

# MAO-remmers als antidepressiva

## Een literatuuroverzicht betreffende indicatiegebied en werkingsmechanisme

door T.K. Birkenhäger, J.A. Bruijn, W.A. Nolen en M. Vegt

### Samenvatting

De laatste jaren worden MAO-remmers, hoewel ze niet geregistreerd zijn, in Nederland steeds meer gebruikt bij de behandeling van patiënten met depressies. Op basis van een literatuuronderzoek wordt een aantal aspecten van het gebruik, met name het indicatiegebied, besproken.

Non-selectieve MAO-remmers lijken niet minder effectief bij de behandeling van vitale depressies dan (tri)cyclische antidepressiva.

Ook met betrekking tot de behandeling van de zogenaamde atypische depressies wordt geen duidelijk verschil in effectiviteit gevonden tussen beide soorten antidepressiva.

De meeste studies vertonen echter veel methodologische bezwaren, zoals het ontbreken van informatie over een eventuele voorbehandeling met tricyclische antidepressiva.

Bezwaren bij de toepassing van de klassieke non-selectieve MAO-remmers zijn de frequente bijwerkingen en het risico van het ontstaan van een hypertensieve crisis. De recent ontwikkelde selectieve MAO-A-remmers moclobemide en brofaromine lijken veilige middelen. Moclobemide is een effectief antidepressivum en brofaromine waarschijnlijk ook.

### Inleiding

Sinds halverwege de jaren tachtig is aangetoond dat MAO-remmers effectief zijn bij de behandeling van patiënten met therapie-resistente depressies (Nolen 1986), is er in Nederland een toenemend gebruik van deze middelen te constateren.

Bij het gebruik van deze niet-geregistreerde middelen, die alleen kunnen worden voorgeschreven via zogenaamde 'bewustzijnsverklaringen', wordt voor de behandelaar een aantal vragen van belang: wat is er bekend over het werkingsmechanisme? Zijn MAO-remmers vooral geschikt voor de behandeling van atypische depressies of zijn ze ook effectief bij vitale depressies? Welke verschillen bestaan er tus-

sen MAO-remmers en wat is de betekenis van de recent ontwikkelde MAO-remmers moclobemide en brofaromine?

Om te kunnen ingaan op deze vragen onderzochten wij de literatuur betreffende deze middelen, welke gepubliceerd werd tussen 1959 en 1990.

### Geschiedenis

In 1950 werd iproniazide, een derivaat van INH, gesynthetiseerd als tuberculostaticum (Nies en Robinson 1982). In 1952 vond Zeller dat iproniazide het enzym monoamine oxidase remt (Quitkin e.a. 1979). Eén jaar later werd een stemmingsverhogend effect geobserveerd bij sommige tuberculose-patiënten die met iproniazide werden behandeld. Het duurde vervolgens tot 1957 voordat Crane positieve resultaten beschreef van een behandeling met iproniazide van depressieve patiënten. In een retrospectief onderzoek trachtten West en Dally (1959) een onderscheid te maken tussen responders en non-responders op iproniazide. Bij de responders zagen zij frequent een omgekeerde dagschommeling (stemming 's morgens beter dan 's avonds), angst, tremoren, vermoeidheid, inslaapproblemen en een hysterisch coloriet. Zelfdepreciatie, een positieve dagschommeling, vroeg ontwaken en gewichtsverlies kwamen bij de responders juist weinig voor. De symptomen, welke de responders karakteriseerden, werden door hen ondergebracht in het begrip 'atypische depressie'. Van de atypische depressie is sedertdien regelmatig gemeld dat met name deze vorm van depressie goed zou reageren op MAO-remmers (o.a. Himmelhoch en Fuchs 1982; Liebowitz e.a. 1989).

Begin jaren zestig verdween iproniazide echter van de markt, nadat enkele malen hepatotoxiciteit was gerapporteerd als bijwerking (Nies e.a. 1982). Inmiddels waren echter ook enkele andere MAO-remmers gesynthetiseerd en op hun werking onderzocht. De bekendste hiervan zijn de hydrazinederivaten fenelzine en isocarboxazide en het non-hydrazinederivaat tranylcypromine.

In Nederland was het Van Praag, die in zijn dissertatieonderzoek zowel van iproniazide als van isocarboxazide een antidepressieve werking aantoonde (Van Praag 1962). Later werden pargyline, L-deprenil en clorgyline gesynthetiseerd, alle non-hydrazinederivaten. Dat de MAO-remmers desondanks nooit op grote schaal zijn toegepast, heeft twee belangrijke redenen. Allereerst het optreden van bijwerkingen, zoals orthostatische hypotensie en met name hypertensieve crises, welke door verschillende auteurs worden vermeld. In enkele gevallen waren deze bloeddrukstijgingen zo ernstig, dat er cerebrale bloedingen optraden en zelfs enkele patiënten overleden. In onder andere de Verenigde Staten leidde dit tot een (tijdelijk) verbod op het voorschrijven van MAO-remmers. Pas nadat was gebleken dat deze hypertensieve

crises het gevolg waren van een gelijktijdig gebruik van MAO-remmers en tyraminerijk voedsel (Quitkin e.a. 1979) werden de MAO-remmers weer toegelaten tot de Amerikaanse markt, op voorwaarde dat de patiënten een tyraminebeperkt dieet volgden.

Een andere aanleiding voor het beperkte gebruik van MAO-remmers werd gevormd door de resultaten van een onderzoek, uitgevoerd begin jaren zestig door de British Medical Research Council. In dit onderzoek werden het effect van elektroconvulsietherapie, imipramine, de MAO-remmers fenelzine en placebo met elkaar vergeleken. Fenelzine bleek duidelijk minder effectief dan imipramine en elektroconvulsietherapie en niet effectiever dan placebo (British Medical Research Council 1965).

### Hypothese(n) betreffende het werkingsmechanisme

Het mechanisme, waarop het antidepressieve effect van MAO-remmers berust, is, evenals dat bij elektroconvulsietherapie en (tri)cyclische antidepressiva het geval is, nog onbekend (Murphy e.a. 1987; Murphy e.a. 1984; Nies en Robinson 1982). Toch valt er wel het een en ander over te vermelden.

De afbraak van biogene aminen in het lichaam verloopt geheel of gedeeltelijk via het enzym monoamine-oxidase. MAO-remmers remmen de activiteit van dit enzym en aldus remmen zij de afbraak van diverse neurotransmitters (o.a. serotonine, noradrenaline en dopamine), hetgeen leidt tot een toegenomen beschikbaarheid van deze stoffen. De meeste auteurs gaan ervan uit dat dit farmacologische principe van essentieel belang is voor de antidepressieve werking (Murphy e.a. 1987).

Volgens diverse auteurs bestaat er een relatie tussen de mate van remming van de MAO-B-activiteit in bloedplaatjes en de reactie op behandeling met een MAO-remmer (Tollefson 1983; Raft e.a. 1981): bij een inhibitie van meer dan 80% is er een grotere kans op respons dan bij een inhibitie van minder dan 70%. Volgens Nies e.a. (1982) is dit een argument voor de veronderstelling dat remming van de MAO-activiteit het essentiële farmacologische effect van MAO-remmers is (en niet bij voorbeeld de amfetamine-achtige werking, zoals tranylcypromine die bezit).

Er is echter een opvallende discrepantie tussen het vrij snelle optreden van MAO-inhibitie in de bloedplaatjes (na 1-2 dagen) en de langere tijdsduur, alvorens het klinische effect waarneembaar is (na 2-3 weken) (Murphy e.a. 1984). De initiële toename in de concentratie van de biogene aminen, welke wordt gevonden bij behandeling met een MAO-remmer (Nies e.a. 1982; Heiningen e.a. 1989) geeft geen verklaring voor deze discrepantie. Volgens Murphy e.a. (1987) zouden er een aantal secundaire veranderingen op transmitter-

niveau optreden, die essentieel zijn voor het therapeutische effect. De in eerste instantie toegenomen hoeveelheid serotonine leidt tot een sterkere inhibitie van de serotonine-release, via stimulatie van de presynaptische (inhibitoire) receptoren. De toegenomen inhibitie kan de hogere serotonineconcentratie gedeeltelijk compenseren, met als uiteindelijk resultaat een geringe toename van de functie van het serotonerge systeem.

Langere-termijnbehandeling met een MAO-remmer, dat wil zeggen langer bestaande verhoging van de serotonineconcentratie in de synaps, leidt tot down-regulatie (een verlaagd aantal en een verminderde gevoeligheid) van de presynaptische receptoren. Aangezien deze receptoren, wanneer ze geactiveerd worden, de serotonine-release remmen, leidt een down-regulatie weer tot een toegenomen serotonine-release (Heininger e.a. 1989). Hoe MAO-remmers het noradrenerge systeem beïnvloeden, is nog minder duidelijk.

### **Het indicatiegebied van MAO-remmers bij de behandeling van depressies**

Sinds de eerste publikatie van West en Dally in 1959 over de behandeling van atypische depressie met MAO-remmers, werd dit ziektebeeld als voornaamste indicatiegebied gezien. In zijn onderzoek uit 1962 vermeldde Van Praag echter dat juist patiënten met een vitale depressie beter op de MAO-remmers iproniazide en isocarboxazide reageerden dan patiënten met een niet-vitale personale depressie. De vraag rijst dus: zijn MAO-remmers vooral effectief bij de atypische depressie, bij de vitale depressie of bij allebei?

Voor de meeste studies naar de effectiviteit van MAO-remmers zowel bij vitale depressie als bij atypische depressie gelden enkele bezwaren. De meeste studies zijn uitgevoerd voor de invoering van de DSM-III; hierdoor blijft vaak enigszins onduidelijk welk type patiënten werd bestudeerd (Nolen 1986). In de vroegere studies was veelal de dosering van de MAO-remmers en soms ook van het (tri)cyclische middel, waarmee werd vergeleken, niet optimaal (Pare 1985; Quitkin e.a. 1979; Tollefson 1983). Ook was de behandelingsduur vaak niet adequaat (Nolen 1986). Daarbij komt dat bij vrijwel alle studies naar de effectiviteit van MAO-remmers bij beide indicaties informatie ontbreekt over eventuele voorbehandeling met (tri)cyclische antidepressiva (Nolen 1986). Dit is een belangrijk punt, daar er sprake zou kunnen zijn van geselecteerde patiëntengroepen met relatief veel patiënten met een depressie, die resistent is tegen tricyclische antidepressiva (waarbij MAO-remmers effectief zijn) (Pare 1985; Nolen 1986).

In tabel 1 hebben we alle gecontroleerde studies samengevat waarin patiënten zijn opgenomen met 'endogene' of 'vitale' depressies. In

tabel 2 zijn de studies met patiënten met een zogenaamde 'atypische depressie' samengevat. Indien er geen atypische symptomen werden vermeld en er was wel sprake van een depressie in engere zin werden de gegevens gerangschikt in de tabel 'vitale depressie'. Indien één of meer van de volgende symptomen werden vermeld (toegenomen eetlust, toegenomen slaapbehoefte, vermoeidheid, forse angst en reactiviteit van de stemming) zijn de gegevens gerangschikt in de tabel 'atypische depressie'.

Diverse studies werden niet in de tabellen opgenomen, wanneer de omschrijving van de diagnose het niet mogelijk maakte ze in één van beide tabellen in te delen. Het betrof de diagnoses: neurotische depressie, reactieve depressie, primaire angststoornis, agorafobie en sociale fobie.

### **Effectiviteit van MAO-remmers bij de vitale depressie (zie ook tabel 1)**

De vrij algemeen geldende opvatting dat MAO-remmers minder effectief zijn dan (tri)cyclische antidepressiva bij vitale depressie, lijkt gebaseerd op één enkel onderzoek (British Medical Research Council 1965). In dit eerder genoemde onderzoek waren 260 opgenomen patiënten betrokken, die leden aan een depressie met één of meer van de volgende symptomen: zelfdeprecieatie, schuldgevoel, slaapstoornissen, hypochondere ideeën, remming en agitatie. Deze symptomen rekenen we overigens tegenwoordig niet allemaal meer tot de vitale kenmerken. De gegevens laten helaas niet toe uit te maken of het hier gaat om een patiëntengroep met uitgesproken vitale depressies, maar er lijkt in ieder geval geen sprake te zijn geweest van atypische depressies. In het onderzoek werden elektroconvulsietherapie (maximaal 8 keer), imipramine (max. 200 mg per dag), de MAO-remmer fenelzine (max. 60 mg per dag) en placebo met elkaar vergeleken. ECT en imipramine bleken effectiever dan placebo, terwijl fenelzine minder effectief was dan placebo, zij het niet significant. Met name over de dosering van fenelzine maar ook over de behandeldingsduur (4 weken) is wel opgemerkt dat ze ontoereikend waren (onder andere Pare 1985; Nolen 1986; Murphy 1984; Tollefson 1983). De resultaten van enkele latere onderzoeken bevestigden bovenvermeld resultaat niet: hier bleken MAO-remmers wel effectiever dan placebo en niet minder effectief dan imipramine. Overigens waren ook in deze studies de behandeldingsduur en de dosering van de MAO-remmer niet altijd even optimaal. Zoals uit tabel 1 blijkt zijn er overigens weinig studies naar de effectiviteit van MAO-remmers bij vitale depressie die de toets der kritiek kunnen doorstaan.

Tabel 1: Vitale depressies

Onderzoeker	Aantal	Beschrijving patiëntengroep	Onderzoeksoepzet	Dosering en duur	Resultaat
Hutchinson & Smedberg 1960	34	Recidiverende endogene depressie. Allen hadden eerder ECT ondergaan. Geen andere criteria vermeld	2 verschillende medicatieregimes. Enkelblind	A: 2 wkn. fenelzine, 2 wkn. placebo, 2 wkn. fenelzine 30 mg/dag. B: 2 wkn. placebo, 4 wkn. fenelzine 30 mg/dag	B significant beter dan A
Martin 1963	124	Endogene depressie, vnl. opgenomen patiënten. Geen andere criteria vermeld	Dubbelblind imipramine vs. fenelzine	4 wkn. imipramine 150-200 mg/dag; fenelzine 45-60 mg/dag	Imipramine niet significant effectiever dan fenelzine
Spear e.a. 1964	78	Ambulante en opgenomen endogene depressie. Geen andere criteria vermeld	Dubbelblind imipramine vs. tranalcypramine	3 wkn. imipramine 150 mg/dag; tranalcypramine 30 mg/dag	Geen verschil
British Medical Research Council 1965	269	Opgenomen depressieve patiënten met één of meer vitale kenmerken	Dubbelblind imipramine vs. fenelzine vs. ECT vs. placebo	4 wkn. imipramine 200 mg/dag; fenelzine 60 mg/dag; 8x ECT; placebo	ECT en imipramine significant effectiever dan placebo; fenelzine: niet-significant <i>minder</i> effectief dan placebo

Schildkraut e.a. 1965	17	Recidiverend endoogeen depressieven met vitale kenmerken	Dubbelblind fenelzine vs. imipramine vs. placebo	3 wkn. fenelzine 45-60 mg/dag; imipramine 100-200 mg/dag; placebo	Imipramine en fenelzine: 5/6 patiënten responders. Placebo 0/5 responders. Sneller effect fenelzine
Vallejo e.a. 1987	32	Major depression with melancholia DSM-III	Dubbelblind imipramine vs. fenelzine	6 wkn. fenelzine 75 mg/dag; imipramine 250 mg/dag	Geen verschil
Georgotas e.a. 1987	37	Major depression DSM-III HRSD $\geq 16$ . Oudere patiënten (> 55 jaar)	Dubbelblind fenelzine vs. nortriptyline	7 wkn. nortriptyline (gem. 70 mg/dag; fenelzine (gem.) 54 mg/dag	Fenelzine 11/17 responders; nortriptyline 12/20 responders
Nolen 1986	21	Depressie i.e.z. DSM-III HRSD $\geq 18$ (17 items). Alle patiënten hadden minstens 2 behandelingen met cyclische antidepressiva ondergaan	Dubbelblind tranylcypromine vs. nomifensine	4 wkn. tranylcypromine 60-100 mg=b/dag; nomifensine 100-200 mg/dag	Tranylcypromine 5/11 responders; nomifensine 1/10 responders

Tabel 2: Atypische depressies

Onderzoeker	Aantal	Beschrijving patiëntengroep	Onderzoeksoepzet	Dosering en duur	Resultaat
Lascalles 1966	40	Patiënten met aangezichtspijn en atypische symptomen = West & Dally*	Dubbelblind, cross-over fenelzine vs. placebo	fenelzine 4 wkn. 45 mg/dag; placebo	Fenelzine significant effectiever dan placebo
Robinson e.a. 1973	87	Niet-suïcidale ambulante patiënten; atypische symptomen = West & Dally*	Enkelblind; fenelzine vs. placebo	6 wkn. fenelzine 4,5-7,5 mg/dag (80% MAO-inhibitor); placebo	Fenelzine significant effectiever dan placebo
Ravaris e.a. 1976	62	Niet-suïcidale ambulante patiënten; atypische symptomen = West & Dally*	Enkelblind; fenelzine vs. placebo	6 wkn. fenelzine 30 mg/dag; fenelzine 60 mg/dag; placebo	60 mg fenelzine significant effectiever dan placebo; 30 mg fenelzine geen significant verschil met placebo
Sheehan e.a. 1980	57	Ambulante patiënten, depressieven met paniekaanvallen en fobische symptomen	Dubbelblind; imipramine vs. fenelzine vs. placebo	12 wkn. fenelzine 45 mg/dag; imipramine 150 mg/dag; placebo	Beide middelen effectiever dan placebo; fenelzine niet-significant effectiever dan imipramine
Paykel e.a. 1982	176	Ambulante depressieve patiënten met forse angst	Dubbelblind amitriptyline vs. fenelzine vs. placebo	6 wkn. amitriptyline 187,5 mg/dag; fenelzine 75 mg/dag; placebo	Beide middelen effectiever dan placebo; geen verschil tussen beide



Himmelhoch e.a. 1982	59	Anergische depressie, toegenomen eetlust en slaapbehoefte	Dubbelblind tranylcypromine vs. placebo	6 wkn. tranylcypromine dosering niet vermeld! placebo	Tranylcypromine effectiever dan placebo
Liebowitz e.a. 1988	119	Atypische depressie, behouden reactiviteit v.d. stemming en $\geq 2$ atypische symptomen**	Dubbelblind imipramine vs. fenelzine vs. placebo	6 wkn. imipramine 200-300 mg/dag; fenelzine 60-90 mg/dag; placebo	71% responders op fenelzine; 50% responders op imipramine; 28% responders op placebo. Alleen verschil fenelzine-placebo significant
Quitkin e.a. 1988	60	Atypische depressie met reactiviteit van de stemming en $\geq 2$ atypische symptomen**	Dubbelblind imipramine vs. fenelzine vs. placebo	6 wkn. imipramine 200-300 mg/dag; fenelzine 60-90 mg/dag; placebo	71% responders op fenelzine; 47% responders op imipramine; 29% responders op placebo. Alleen verschil fenelzine-placebo significant
Quitkin e.a. 1989	60	Depressie met reactiviteit van de stemming, zonder atypische symptomen	Dubbelblind imipramine vs. fenelzine vs. placebo	6 wkn. imipramine 200-300 mg/dag; fenelzine 60-90 mg/dag; placebo	Fenelzine 15/20 responders; imipramine 14/19 responders; placebo 5/20 responders

\* Atypische symptomen volgens West & Dally: forse angst, vermoeidheid, inslaapstoornis en een hysterisch coloriet.

\*\* Atypische symptomen volgens Liebowitz & Quitkin: behouden reactiviteit van de stemming, toegenomen eetlust, toegenomen slaapbehoefte en vermoeidheid.

## **Effectiviteit van MAO-remmers bij de atypische depressie (zie ook tabel 2)**

Het beoordelen van de studies, verricht naar de effectiviteit van de MAO-remmers bij de atypische depressie, wordt bemoeilijkt door de verschillende wijze waarop dit begrip door verschillende auteurs wordt gehanteerd.

1. Een depressie met een hysterisch coloriet, forse angst, vermoeidheid en inslaapproblemen (o.a. West en Dally 1959).
2. Een depressie in engere zin, maar met behouden reactiviteit van de stemming, toegenomen eetlust, toegenomen slaapbehoefte en vermoeidheid (o.a. Liebowitz e.a. 1988; Paykel e.a. 1982).
3. Een combinatie van 1 en 2 (Nutt en Glue 1989; Nies e.a. 1982).
4. Een restgroep, welke niet als depressie in engere zin kan worden gediagnostiseerd. Voorbeelden: de postpsychotische depressie, de dysthyme stoornis met perioden van normale stemming en een depressie van korte duur (DSM-III).

Een ander probleem met consequenties voor de interpretatie van de onderzoeksgegevens is dat veelal de patiëntengroep niet duidelijk is omschreven of dat is uitgegaan van de atypische depressie als non-endogene depressie of restgroep.

Quitkin e.a. (1988) concluderen dat fenelzine effectiever is dan tricyclische middelen bij de behandeling van atypische depressie met vegetatieve symptomen zoals hyperfagie, hypersomnie en een omgekeerde dagschommeling. Wanneer de diverse onderzoeken echter worden geëvalueerd, blijken zowel MAO-remmers (fenelzine) als tricyclische antidepressiva (meestal imipramine) effectief te zijn bij de behandeling van atypische depressies. Een duidelijk onderscheid in effectiviteit tussen fenelzine en tricyclische antidepressiva wordt niet gevonden. Quitkin e.a. (1988, 1989) en Liebowitz e.a. (1988) vermelden beiden wel een verschil ten voordele van fenelzine, doch deze zijn niet statistisch significant. Daarnaast suggereren sommige auteurs dat fenelzine effectiever is dan tricyclische antidepressiva, wanneer de depressie gepaard gaat met paniekaanvallen (Paykel e.a. 1982; Davidson e.a. 1987).

## **Non-selectieve en selectieve MAO-remmers**

Het enzym monoamine-oxidase komt voor in twee vormen: MAO-A en MAO-B. MAO-A is onder meer betrokken bij de afbraak van noradrenaline, adrenaline en serotonine. MAO-B onder meer bij de afbraak van dopamine. De huidige MAO-remmers, waarvan tranylcypromine en fenelzine de bekendste zijn, zijn niet-selectief, zij remmen zowel MAO-A als MAO-B. Het zijn bovendien ook irreversibele MAO-remmers: zij vormen met het enzym een onwerkzaam complex, waardoor het wordt geïnactiveerd. De MAO-activiteit komt pas

weer geleidelijk op gang wanneer er, na staken van de behandeling, voldoende MAO is aangemaakt. Over het algemeen duurt het zo'n tien dagen voordat de MAO-activiteit weer het oude niveau benadert (Nies e.a. 1982). Tyramine, de stof welke aanleiding kan geven tot het optreden van de tyramineractie ofwel 'kaasreactie', kan zowel door MAO-A als door MAO-B worden afgebroken (Murphy e.a. 1987; Nies e.a. 1982). Hiermee hangt het voornaamste risico van de klassieke non-selectieve MAO-remmers samen: wanneer een patiënt die met zo'n MAO-remmer wordt behandeld, tyraminerijk voedsel gebruikt, kan er een hypertensieve crisis optreden, doordat tyramine niet kan worden afgebroken. Wanneer één vorm van het MAO-enzym selectief geïnhibeerd wordt, kan tyramine door het andere iso-enzym toch worden afgebroken. Zodoende zal de kaasreactie niet (of veel minder hevig) optreden bij tyraminegebruik.

Er zijn inmiddels verschillende selectieve MAO-A- en MAO-B-remmers ontwikkeld. Omdat MAO-B vooral in de hersenen voorkomt en MAO-A voornamelijk in lever en darmen, veronderstelden men aanvankelijk dat MAO-B-remmers het meest effectief zouden zijn als antidepressiva (Nies e.a. 1982; Murphy e.a. 1984).

Bij onderzoek van behandeling van depressies met deprenil en pargyline, beide selectieve MAO-B-remmers, waren de resultaten echter pover (Mendlewicz en Youdim 1983; Murphy e.a. 1987). Beide middelen hadden alleen effect in hogere doseringen, waarbij er geen sprake meer is van selectieve MAO-inhibitie.

Momenteel wordt veel onderzoek gedaan naar het antidepressieve effect van selectieve MAO-A-remmers. Twee hiervan zijn moclobemide en brofaromine, die niet alleen selectief aangrijpen op de A-vorm van het MAO-enzym, maar in tegenstelling tot de klassieke irreversibele MAO-remmers het enzym ook reversibel remmen, dat wil zeggen na staken van de toediening komt de MAO-activiteit meteen weer op het oude niveau. Zowel moclobemide als brofaromine blijken veilig te zijn met betrekking tot het optreden van hypertensieve crises, ook wanneer zij gecombineerd worden met tyramine (Anrein e.a. 1988; Möller en Wendt 1989). Ook andere bekende bijwerkingen van (tri)cyclische antidepressiva en/of klassieke MAO-remmers, zoals orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen, komen weinig voor.

Uit het tot dusver gepubliceerde onderzoek komt moclobemide als een effectief antidepressivum naar voren. In twee grote multi centre trials bleek moclobemide even effectief te zijn als imipramine (Versiani e.a. 1989; Baumhackl e.a. 1989). Wel ontbreekt informatie over eventuele voorbehandeling met antidepressiva, zodat het onbekend is in hoeverre er sprake was van een geselecteerde groep patiënten die al eerder onsuccesvol met (tri)cyclische antidepressiva waren behandeld. Met betrekking tot de diagnostiek valt op dat de DSM-III-R-criteria

Tabel 3: Vergelijkend onderzoek met moclobemide

Auteur	Aantal patiënten	Beschrijving patiëntengroep	Onderzoeksopzet	Dosering en duur	Resultaat	Opmerkingen
Civeira e.a. 1990	64	geen DSM-III-criteria, HRSD $\geq 20$ (24 items). Ook dysthyme stoornissen	Dubbelblind; moclobemide versus clomipramine	4 wkn. moclobemide (gem.) 270 mg/dag; clomipramine (gem.) 137 mg/dag	moclobemide 60% responders; clomipramine 50% responders	- onduidelijk omschreven patiëntengroep - geen informatie over voorbehandeling - clomipramine laag gedoseerd - co-medicatie (hypnotica) toegestaan
Dierick e.a. 1990	63	Geen DSM-III-criteria. 'Endogene' en 'non-endogene' depressie	Dubbelblind; moclobemide versus clomipramine	4 wkn. moclobemide max. 600 mg/dag; clomipramine max. 150 mg/dag	moclobemide 43% responders; clomipramine 38% responders	- onduidelijk omschreven patiëntengroep - geen informatie over voorbehandeling - clomipramine laag gedoseerd - benzodiazepinen en neuroleptica toegestaan
Baumhackl e.a. 1989	381	depressie i.e.z. DSM-III; $\geq 17$ punten HRSD (21 items)	Dubbelblind; imipramine vs. moclobemide	4 wkn. imipramine max. 200 mg/dag; moclobemide max. 600 mg/dag	moclobemide en imipramine 58% responders	Geen informatie over evt. voorbehandeling. $\pm 65\%$ v.d. patiënten gebruikte benzodiazepinen. Ook patiënten met neurasthenie, schizofrenie en organische depressie
Versiani e.a. 1989	490	depressie i.e.z. DSM-III; $\geq 17$ punten HRSD (21 items)	Dubbelblind; imipramine vs. moclobemide vs. placebo	6 wkn. imipramine max. 200 mg/dag (gem. 159 mg); moclobemide max. 600 mg/dag (gem. 509 mg) placebo	moclobemide 63% responders; imipramine 68% responders; placebo 29%	Geen informatie over voorbehandeling. $\pm 50\%$ v.d. patiënten gebruikte benzodiazepinen. Ook patiënten met schizofrenie, neurasthenie en organische depressie

Koczkas e.a. 1989	62	depressie i.e.z. DSM-III; $\geq 15$ punten HRSD (17 items). Endo-geen volgens Newcastle	Dubbelblind; clomipramine vs. moclobemide	6 wkn. clomipramine max. 150 mg/dag; moclobemide 300 mg/dag	geen verschil tussen moclobemide en clomipramine	- geen vermelding responspercentage - hoog uitvalpercentage - 90% voorbehandeld (TCA) - 50% gebruikte benzodiazepinen
Larsen e.a. 1989	60	depressie i.e.z. DSM-III; $\geq 15$ punten HRSD (17 items). Reactief volgens Newcastle	Dubbelblind; clomipramine vs. moclobemide vs. placebo	6 wkn. clomipramine max. 150 mg/dag; moclobemide 300 mg/dag; placebo	Trend: clomipramine mg. effectiever dan moclobemide. Geen significante verschillen	- geen vermelding responspercentage - $> 90\%$ voorbehandeld (TCA) - 30% gebruikte benzodiazepinen
Casacchia e.a. 1989	40	depressie i.e.z. of dysthyme stoornis DSM-III	Dubbelblind; imipramine vs. moclobemide	4 wkn. moclobemide gem. 215 mg/dag; imipramine gem. 112.5 mg/dag	geen verschil tussen moclobemide en imipramine	- geen vermelding responspercentage - lage dosering imipramine - geen informatie over voorbehandeling
Norman e.a. 1985	25	HRSD $\geq 18$ punten (17 items)	Dubbelblind; amitriptyline vs. moclobemide	4 wkn. amitriptyline gem. 242 mg/dag; moclobemide 250 mg	geen verschil tussen moclobemide en amitriptyline	- laag % responders - 40% gebruikte benzodiazepinen - geen informatie over voorbehandeling
Larsen e.a. 1984	38	episodische, chronische of atypische of atypische depressie DSM-III	Dubbelblind; moclobemide vs. clomipramine	6 wkn. moclobemide vs. max. 300 mg/dag; clomipramine 150 mg/dag	geen verschil tussen moclobemide en clomipramine	- geen vermelding % responders - 3 verschillende diagnosen - $> 90\%$ voorbehandeld - lithium en benzodiazepinen toegestaan

Afkortingen: TCA = tricyclische antidepressiva.  
HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression.

voor depressie in engere zin zijn gehanteerd, maar dat ook enkele patiënten met diagnoses als schizofrenie, organische depressie en neurasthenie in het onderzoek zijn betrokken.

De eerste studies naar het effect van brofaromine leveren ook aanwijzingen op dat dit middel inderdaad een effectief antidepressivum is met zeer weinig bijwerkingen. De enige frequent optredende klachten zijn slaapstoornissen. Weliswaar vermelden Möller e.a. (1989) een respons op brofaromine van 83% en doorstaat brofaromine in andere studies de vergelijking met respectievelijk imipramine en tranylcypromine heel goed, maar enkele factoren maken de resultaten moeilijk te interpreteren. Zo is er een onderzoek met een kleine patiëntengroep (Hoencamp en Haffmans 1990) en in de trials met grotere groepen was het standaard-antidepressivum laag gedoseerd (Schiwy e.a. 1989).

### Conclusies

De klassieke non-selectieve MAO-remmers lijken zowel effectief te zijn bij vitale depressie als bij atypische depressie. Sommige auteurs (Quitkin e.a. 1988; Liebowitz e.a. 1988) zijn tot de conclusie gekomen dat patiënten met een atypische depressie beter op behandeling met MAO-remmers reageren dan op behandeling met (tri)cyclische antidepressiva. Overtuigend is dit echter nooit aangetoond, mogelijk omdat het juiste symptomenprofiel nog onvoldoende is vastgesteld (Quitkin e.a. 1988).

Wat betreft de vitale depressie is niet aangetoond dat klassieke MAO-remmers minder effectief zijn dan (tri)cyclische antidepressiva. Bovendien ontbreekt in de meeste studies informatie over de voorbehandeling met (tri)cyclische antidepressiva, waardoor er sprake zou kunnen zijn van geselecteerde patiëntengroepen met deels therapieresistente patiënten.

Uit het tot dusver gepubliceerde onderzoek naar de recent ontwikkelde MAO-A-remmers komen deze als effectieve antidepressiva naar voren (Baumhackl e.a. 1989; Versiani e.a. 1989). Het zijn veilige middelen met betrekking tot het optreden van bijwerkingen, met name het tyramine-effect. Of ze even effectief zijn als (tri)cyclische antidepressiva en non-selectieve MAO-remmers is nog niet duidelijk. De eerste resultaten zijn in elk geval veelbelovend.

### Aanbevelingen voor het klinisch gebruik

Het gebruik van MAO-remmers bij de behandeling van therapieresistente depressies, dat wil zeggen depressies die niet hebben gereageerd op een adequate behandeling met een (tri)cyclisch middel, dient gecontinueerd te worden. Het lijkt vooralsnog klinisch irrelevant om welk type depressie het dan gaat.

Er bestaan daarnaast nog twee andere indicaties: bij patiënten met een contra-indicatie voor tricyclische antidepressiva, mits er dan niet ook een contra-indicatie voor MAO-remmers bestaat, en wanneer een patiënt tijdens een eerdere depressie goed reageerde op behandeling met een MAO-remmer.

Het is in bovenstaande gevallen, met name waar het de therapieresistente depressie betreft, aangewezen vooralsnog in eerste instantie gebruik te maken van de klassieke non-selectieve MAO-remmers, daar de effectiviteit van de selectieve MAO-remmers nog onvoldoende gedocumenteerd is.

Bij het gebruik van een MAO-remmer is het houden van een tyramine-beperkt dieet noodzakelijk. Dit dieet is recent gewijzigd op grond van de resultaten van nieuw onderzoek naar het tyraminegehalte van voedingsmiddelen. Bij gebruik van een selectieve MAO-A-remmer zal het dieet in de toekomst mogelijk overbodig blijken (Melissen e.a. 1990).

	verboden	in beperkte mate toegestaan
herziene dieet	buitenlandse kaassoorten oude Hollandse kaas smeerkaas gistextracten niet-verse vlees- en visproducten	beleggen Hollandse kaas kaaszoutjes, kaaskoekjes salami en hierop lijkende worstsoorten zuurkool zware biersoorten (Trappistenbier) sojaproducten
'oude' dieet	buitenlandse, oude en belegen kaassoorten gistextracten rode wijnen en zware biersoorten niet-verse vlees- en visproducten tuinbonen rijpe bananen en avocado's	jonge kaas, roomkaas yoghurt, kwark en zure room witte wijn, lichte biersoorten sojaproducten chocoladeproducten

## Literatuur

- Anrein, R., S.R. Allen, D. Vranesic en M. Stabl (1988), Antidepressant drug therapy: associated risks. *Journal of Neural Transmission* 26, 73-86.
- Baumhackl, U., e.a. (1989), Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM-III): an Austrian double-blind, multi-centre study. *British Journal of Psychiatry* 155, 78-83.
- Cassacchia, M., en A. Rossi (1989), A comparison of moclobemide and imipramine in treatment of depression. *Pharmacopsychiatry* 22, 153-155.

- Civeira, J., e.a. (1990), Moclobemide versus clomipramine in the treatment of depression: a multicentre trial in Spain. *Acta Psychiatrica Scandinavica supplement 360*, 48-49.
- Davidson, J., D. Raft en S. Pelton (1987), An outpatient evaluation of phenelzine and imipramine. *Journal of Clinical Psychiatry 48*, 143-146.
- Dierick, M., (1990), Moclobemide versus clomipramine in the treatment of depression: a double-blind multicentre study in Belgium. *Acta Psychiatrica Scandinavica supplement 360*, 50-51.
- Georgotas, A., (1987), Prediction of response to nortriptyline and phenelzine by platelet MAO activity. *American Journal of Psychiatry 144*, 338-340.
- Heininger, G.R., D.S. Charney en P. Delgado (1989), Neurobiology of treatments for refractory depression. In: A. Tasman, S.M. Goldfinger en C.A. Kaufmann (red.), *Review of Psychiatry, vol. 9*, American Psychiatric Press, Washington DC.
- Himmelhoch, J.M., C.Z. Fuchs en B.J. Symons (1982), A double blind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression. *Journal of Nervous and Mental Diseases 170*, 628-634.
- Hoencamp, E., en P.M.J. Haffmans (1990), Brofaromine versus the addition of lithium to maprotiline in the treatment of resistant depressed outpatients. *Psychiatric Research* (in druk).
- Hutchinson, J.T., en D. Smedberg (1960), Phenelzine in the treatment of endogenous depression. *Journal of Mental Science 106*, 704-710.
- Koczkas, C., e.a. (1989), Moclobemide and clomipramine in endogenous depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica 79*, 523-529.
- Larsen, J.K., P. Holm en P. Mikkelsen (1984), Moclobemide and clomipramine in the treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica 70*, 254-260.
- Larsen, J.K., e.a. (1989), Moclobemide and clomipramine in reactive depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica 79*, 530-536.
- Lascalles, R.G., (1966), Atypical facial pain and depression. *British Journal of Psychiatry 112*, 651-659.
- Liebowitz, M.R., (1988), Antidepressant specificity in atypical depression. *Archives of General Psychiatry 45*, 129-137.
- Martin, M.E., (1963), A comparative trial of imipramine and phenelzine in the treatment of depression. *British Journal of Psychiatry 109*, 279-285.
- Medical Research Council, Report by Clinical Psychiatry Committee (1965), Clinical trial of the treatment of depressive illness. *British Medical Journal 251*, 881-886.
- Melissen, J., J.C. Pruissen en W.A. Nolen (1990), Het tyramine-beperkte dieet. *Nederlands Tijdschrift voor Diëtisten* (in druk).
- Mendlewicz, J., en M.B.H. Youdim (1983), L-Deprenil: A selective monoamine oxidase type B inhibitor in the treatment of depression: a double-blind evaluation. *British Journal of Psychiatry 142*, 508-511.
- Möller, H.J., en G. Wendt (1989), Brofaromine - a selective, reversible and short-acting MAO-A inhibitor. *Psychiatric Praxis 16*, 3-7.
- Murphy, D.L., e.a. (1984), Utilization of substrate selective monoamine oxidase inhibitors to explore neurotransmitter hypotheses of the affective disorders. In: R.M. Post en J.C. Ballenger (red.), *Neurobiology of Mood Disorders*, Williams and Wilkins, Baltimore/Londen, 710-720.
- Murphy, D.L., e.a. (1987), Monoamine oxidase inhibitors as antidepressants: impli-



- cations for the mechanism of action of antidepressants and the psychobiology of the affective disorders and some related disorders. In: H.Y. Meltzer (red.), *Psychopharmacology*, Raven Press, New York, 545-552.
- Nies, A., en D.S. Robinson (1982), Monoamine oxidase inhibitors. In: E.S. Paykel (red.), *Handbook of Affective Disorders*, Churchill Livingstone, Edinburgh/Londen, 246-261.
- Nolen, W.A. (1985), Komen de monoamineoxidase-remmers weer terug? *Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde* 129, 1571-1576.
- Nolen, W.A. (1986), *Behandeling van depressie*. Proefschrift, Van Gorcum, Assen/Maastricht.
- Norman, T.R., e.a. (1985), A controlled study of a specific MAO-A reversible inhibitor and amitriptyline in depressive illness. *Journal of Affective Disorders* 8, 29-35.
- Nutt, D., en P. Glue (1989), Monoamine oxidase inhibitors. Rehabilitation from recent research? *British Journal of Psychiatry* 154, 287-291.
- Paykel, E.S., (1982), Response to phenelzine and amitriptyline in subtypes of outpatient depression. *Archives of General Psychiatry* 39, 1041-1049.
- Pare, C.M.B. (1985), The present status of monoamine oxidase inhibitors. *British Journal of Psychiatry* 146, 576-584.
- Praag, H.M. van (1962), *Een kritisch onderzoek naar de betekenis van monoamineoxidaseremming als therapeutisch principe bij de behandeling van depressies*. Proefschrift, Janssen, Nijmegen.
- Quitkin, F.M., A. Rifkin en D.F. Klein (1979), Monoamine oxidase inhibitors. *Archives of General Psychiatry* 39, 749-760.
- Quitkin, F.M., (1988), Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAO-I responders. *American Journal of Psychiatry* 145, 306-311.
- Quitkin, F.M., (1989), Phenelzine and imipramine in mood reactive depressives. *Archives of General Psychiatry* 46, 787-793.
- Raft, D., J. Davidson, J. Wasik en A. Mattox (1981), Relationship between response to phenelzine and MAO inhibition in a clinical trial of phenelzine, amitriptyline and placebo. *Neuropsychobiology* 7, 122-126.
- Ravaris, C.L., e.a. (1976), A multiple-dose controlled study of phenelzine in depression-anxiety states. *Archives of General Psychiatry* 33, 347-352.
- Ree, F. van, en G.A.S. Koster van Groos (1982), *Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-III*. Swets & Zeitlinger, Lisse.
- Robinson, D.S., e.a. (1973), The monoamine oxidase inhibitor phenelzine in the treatment of depressive anxiety states. *Archives of General Psychiatry* 29, 407-413.
- Schildkraut, J.J., G.L. Klerman en R. Hammond (1965), Excretion of VMA in depressed patients treated with antidepressant drugs. *Journal of Psychiatric Research* 2, 257-266.
- Schiwy, W., W.R. Heath en A. Delini-Stula (1989), Therapeutic and side-effect profile of a selective and reversible MAO-A inhibitor, brofaromine. *Journal of Neural Transmission* 28, 33-44.
- Sheehan, D.V., J. Ballenger en G. Jacobsen (1980), Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical and hypochondrical symptoms. *Archives of General Psychiatry* 37, 51-59.
- Spear, F.G., P. Hall en J.D. Stirland (1964), A comparison of subjective responses

- to imipramine and tranylcypromine. *British Journal of Psychiatry* 110, 53-55.
- Tollefson, G., (1983), Monoamineoxidase inhibitors: A review. *Journal of Clinical Psychiatry* 44, 280-288.
- Vallejo, J. (1987), Double-blind study of imipramine versus phenelzine in melancholias and dysthymic disorders. *British Journal of Psychiatry* 151, 639-642.
- Versiani, M., (1989), A double-blind comparative trial of moclobemide versus imipramine and placebo in major depressive episodes. *British Journal of Psychiatry* 155, 72-77.
- West, E.D., en P.J. Dally (1959), Effect of iproniazid in depressive syndromes. *British Medical Journal* i, 1491-1494.

### Summary: Mao inhibitors as antidepressants

A review of the literature concerning indications and the mechanism of action

Over the last five years the use of MAO inhibitors in the treatment of depression has been rising in the Netherlands. For this reason, the authors reviewed the literature concerning some aspects of the use of MAO inhibitors as antidepressants.

In the treatment of major depression with melancholia tricyclic antidepressants were not found to be superior to MAO inhibitors. With reference to the treatment of atypical depression no significant difference was found between MAO inhibitors and (tri)cyclics. However, most studies appeared to have several methodological weaknesses, for instance no information was given regarding previous treatment with tricyclics, so that selection bias cannot be excluded.

Rather frequent side-effects and the risk of developing a hypertensive reaction are the main disadvantages of the use of non-selective MAO inhibitors.

Moclobemide and brofaromine, both recently developed selective MAO-A inhibitors, proved to be safe drugs. Moclobemide appeared to be an effective antidepressant. Although the antidepressant activity of brofaromine is considered promising, its effectiveness is not yet fully established.

---

T.K. Birkenhäger was destijds als arts-assistent psychiatrie werkzaam op het Psychiatrisch Centrum 'Bloemendaal' te Den Haag; J.A. Bruijn is als psychiater verbonden aan het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt; dr. W.A. Nolen is als psychiater verbonden aan het Psychiatrisch Centrum 'Bloemendaal' en aan het Instituut voor Patiëntgebonden Psychiatrisch Onderzoek (IPPO) te Den Haag; M. Vegt is als arts-assistent psychiatrie werkzaam in het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam. Correspondentieadres: T.K. Birkenhäger, arts p/a Psychiatrisch Centrum 'Bloemendaal' Monsterseweg 93, 2553 RJ 's-Gravenhage.

Met dank aan mw. J. Zaanen voor de tekstverwerking.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 12-12-1990.