gevolge van immunosuppressiva (vnl. corticoiden) en belangrijke

gewichtstoename ~~omwille van~~ door de antihistaminerge werking. Voornamelijk in de eerste periode na transplantatie, wanneer patiënten nog hoge dosissen corticoïden nemen, is het een te mijden product. Daarnaast wordt ook een toename van hyperlipidemie gezien bij patiënten behandeld met cyclosporine, sirolimus of corticoïden, waarvan het mechanisme nog onbekend is (1).⁽⁴⁾

5.6. Monoamine-oxidase ~~inhibitoren~~remmers (MAOI's)

Gezien MAOI's ernstige hypertensieve crisissen kunnen veroorzaken worden ze altijd voorbehouden voor refractaire depressies. Vooral omdat deze bijwerking nog extra versterkt wordt door veelvuldige interacties met andere medicatie of tyramine-rijke voeding. In combinatie met SSRI's kunnen ze bovendien een serotonerg syndroom uitlokken.

~~Aan~~Gezien transplantatiepatiënten zich vaak ~~presenteren aan~~ met polyfarmacie, en zich soms ~~reeds al~~ aan een dieet moeten houden ~~omwille van~~ vanwege somatische redenen, zijn MAOI's tegenaangewezen in deze groep. In de literatuur wordt hierbij geen onderscheid gemaakt tussen ~~reversibele omkeerbare~~ en niet-~~reversibele omkeerbare~~ MAOI's.

5.7. Hypericum perforatum (sint-janskruid)

Sint-janskruid is vrij in de handel verkrijgbaar en wordt gepropageerd als een natuurlijk antidepressivum. Veel patiënten zien dit middel niet als medicatie, waardoor het gebruik ervan niet altijd gemeld wordt aan hun behandelende arts.

Probleem hierbij is dat sint-janskruid een krachtige inductor van CYP3A4 is, en daarnaast het P-glycoproteïne in de darm induceert, vermoedelijk door een verhoogde expressie van zowel

CYP3A4 als P-glycoproteïne. Dit zorgt ervoor dat er verminderde gastro-intestinale opname van onder meer cyclosporine en tacrolimus is. Deze twee farmacokinetische eigenschappen maken dat er een tot 70% lagere bio-beschikbaarheid van tacrolimus en cyclosporine kan zijn waardoor de kans op acute rejectie fel toeneemt (1).

Andere: trazodon

Trazodon wordt nog relatief weinig aangewend als eerste preparaat bij behandeling van depressie. Wel wordt het veelvuldig voorgeschreven ter behandeling van slaapstoornissen. Hierbij is het van belang op te merken dat trazodon wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, echter zonder gekende inductie of inhibitie te veroorzaken. Er zijn nog weinig gegevens beschikbaar, maar het is aan te raden de bloedconcentraties van immunosuppressiva goed te monitoren tijdens behandeling met trazodon. Orthostatistische hypotensie is een specifiek aandachtspunt.

Bespreking

Formatted: Font: 12 pt

Hoewel depressie volgens de beschikbare prevalentiecijfers een belangrijk probleem is na orgaantransplantatie is er tot op heden weinig onderzoek beschikbaar over de effecten van behandeling van depressie in deze situatie, en de beschikbare studies worden vaak gekenmerkt door methodologische problemen. Depressie wordt bijvoorbeeld niet steeds gedefinieerd volgens de DSM IV-TR of DSM-5 en verschillende diagnostische criteria en meetinstrumenten worden gehanteerd. Zo worden slaapstoornissen of aanpassingsstoornissen soms ook als depressie beschouwd. Daarnaast betreft het studies met kleine patiëntenaantallen

en wordt bij klinische studies niet steeds het advies van psychiaters gevraagd, of het wordt niet opgevolgd. Verder halen de auteurs van de meeste overzichtsartikelen hun informatie ook eerder uit internistisch opgevatte studies die werken met “quality of life” als eindpunt, waaruit dan kenmerken van depressie gedistilleerd worden.

Hoewel de DSM-IV-TR de basis vormt voor diagnostiek van depressie in klinische studies, is deze in de klinische praktijk niet altijd makkelijk te hanteren. In het bijzonder bij somatische comorbiditeit stelt dit soms problemen. Leentjens bespreekt in dit kader vier mogelijke benaderingen van depressie bij somatische ziekten (17). Het exclusieve model sluit alle symptomen die ook door de somatische aandoening veroorzaakt kunnen worden uit om de diagnose te stellen. Het inclusieve model ~~includeert-omvat~~ daarentegen alle symptomen die kunnen bijdragen aan de diagnose van depressie. In het substitutiemodel van Endicott wordt getracht alle somatische symptomen uit de DSM te vervangen door psychologische of psychosociale criteria. In de DSM-classificatie wordt ~~expliciet-uitdrukkelijk~~ het attributiemodel gevolgd, waarbij aan de beoordelaar wordt gevraagd om te beslissen of een bepaald symptoom te wijten is aan de somatische aandoening, dan wel aan een depressieve stoornis. Dit zorgt echter voor veel variabiliteit tussen verschillende beoordelaars en leidt daardoor tot een kleinere betrouwbaarheid van de diagnose.

Aangezien de gevolgen van een niet-behandelde depressie toch aanzienlijk kunnen zijn, lijkt het aangewezen om eerder het inclusiemodel te volgen. Op die manier worden zo weinig mogelijk diagnoses gemist en dus zoveel mogelijk depressies behandeld.

Recent onderzoek naar behandeling van depressie bij transplantatiepatiënten, waarin alle klassen antidepressiva worden meegenomen, is niet beschikbaar. Alle informatie hierover

wordt afgeleid uit farmacologische eigenschappen en geëxtrapoleerd vanuit onderzoek bij andere patiëntengroepen. Hiernaar moet dus zeker meer onderzoek gevoerd worden, liefst ook met inclusie van nieuwere antidepressiva als agomelatine, aangezien hier nog onvoldoende informatie over beschikbaar is.

Ook psychotherapie wordt in weinig publicaties vermeld, maar verdient zeker ook in deze populatie een plaats, en gezien de polyfarmacie met potentieel veel interacties misschien zelfs een voorkeurspositie. Bij ernstige of therapieresistente depressie kan ook elektroconvulsietherapie (ECT) overwogen worden; er dient hierbij echter rekening gehouden te worden met eventuele contra-indicatie-~~te~~geenaanwijzingen op cardiaal en neurologisch vlak (18).⁽⁴⁸⁾

De beschikbare literatuur laat geen algemene conclusie-~~besluit~~ toe voor deze complexe populatie. Wel zijn interacties op vele vlakken mogelijk, dus is monitoring van bloedconcentraties van de immunosuppressiva bij start, stop en dosisaanpassing van antidepressiva aangewezen. Dit gebeurt best in samenspraak met de andere behandelaars zodat alle zorgverleners op de hoogte zijn van de bestaande risico's op interactie.

In de inleidende casus werd er diagnostisch besloten tot een ernstige en recidiverende depressieve stoornis volgens DSM-5, met verscheidene voorbeschikkende etiologische factoren (dwangmatige persoonlijkheidskenmerken, depressieve stoornis in het verleden, vrouwelijk geslacht, chronische ziekte) en uitlokkende factoren (relationele problemen, mogelijks ook de behandeling met prednisolone). De patiënte kon niet gemotiveerd worden tot een opname in een psychiatrische afdeling; in samenspraak werd er besloten tot een

ambulante behandeling met een antidepressivum in combinatie met psychotherapie. Hoewel ze in het verleden een gunstig effect toonde van fluoxetine, werd ~~er~~-rekening houdende met het interactieprofiel ~~de~~ voorkeur gegeven aan een behandeling met een ander SSRI, type sertraline.

Concrete richtlijnen en besluit

3.

Wanneer de diagnose van depressie gesteld wordt bij een patiënt die een orgaantransplantatie onderging, dient een organische of medicamenteuze oorzaak uitgesloten te worden. In het bijzonder ~~dient~~moet onderzocht ~~te~~ worden of er een (chronologisch) verband is tussen het ontstaan van de depressieve stoornis en het gebruik van corticoiden. Indien er geen onderliggende oorzaak gevonden wordt, bepaalt de behandelaar de ernst van de depressie (bij voorkeur met behulp van een gevalideerde vragenlijst of semi-gestructureerd interview) en op basis daarvan de meest geschikte behandeling, wat overeenkomt met het beleid in algemene richtlijnen zoals de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn (<http://www.ggzrichtlijnen.nl>).¹⁹

Bij een lichte of matige depressie kan psychotherapie mogelijk voldoende zijn, en dient geen medicamenteuze ondersteuning gegeven te worden. Bij een ernstige depressieve stoornis ~~dient~~moet medicatie voorgeschreven ~~te~~ worden, en dient ECT overwogen worden als alternatief, indien de mogelijke interacties als te ernstig ingeschat worden. Een andere mogelijke interventie ter behandeling van de depressieve stoornis is de transcraniële magnetische stimulatie (19).

Wanneer gopteerd wordt voor een medicamenteuze behandeling is een SSRI de eerste keuze gezien de beperkte kans op interacties via CYP3A4 en het gunstige bijwerkingsprofiel. Het

Formatted: Font: 12 pt

Formatted: Centered, Indent: Left: 1,27 cm, No bullets or numbering

Formatted: Default Paragraph Font, Font color: Black

Formatted: Default Paragraph Font, Font color: Black

gebruik van fluvoxamine en van fluoxetine is af te raden bij patiënten die immu~~n~~osuppressie krijgen ~~af te raden omwille van~~wegens het relatief hoge risico op interacties via CYP3A4.

Factoren die een rol kunnen spelen bij de keuze voor een ander middel zijn bijvoorbeeld een gewenste beïnvloeding van het eet- of slaappatroon, waar mirtazapine (eet- en slaappatroon) of trazodone (slaappatroon) een goede keuze kan zijn. Specifiek bij mirtazapine dient men rekening te houden bij met een mogelijke gewichtstoename, wat niet altijd wenselijk is gezien de somatische toestand van de patiënt.

Wanneer een SSRI onvoldoende werkzaam blijkt te zijn, biedt een SNRI een goed alternatief. Hierbij dient men wel bedacht te zijn op bloeddrukstijging. Ook tricyclische antidepressiva kunnen dan overwogen worden, rekening houdend met mogelijke cardiale bijwerkingen.

Bij elke opstart of stop van medicatie dient de bloedconcentratie van de immu~~n~~osuppressieve medicatie goed gemonitord te worden, in het bijzonder wanneer het medicijn in kwestie gemetaboliseerd wordt via CYP3A4.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Formatted: Font: Bold, No underline

Formatted: Centered

Formatted: Font: Bold

Abstract

Depression after organ transplantation: which antidepressant to prescribe?

Depression appears to be an important factor in the outcome of organ transplantation.

Untreated depression increases mortality rates and decreases quality of life in these patients.

Patients who received an organ transplant, often use different drugs, which makes them vulnerable for drug-druginteractions. Side-effects are also important since they can represent a risk for the transplanted organ or can cause difficulties in the patient's general wellbeing.

Although research about depression in this particular population is scarce, ~~we try~~ this article attempts to provide ~~to give~~ an overview of the available literature and to discuss specific points of attention in this population.

Guidelines for treatment of depression in transplant recipients appear to be quite similar to those for treatment of outpatients. It is important for the clinician to carefully watch for specific side-effects and interactions of certain drugs, ~~especially as well as to monitor the influence on the CYP4-system, as well as to monitor~~ immune suppressant therapy carefully.

4. Literatuur

1. ~~J.~~ Kim ~~J.~~, ~~P.~~ Phongsamran ~~P.~~, ~~S.~~ Park ~~S.~~. Use of antidepressant drugs in transplant recipients. *Progress in transplantation* 2004; *14*: 98-104.
2. ~~P.~~ Fusar-Poli ~~P.~~, ~~M.~~ Lazzaretti ~~M.~~, ~~M.~~ Ceruti ~~M.~~, et al. Depression after lung transplantation: causes and treatment. *Lung*. 2007; *185*: 55-65.
3. ~~S.S.~~ Rogal ~~SS.~~, ~~M.A.~~ Dew ~~MA.~~, ~~P.~~ Fontes ~~P.~~ and ~~A.F.~~ DiMartini ~~AF.~~. Early treatment of depressive symptoms and long-term survival after liver transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; *13*: 928-935.
4. ~~O.S.~~ Surman ~~OS.~~, ~~A.B.~~ Cosimi ~~AB.~~, ~~A.~~ DiMartini ~~A.~~. Psychiatric care of patients undergoing organ transplantation. *Transplantation* 2009; *87*: 1753-1761.
5. ~~T.K.~~ Birkenhäger ~~TK.~~, ~~P.~~ Moleman ~~P.~~. Antidepressiva. In: *Praktische psychopharmacologie*, P. Moleman. Houten: Prelum Uitgevers, 2009;: 59-130.
6. ~~L.~~ Fardet ~~L.~~, ~~I.~~ Petersen ~~I.~~, Nazareth ~~I.~~. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry*. 2012; *169*: 491.
7. ~~S.D.~~ Bhangle ~~SD.~~, ~~N.~~ Kramer ~~N.~~, ~~E.D.~~ Rosenstein ~~ED.~~. Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int*. 2013; *33*: 1923-1932.
8. ~~D.T.~~ Ko ~~DT.~~, ~~P.R.~~ Hebert ~~PR.~~, ~~C.S.~~ Coffey ~~CS.~~, ~~A.~~ Sedrakyan ~~A.~~, ~~J.P.~~ Curtis ~~JP.~~, ~~H.M.~~ Krumholz ~~HM.~~. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002; *288*: 351.
9. ~~R.L.~~ Page ~~RL.~~ II, ~~G.G.~~ Miller ~~GG.~~, ~~JA.~~ Lindenfeld ~~JA.~~. Drug therapy in the heart transplant recipient. *Circulation*. 2005; *111*: 230-239.

Formatted: Font: 12 pt, No underline

Formatted: No bullets or numbering

Formatted: No underline, English (U.S.)

Formatted: Font: Italic, No underline, English (U.S.)

Formatted: No underline, English (U.S.)

Formatted: English (U.S.)

Formatted: Font: Italic, No underline

Formatted: Font: Italic, No underline

Formatted: No underline, English (U.S.)

Formatted: Font: Italic, No underline, English (U.S.)

Formatted: No underline, English (U.S.)

Formatted: No underline, English (U.S.)

Formatted: English (U.S.)

Formatted: No underline

Formatted: No underline

Formatted: No underline, English (U.S.)

Formatted: No underline, English (U.S.)

Formatted: Font: Italic, No underline, English (U.S.)

Formatted: No underline, English (U.S.)

Formatted: English (U.S.)

Formatted: Font: Italic, No underline

Formatted: Font: Italic, No underline

Formatted: Font: Italic, No underline

10. ~~R.J.~~ Verkes RJ, ~~H.G.~~ Ruhé HG, red. Keuzecriteria voor antidepressiva. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2010.

11. ~~M.J.~~ Cooke MJ, ~~M.S.~~ Waring MS. Citalopram and cardiac toxicity. Eur J Clin Pharmacol. 2013; 69: 755-760.

Formatted: Font: Italic, No underline

12. ~~M.H.~~ Schwenk MH, ~~M.A.~~ Verga MA, ~~J.D.~~ Wagner JD. Hemodialyzability of sertraline. Clin Nephrol. 1995; 44: 121-124.

Formatted: No underline, Dutch (Belgium)

Formatted: Font: Italic, No underline, English (U.S.)

13. ~~M.E.~~ Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. J ~~Clinical Psychiatry~~ Clinical Psychiatry. 1998; 59: 502-508.

14. ~~S.~~ Vercauteren S, ~~JL~~ Bosmans JL, ~~MM~~ Elseviers MM, et al. A meta-analysis and morphological review of cyclosporine-induced nephrotoxicity in auto-immune diseases. Kidney ~~Int~~ Int. 1998; 59: 502-508.

Formatted: No underline, Dutch (Belgium)

Formatted: No underline, Dutch (Belgium)

Formatted: Font: Italic, No underline

15. ~~P.~~ Trzepaez P, ~~B.~~ Gupta B, ~~A.~~ DiMartini A. Issues in pharmacological organ transplantation. In: ~~P.~~ Trzepaez P, ~~A.~~ DiMartini A, eds. The transplant patient: biologic, psychiatric and ~~e~~ Ethical issues in organ transplantation. Cambridge, Mass: Cambridge University Press: 2000: 196.

Formatted: No underline, English (U.S.)

Formatted: English (U.S.)

16. ~~K.~~ Demyttenaere K, ~~C.~~ Baeken C, ~~M.~~ Dierick M. Depressieve ~~s~~ Stoornissen of mono- of unipolaire depressies. In: S. Claes, E. Constant, P. Cosyns, A. De Nayer, M. Dierick, D. Souery. Handboek psychofarmacologie. Utrecht: Academia Press, 2011: 59-118.

17. ~~P.~~ Fusar-Poli P, ~~M.~~ Picchonui M, ~~V.~~ Martinelli V, et al. Anti-depressive therapies after heart-transplantation. J. Heart Lung Transplant 2006; 25: 785-793.

18. ~~A.~~ Leentjens A. Depressies bij patiënten met een lichamelijke aandoening. In: ~~J.~~ Huyser J, ~~A.H.~~ Schene AH, ~~B.~~ Sabbe B, ~~P.~~ Spinhoven P. Handboek depressieve stoornissen. Utrecht: De tijdstroom, 2008: 301-316.

19. ~~J. Spijker, C.L.H. Bockting, J.A.C. Meeuwissen et al. (2013). Multidisciplinaire richtlijn depressie. Geraadpleegd op 24 april 2015 van <http://www.ggzrichtlijnen.nl>~~

19. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. Psychol Med 2014; 44: 225-239.

Formatted: Default Paragraph Font,
Font color: Black

Formatted: Default Paragraph Font,
Font color: Black