

## Kort signalement

### Pindolol bij de behandeling van depressies

Twintig tot veertig procent van de patiënten lijdende aan een depressie in engere zin vertoont therapieresistentie gedefinieerd als geen of onvoldoende effect na zes weken behandeling met een adequaat gedoseerd antidepressivum. Voorts ondervindt een aanzienlijk deel (20-30%) van de depressieve patiënten slechts een gedeeltelijk effect van antidepressieve behandeling waarbij de restsymptomen zo ernstig zijn dat werk en/of sociaal functioneren belemmerd is. Deze patiëntengroep neigt sterk tot chroniciteit (15-20% van alle depressies) en heeft een recurrenace, het opnieuw optreden van een depressie nadat de patiënt minimaal twee maanden hersteld is geweest, van 36% in één jaar (Paykel 1996).

Bij (gedeeltelijke) therapieresistentie staan diverse behandelopties open, zoals additionele therapie. Het meest gebruikt wordt lithium als adjuvans, gevolgd door de toediening van tri-jodo-thyroxine ( $T_3$ ). Het succespercentage van deze twee vormen van additiebehandeling bedraagt voor beide rond de 50%. Minder toegepaste vormen van additietherapie zijn: toevoegen van stimulantia, tryptofaan, oestrogenen en, meer recent, buspirone (Buspar<sup>R</sup>) aan een antidepressivum (Joffe e.a. 1996).

Ook het van oorsprong als antihypertensivum gebruikte pindolol (Viskeen<sup>R</sup>), een middel waarvan tevens geclaimd wordt dat het de latentietijd van met name op het serotoninerig systeem aangrijpende antidepressiva verkort, wordt tegenwoordig als additietherapie bij antidepressiva gebruikt (Artigas e.a. 1996).

Pindolol is een  $\beta$ -blokker met een partiële  $\beta$ -adrenerge werking, voornamelijk in gebruik als antihypertensivum. Pindolol blokkeert tevens de presynaptische serotonine 5-HT<sub>1A</sub>-autoreceptor, hetgeen resulteert in een verhoogde vuursnelheid door de presynaptische 5-HT-

neuronen. Daar pindolol geen effect heeft op de postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-receptor, neemt de serotoninerge transmissie toe (Artigas e.a. 1996). Bij behandeling met antidepressiva als serotonine-heropnameremmers (SSRI) en monoamine-oxidaseremmers (MAOI) treedt in het begin van de behandeling een verhoogd aanbod van 5-HT in de synapsspleet op. Dit veroorzaakt via stimulatie van de presynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-receptoren een negatieve feedback op de 5-HT release. Bij voortzetting van de behandeling treedt desensitisatie van deze presynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-receptor op en valt de negatieve feedback op de afgifte van 5-HT weg. Dit mechanisme van negatieve feedback op presynaptische 5-HT-afgifte verklaart mogelijk de latentietijd van antidepressiva (Artigas e.a. 1996).

Het is onwaarschijnlijk dat de therapeutische werking van pindolol optreedt door zijn capaciteit  $\beta$ -adrenerge receptoren te blokkeren. Ten eerste hebben  $\beta$ -adrenerge antagonisten geen antidepressief effect, integendeel, zij worden geassocieerd met een grotere incidentie van depressies bij patiënten lijdende aan hypertensie. Ten tweede blijkt propranolol ineffectief ter verkorting van de latentietijd, in combinatie met een SSRI, en evenmin beschikt propranolol over een additie-effect bij depressiebehandeling. Het lijkt hierbij van belang dat propranolol een veel lagere affiniteit heeft voor 5-HT<sub>1A</sub>-receptoren dan pindolol (Blier en Bergeron 1995).

Pindolol blijkt door zijn antagonistische werking op de presynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-receptor de latentietijd van diverse antidepressiva aanmerkelijk te verkorten. Voorlopige resultaten uit twee placebo-gecontroleerde studies tonen afname in latentietijd aan bij combinatie van pindolol met fluoxetine (Prozac<sup>R</sup>) en paroxetine (Seroxat<sup>R</sup>); voorts is afname van de latentietijd aangetoond in open studies bij combinaties van pindolol met paroxetine, moclobemide (Aurorix<sup>R</sup>) en fluvoxamine (Fevarin<sup>R</sup>). Een therapeutische dosis van het antidepressivum is voor deze afname in latentietijd bij additie van pindolol noodzakelijk. Pindolol lijkt niet tot afname van de latentietijd te leiden indien het gecombineerd wordt met een exclusief op het noradrenerg aangrijpend antidepressivum (Blier en Bergeron 1995).

In een aantal open studies wordt een additie-effect ten aanzien van de antidepressieve werking beschreven van pindolol in combinatie met fluoxetine, paroxetine en moclobemide (Blier en Bergeron 1996). Er zijn twee dubbelblind placebo-gecontroleerde studies waarin pindolol-additie aan fluoxetine plaatsvond: Artigas e.a. (1996) vonden als voorlopige resultaten in een studie met 111 patiënten dat pindolol zowel afname van de latentietijd van fluoxetine geeft in vergelijking met placebo alsook tot toename van het antidepressief effect leidt. Pindolol verkortte de gemiddelde latentietijd van fluoxetine significant van 29 tot 19 dagen en verhoogde het percentage responders in week 6 van 59% tot 75%. Berman e.a. (1997) vonden echter in hun zes weken du-

rende dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie met 43 patiënten geen verkorting van de latentietijd of sterker antidepressief effect in de met fluoxetine en pindolol behandelde groep patiënten. Deze (kleine) groep patiënten leed in 50% van de gevallen aan een chronische depressie. In een open studie werden patiënten resistent voor een behandeling met MAO-remmer of een SSRI, waaronder ook clomipramine gerekend werd, behandeld met pindolol of placebo terwijl hun antidepressiva werden gecontinueerd. Ook in deze studie werd een additief effect van pindolol vastgesteld (Artigas e.a. 1996).

De tolerantie voor pindolol bij voor psychiatrische indicaties gebruikte doseringen (2,5 mg 3 dd) is zeer goed. Deze dosering ligt beduidend onder die waarin pindolol gebruikt wordt als antihypertensivum: 20 mg dd. Hoewel klinisch significante hypotensie of bradycardie tot nu toe niet beschreven is, valt voorzichtigheid te betrachten bij patiënten lijdende aan astma en bij bejaarde patiënten (cave: hypotensie) (Blier en Bergeron 1995).

Wij zijn van mening dat pindolol-additie een potentieel waardevolle toevoeging kan zijn bij de depressiebehandeling. Toekomstige studies met pindolol dienen te geschieden in gerandomiseerde onderzoeken met verschillende antidepressiva. Tevens dient er nader onderzoek plaats te vinden naar de relatie tussen pindololbloedspiegel en het therapeutisch effect.

## Literatuur

- Artigas, S.F., L. Romero, C. de Montigny e.a. (1996), Acceleration of the effect of selected antidepressive drugs in major depression by 5-HT<sub>1A</sub> antagonists. *Trends in Neuroscience*, 19, 378-383.
- Berman, R.M., A.M. Darnell, H.L. Miller e.a. (1997), Effect of pindolol in hastening response to fluoxetine in the treatment of major depression: A double-blind, placebo controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 154, 37-43.
- Blier, P., en R. Bergeron (1995), Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 15, 217-222.
- Blier, P., en R. Bergeron (1996), Combination treatments with rapid onset of action in major depression. *European Neuropsychopharmacology*, 6, 4-23.
- Joffe, R.T., A.J. Levitt en S.T.H. Sokolou (1996), Augmentation strategies: focus on anxiolytics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57 (suppl. 7), 25-36.
- Paykel, E.S. (1996), Clinical issues in depression: long-term treatment with antidepressants. W.P.A. 27 augustus 1996. Madrid, Spanje.

Dr. L. Timmerman  
M.J. Kwakkelstein  
Delta Psychiatrisch Ziekenhuis  
Postbus 800, 3170 DZ Poortugaal