

Longtransplantatie en depressie

Welkom op deze WIKI-pagina over longtransplantatie en depressie. Een longtransplantatie is een zeer ingrijpende operatie waar patiënten alleen voor in aanmerking komen als andere behandelingen niet meer mogelijk zijn, zoals bij chronische progressieve longziekten. Depressie is een veel voorkomende mentale aandoening onder longtransplantatiepatiënten. In het eerste hoofdstuk wordt informatie gegeven over longtransplantatie, waaronder epidemiologie, prognose en behandeling. In het tweede hoofdstuk wordt verteld over de epidemiologie en behandeling van depressie bij longtransplantatie. In het derde hoofdstuk wordt dieper ingegaan op de interactie tussen beide aandoeningen. Deze pagina is geschreven met het oog op longtransplantatiepatiënten, familieleden, professionals en andere geïnteresseerden.

Deze WIKI is geschreven door studenten van de MSc Medische Psychologie. Volledigheid en correctheid kunnen daarom niet worden gegarandeerd. Deze WIKI wordt ook niet bijgewerkt na publicatie, dus informatie kan verouderd zijn. Er kunnen geen rechten worden ontleend aan informatie op deze pagina en voor specifieke vragen of informatie verwijzen wij u door naar uw huisarts.

Geschreven door: Geert van den Dungen, Nina Fennema, Evi Kooy, Zefanja van Montfoort en Aniek Westerdijk

Inhoudsopgave

1. Longtransplantatie	4
1.1 Epidemiologie longtransplantatie	4
1.2 Fysieke screening	4
1.3 Indicaties	4
1.3.1 Zeldzame indicaties	5
1.3.2 Contra-indicaties	5
1.4 Wachtlijstprocedure	6
1.4.1 Eurotransplant	6
1.5 Operatieprocedure	6
1.5.1 Post-operatie	6
1.6 Complicaties	7
1.6.1 Bronchiolitis obliterans syndroom	7
1.7 Prognose	7
1.8 Behandeling	7
1.8.1 Niet farmacologisch	7
1.8.3 Farmacologisch	8
2. Depressieve stoornis	9
2.1 Definitie depressieve stoornis	9
2.2 Epidemiologie van depressie bij longtransplantatie	9
2.2.1 Pre-transplantatie	9
2.2.2 Post-transplantatie	9
2.3.1 Stressvolle gebeurtenissen	10
2.3.2 Bronchiolitis obliterans syndroom	10
2.3.3 Farmacologische bijwerkingen	10
2.3.4 Persoonlijkheid en coping	10
2.3.5 Sociale steun	10
2.4.1 Pre-transplantatie depressie	11
2.4.2 Post-transplantatie depressie	11
2.5 Behandeling depressie bij longtransplantatie	11
2.5.1 Niet-farmacologische behandelingen	11
2.5.2 Farmacologische behandelingen	11
3. Interactie tussen longtransplantatie en depressie	13

3.1 Inleiding neurotransmissie	13
3.2 De rol van neurotransmitters bij depressie	14
3.2.1 De monoamine hypothese.....	14
3.2.2 De neurotransmitter receptor hypothese.....	14
3.3 Antidepressiva op neurotransmitterniveau	15
3.3.1 SSRI op neurotransmitterniveau	15
3.3.3 MAO-remmers op neurotransmitterniveau.....	15
3.3.4 NaSSA op neurotransmitterniveau.....	15
3.3.5 Sint-janskruid op neurotransmitterniveau	16
3.4 Het CYP450 systeem	16
3.4.1 Gendersverschillen CYP3A4 enzym	16
3.5 Immunosuppressiva op celniveau	16
3.6 Interactie immunosuppressiva en antidepressiva	17
3.6.1 Tricyclische antidepressiva (TCAs).....	17
3.6.2 Selective Serotonine Reuptake Inhibitors (SSRIs).....	17
3.6.3 Nordadrenerge en specifieke serotonerge antidepressiva (NaSSAs)	17
3.6.4 Sint-Janskruid	17
3.7 Overige (psychische) problemen	18
3.7.1 Symptoomoverlap.....	18
3.8 Invloed van niet-farmacologische interventies op depressie	18
3.8.1. Effect van longrevalidatie op depressie	18
3.9 Alternatieve geneeskunde.....	19
3.10 Screening.....	19
3.11 Conclusies en aanbevelingen	19
Referentielijst.....	20

1. Longtransplantatie

Een longtransplantatie is een operatie waarbij één of twee longen vervangen worden door de longen van een donor (Kotloff & Thabut, 2011). Dit is een zeer ingrijpende operatie. Iets meer dan drie decennia geleden werd de eerste succesvolle longtransplantatie uitgevoerd in Nederland (Van Den Bosch & De La Rivière, 1990). Sindsdien is de procedure algemeen aanvaard als een therapeutische optie voor patiënten met een ernstige longaandoening, die gepaard gaat met grote functionele beperkingen en een beperkte levensverwachting, waarvoor geen andere behandeling meer mogelijk is (Arcasoy & Kotloff, 1999).

1.1 Epidemiologie longtransplantatie

Het aantal longtransplantaties dat per jaar in Nederland wordt gedaan stijgt. Waar in 2003 al een recordaantal van 44 transplantaties werd gedaan, is dit aantal in nog geen twintig jaar verdubbeld naar 87 transplantaties in 2020 (Nederlandse Transplantatie Stichting, 2021). Echter komen er ook steeds meer mensen in aanmerking voor een longtransplantatie. Hierdoor blijft het aantal op de wachtlijst al jaren ongeveer gelijk (Nederlandse Transplantatie Stichting, 2021). Tussen 2016 en 2020 stonden gemiddeld 178 mensen op de wachtlijst aan het eind van het jaar (Nederlandse Transplantatie Stichting, 2021).

1.2 Fysieke screening

Voordat iemand in aanmerking komt voor een transplantatie gaat deze persoon eerst door een screeningsonderzoek. Hierbij wordt er gekeken of iemand fit genoeg is voor de zware operatie, of iemand comorbide (bijkomende) aandoeningen heeft die zouden kunnen leiden tot complicaties en of de kosten opwegen tegen de verbetering van kwaliteit van leven door een operatie (UMCG, 2010). Daarnaast wordt in verschillende gesprekken met het longtransplantatieteam bepaald of een andere behandeling niet meer mogelijk is (Longtransplantatie UMC Utrecht, 2022).

1.3 Indicaties

Longtransplantaties worden uitgevoerd bij mensen met een ernstige longziekte die niet meer op een andere manier kunnen worden behandeld. Veel voorkomende diagnoses met toelichting en de prevalentie van hoeveel procent van de longtransplantaties worden toegekend aan een patiënt met een bepaalde longaandoening (UZ Leuven, 2020) kunnen gevonden worden in tabel 1.

Tabel 1. *Overzicht meest voorkomende longziektes bij longtransplantatiepatiënten*

Longaandoening	Toelichting	Prevalentie
----------------	-------------	-------------

COPD	Een longziekte met vernauwing van de luchtwegen tot gevolg (vaak veroorzaakt door roken) (Mannino, 2002)	62%
Idiopathische (pulmonale) longfibrose	Ernstige littekenvorming in de long die onherstelbaar is. Kan ook worden veroorzaakt door geneesmiddelen of bestraling (King et al., 2011)	22%
Cystische fibrose (CF), mucoviscidose en non-CF bronchiëctasieën	Een erfelijke ziekte die zorgt voor een slechte weerbaarheid tegen terugkerende infecties, waardoor onherstelbare beschadiging van de luchtwegen en longen ontstaat (Elborn, 2016)	13%
Primaire pulmonale hypertensie	Een chronische hoge druk in de bloedvaten van de longen die de inspanningscapaciteit van de longen beperkt en het hart beschadigt (Madan et al., 2001)	3%

1.3.1 Zeldzame indicaties

Andere minder voorkomende indicaties zijn longemfyseem, Langerhanscel histiocytose, lymfangioleiomyomatose, sarcoïdose (kijk voor meer informatie over sarcoïdose naar de wiki pagina Sarcoïdose, psychosociale problemen en vermoeidheid), stoflongen (chronische silicose), syndroom van Eisenmenger, syndroom van Hamman-Rich (acute interstitiële pneumonitis), eosinofiel granuloom, longziekte als gevolg van een onderliggende collageen vasculaire aandoening en verstopping van de longaders (pulmonale veno-occlusieve ziekte) (Kotloff & Thabut, 2011).

1.3.2 Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties zijn bijvoorbeeld aandoeningen die te veel risico met zich meebrengen tijdens de operatie, zoals een bloedstollingsstoornis of aandoeningen waardoor een patiënt überhaupt nog maar kort te leven heeft (Weill, 2018). Een voorbeeld hiervan is longkanker, aangezien er een aanzienlijk risico op terugkeer van de tumor is. Door de medicatie die afstoting van de longen moet voorkomen, vermindert namelijk de afweer van de patiënt en groeien eventuele achtergebleven minuscule kankercellen sneller (Mathew & Kratzke, 2009). Hierdoor kan het risico op kanker en sneller overlijden uiteindelijk juist toenemen (Mathew & Kratzke, 2009). Een relatieve contra-indicatie, waarbij er een verhoogd risico op mislukking is, maar waarbij een transplantatie eventueel wel kan worden overwogen, zijn onder andere een psychische aandoening of een verslaving (Weill, 2018).

1.4 Wachttijstprocedure

Komt iemand door de screening heen, dan komt de patiënt op de wachtlijst te staan. Afhankelijk van de lengte van de wachtlijst en de beschikbaarheid van donorlongen kan het weken tot jaren duren voordat iemand uiteindelijk ook daadwerkelijk een donorlong krijgt (UMCG, 2010). Ook de persoonlijke Lung Allocation Score (LAS) heeft hier invloed op (Gries et al., 2007). Iedereen vanaf 12 jaar die op de wachtlijst staat voor een longtransplantatie krijgt een score tussen de 0-100, de LAS (Gries et al., 2007). Deze score wordt berekend door middel van gegevens over de medische toestand, uitslagen van bloedtesten en de score van een looptest (Gries et al., 2007). Met een maximale score van 100 komt iemand bovenaan de wachtlijst te staan voor een geschikte donorlong. Als twee patiënten dezelfde score hebben, dan krijgt de patiënt die het langst op de wachtlijst staat voorrang (Gries et al., 2007).

1.4.1 Eurotransplant

Eurotransplant is de organisatie die verantwoordelijk is voor de verdeling van donororganen in een paar Europese landen waaronder Nederland (Fuller & Fisher, 2013). Elk land heeft zijn eigen wachtlijst. Als een Nederlandse patiënt wordt aangemeld voor een transplantatie komt deze persoon op de landelijke wachtlijst van de Nederlandse Transplantatie Stichting (Fuller & Fisher, 2013).

1.5 Operatieprocedure

In Nederland voeren het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam, het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) en het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) longtransplantaties uit (Nederlandse Transplantatie Stichting, 2015). Tijdens deze operatie kunnen zowel beide longen, als één long of een longkwab getransplanteerd worden. De ingreep is afhankelijk van de longziekte van de patiënt (Arcasoy & Kotloff, 1999). Tijdens de operatie wordt de borstwand aan de zijkant geopend door middel van een snee tussen de achtste en negende rib. De zieke long wordt verwijderd en de vertakkingen van de luchtpijp (bronchiën) en bloedvaten worden nagekeken op eventuele afwijkingen. Uiteindelijk worden de bronchiën en bloedvaten van de donorlong aan de bronchiën en bloedvaten van de patiënt vastgehecht. Bij een dubbelzijdige longtransplantatie wordt dit vervolgens nogmaals gedaan aan de andere kant (Arcasoy & Kotloff, 1999). Tijdens een longtransplantatie wordt de bloedsomloop meestal overgenomen door een hartlongmachine (Arcasoy & Kotloff, 1999).

1.5.1 Post-operatie

Na de operatie blijven patiënten enkele dagen op de intensive care. Hierna worden ze verplaatst naar de verpleegafdeling waar ze zullen starten met hun revalidatie (UZ Leuven, 2020) (Bij 1.8.2. wordt longrevalidatie verder besproken). Bij 10-20% van de patiënten treden complicaties op, waardoor iemand langer in het ziekenhuis moet blijven (UZ Leuven, 2020).

1.6 Complicaties

In de eerste weken na de operatie kunnen bloedingen, verlamming van het middenrif en infecties optreden. Ook hechtingen kunnen loslaten en afstoting van de long(en) kan ontstaan (Lyu & Zamora, 2009). Door infectie en afstoting kunnen symptomen als kortademigheid, verminderde inspanningstolerantie en een grieperig gevoel ontstaan (Centrum voor Longtransplantatie, 2022).

1.6.1 Bronchiolitis obliterans syndroom

Een complicatie die eventueel pas na zes maanden of later optreedt is het bronchiolitis obliterans syndroom (BOS) (Christie et al., 2010). BOS komt relatief vaak voor. De meerderheid van de longtransplantatiepatiënten ontwikkelt het (Krishna et al., 2021). Het is een aandoening die kan worden uitgelokt door een luchtweginfectie of wanneer het orgaan wordt afgestoten en de afweercellen van de donor het weefsel van de patiënt aanvallen (Christie et al., 2010). Er is sprake van een ontstekingsproces in de kleine luchtwegen, waardoor verlittekening in het longweefsel ontstaat. Daarnaast kan in de grotere luchtwegen het epitheel (bekleding van de long) samentrekken. Dit kan leiden tot klachten als kortademigheid, hoesten of een longontsteking met respiratoir falen (problemen met de ademhaling) (Moonnumakal & Fan, 2008). Patiënten hebben dan vaak zuurstoftherapie nodig en in sommige gevallen wordt onderhoudsantibiotica ter preventie van ontstekingen gestart (Zijregtop et al., 2012).

1.7 Prognose

In Nederland werkt gemiddeld 68% van de getransplanteerde longen nog goed na vijf jaar (Nederlandse Transplantatie Stichting, 2015). De 5-jaarsoverleving van patiënten is ongeveer 80% en de 10-jaarsoverleving bijna 65% (6). Naast de overleving verbetert ook de kwaliteit van leven van patiënten post-transplantatie (Singer & Singer, 2013).

1.8 Behandeling

In dit onderdeel bespreken we verschillende behandelingen voor longtransplantatie, zowel niet-farmacologisch als farmacologisch.

1.8.1 Niet farmacologisch

Na de operatie blijft de patiënt minimaal drie weken in het ziekenhuis (UZ Leuven, 2020). Onder begeleiding van een diëtiste, de fysiotherapeut, de medisch maatschappelijk werker en de nurse practitioner went de patiënt aan de nieuwe situatie (UZ Leuven, 2020). In het begin leert iemand om opnieuw zelfstandig te kunnen eten en zichzelf te kunnen wassen. Daarnaast leert de patiënt om de medicatie zelfstandig in te nemen, hoe de longfunctie te controleren en hoe de conditie te verbeteren (UZ Leuven, 2020). Daarnaast wordt er veel educatie gegeven over onder andere mond- en huidverzorging en een gezonde levensstijl (UZ Leuven, 2020). Dit is belangrijk, aangezien longtransplantatiepatiënten gevoeliger zijn voor infecties door de medicatie die zij moeten slikken tegen afstoting (UZ Leuven, 2020).

Longrevalidatie

Eenmaal thuis volgt iemand tot wel een half jaar longrevalidatie (UZ Leuven, 2020). Hierin volgt iemand een intensief oefenprogramma op maat, waarbij iemand drie keer in de week onder persoonlijke begeleiding aan intensieve beweging doet en hierbij de conditie opbouwt (UZ Leuven, 2020). Onderzoek toont aan dat dit soort programma's bij longtransplantatiepatiënten zorgt voor een betere kwaliteit van leven, een beter inspanningsvermogen en een hogere fysieke activiteit (Downs, 1996).

1.8.3 Farmacologisch

Immunosuppressiva

Bij transplantaties kan het afweersysteem het vreemde orgaan 'aanvallen' en afstoten. Om dit te voorkomen moet iemand de rest van zijn leven immunosuppressiva ofwel afweer onderdrukkende medicijnen slikken (Bhorade & Stern, 2009).

Een veel voorgeschreven immunosuppressiva is ciclosporine, dat wordt verkocht onder de merknaam Sandimmune (injectievloeistof) of Neoral (capsules). Daarnaast worden soms pimecrolimus onder de merknaam Elidel en tacrolimus onder de merknamen Prograft en Protopic voorgeschreven (Farmacotherapeutisch Kompas Ciclosporine, z.d.). Dit zijn alle drie calcineurineremmers. Een andere voorgeschreven immunosuppressiva is azathioprine. Dit medicijn wordt verkocht onder de merknaam Imuran (Farmacotherapeutisch Kompas Azathioprine, z.d).

Een verdere uitleg over de mechanismen achter de werking van deze medicijnen is te vinden onder kopje 3.5.

Tabel 2. *Overzicht bijwerkingen medicatie*

Medicijn	Bijwerkingen
Ciclosporine, pimecrolimus en tacrolimus	Nierfalen, hypertensie (hoge bloeddruk), verhoogd cholesterol, suikerziekte, zwelling van het tandvles en/of aantasting van het zenuwstelsel wat meerdere symptomen als gevolg kan hebben zoals tremor, hoofdpijn, motorische stoornissen en convulsies (stuipen) (Farmacotherapeutisch Kompas Ciclosporine, z.d).
Azathioprine	Misselijkheid, afvallen, koorts, braken en vermoeidheid (Farmacotherapeutisch Kompas Azathioprine, z.d).

Daarnaast zorgen alle immunosuppressiva voor een verhoogd risico op zowel virale als bacteriële schimmelinfecties en kanker, aangezien het afweersysteem onderdrukt wordt, waardoor schadelijke virussen of kankercellen minder goed door het lichaam kunnen worden gedood en afgevoerd (Bhorade & Stern, 2009). Zie kopje 3.5 voor een verdere uitleg

over hoe deze medicatie het afweersysteem onderdrukt. Soms worden antibiotica uit voorzorg voorgeschreven om infecties te voorkomen en daarnaast worden ontstane infecties hiermee behandeld (Bhorade & Stern, 2009).

Overige medicatie

Verder slikken patiënten er soms nog andere medicijnen naast. Dit hangt af van de persoonlijke situatie en de bijwerkingen die iemand ervaart. Voorbeelden zijn medicijnen tegen hoge bloeddruk, cholesterolverlagers of maagbeschermers (Bhorade & Stern, 2009).

2. Depressieve stoornis

Verschillende mentale aandoeningen zijn met een longtransplantatie geassocieerd, waaronder een depressie (30%), angststoornissen (22%) en PTSS (15%) (Dew et al., 2012). Een depressie kan de kwaliteit van leven na longtransplantatie beïnvloeden. Daarnaast kan een depressie van invloed zijn op de prognose na de longtransplantatie. Het doel van dit hoofdstuk is dan ook om dieper in te gaan op de epidemiologie, etiologie en behandeling van depressie bij longtransplantatiepatiënten.

2.1 Definitie depressieve stoornis

Een depressieve stoornis wordt aanvankelijk gekenmerkt door een sombere stemming en/of verlies van plezier of interesse (American Psychiatric Association, 2013). Een depressie wordt gediagnosticeerd op basis van verschillende symptomen. Voor een uitgebreid overzicht van de DSM-criteria verwijst ik u door naar de volgende [link](#).

2.2 Epidemiologie van depressie bij longtransplantatie

2.2.1 Pre-transplantatie

Depressie lijkt een veelvoorkomend probleem bij longtransplantatie kandidaten. Uit onderzoek blijkt dat 34.3-50% van de patiënten op de lijst voor een longtransplantatie voldoet aan de criteria voor een depressieve stoornis (Courtwright et al., 2016).

2.2.2 Post-transplantatie

In het eerste jaar na longtransplantatie zijn in het algemeen de niveaus van depressie verlaagd in vergelijking tot voor de transplantatie (Goetzmann et al., 2005). Een jaar na transplantatie komt depressie voor bij ongeveer 26-30% van de patiënten (Seiler et al., 2016). Deze afname van intensiteit en prevalentie van depressieve symptomen zorgt voor een verbetering van de kwaliteit van leven een jaar na transplantatie (Vermeulen et al., 2003; Limbos et al., 2000). Een verklaring hiervoor is dat deze patiënten door de longtransplantatie afstappen van een levensbedreigende conditie en een relatief gezondere conditie krijgen. Echter, na drie jaar daalt de kwaliteit van leven en stijgt het niveau van depressie. Dit komt mogelijk door een toename in comorbiditeit waaronder BOS (Vermeulen et al., 2003).

2.3 Etiologie van depressie bij longtransplantatie

Er zijn verschillende oorzaken aan te wijzen waarom longtransplantatiepatiënten of kandidaten te maken hebben met depressieve symptomen.

2.3.1 Stressvolle gebeurtenissen

Het ervaren van stressvolle gebeurtenissen kan van invloed zijn op de stemming en het gedrag van de patiënt en een depressie in de hand werken (Fusar-Poli et al., 2007). Het lang op een wachtlijst staan wordt vaak als grootste stressor gezien bij transplantatie kandidaten (Vermeulen et al., 2003). De stress wordt verder in de hand gewerkt door het hebben van een terminale ziekte, het nodig hebben van een orgaantransplantatie, lang in een ziekenhuis moeten blijven, angst voor de dood, verlies van controle, afgenomen fysieke gezondheid, financiële lasten en het gebruik van een pieper waarmee transplantatiepatiënten kunnen worden opgeroepen (Vermeulen et al., 2003). Bij post-transplantatiepatiënten zijn fysieke complicaties op de lange termijn de grootste stressor.

2.3.2 Bronchiolitis obliterans syndroom

Het optreden van BOS is geassocieerd met lange termijn beperkingen en mortaliteit, maar ook met het optreden van depressieve symptomen in longtransplantatiepatiënten (Vermeulen et al., 2003; Van Den Berg et al., 2000; Rodrigue, Baz, Kanasky & MacNaughton, 2005).

2.3.3 Farmacologische bijwerkingen

Longtransplantatiepatiënten kunnen bijwerkingen ervaren van immuun onderdrukkende medicatie, zoals ciclosporine. Het zelfbeeld van de patiënt kan verslechteren door bijvoorbeeld gewichtstoename, puistjes en haaruitval. Daarnaast krijgt de patiënt te maken met vervelende bijwerkingen welke belemmerend kunnen zijn, zoals ontstoken tandvlees en braken (LUMC, 2022). Deze bijwerkingen hangen samen met een afname in waargenomen kwaliteit van leven en een toename in depressieve symptomen (Rodrigue et al., 2005).

2.3.4 Persoonlijkheid en coping

Hoewel de resultaten van verschillende onderzoeken gemengd zijn, lijkt persoonlijkheid ook een rol te kunnen spelen in het ontstaan van psychiatrische stoornissen, zoals een depressie, in longtransplantatie kandidaten (Teichman et al., 2000). Patiënten met problematische persoonlijkheidskenmerken zouden een minder effectieve coping (manier van omgaan met problemen) hebben waarbij ze negatieve strategieën gebruiken, zoals het uiten van woede en dingen op anderen afschuiven. Dit in tegenstelling tot positieve coping strategieën, zoals erover praten en ontspanning zoeken. Deze zijn effectiever bij transplantatiepatiënten en worden vaker gebruikt door personen met non-problematische persoonlijkheidskenmerken (Singer et al., 2001; Limbos et al., 2000).

2.3.5 Sociale steun

Het krijgen van sociale steun is de meest belangrijke voorspeller van psychologische uitkomsten na een transplantatie (Stilley et al., 1999). Familie, vrienden en andere

verzorgers spelen een rol in ervaren stress, stemming en waargenomen kwaliteit van leven bij longtransplantatiepatiënten. Wanneer iemand dus weinig sociale steun ervaart, is de kans op depressieve symptomen hoger (Stilley et al., 1999).

2.4 Gevolgen van depressie bij longtransplantatie

2.4.1 Pre-transplantatie depressie

Het hebben van een depressie voorafgaand aan de transplantatie lijkt geen effect te hebben op de overleving na transplantatie (Courtwright et al., 2016). In de studie van Smith et al. (2017) was de mortaliteit wél verhoogd bij patiënten met pre-transplantatie depressieve symptomen, maar dit werd verklaard door het feit dat deze patiënten langer in het ziekenhuis verbleven. Verder blijkt pre-transplantatie depressie bij longtransplantatiepatiënten uit onderzoek geen invloed te hebben op medicatietrouw (Dobbels et al., 2005; Wessels-Bakker et al., 2022).

2.4.2 Post-transplantatie depressie

Het hebben van een depressie kort na de transplantatie vergroot het risico op slechte gezondheidsuitkomsten tot drie jaar posttransplantatie (Chu et al., 2020). Ook is gevonden dat posttransplantatie depressie leidt tot transplantatie-gerelateerde comorbiditeit en mortaliteit op de lange termijn (Rosenberger et al., 2016; Smith et al., 2017). Bij andere groepen transplantatiepatiënten is gevonden dat posttransplantatie depressie bijdraagt aan een lage medicatietrouw (Cukor et al., 2009). Echter is hier bij longtransplantatiepatiënten nog weinig onderzoek gedaan.

2.5 Behandeling depressie bij longtransplantatie

In sommige gevallen, vaak bij mildere depressieve klachten, is een niet-farmacologische behandeling voldoende om de klachten te verminderen (Fusar-Poli et al., 2007). Bij extreme gevallen wordt een niet-farmacologische behandeling aangevuld met farmacotherapie (medicatie).

2.5.1 Niet-farmacologische behandelingen

De richtlijnen voor de behandeling van depressie bij transplantatiepatiënten komen voor het grootste deel overeen met de behandeling voor mensen die geen transplantatie hebben ondergaan (Vekemans et al., 2016). De eerstelijnsbehandeling bestaat uit psycho-educatie (voorlichting), dag structurering en het actief monitoren van de depressie. Daarnaast worden persoonlijke adviezen aan de patiënt gegeven om een gezonde leefstijl te stimuleren en de patiënt te activeren (Trimbos Instituut, 2013). Indien de patiënt hier onvoldoende baat bij heeft, kan gekozen worden voor psychotherapie (een vorm van gesprekstherapie), waaronder cognitieve gedragstherapie en interpersoonlijke therapie. Verdere informatie over de behandelrichtlijnen van depressie kan gevonden worden via de volgende [link](#).

2.5.2 Farmacologische behandelingen

Er zijn verschillende soorten medicamenteuze behandelingen tegen depressie bij longtransplantatie. Zo bestaan de klassieke antidepressiva uit de tricyclische antidepressiva

(TCA's) en de monoamine oxidase remmers (MAO-remmers) (Volkers et al., 2005). Deze middelen zijn klinisch effectief maar kunnen ernstige bijwerkingen met zich meebrengen. Moderne antidepressiva zijn de selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) en selectieve serotonine en noradrenaline heropnameremmers (SNRI's). Een andere groep nieuwe-generatie antidepressiva is de Noradrenerge en Specifieke Serotonerge Antidepressiva (NaSSAs). Daarnaast gebruikt een deel van de transplantatiepatiënten naast voorgeschreven medicatie ook zelfmedicatie, zoals het Sint-Janskruid (Ernst et al., 2000). Een overzicht van al deze antidepressiva, diens generieke namen en bijwerkingen is weergegeven in tabel 2. Verdere verdieping van de werking van antidepressiva op neurotransmitterniveau wordt toegelicht onder kopje 3.3.

Tabel 2. Overzicht antidepressiva

Antidepressiva	Generieke namen	Bijwerkingen
Tricyclische antidepressiva (TCA)	Amitriptyline, nortriptyline, imipramine, clomipramine (LUMC, 2022)	Droge mond, constipatie, vertroebelde visuele waarneming, geheugenproblemen, urineretentie, sedatie, gewichtstoename en veranderde regulatie van hart- en vaatstelsel (Volkers et al., 2005).
Mono-amine-oxidase-remmers (MAO-remmers)	Tranylcypromine, fenziline, moclobemide, selegiline, rasagiline (Mayo Clinic, 2009).	Droge mond, misselijkheid, diarree, constipatie, hoofdpijn, slaperigheid en duizeligheid (Mayo Clinic, 2009)
Selectieve-serotonine-heropname-remmers (SSRI)	Fluoxetine, sertraline, paroxetine, citalopram, escitalopram, fluvoxamine (Kop, 2022).	Agitatie (prikkelbaarheid), motorische onrust, slaperigheid, seksuele disfunctie, misselijkheid, hoofdpijn, gewichtstoename en diarree (Kop, 2022)
Serotonine-noradrenaline-heropname-remmers (SNRI)	Venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine, milnacipran, nefazodon (LUMC, 2022)	Slaperigheid, droge mond, constipatie en misselijkheid (LUMC, 2022)
Noradrenerge en specifieke serotonerge	Mirtazapine (Fusar-Poli et al., 2007)	Droge mond, sedatie, verhoogde eetlust en gewichtstoename (Fusar-Poli et al., 2007).

antidepressiva (NaSSAs)		
Sint-Janskruid	N.v.t.	Acute rejectie episode (afstoting), serotonine syndroom en slaapzucht (Borrelli & Izzo, 2009)

3. Interactie tussen longtransplantatie en depressie

Longtransplantatiepatiënten die met een depressie te maken hebben, krijgen dus verschillende soorten medicatie voorgeschreven, die allemaal een effect op elkaar kunnen hebben. Dit noemen we een drug interactie (Vekemans, et al., 2016). Het is van belang om de bijwerkingen van de drug interacties per patiënt te beperken en deze regelmatig te evalueren en te monitoren in verband met een verminderde werking van de medicatie of het optreden van bijwerkingen (Manitpisitkul et al., 2009). In dit hoofdstuk gaan we dieper in op enkele drug interacties waarmee men rekening dient te houden bij longtransplantatiepatiënten. Om de onderliggende mechanismen te begrijpen, introduceren we eerst kort hoe medicijnen een werking hebben in de hersenen en de rest van het lichaam. Daarnaast bespreken we ook enkele niet-farmacologische interventies bij longtransplantatie en hoe die van invloed kunnen zijn op depressieve gevoelens.

3.1 Inleiding neurotransmissie

Neurotransmissie wordt gereguleerd door middel van de overdracht van neurotransmitters in de synapsen; het punt waarop twee neuronen (zenuwcellen) met elkaar communiceren. Over het algemeen brengen synapsen signalen van het axon (uitloper van een zenuwcel die signalen van de zenuwcellen afgeleid) van het ene neuron over naar de dendriet (uitloper van een zenuwcel die signalen naar de zenuwcellen toegeleid) van een ander neuron. Een neurotransmitter, ofwel een overdrachtsstof, is een chemische stof die een signaal doorgeeft in de hersenen tussen neuronen of spiercellen (Iversen, 1971). Een neurotransmitter kan exciterend (activerend) of inhiberend (remmend) zijn (Stahl, 2021). Voorbeelden van exciterende neurotransmitters zijn glutamaat, acetylcholine, dopamine en (nor)adrenaline. Voorbeelden van inhiberende neurotransmitters zijn GABA, serotonine, endorfine en dopamine. Dopamine is dus zowel activerend als remmend (Stahl, 2021). De neurotransmitters worden afgegeven door middel van exocytose – het proces waarbij stoffen uit de cel afgescheiden worden – in de synaptische spleet en induceren acute korte of lange termijn effecten. Dit doen ze door te binden aan receptoren op het post-synaptische membraan. De neurotransmissie wordt gestopt doordat enzymen de neurotransmitters afbreken of door de heropname van de neurotransmitters in de presynaptische zenuwuiteinden via plasmamembraan transporters. Hierna worden ze opgeslagen in synaptische blaasjes (Nagatsu, 2000).

3.2 De rol van neurotransmitters bij depressie

Neurotransmitters spelen een belangrijke rol in het ontstaan van depressie. Zo is een tekort aan de neurotransmitter serotonine (5HT) gerelateerd aan een toename van negatieve stemming (Kop, 2022). Een tekort aan de neurotransmitter noradrenaline (NE) leidt tot zowel een toename van negatieve stemming als een afname van positieve stemming (Kop, 2022). Tot slot leidt een tekort aan de neurotransmitter dopamine (DA) tot een afname van positieve stemming (Kop, 2022). De verdere relatie tussen de neurotransmitters 5HT, NE en DA en depressie wordt uitgelegd aan de hand van twee hypothesen: de monoamine hypothese en de neurotransmitter receptor hypothese.

3.2.1 De monoamine hypothese

Deze hypothese stelt dat depressie wordt veroorzaakt door een algeheel tekort aan de monoaminen (Stahl, 2021). Een toename van de hoeveelheid neurotransmitters zou de depressie moeten verminderen. Echter is er relatief weinig bewijs ter ondersteuning van deze hypothese. Ook is er op korte termijn een toename van het niveau van neurotransmitters na medicamenteuze behandeling met antidepressiva, wat niet parallel loopt aan de vertraagde behandelrespons (Stahl, 2021).

3.2.2 De neurotransmitter receptor hypothese

Deze hypothese stelt dat lage niveaus van monoaminen in de synapsen een toename van het aantal en de sensitiviteit van post-synaptische receptoren tot gevolg heeft (Stahl, 2021). Volgens deze hypothese zorgen antidepressiva niet per se voor hogere neurotransmitter niveaus, maar verminderen ze de pathologische toename van de receptoren. Deze hypothese verklaart ook de vertraagde werking van antidepressiva op depressieve symptomen (Stahl, 2021). Om deze reden wordt deze hypothese als meer plausibel beschouwd dan de monoamine hypothese.

In figuur 1 is een visuele weergave gemaakt van de pre- en post synaptische spleet en diens functioneren met betrekking tot bovenstaande hypothesen.

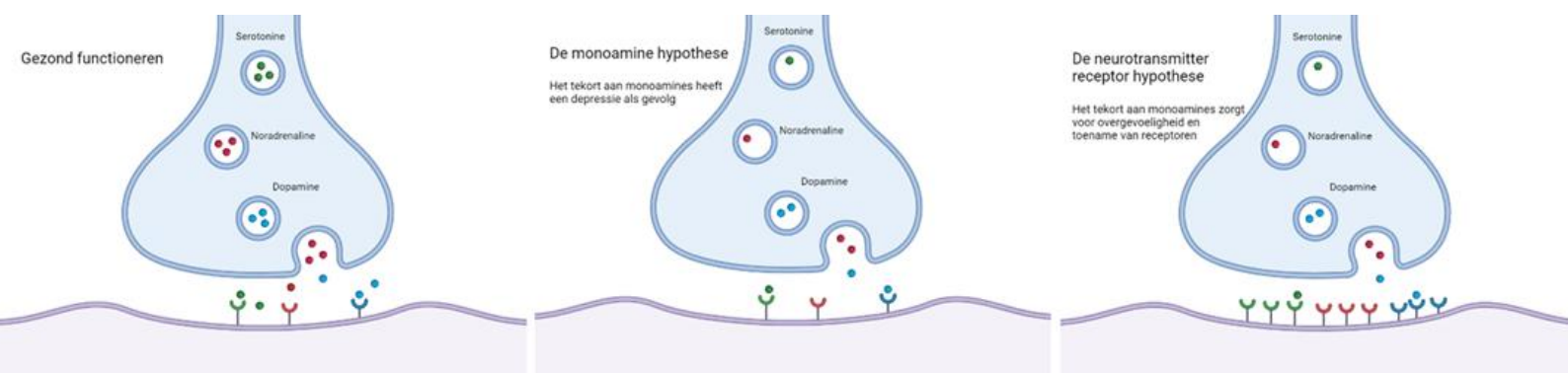


Fig 1. Overzicht gezond functioneren, de mono-amine hypothese en neurotransmitter receptor hypothese respectievelijk. (Figuur 1 is door de auteurs gemaakt en mag onder vermelding van de auteurs voor andere doeleinden gebruikt worden).

Als toevoeging ervaren patiënten van orgaantransplantaties, waaronder longtransplantatie, ook intensieve stress tijdens het traject, wat eveneens veranderingen in het neurotransmitterniveau als gevolg heeft (Da Pasquale, 2014).

3.3 Antidepressiva op neurotransmitterniveau

De verschillende soorten antidepressiva hebben op verschillende neurotransmitter mechanismen effect. Deze worden hieronder verder uitgelegd.

3.3.1 SSRI op neurotransmitterniveau

Alle SSRI's hebben de eigenschap die zich relateert tot de remming van de heropname van serotonine (Nutt, 1999). Dit doen ze door middel van het blokkeren van de serotonineheropnamepomp, wat een verhoging van de serotonineconcentratie in het neuron veroorzaakt. Vervolgens gaan serotonine-1A-receptoren (5-HT_{1A}-autoreceptoren) de interactie aan met de serotonine, wat als resultaat heeft dat het neuron presynaptisch minder serotonine afgeeft (Nutt, 1999). Na enkele weken worden deze 5-HT_{1A}-autoreceptoren ongevoelig voor de plaatselijk verhoogde hoeveelheid serotonine en nemen de hoeveelheid receptoren af. Ten gevolge hiervan treden er meer actiepotentialen op en wordt er in de synapspleet meer serotonine afgegeven. Tot slot worden de post-synaptische serotoninereceptoren ongevoeliger, waardoor de hoeveelheid serotonine stijgt (Nutt, 1999).

3.3.2 SNRI en TCA op neurotransmitterniveau

SNRI's hebben een soortgelijke werking als de SSRI's op neurotransmitterniveau met betrekking tot serotonine. Het verschil is echter dat SNRI's ook de heropname van noradrenaline blokkeren door middel van het blokkeren van de noradrenalinereceptoren (Sussman, 2003). TCA's hebben dezelfde werking als de SNRI's. TCA's blokkeren de heropname van serotonine en noradrenaline door middel van het blokkeren van de serotonine- en noradrenaline receptoren (Moraczewski & Aedma, 2021). TCA's zijn echter minder selectief dan SNRI's, waardoor ze mogelijk meer invloed hebben op andere lichamelijke systemen. Ook is er een grotere kans dat bij grote hoeveelheden TCA's toxiciteit kan optreden in vergelijking tot SNRI's (Sussman, 2003; Moraczewski & Aedma, 2021).

3.3.3 MAO-remmers op neurotransmitterniveau

Monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers) blokkeren de werking van monoamino oxidasen, inclusief dopamine, serotonine en noradrenaline (Yamada, 2004). De MAO-remmers binden zich aan het co-enzym flavine-adenosine-dinucleotide (FAD). Hierdoor wordt de werking van het MAO-enzym geremd. Doordat het MAO enzym geremd wordt, worden de monoaminen trager afgebroken en blijven ze een langere tijd werkzaam (Yamada, 2004). Dit effect is omkeerbaar bij de nieuwe MAO-remmers. Bij de klassieke 'onomkeerbare' MAO-remmers is dit effect echter definitief (Yamada, 2004).

3.3.4 NaSSA op neurotransmitterniveau

NaSSA's blokkeren α_2 -adrenerge receptoren en specifieke serotonine receptoren zoals 5-HT_{2A} en 5-HT_{2C}. Hiermee laten de NaSSA's de neurotransmissie van serotonine en

noradrenaline toenemen (Kent, 2000). De NaSSA's blokkeren enkel specifieke serotonine receptoren, waardoor er geen verbetering is van serotonerge neurotransmissie op ongewenste plekken. Dit voorkomt het optreden van veel bijwerkingen, wat bij SSRI's wel kan plaatsvinden (Kent, 2000).

3.3.5 Sint-janskruid op neurotransmitterniveau

De verschillende stoffen in sint-janskruid zorgen ervoor dat, evenals andere antidepressiva, de heropname van dopamine, serotonine en noradrenaline geblokkeerd wordt (Butterweck, 2003). Ook de heropname van GABA en L-glutamaat worden door het sint-janskruid geremd (Butterweck, 2003).

3.4 Het CYP450 systeem

Het CYP450 enzymstelsel is een verzameling van enzymen dat is betrokken bij het verwerken van geneesmiddelen, zoals immunosuppressiva (Stahl, 2021). Een voorbeeld van een enzym in het CYP450 enzymstelsel is CYP3A4. Deze stof verwerkt lichaamsvreemde stoffen, zodat deze het lichaam kunnen verlaten (Stahl, 2021). Drug interacties kunnen het CYP450 systeem remmen of juist activeren. Bij de remming van CYP450 enzymen vindt er verminderd metabolisme – het geheel van biochemische processen in de cellen en organismen – plaats, waardoor blootstelling aan de drug wordt verhoogd en er risico is op een te hoge en daardoor giftige concentratie in het bloed (Manitpisitkul et al., 2009). Bij activatie van CYP450 enzymen vindt er juist verhoogd metabolisme plaats, waardoor een drug sneller wordt afgebroken en men er een hogere dosis van nodig heeft (Manitpisitkul, et al., 2009). Zo hebben SSRI's en andere nieuwe generatie antidepressiva een remmend effect op enzymen van het CYP450 systeem, wat kan leiden tot transplantaatafstoting, nierfalen en andere bijwerkingen (Fusar-Poli et al., 2007). Met dergelijke middelen moet dus met uiterste voorzichtigheid om worden gegaan bij longtransplantatiepatiënten. Onder het kopje 3.6.2. zal hier dieper op in worden gegaan.

3.4.1 Gendersverschillen CYP3A4 enzym

Het is bekend uit onderzoek dat de CYP3A4 activiteit bij vrouwen hoger is (Yoon et al., 2021), waardoor in theorie SSRI's en TCA's sneller worden afgebroken bij vrouwen. Hier is echter bij longtransplantatiepatiënten nog geen onderzoek naar gedaan. Daarom lijkt het effect van dit gendersverschil op de werking van medicatie bij longtransplantatiepatiënten een interessant onderwerp om in de toekomst te onderzoeken.

3.5 Immunosuppressiva op celniveau

De calcineurine remmers (ciclosporine, pimecrolimus en tacrolimus) remmen het enzym calcineurine (Azzi et al., 2013). Calcineurine speelt een rol bij het activeren van T-cellen; een type witte bloedcellen. T-cellen zijn afweercellen die onderdeel zijn van de specifieke cellulaire afweer en spelen een rol in het opstarten van de ontstekingsreactie. Er zijn verschillende soorten T-cellen met ieder hun eigen taak in het proces om geïnfecteerde cellen kapot te maken en op te ruimen (Azzi et al., 2013). Door calcineurine te remmen wordt er minder interleukine 2 (IL-2) aangemaakt en afgegeven. Afgifte van IL-2 leidt tot activatie van T-cellen, dus door middel van deze medicatie worden T-cellen minder actief,

wat gunstig is voor het verstoren van de transplantaat afstoting (Azzi et al., 2013). Wel kan het zorgen voor verschillende bijwerkingen zoals nierfalen, hoge bloeddruk, trillende handen en hoofdpijn (Farmacotherapeutisch Kompas Ciclosporine, z.d.).

3.6 Interactie immunosuppressiva en antidepressiva

In dit onderdeel zal verder in worden gegaan op drug interacties tussen verschillende soorten immunosuppressiva en antidepressiva.

3.6.1 Tricyclische antidepressiva (TCAs)

TCA's, zoals amitriptyline, worden in de lever gemetaboliseerd (omgezet) door onder andere CYP3A4 enzymen. Hierdoor moet deze medicatie bij patiënten met leverproblemen in een lagere dosis worden gegeven (Fusar-Poli et al., 2007). De lever heeft dan namelijk problemen met de afbraak van de medicatie, waardoor het in hogere concentraties aanwezig blijft. Gerichte monitoring na het gebruik van TCA's kan ook nuttig zijn bij longtransplantatiepatiënten met een verhoogd risico op complicaties (Zhang et al., 2020).

3.6.2 Selective Serotonine Reuptake Inhibitors (SSRIs)

Er zijn verschillende studies gedaan naar de interactie tussen SSRI's en immunosuppressiva, zoals ciclosporine. SSRI's hebben een remmend effect op enzymen van het CYP450 systeem, waaronder het enzym CYP3A4 (Fusar-Poli et al., 2007). Doordat SSRI's de CYP3A4 enzymen inhiberen, wordt de afbraak van ciclosporine verlaagd, waardoor er hogere concentraties van aanwezig blijven in het bloed (Manitpitsikul et al., 2009). Een voorbeeld van zo'n nieuwe-generatie SSRI die schadelijk is bij longtransplantatiepatiënten, is nefazodone. Dit medicijn kan de concentratie van ciclosporine in het bloed met bijna 70% verhogen (Wright, et al., 1999). Andere minder schadelijke SSRI's zijn bijvoorbeeld fluoxetine, paroxetine en citalopram. Deze hebben een verminderd effect op CYP3A4, waardoor ze geen effect hebben op de ciclosporine concentratie (Manitpitsikul et al., 2009). Daardoor zijn deze SSRI's het meest geschikt voor longtransplantatiepatiënten.

3.6.3 Nordadrenerge en specifieke serotonerge antidepressiva (NaSSAs)

Een voorbeeld van een NaSSA is mirtazapine. Eén van de kenmerken van dit antidepressivum is dat het wordt gemetaboliseerd in de lever door CYP3A4 enzymen. Deze antidepressiva hebben dezelfde positieve uitkomsten bij de behandeling van een depressie als SSRI's (Anttila & Leinonen, 2001). In tegenstelling tot eerdergenoemde antidepressiva hebben NaSSA's weinig effect op de inhibitie van CYP3A4 enzymen, waardoor het minder invloed heeft op de ciclosporine concentratie in het bloed (Fusar-Poli et al., 2007).

3.6.4 Sint-Janskruid

Sint-Janskruid wordt vaak door longtransplantatiepatiënten als zelfmedicatie naast voorgeschreven medicatie gebruikt (Ernst et al., 2000). Dit kruid heeft ook een interactie met ciclosporine. Het activeert de werking van de CYP3A4 enzymen wat leidt tot lagere ciclosporine niveaus in het bloed (Borrelli & Izzo, 2009). Dit kan zorgen voor een acute rejectie episode wat zeer schadelijk kan zijn voor transplantatiepatiënten (Hammemess, et al., 2003). Wanneer Sint-Janskruid tegelijkertijd wordt gebruikt met SSRI's kan het leiden tot

het levensbedreigende serotonine syndroom en lethargie, ook wel slaapzucht genoemd (Borrelli & Izzo, 2009). Lethargie is een toestand van abnormale slaperigheid, gebrek aan energie of weinig zin in activiteit (Crews et al., 2003). Het serotoninesyndroom ontstaat doordat beide medicijnen het niveau van serotonine verhogen, waardoor een opstapeling optreedt. Symptomen zijn hartkloppingen, koorts, hallucinaties, verwardheid en het kan zelfs leiden tot de dood (Scotton et al., 2019).

3.7 Overige (psychische) problemen

Patiënten met een ernstige (long)ziekte die op de wachtlijst staan voor een longtransplantatie, zoals COPD patiënten, rapporteren slechte kwaliteit van slaap, verminderde kwaliteit van leven en zijn vaak vermoeid (Economou et al., 2018). Dit geldt ook voor patiënten met longziekten zoals pulmonale arteriële hypertensie en interstitiële longziekten, waarbij onder andere apathie (het ontbreken van emoties) en vermoeidheid veel voorkomende klachten zijn. Kortademigheid en depressie lijken elkaar in de hand te werken. Aan de ene kant kan kortademigheid zorgen voor depressieve symptomen, aangezien patiënten hierdoor een non-actieve levensstijl aanhouden en zich terugtrekken van sociale activiteiten. Aan de andere kant zorgt een depressie dat de perceptie van pijnlijke sensaties in de longen verergert (King & Nathan, 2017). Daarnaast gaat een ernstige ziekte vaak gepaard met concentratieproblemen, afgenomen eetlust en gebrek aan motivatie (King & Nathan, 2017).

3.7.1 Symptoomoverlap

De hierboven genoemde symptomen zijn symptomen die ook bij een depressie voorop staan en er is dus sprake van een overlap in symptomen (Talwar et al., 2014). Soms wordt er ten onrechte geloofd dat depressieve klachten tot het 'normale' ziekteproces behoren in plaats van dat er sprake is van een depressief beeld (Talwar et al., 2014). Het diagnosticeren en herkennen van een depressieve stoornis bij longtransplantatiepatiënten kan om die reden een uitdaging zijn. Dit leidt mogelijk tot een onderrapportage van depressie in deze patiëntengroep (Talwar et al., 2014).

3.8 Invloed van niet-farmacologische interventies op depressie

In dit onderdeel zal in worden gegaan op de niet-farmacologische interventies die invloed kunnen hebben op depressieve symptomen bij longtransplantatiepatiënten.

3.8.1. Effect van longrevalidatie op depressie

Longrevalidatie kan een belangrijke rol spelen bij longtransplantatiepatiënten. In een longrevalidatie programma voor longtransplantatiepatiënten komen verschillende onderdelen aan bod. Zo wordt er informatie gegeven over de longziekte, bijbehorende behandeling en eventuele voordelen of juist mogelijke risico's. Daarnaast krijgen patiënten een lichamelijke en mentale voorbereiding op de operatie (Rochester, 2008). In het onderzoek van Hoffman et al. (2017) is aangetoond dat preoperatieve longrevalidatie leidt tot verbetering van inspanningsvermogen en kwaliteit van leven bij longtransplantatie patiënten. Fysieke longrevalidatie, waarbij longtransplantatiepatiënten oefeningen moeten uitvoeren voor onder andere de balans, flexibiliteit, ademhaling en weerstand, leidt

bovendien tot vermindering van depressieve klachten (Byrd et al., 2019). Om verminderde therapietrouw veroorzaakt door depressieve klachten tijdens longrevalidatie te voorkomen, is het van groot belang om psychotherapeutische interventies na een longtransplantatie uit te voeren waar nodig (Fusar-Poli et al., 2007)

3.9 Alternatieve geneeskunde

Door onaangename bijwerkingen van de medicatie zoekt een deel van de longtransplantatiepatiënten hulp via alternatieve geneeswijzen (Matthees et al., 2001). Circa 88% van longtransplantatiepatiënten maakt gebruik van complementaire alternatieve zorg zoals bidden, steungroepen, ontspanningstechnieken of yoga (Matthees et al., 2001). Hierbij wordt gezocht naar een omgang met angsten en depressieve klachten, morele support en verlichting. Meer onderzoek is nodig om de precieze werking van alternatieve geneeskunde bij longtransplantatiepatiënten met een depressie te bepalen.

3.10 Screening

Het identificeren van patiënten met depressieve symptomen, die baat kunnen hebben bij een behandeling, is een enorme uitdaging in de medische setting. Dit komt met name doordat lichamelijke klachten van de aandoening kunnen overlappen met de symptomen van depressieve klachten (Julian et al., 2009). Door het extra risico wat een depressie met zich meebrengt in longtransplantatiepatiënten is het echter belangrijk om in een vroeg stadium de depressie te diagnosticeren (Fusar-Poli et al., 2007). Hiervoor zou screening, waarbij de populatie wordt onderzocht naar mogelijke symptomen van depressie, gunstig zijn. Waar er veelvuldig onderzoek is gedaan naar screening van depressie bij longziekten – zoals bijvoorbeeld COPD (Julian et al., 2009) – is hier nog geen onderzoek naar gedaan onder longtransplantatiepatiënten. Onderzoek naar het laatstgenoemde is belangrijk voor het identificeren van effectieve screeningsmethoden.

3.11 Conclusies en aanbevelingen

Het hebben van een depressie na een longtransplantatie is geassocieerd met negatieve gezondheidsuitkomsten waaronder mortaliteit. Bij milde gevallen is een depressie vaak met alleen niet-farmacologische behandeling te verhelpen, maar bij extremere gevallen kan dit het beste worden aangevuld met medicatie, zoals antidepressiva. De beste optie voor deze groep patiënten zijn de SSRI's fluoxetine, paroxetine en citalopram en nieuwe-generatie antidepressiva, zoals mirtazapine. Hierbij is het zeer belangrijk om de effecten van de medicatie met regelmaat te evalueren en monitoren vanwege mogelijke bijwerkingen en drug interacties. De informatie uitgezet in deze WIKI pagina kan inzichten brengen over specifieke werkingen van medicatie, drug interacties, immunosuppressieve mechanismen en dergelijke. Ook praktische implicaties zoals longrevalidatie en alternatieve geneeswijzen kunnen helpend zijn voor longtransplantatiepatiënten. Verder kan door preventief handelen, zoals met een screening, op tijd ingegrepen worden om het verloop van de longtransplantatie niet te laten verergeren door depressieve klachten. Over het laatstgenoemde is verder onderzoek nodig.

Referentielijst

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Anttila, S.A., & Leinonen, E. V. (2001) A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*, 7(3). 249–264
- Arcasoy, S. M., & Kotloff, R. M. (1999). Lung transplantation. *New England Journal of Medicine*, 340(14), 1081-1091. DOI: 10.1056/NEJM199904083401406
- Bhorade, S. M., & Stern, E. (2009). Immunosuppression for lung transplantation. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 6(1), 47-53. DOI: 10.1513/pats.200808-096GO
- Borrelli, F., & Izzo, A. A. (2009). Herb–drug interactions with St John’s wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *The AAPS journal*, 11(4), 710-727.
- Butterweck, V. (2003). Mechanism of Action of St John’s Wort in Depression. *CNS Drugs*, 17(8), 539–562. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317080-00001>
- Byrd, R., Smith, P., Mohamedaly, O., Snyder, L. D., & Pastva, A. M. (2019). A 1 month physical therapy-based outpatient program for adults awaiting lung transplantation: A retrospective analysis of exercise capacity, symptoms and quality of life. *cardiopulmonary Physical Therapy Journal*, 30(2), 61-69.
- Centrum voor Longtransplantatie. (2021). *Mogelijk complicaties na longtransplantatie*. Geraadpleegd op 21 april 2022, van <https://www.centrumvoorlongtransplantatie.nl/vragen/mogelijk-complicaties-na-longtransplantatie/>
- Christie, J. D., Edwards, L. B., Kucheryavaya, A. Y., Aurora, P., Dobbels, F., Kirk, R., Rahmel, A. O., Stehlik, J., & Hertz, M. I. (2010). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report—2010. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 29(10), 1104–1118. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.08.004>
- Chu, M. C., Smith, P. J., Reynolds, J. M., Palmer, S. M., Snyder, L. D., Gray, A. L. G., & Blumenthal, J. A. (2020). Depression, immunosuppressant levels and clinical outcomes in postlung transplant recipients. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 55(6), 421-436.

- Courtwright, A. M., Salomon, S., Lehmann, L. S., Wolfe, D. J., & Goldberg, H. J. (2016). The effect of pretransplant depression and anxiety on survival following lung transplant: a meta-analysis. *Psychosomatics*, *57*(3), 238-245.
- Crews Jr, W. D., Jefferson, A. L., Broshek, D. K., Rhodes, R. D., Williamson, J., Brazil, A. M., ... & Robbins, M. K. (2003). Neuropsychological dysfunction in patients with end-stage pulmonary disease: lung transplant evaluation. *Archives of clinical neuropsychology*, *18*(4), 353-362.
- Cukor, D., Rosenthal, D. S., Jindal, R. M., Brown, C. D. & Kimmel, P. L. (2009). Depression is an important contributor to low medication adherence in hemodialyzed patients and transplant recipients. *Kidney International*, *75*(11). 1223-1229.
- Da Pasquale, C., Veroux, M., Indelicato, L., Sinagra, N., Giaquinta, A., Fornaro, M., Veroux, P. & Pistorio, M. L. (2014). *World Journal of Transplantation*, *4*(4), 267-275.
- Burggraf, G. (2017). Are psychotropic drugs at therapeutic levels a concern for cardiologists? *Canadian Journal of Cardiology*, *13*(1). 75-80.
- Zhang, C. Y. K. et al. (2020). Bronchoalveolar bile acid and inflammatory markers to identify high-risk lung transplant recipients with reflux and microspiration. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, *39*(9), 934-944.
- Dew, M. A., DiMartini, A. F., DeVito Dabbs, A. J., Fox, K. R., Myaskovsky, L., Posluszny, D., M., Switzer, G. E., Zomak, R. A., Kormos, R. L., & Toyoda, Y. (2012). Onset and risk factors for anxiety and depression during the first 2 years after lung transplantation. *General Hospital Psychiatry*, *34*(2). 127-138.
- Dobbels, F., Vanhaecke, J., Desmyttere, A., Dupont, L., Nevens, F., & De Geest, S. (2005). Prevalence and correlates of self-reported pretransplant nonadherence with medication in heart, liver, and lung transplant candidates. *Transplantation*, *79*(11), 1588-1595.
- Downs, A. M. (1996). Physical therapy in lung transplantation. *Physical therapy*, *76*(6), 626-642.
- Economou, N. T., Ilias, I., Velentza, L., Papachatzakis, Y., Zarogoulidis, P., Kallianos, A., & Trakada, G. (2018). Sleepiness, fatigue, anxiety and depression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea – Overlap – Syndrome, before and after continuous positive airways pressure therapy. *PLOS ONE*, *13*(6), e0197342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197342>

- Elborn, J. S. (2016). Cystic fibrosis. *The lancet*, 388, 2519-2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6
- Ernst, E., Pittler, M., & Stevinson, C. (2000) *Risks associated with complementary therapies. In: Science E (ed) Meyler's side effects of drugs*, 14th ed. Amsterdam: Elsevier.
- Farmacotherapeutisch kompas. *Azathioprine*. Geraadpleegd op 13-4-2022, van <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/azathioprine>
- Farmacotherapeutisch kompas. *Ciclosporine*. Geraadpleegd op 13-4-2022, van <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/ciclosporine>
- Fuller, J., & Fisher, A. J. (2013). An update on lung transplantation. *Breathe*, 9(3), 188-200. DOI: 10.1183/20734735.001913
- Fusar-Poli, P., Lazzaretti, M., Ceruti, M., Hobson, R., Petrouska, K., Cortesi, M., Pozzi, E., & Politi, P. (2007). Depression after lung transplantation: causes and treatment. *Lung*, 185(2), 55–65. <https://doi.org/10.1007/s00408-006-0093-1>
- Goetzmann, L., Scheuer, E., Naef, R., Vetsch, E., Buddeberg, C., Russi, E. W., & Boehler, A. (2005). Psychosocial situation and physical health in 50 patients > 1 year after lung transplantation. *Chest*, 127(1), 166-170.
- Gries, C. J., Mulligan, M. S., Edelman, J. D., Raghu, G., Curtis, J. R., & Goss, C. H. (2007). Lung allocation score for lung transplantation: impact on disease severity and survival. *Chest*, 132, 1954-1961. DOI:10.1378/chest.07-1160
- Hammemess, P., Basch, E., & Ulbricht, C. (2003) St. John's wort: A systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics*, 44(3), 271–282.
- Hoffman, M., Chaves, G., Ribeiro-Samora, G. A., Britto, R. R., & Parreira, V. F. (2017). Effects of pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates: A systematic review. *BMJ Open*, 7(2). 1-11.
- Iversen L. L. (1971). Role of transmitter uptake mechanisms in synaptic neurotransmission. *British journal of pharmacology*, 41(4), 571–591. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1971.tb07066.x>

- Julian, L. J., Gregorich, S. E., Earnest, G., Eisner, M., Chen, H., Blanc, P. D., Telin, E. H. & Katz, P. P. (2009). Screening for depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 6(6), 452-458.
- Kent, J. M. (2000). SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *The Lancet*, 355(9207), 911–918. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)11381-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)11381-3)
- King, C. S., & Nathan, S. D. (2017). Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(1), 72-84. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30222-3
- King, T. E., Pardo, A., & Selman, M. (2011). Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*, 378(9807), 1949-1961. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4
- Kop, W. J. (2022). Psychopharmacology of depression [Powerpoint-slides]. School of Social and Behavioural Sciences, Tilburg University. Geraadpleegd op 17 maart 2022.
- Kotloff, R. M., & Thabut, G. (2011). Lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184, 159-171. DOI: 10.1164/rccm.201101-0134CI
- Krishna, R., Anjum, F., & Oliver, T. I. (2021). *Bronchiolitis Obliterans*. National Library of Medicine. Geraadpleegd op 21 april 2022, van <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441865/>
- Limbos, M. M., Joyce, D. P., Chan, C. K., & Kesten, S. (2000). Psychological functioning and quality of life in lung transplant candidates and recipients. *Chest*, 118(2), 408– 416. <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.408>
- LUMC. (2022). *Medicatie na een transplantatie | Bijwerkingen van afweeronderdrukkende medicijnen*. LUMC Transplantatie Centrum. Geraadpleegd op 21 april 2022, van <https://www.lumc.nl/org/transplantatie-centrum/patienten/leven-na-een-transplantatie/medicatie-na-een-transplantatie/Medicatieenbijwerkingen/>
- Lyu, D. M., & Zamora, M. R. (2009). Medical complications of lung transplantation. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 6(1), 101-107. DOI: 10.1513/pats.200808-077GO
- Madan, S., Boonstra, A., & Berger, R. M. (2001). Primaire pulmonale hypertensie: nieuwe behandelingsmogelijkheden. *Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde*, 145(38), 1836-42.

- Manitpisitkul, W., McCann, E., Lee, S., & Weir, M. R. (2009). Drug interactions in transplant patients: what everyone should know. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 18(5), 404-411.
- Mannino, D. M. (2002). COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest*, 121, 121-126. DOI: 10.1378/chest.121.5_suppl.121S
- Mathew, J., & Kratzke, R. A. (2009). Lung cancer and lung transplantation: a review. *Journal of Thoracic Oncology*, 4, 753-760. Doi: 10.1097/JTO.0b013e31819afdd9
- Matthees, B. J., Anantachoti, P., Kreitzer, M. J., Savik, K., Hertz, M. I., & Gross, C. R. (2001). Use of complementary therapies, adherence and quality of life in lung transplant recipients. *Heart and Lung*, 30(4), 258-268.
- Mayo Clinic. (2019). *Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)*. Geraadpleegd op 6 april 2022, van <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/in-depth/maois/art-20043992>
- Moonnumakal, S. P., & Fan, L. L. (2008). Bronchiolitis obliterans in children. *Current Opinion in Pediatrics*, 20(3), 272-278.
<https://doi.org/10.1097/mop.0b013e3282ff62e9>
- Moraczewski, J., & Aedma, K. K. (2021). *Tricyclic Antidepressants*. Nih.gov; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/?report=reader>
- Nagatsu T. (2000). *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*, 40(12), 1185-1188.
- Nederlandse Transplantatie Stichting. (2015). *WachtlIJst en transplantatie van longen*. Geraadpleegd op 13-4-2022, van <https://www.transplantatiestichting.nl/donatie-transplantatie/wachtlIJst-en-transplantatie-van-longen>
- Nederlandse Transplantatie Stichting. (2021). *Jaarverslag 2020, Gestage Groei*. Geraadpleegd van Geraadpleegd van <https://www.transplantatiestichting.nl/files/jaarverslag-nts-2020>
- Nutt, D. (1999). Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 9, S81-S86.
[https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(99\)00030-9](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(99)00030-9)
- Rochester, C. L. (2008). Pulmonary rehabilitation for patients who undergo lung-volume reduction surgery or lung transplantation. *Respiratory Care*, 53(9), 1196-1202
- Rodrigue, J. R., Baz, M. A., Kanasky, W. F., & MacNaughton, K. L. (2005). Does Lung

- Transplantation Improve Health-Related Quality of Life? The University of Florida Experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 24(6), 755–763
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.04.012>
- Rosenberger, E. M., DiMartini, A. F., DeVito Dabbs, A. J., Bermudez, C. A., Pilewski, J. M., Toyoda, Y., & Dew, M. A. (2016). Psychiatric Predictors of Long-term Transplant-Related Outcomes in Lung Transplant Recipients. *Transplantation*, 100(1), 239–247
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000824>
- Scotton, W. J., Hill, L. J., Williams, A. C., & Barnes, N. M. (2019). Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *International Journal of Tryptophan Research*, 12, 1178646919873925.
- Seiler, A., Klaghofer, R., Ture, M., Komossa, K., Martin-Soelch, C., & Jenewein, J. (2016). A systematic review of health-related quality of life and psychological outcomes after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 35(2), 195-202.
- Singer, H. K., Ruchinkas, R. A., Riley, K. C., Broshek, D. K., & Barth, J. T. (2001). The psychological impact of end-stage lung disease. *Chest*, 120(4), 1246–1252
<https://doi.org/10.1378/chest.120.4.1246>
- Singer, J. P., & Singer, L. G. (2013). Quality of life in lung transplantation. In *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 34 (3), 421-430. Thieme Medical Publishers.
- Smith, P. J., Snyder, L. D., Palmer, S. M., Hoffman, B. M., Stonerock, G. L., Ingle, K. K., Saulino, C. K., & Blumenthal, J. A. (2017). Depression, social support, and clinical outcomes following lung transplantation: a single-center cohort study. *Transplant International*, 31(5), 495–502. <https://doi.org/10.1111/tri.13094>
- Stahl, S. M. (2021). Stahl's Essential Psychopharmacology. In *Mood disorders* (5de editie, pp. 164–266). Cambridge University Press.
- Stilley, C. S., Dew, M. A., Stukas, A. A., Switzer, G. E., Manzetti, J. D., Keenan, R. J., & Griffith, B. P. (1999). Psychological symptom levels and their correlates in lung and heart-lung transplant recipients. *Psychosomatics*, 40(6), 503–509.
[https://doi.org/10.1016/s0033-3182\(99\)71189-8](https://doi.org/10.1016/s0033-3182(99)71189-8)
- Sussman, N. (2003). SSRIs for Depression and Painful Symptoms Primary Care Companion. *J Clin Psychiatry*, 5, 19.

- Talwar, A., Cardenas-Garcia, J., Mohapatra, P., & Verma, S. (2014). Depression in pulmonary arterial hypertension and interstitial lung diseases. *North American Journal of Medical Sciences*, 6(6), 1. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.134368>
- Teichman, B.J., Burker, E.J., Weiner, M., Egan, T.M. (2000). Factors associated with adherence to treatment regimens after lung transplantation. *Prog Transplant*, 10,113–121
- Trimbos Instituut (2013). *Multidisciplinaire richtlijn Depressie (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis*. Utrecht: Trimbos instituut.
- Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). (2010). *Longtransplantatie - De wachttijd en de transplantatie*. Geraadpleegd van https://www.umcg.nl/SiteCollectionDocuments/Zorg/ZOB/L/Longtransplantatie_wachttijd.pdf
- UZ Leuven. (2020). *Leven na een (hart-)longtransplantatie*. Geraadpleegd van https://assets.uzleuven.be/files/2020-05/leven_na_longtransplantatie.pdf
- UZ Leuven. (2021). *Zorgprogramma (hart-)longtransplantatie*. Geraadpleegd van <https://assets.uzleuven.be/files/2022-03/jaarverslag-hart-longtransplantatie2020.pdf>
- Van Den Berg, J.W., Geertsma, A., van Der Bij, W., Koëter, G.H., de Boer., W.J., Postma, D. S., & ten Vergert, E.M. (2000). Bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation and health-related quality of life. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 161(6), 1937–1941. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.6.9909092>
- Van den Bosch, J. M. M. & Brutel de la Rivière (1990). *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde*, 134(1). 57-61.
- Vekemans, K., Van Den Eede, F., Bosmans, J. L., & Sabbe, B. G. C. (2016). Depressie na orgaantransplantatie: welk antidepressivum voorschrijven?. *Tijdschrift voor geneeskunde.-Leuven, 1966-2020*, 72(8), 490-496.
- Vermeulen, K. M., Ouwens, J. P., Van der Bij, W., De Boer, W. J., Koëter, G. H., & TenVergert, E. M. (2003). Long-term quality of life in patients surviving at least 55 months after lung transplantation. *General Hospital Psychiatry*, 25(2), 95–102 [https://doi.org/10.1016/s0163-8343\(03\)00007-0](https://doi.org/10.1016/s0163-8343(03)00007-0)

- Volkers, A., Jong, A., De Bakker, D., & Van Dijk. (2005). *Doelmatig voorschrijven van antidepressiva in de huisartspraktijk*. Utecht: NIVEL.
- Weill, D. (2018). Lung transplantation: indications and contraindications. *Journal of thoracic disease*, *10*, 4574. doi: 10.21037/jtd.2018.06.141
- Wessels-Bakker, M. J., van de Graaf, E. A., Kwakkel-van Erp, J. M., Heijerman, H. G., Cahn, W., & Schappin, R. (2022). The relation between psychological distress and medication adherence in lung transplant candidates and recipients: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Nursing*, *31*(5-6), 716-725.
- Wright, D., Lake, K. & Bruhn, P. (1999). Nefazodone and cyclosporine drug-drug interaction. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, *18*(1). 913–915.
- Yamada, M. (2004). Clinical Pharmacology of MAO Inhibitors: Safety and Future. *NeuroToxicology*, *25*(1-2), 215–221. [https://doi.org/10.1016/s0161-813x\(03\)00097-4](https://doi.org/10.1016/s0161-813x(03)00097-4)
- Yoon, S., Jeong, S., Jung, E., Kim, K. S., Jeon, I., Lee, Y., ... & Chung, J. Y. (2021). Effect of CYP3A4 metabolism on sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. *Scientific reports*, *11*(1), 1-10. doi:10.1038/s41598-021-98689-z
- Zijregtop, E. A. M., Pijnenburg, M. W., Rottier, B. L., & Duijts, L. (2012, 11 april). *Bronchiolitis obliterans na stevens-johnsonsyndroom*. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. <https://www.ntvg.nl/artikelen/bronchiolitis-obliterans-na-stevens-johnsonsyndroom#LIT3>