
Commentaren

Klassieke monoamineoxidaseremmers: niet geregistreerd, maar wel een plaats in de behandeling van depressies

W.A.NOLEN

In 1958 werd van twee verschillende middelen de werkzaamheid bij depressies beschreven: imipramine, het eerste van de nog steeds veelvuldig voorgeschreven tricyclische antidepressiva (TCA), en iproniazide. Het was de Amerikaan Kline die samen met anderen de toevallige ontdekking deed dat het tuberculostaticum iproniazide ook werkzaam was tegen depressies. Vervolgens werd ontdekt dat de antidepressieve werking van dit middel waarschijnlijk berust op een remming van de afbraak van monoaminen, zoals noradrenaline en sero-

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Psychiatrie, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.
Prof.dr.W.A.Nolen, psychiater (tevens: Altrecht GGZ, Utrecht)
(w.nolen@azu.nl).

Zie ook het artikel op bl. 1937.

tonine, door remming van het enzym monoamine-oxidase (MAO) dat voor deze afbraak verantwoordelijk is. Uiteindelijk leidde dit tot de ontwikkeling van diverse andere middelen die allemaal het MAO-enzym remmen. Allereerst waren er, vanaf de jaren zestig, de zogenaamde klassieke MAO-remmers, die met elkaar gemeen hebben dat ze zowel de A- als de B-vorm van het MAO-enzym remmen. Daarmee remmen deze middelen zowel de afbraak van noradrenaline en serotonine (via remming van MAO-A) als van dopamine (via remming van MAO-B). Vervolgens kwamen vanaf de jaren

tachtig diverse middelen beschikbaar die slechts één van beide vormen van het MAO-enzym remmen, met als belangrijkste representanten de MAO-A-remmer moclobemide, die ook antidepressief werkzaam bleek te zijn, en de MAO-B-remmer selegiline.

EFFECTIVITEIT

Vanaf de jaren zestig werden verschillende klassieke MAO-remmers uitgebreid op hun werkzaamheid getest. Als eerste fenelzine in onder meer een van de eerste grote gerandomiseerde klinische onderzoeken in Engeland.¹ Hierbij bleek dat de effectiviteit van fenelzine niet verschilde van die van placebo, terwijl elektroconvulsivetherapie en imipramine statistisch significant effectiever waren dan placebo. Waarschijnlijk was deze voor fenelzine negatieve bevinding te verklaren door de relatief lage dosis (maximaal 60 mg/dag) waarin het werd onderzocht. In latere studies met hogere doses (75-90 mg/dag) werd inderdaad wel aangetoond dat fenelzine werkzaam is.² Van groot klinisch belang hierbij waren diverse studies bij patiënten met zogenaamde atypische depressies, gekenmerkt door niet alleen somberheid, maar ook een behouden reactiviteit van de stemming alsmede grote vermoeidheid, toegenomen slaapbehoefte en toegenomen eetlust. Bij dergelijke patiënten bleek fenelzine juist effectiever dan imipramine.³

Een tweede klassieke MAO-remmer is tranlycypromine. Weliswaar minder uitgebreid onderzocht dan fenelzine, bleek ook dit middel in sommige studies beter werkzaam dan diverse antidepressiva waarmee het vergeleken is. Bij patiënten met een 'anergische' depressie in het beloop van een bipolaire stoornis bleek het effectiever dan (wederom) imipramine.⁴ Daarnaast bleek het een effectief alternatief te zijn voor patiënten met unipolaire depressies die niet of onvoldoende reageren op de gebruikelijke antidepressiva, zoals de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en de TCA's. In diverse gecontroleerde studies in de jaren tachtig werd aangetoond dat tranlycypromine (tot maximaal 100 mg/dag) bij zo'n 50% van deze patiënten effectief is en effectiever dan andere behandelingen.⁵ Daarbij bleek het niet alleen te gaan om patiënten met atypische depressies, maar ook om patiënten met depressies met melancholische (vitale) kenmerken, zoals het onvermogen om nog te kunnen genieten, een doorslaapstoornis en verminderde eetlust.

Sinds die tijd wordt tranlycypromine, naast incidenteel fenelzine, veelvuldig toegepast bij patiënten met een depressieve stoornis die onvoldoende of niet hebben gereageerd op behandeling met de reguliere antidepressiva. Ook worden beide middelen, die in Nederland niet geregistreerd zijn, voor deze indicatie door de ziektekostenverzekeraar vergoed op basis van hun erkenning als 'weesgeneesmiddel'.

VEILIGHEID EN TOLERANTIE

Als de klassieke MAO-remmers zo effectief zijn, waarom zijn ze dan niet geregistreerd? Dit heeft alles te maken met hun relatieve onveiligheid en de kans op

interacties en bijwerkingen. Medio jaren zestig werd duidelijk dat klassieke MAO-remmers in combinatie met voedingsmiddelen kunnen leiden tot het ontstaan van een hypertensieve crisis. Dit bleek veroorzaakt te worden door tyramine, dat onder meer kan voorkomen in gerijpte kaassoorten.⁶ Tyramine wordt normaliter door beide MAO-vormen afgebroken. Bij remming van deze afbraak door een klassieke MAO-remmer kan een hypertensieve crisis ontstaan, de zogenaamde kaasreactie. Patiënten die klassieke MAO-remmers zoals fenelzine of tranlycypromine gebruiken, moeten daarom een tyraminebeperkt dieet volgen.

Ook kan een hypertensieve crisis optreden bij gelijktijdige toepassing van diverse geneesmiddelen, die daarom gecontraïndiceerd zijn bij patiënten die MAO-remmers gebruiken: dopaminerge middelen, zoals levodopa en dopamine, alsmede andere sympathicomimetica als amfetamine, methyfenidaat, fenylefrine en efedrine; het laatste middel is overigens ook zonder recept verkrijgbaar bij de drogist. Ondanks voorzorgen kan het vóórkomen dat een hypertensieve crisis (diastolische bloeddruk > 130 mmHg) ontstaat. Doorgaans is daarbij een klinische opname noodzakelijk. Zo nodig kan fenolamine (2-5 mg, zo nodig te herhalen onder controle van de bloeddruk) of nifedipine (0,6-1,2 mg/h) intraveneus worden toegediend.⁷ Daarnaast kan het handig zijn als de patiënt beschikt over enkele oraal in te nemen capsules, bijvoorbeeld nifedipine (10 mg, na 1 uur zo nodig te herhalen, tot maximaal 60 mg/dag). Met name voor goed geïnformeerde patiënten die ook over een bloeddrukmeter beschikken en weten hoe zij daarmee om moeten gaan, kan het een veilige gedachte zijn zo zelf te kunnen ingrijpen en niet afhankelijk te zijn van een niet bereikbare of niet goed geïnformeerde arts.

Wat betreft interacties dient men verder terughoudend te zijn met het gelijktijdig voorschrijven van antidepressiva die de heropname van serotonine remmen, omdat daarbij een serotonerg syndroom kan ontstaan dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, extrapiramidale motorische symptomen, autonome functiestoornissen en eventueel bewustzijnsstoornissen.

Een tweede potentieel gevaarlijke bijwerking is orthostatische hypotensie, met name door het risico op onverwacht vallen. Behalve met dosisverlaging kan dit in de praktijk goed bestreden worden met dihydroergotamine (2,5-5 mg/dag) of fludrocortison (0,2 mg/dag).⁸

Andere veelvoorkomende bijwerkingen betreffen een (niet-ernstige) hypertensie (waarbij bètablokkers effectief zijn) en hoofdpijn. Ook komen veelvuldig slaapstoornissen voor, met name problemen met in slaap vallen en een onderbroken slaap. De remslaap kan sterk verminderd of zelfs helemaal verdwenen zijn, overigens vaak zonder dat patiënten hiervan overdag last hebben. Als slaapmiddelen zijn de benzodiazepinehypnotica hierbij hooguit kortdurend effectief of zelfs ineffectief, en mede daarom niet geïndiceerd. Daarentegen is het antidepressivum trazodon (naast een matig sterke serotonineheropnameremmer ook een blokkeerder van de serotonine-2-receptor) in een relatief lage dosis ('s avonds 50-100 mg) wel effectief.⁹ Het effect blijft

bovendien ook behouden, zodat de combinatie langdurig toegepast kan worden.

Tenslotte kunnen MAO-remmers het zogenaamde neuromusculaire syndroom veroorzaken, dat door patiënten gerapporteerd wordt als stijfheid of een pijnlijk gevoel in de extremiteiten, vooral de handen. De oorzaak is niet bekend, en evenmin de behandeling. Wanneer de klachten ernstig zijn, is het enige dat helpt vermindering van de dosis of eventueel zelfs staken van de behandeling.

DE SELECTIEVE MAO-REMMERS

Waar de klassieke MAO-remmers bij bepaalde indicaties, zoals atypische depressie, bipolaire depressie en therapieresistente unipolaire depressie, effectiever zijn dan de reguliere antidepressiva, is dit van de selectieve MAO-remmers nooit aangetoond. Als dat wel het geval zou zijn, hadden deze middelen waarschijnlijk een veel bredere toepassing gekregen dan ze momenteel hebben. Door de selectieve remming van een van beide vormen van het MAO-enzym blijft namelijk voldoende activiteit van de andere vorm over, waardoor tyramine, dat substraat is voor beide vormen van het enzym, toch afgebroken kan worden. Er bestaat dus geen of in elk geval een duidelijk kleinere kans op een interactie met voedingsmiddelen die tyramine bevatten.

Van moclobemide is nooit een bijzondere effectiviteit gebleken bij bovengenoemde indicaties. Toen het in Nederland op de markt kwam, hebben wij 28 patiënten met een voor reguliere antidepressiva resistente depressie die uiteindelijk goed hadden gereageerd op tranylcypromine, op moclobemide overgezet.¹⁰ Hoewel deze patiënten op tranylcypromine gemiddeld al 4,3 jaar stabiel waren, trad bij 16 van hen binnen 2 maanden een recidief op, dat pas weer overging toen zij tranylcypromine terugkregen.

In tegenstelling tot moclobemide is selegiline nooit geregistreerd voor depressie. In de gebruikelijke dosering van 5-10 mg/dag remt het relatief selectief MAO-B en daarmee de afbraak van dopamine, waardoor het wel werkzaam is bij de ziekte van Parkinson. Alleen in hogere doseringen (30 mg/dag), waarin het ook MAO-A remt, is het antidepressief werkzaam gebleken.¹¹ Het is echter nooit voor deze indicatie verder ontwikkeld.

PLAATS IN DE BEHANDELING

De klassieke MAO-remmers zijn volgens de vigerende Nederlandse richtlijnen^{12,13} en het recente concept (2003) van de multidisciplinaire richtlijn voor depressie alleen geïndiceerd bij depressieve stoornissen die niet reageren op de eerste stap(pen) in de behandeling: bij de unipolaire depressieve stoornis als deze niet heeft gereageerd op behandeling met reguliere antidepressiva, waaronder de SSRI's en de TCA's, en de toevoeging van lithium; bij de atypische depressie als deze niet heeft gereageerd op een eerste behandeling met een modern antidepressivum, zoals een SSRI; en bij bipolaire depressie als deze niet heeft gereageerd op de combinatie van lithium of een andere stemmingsstabilisator met een modern antidepressivum, zoals wederom een SSRI of moclobemide.

Omdat het bij de toepassing van klassieke MAO-remmers veelal gaat om patiënten met relatief ernstige depressies, die niet alleen resistent zijn voor andere antidepressiva, maar in de praktijk meestal ook al eerdere depressies hebben gehad, is na respons vaak een langdurige behandeling geïndiceerd: gedurende vele jaren, zo niet 'levenslang'. Bij het staken van de behandeling bestaat er bij dergelijke patiënten een groot risico op een recidief. Dit bleek uit de hiervoor genoemde ervaringen toen wij patiënten probeerden over te zetten op moclobemide en eveneens uit de klinische les van Oostervink et al.¹⁴ Voortzetting van de behandeling verdient daarom de voorkeur, ook wanneer de patiënt geopereerd moet worden of bijvoorbeeld een tandheelkundige ingreep moet ondergaan. Wel dient de anesthesist tijdens de operatie extra alert de bloeddruk te bewaken (en zo nodig in te grijpen) en dient de toepassing van sympathicomimetica zo mogelijk vermeden te worden, ook bij de tandheelkundige ingrepen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Classical monoamine oxidase inhibitors: not registered for, but still a place in the treatment of depression. – In the Netherlands monoamine oxidase (MAO) inhibitors are not registered for the treatment of patients with depression. The classical, non-selective MAO inhibitors – phenelzine and tranylcypromine – are effective but their use is associated with interactions (with tyramine in food, sympathicomimetics and serotonin reuptake inhibitors) and side-effects (hypertension, hypotension, headache, sleep disturbances and neuromuscular symptoms in particular). Therefore, the classical MAO inhibitors are indicated only in depressive disorders that are unresponsive to the first stages of treatment. Taking this selection into account, treatment should be long-term to avoid relapse.

LITERATUUR

- 1 Medical Research Council. Clinical trial of the treatment of depressive illness. Clinical Psychiatry Committee. Br Med J 1965;i:881-6.
- 2 Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. Neuropsychopharmacology 1995;12:185-219.
- 3 Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Tricamo E, Rabkin JG, Ocepek-Welikson K, et al. Columbia atypical depression. A subgroup of depressives with better response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo. Br J Psychiatry Suppl 1993;21:30-4.
- 4 Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. Am J Psychiatry 1991;148:910-6.
- 5 Nolen WA, Putte JJ van de, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, et al. Treatment strategy in depression. II. MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants: two controlled crossover studies with tranylcypromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine. Acta Psychiatr Scand 1988;78:676-83.
- 6 Murphy DL, Garrick NA, Aulakh CS, Cohen RM. New contributions from basic science to understanding the effects of monoamine oxidase inhibiting antidepressants. J Clin Psychiatry 1984;45(7 Pt 2):37-43.
- 7 Meiracker AH van den, Dees A. Hypertensieve crisis: definitie, pathofysiologie en behandeling. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:2185-90.
- 8 Lathers CM, Charles JB. Orthostatic hypotension in patients, bed rest subjects, and astronauts. J Clin Pharmacol 1994;34:403-17.

- ⁹ Jacobsen FM. Low-dose trazodone as a hypnotic in patients treated with MAOIs and other psychotropics: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1990;51:298-302.
- ¹⁰ Vink J, Nolen WA, Verbraak M. Is moclobemide bij therapieresistente depressie een alternatief voor tranylcypromine? Enige ervaringen. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 1994;36:639-46.
- ¹¹ Mann JJ, Aarons SF, Wilner PJ, Keilp JG, Sweeney JA, Pearlstein T, et al. A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of (-)-deprenyl. A selective monoamine oxidase inhibitor. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:45-50.
- ¹² Groot PA de. Consensus depressie bij volwassenen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1237-41.
- ¹³ Nolen WA, Knoppert-van der Klein EAM, Honig A, Bouvy PF, Klompenhouwer JL, Witt A de, et al. Richtlijn bipolaire stoornissen. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Amsterdam: Boom; 2001.
- ¹⁴ Oostervink F, Bouvy PF, Touw DJ. Ouderen, klassieke monoamine-oxidaseremmers en intercurrente somatische aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1937-40.

Aanvaard op 17 juli 2003