

Irreversibele monoamineoxidaseremmers bij depressieve stoornissen: snel afgenomen gebruik in Vlaanderen

L. WILLAERT, P. VERBEKE, P. SIENAERT, J. DE FRUYT

- ACHTERGROND** Het gebruik van irreversibele monoamineoxidaseremmers (IMAOR) in Vlaanderen is beperkt. Dit staat in contrast met de plaats van IMAOR in behandelrichtlijnen voor depressieve stoornissen.
- DOEL** Een overzicht bieden van de ontwikkeling en het hedendaags gebruik van IMAOR in Vlaanderen.
- METHODE** Literatuuronderzoek van de studentencursussen psychiatrie gedoceerd aan de Universiteit Gent en de Katholieke Universiteit Leuven, de Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica en de Acta Psychiatrica Belgica, aangevuld met persoonlijke communicatie van experts en data over periode van commerciële beschikbaarheid, producenten en gebruik van IMAOR.
- RESULTATEN** IMAOR kwamen zeer snel op de Vlaamse markt. Hun populariteit was van korte duur. Tijdens de universitaire opleidingen was de aandacht voor IMAOR beperkt en eerder negatief. Thans is enkel fenelzine op de Vlaamse markt ter beschikking; dit middel wordt nog weinig voorgeschreven.
- CONCLUSIE** Conform de internationale trend kenden IMAOR een korte periode van populariteit in Vlaanderen. Het beperkte actuele gebruik van fenelzine is niet in overeenstemming met bestaande behandelrichtlijnen over depressieve stoornissen. Betere kennis, opleiding en frequenter gebruik lijken aangewezen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)10, 651-659

TREFWOORDEN antidepressiva, depressieve stoornis, irreversibele monoamineoxidaseremmers, Vlaanderen



In 1957 werden tijdens het jaarlijks congres van de American Psychiatric Association (APA) te Syracuse de eerste resultaten gepresenteerd van de effecten van iproniazide (Marsilid) in de behandeling van depressie. Iproniazide was een derivaat van isoniazide, een zeer doeltreffend tuberculostaticum. Het werkingsmechanisme van iproniazide bij depressie berustte op een irreversibele remming van het enzym monoamineoxidase. Psychotrope effecten (vooral psychostimulerend) van iproniazide werden aanvankelijk waargenomen tijdens de behandeling van patiënten met tuberculose en later bevestigd bij patiënten met een primaire depressie. Iproniazide werd vervolgens één van de eerste psychiatrische 'blockbusters': één jaar na de presentatie op het APA-congres werd iproniazide reeds voorgeschreven aan meer dan 400.000 patiënten met een

depressieve stoornis. In het kielzog van iproniazide volgden snel andere irreversibele monoamineoxidaseremmers (IMAOR), zoals isocarboxazide, fenelzine en tranylcypromine (López-Muñoz & Alamo 2009).

Het succesverhaal van de IMAOR in de behandeling van depressieve stoornissen was van korte duur. Problemen met toxiciteit (hepatotoxiciteit), met interactie met voeding ('kaasreactie' en hypertensieve crises) en met andere farmaca alsmede diverse andere bijwerkingen werden in toenemende mate gerapporteerd. De min of meer gelijktijdig ontdekte tricyclische antidepressiva kregen meer en meer de voorkeur, en IMAOR werden tweede of derde keuze als antidepressiva (López-Muñoz & Alamo 2009). Echter, de doeltreffendheid van IMAOR is overtuigend aangetoond (Nolen e.a. 1988; Thase e.a. 1995) en ze bleven een

belangrijke plaats innemen in de behandeling van (therapieresistente) depressie (Spijker & Nolen 2011). Vele psychiaters zijn echter niet langer vertrouwd met het werkingsmechanisme, bijwerkingen, interacties, veiligheid en doeltreffendheid van deze farmaca. IMAOR worden steeds minder voorgeschreven (Fiedorowicz & Swartz 2004). In Amerikaans onderzoek bleek slechts 44% van de psychiaters in het voorbije jaar een IMAOR te hebben voorgeschreven. Vooral bezorgdheid over bijwerkingen speelde hierbij een rol (Balon e.a. 1999).

Over het vroegere en het actuele gebruik van IMAOR in Nederland werd door diverse auteurs gepubliceerd (Birkenhäger e.a. 1991; Nolen 1985, 2003, 2008). Er zijn geen actuele publicaties beschikbaar over de Vlaamse situatie. Het is echter onze persoonlijke ervaring dat in Vlaanderen IMAOR nog door zeer weinig artsen worden voorgeschreven en dat deze middelen zowel klinisch als theoretisch weinig tot niet aan bod komen tijdens de opleiding. Gezien de hoge prevalentie van depressieve stoornissen, de hoge prevalentie van therapieresistentie, het beperkte therapieaanbod en de plaats van IMAOR in behandelrichtlijnen is dit een bizarre en op zich verontrustende vaststelling.

Op 31 mei 2013 werd door de afdeling Psychiatrie-Psychosomatiek van het AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV een symposium georganiseerd over het gebruik van 'oude' psychofarmaca: *'Van oude psychofarmaca, de dingen die nog duren'*. Het gebruik van IMAOR in de Vlaamse context werd nader toegelicht. De vraag werd gesteld naar de historie en het actuele gebruik van IMAOR in de Vlaamse psychiatrie: wanneer kwamen IMAOR op de markt, hoe lang en in welke mate werden/worden ze voorgeschreven, hoe werden ze onthaald door clinici en onderwezen aan de universitaire centra?

In dit artikel proberen wij op deze vragen een antwoord te formuleren. Mogelijk kan dit een aanzet zijn tot een toename, ook in België, van de aandacht voor en het gebruik van IMAOR in de behandeling van patiënten met een depressieve stoornis: een betere toepassing van de bestaande behandelrichtlijnen en hopelijk betere behandelresultaten.

METHODE

We maakten gebruik van verschillende en uiteenlopende bronnen.

Eén van de auteurs (PV) interviewde Guy van Renynghe de Voxvrie, auteur van *Monoamine oxidase inhibitors in historical perspective*, een monografie over het gebruik van IMAOR (van Renynghe de Voxvrie 1992). Van Renynghe de Voxvrie was als psychiater werkzaam in regio Brugge van 1956 tot 2008 en bouwde in die jaren een ruime ervaring op met IMAOR. Hij is als expert één van de laatste bronnen van mondelinge overlevering voor de introductie en de eerste jaren van gebruik.

AUTEURS

LIESELOTTE WILLAERT, psychiater in opleiding, Universiteit Gent; thans: Centrum voor Angst- en Stemningsstoornissen, Universitair Ziekenhuis, Gent.

PATRICK VERBEKE, psychiater, afd. Psychiatrie-Psychosomatiek, campus Sint-Franciscus Xaverius, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, Brugge.

PASCAL SIENAERT, psychiater, afd. Stemningsstoornissen en afd. ECT, UPC-KU Leuven, campus Kortenberg, docent KU Leuven.

JÜRGEN DE FRUYT, psychiater, dienst Psychiatrie-Psychosomatiek, campus Sint-Jan, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, Brugge.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Jürgen De Fruyt, Dienst Psychiatrie-Psychosomatiek, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, Ruddershove 10, 8000 Brugge, België.

E-mail: juergen.defruyt@azbrugge.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-4-2014.

De cursussen psychiatrie, gedoceerd aan de faculteit Geneeskunde van de Universiteit Gent (UGent) en de Katholieke Universiteit Leuven (KULeuven) in de periode 1957 tot 2012, werden nagelezen. Deze faculteiten waren in deze periode verantwoordelijk voor de opleiding van de grote meerderheid van Vlaamse artsen. We kozen 1957 als startdatum: het jaar waarin iproniazide een goedkeuring van de Food and Drug Administration kreeg voor de behandeling van depressie. Via mailcorrespondentie werd bij Vlaamse professoren psychiatrie (UGent en KULeuven) gevraagd naar hun ervaring (en de ervaring van hun leermeesters of collega's) met IMAOR.

Alle jaargangen van *Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica* (1947-1969), later *Acta Psychiatrica Belgica* (1970-tot heden), het officiële tijdschrift van de in 1869 opgerichte Société Royale de Médecine Mentale de Belgique (van Renynghe de Voxvrie 1995), en aanvankelijk het enige Belgische psychiatrische vaktijdschrift, werden nagelezen voor publicaties over het gebruik (doeltreffendheid, bijwerkingen en veiligheid) van IMAOR in de periode 1957-2012. Deze zoekopdracht werd onafhankelijk uitgevoerd door 2 auteurs (LW en JDF): een eerste selectie gebeurde op basis van de inhoudsopgaves en een tweede op basis van de volledige tekst. De selectie van artikelen gebeurde bij consensus. We namen contact op met de Algemene Pharmaceutische Bond (APB; Belgische federatie van zelfstandige offici-

TABEL 1 Irreversibele monoamineoxidaseremmers in België (1957-heden) (APB; BCFI 2013)

ATC-code ^a	Stofnaam	Merknaam	Farmaceutische firma	Periode van commercialisering/registratie
No6AFo1	isocarboxazide	Marplan	Roche	1959-1991
No6AFo2	nialamide	Niamid	Roerig-Pfizer	1960-2001
No6AFo3	fenelzine	Nardelzine	Pfizer	1960 tot heden
No6AFo4	tranylcypromine	Parnate	Recherche et Industrie Thérapeutiques (RIT)	1961-1965 ^b
No6AFo5	iproniazide	Marsilid	Roche	1957-1990
No6AFo6	iproclozide	Iproclozide	Repha-Pharmetic	1981-2002

a ATC-code: Anatomical Therapeutic Chemical code.

b Voor tranylcypromine werd geen exacte datum van commerciële beschikbaarheid gevonden. De eerste bevindingen met tranylcypromine bij Belgische patiënten dateren uit 1961 (Luminet & de Dowiakowski 1962).

na-apothekers) voor informatie over IMAOR op de Belgische markt, zoals aard van de producten en hun producenten, periode van commerciële beschikbaarheid/registratie. Specifieke informatie werd gevraagd over verkoopcijfers (aantal verpakkingen en patiënten) en regionale spreiding. Voor aanvullende gegevens werd contact genomen met het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), de Federale Overheidsdienst (FOD) Economie en Volksgezondheid, het Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (wiv), farmaceutische firma's die IMAOR op de markt brengen en Intercontinental Marketing Services Health (IMS Health; een bedrijf dat informatie verzamelt over medicatiegebruik).

RESULTATEN

TABEL 1 toont wanneer en door welke farmaceutische bedrijven IMAOR in België geregistreerd werden. Iproniazide werd in 1957 als eerste op de markt gebracht. Andere IMAOR volgden snel. Met uitzondering van fenelzine werden alle IMAOR uiteindelijk ook weer van de markt gehaald.

Farmaceuten

De APB beschikt vanaf 1996 over jaarlijkse verkoopcijfers van geneesmiddelen: enkel wanneer afgeleverd in erkende openbare apotheken en terugbetaald volgens de derdebetalersregeling. De APB-data hebben betrekking op o.a. het totale aantal afgeleverde verpakkingen, het aantal patiënten en regionale spreiding. Informatie over het aantal patiënten is slechts vanaf 2004 beschikbaar. Isocarboxazide, tranylcypromine en iproniazide werden reeds voor

TABEL 2 Nialamide: afgerond aantal afgeleverde verpakkingen (30 tabletten van 100 mg), per 100.000 inwoners in de periode 1996-2001 (APB 2013); afgeleverd aan patiënten in erkende openbare apotheken

	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Antwerpen	40	40	26	4	2	0
Brussel	74	61	45	1	0	0
Henegouwen	122	111	61	1	0	0
Limburg	63	56	24	1	0	0
Luik	304	304	191	4	2	0
Luxemburg	61	69	34	0	0	0
Namen	54	49	27	0	0	0
Oost-Vlaanderen	65	62	32	5	0	2
Vlaams-Brabant	69	70	45	5	2	0
Waals-Brabant	88	81	53	0	0	0
West-Vlaanderen	183	174	126	6	1	0

FIGUUR 1 Fenelzine: aantal door Pfizer afgeleverde verpakkingen (100 tabletten van 15 mg), in de groothandel, in de periode 2001-2012 (Pfizer 2013)

1996 uit de handel genomen. Fenelzine en iproclozide werden in 1996 niet langer terugbetaald. De redenen voor deze stopzetting van terugbetaling konden wij niet achterhalen, noch bij de desbetreffende firma's, noch bij andere instanties. Hierdoor beperkte de informatie van APB zich tot nialamide (1996-2001): aantal afgeleverde verpakkingen met de regionale spreiding, geen data over het aantal patiënten. Van het RIZIV kregen we vergelijkbare cijfers (vanaf 1997).

Door de firma Pfizer werden recente verkoopcijfers van fenelzine aangeleverd (Pfizer 2012): deze betroffen enkel beschikbare informatie over het totale aantal verkochte verpakkingen, geen informatie over het aantal patiënten of de regionale spreiding. Voor de andere IMAOR werden via de desbetreffende farmaceutische firma's geen cijfers verkregen. Ook andere gecontacteerde instanties lieten ons weten niet over de gevraagde cijfers te beschikken (FOD Volksgezondheid; FAGG; BCFI; WIV 2012). Data via IMS Health waren enkel tegen betaling beschikbaar en werden niet opgevraagd.

TABEL 2 toont regionale Belgische verkoopcijfers van nialamide per 100.000 inwoners (APB 2013). Het aantal verkochte verpakkingen in België daalde van 10.804 in 1996 tot 24 in 2001. **FIGUUR 1** toont de Belgische verkoopcijfers van fenelzine (Pfizer 2013).

Universiteiten

GENT

Aan de UGent werd de leerstoel Psychiatrie (opleiding geneeskunde, 1957-2012) bekleed door achtereenvolgens prof. Jacques De Busscher, prof. Henri Vander Eecken, prof. Ernst Verbeek, prof. Stijn Jannes, en prof. Cornelis Van

Heeringen (samen met prof. Kurt Audenaert voor affectieve stoornissen). De volgende studentencursussen of naslagwerken werden hierbij geraadpleegd: *Psychiatrie* (De Busscher 1959), *Medische psychologie en psychopathologie* (Verbeek 1969), *Psychiatrie* (Jannes & van Moffaert 1986) en PowerPoint-lesmateriaal (Audenaert 2012). De cursussen van De Busscher (1959) en Verbeek (1969) bevatten geen informatie over het gebruik van IMAOR. Jannes & van Moffaert (1986) vermeldden dat IMAOR progressief minder worden gebruikt wegens 'hun problematische neveneffecten, het te volgen dieet en de gevaarlijke associatie met andere geneesmiddelen'. Zij vermeldden tevens een vernieuwde interesse voor hun gebruik bij 'de lichte, meer neurotische vormen van depressie, ook wel eens atypische depressies genoemd'.

Informatie uit mailcorrespondentie met collega's, afgestuurd aan UGent, lag in de lijn van deze gegevens: bijna een verbod van IMAOR door Verbeek, zeer beperkt (tot afwezig) en uitdovend gebruik, bezorgdheid over bijwerkingen en interacties. IMAOR werden evenwel als zeer doeltreffend ingeschat: geïndiceerd bij therapieresistente depressieve stoornissen ter vervanging van elektroconvulsiotherapie (S. Jannes, schriftelijke mededeling, 2012; M. van Moffaert, schriftelijke mededeling, 2013). Het PowerPoint-lesmateriaal van Audenaert (2012) vermeldt voor IMAOR: 'obsoleet, nooit voorschrijven'.

LEUVEN

Aan de KULeuven werd de leerstoel Psychiatrie (opleiding geneeskunde, 1957-2012) bekleed door achtereenvolgens prof. Charles Rouvroy (Franstalige leerstoel), prof. André Dewulf (Nederlandstalige leerstoel), prof. Gerard Buyse, prof. Paul Igodt en prof. Jan Godderis, prof. Koen Demyt-

tenaere. De volgende studentencursussen of naslagwerken werden geraadpleegd: Notes du Cours de Psychiatrie (Rouvroy 1960), *Klinische psychiatrie* (Dewulf), *Psychiatrie voor niet-psychiaters* (Buyse 1977), *Beginselen der psychiatrie en psychiatrische kliniek* (Godderis & Igodt 1991) en Power-Point-lesmateriaal (Demyttenaere 2012). In de cursus van Rouvroy (1960) werden IMAOR kort besproken: 'weinig kennis van werkingsmechanisme, vele ongemakken (verzwegen door de farmaceutische industrie), beloftevol maar voorzichtigheid geboden'. De cursus van Dewulf bevatte geen informatie. In de cursus van Buyse (1977) werd vooral en zeer uitgesproken gewaarschuwd voor bijwerkingen en interacties. Buyse (1977) beschreef vijf 'zware en precieze kunstfouten' bij het voorschrijven van psychofarmaca. Twee kunstfouten hadden betrekking op IMAOR: 'toedienen van IMAOR en de gevaarlijke combinaties niet vermijden', 'de anesthesist niet verwittigen bij een patiënt die IMAOR neemt'.

Informatie uit mailcorrespondentie met collega's, afgestuurd aan de KULeuven, was opnieuw in overeenstemming met deze gegevens: zeer beperkt gebruik, bezorgdheid over bijwerkingen en interacties, optie bij therapieresistente depressieve stoornissen. IMAOR werden evenwel als zeer doeltreffend ingeschat: geïndiceerd bij depressieve stoornissen, niet reagerend op elektroconvulsie therapie of combinatiebehandeling van tricyclische antidepressiva met lithium (J. Godderis, schriftelijke mededeling, 2012). In de cursus van Godderis & Igodt (1991) worden IMAOR omschreven als effectieve antidepressiva. Hinderlijke bijwerkingen zoals orthostatische hypotensie en risico op hypertensieve crisis beperkten echter hun gebruik. Godderis en Igodt vermeldden dat IMAOR in onbruik waren geraakt, maar recent weer iets meer worden voorgeschreven, o.a. bij therapieresistente en atypische depressie. Demyttenaere (2012) vermeldt kort het bestaan van reversibele en irreversibele MAO-remmers.

Tijdschrift

In de *Acta (Neurologica et) Psychiatrica Belgica* (1957-2012) werden twaalf artikelen geselecteerd over het klinisch gebruik van IMAOR. Dit betrof meestal retrospectieve rapportages. De klinische populaties waren van wisselende grootte en hadden verschillende diagnoses.

IPRONIAZIDE

Chantraine (1959) beschreef een merkbare verbetering met iproniazide bij 15 van de 22 beschreven patiënten met een depressieve stoornis. Verstraeten (1959) rapporteerde de doeltreffendheid van iproniazide (monotherapie, in combinatie met of ter vervanging van elektroconvulsie therapie) bij 141 patiënten met een depressieve stoornis (diverse subtypes). Monotherapie was doeltreffend bij 79% van de patiënten. Husquinet (1963) beschreef de

doeltreffendheid van iproniazide bij 8 van 20 patiënten met een depressief syndroom met tevens verwijzing naar hinderlijke bijwerkingen (oedemen, obesitas).

NIALAMIDE

Van Reeth en Bloch (1960) rapporteerden over de doeltreffendheid van nialamide bij 40 patiënten met endogene depressie: op de behandeling reageerden 19 patiënten uitstekend en verbeterden 9 patiënten gedeeltelijk. Nialamide werd als doeltreffend ingeschat, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van (hypo)manie. De Smedt e.a. (1964) beschreven neurologische complicaties bij 2 patiënten na intoxicatie met nialamide.

TRANLYCYPROMINE

Luminet en Dowiakowski (1962) rapporteerden de doeltreffendheid van tranlycypromine bij 8 van de 16 patiënten met een depressief syndroom (diverse subtypes). De auteurs vermeldden een bijzondere doeltreffendheid bij depressie met hypochondrie.

DIVERSE IMAOR

Vandierendonck (1962) rapporteerde over de doeltreffendheid van neuroleptica, tricyclische antidepressiva en IMAOR (iproniazide, isocarboxazide, nialamide en fenelzine) bij 136 patiënten met een melancholie stoornis (melancholia agitata, simplex en stuporosa). Hij concludeerde dat tricyclische antidepressiva en IMAOR vooral geïndiceerd waren bij melancholia stuporosa, neuroleptica bij melancholia agitata. De antidepressieve cocktail (fenelzine + imipramine + amitriptyline) werd als zeer doeltreffend ingeschat. Guilmot en Rucquoy (1967) rapporteerden aan de hand van enkele casussen uit de literatuur over de gevaarlijke interactie tussen imipramine en IMAOR en de mogelijke potentialisatie bij gecombineerd gebruik van IMAOR en barbituraten.

In 1972 beschreef Van Remynghe de Voxvrie zijn positieve ervaringen met IMAOR, gebaseerd op 5000 casussen (endogene, neurotische en reactieve depressies) over een periode van 13 jaar: 'les IMAO sont-ils dépassés?'. In een polemische inleiding schetste de auteur de strijd tussen voor- en tegenstanders: '(anti-)IMAO-istes'. Volgens de auteur waren de tegenstanders talrijk en werden de voorstanders vaak voorgesteld als 'anarchisten, duistere personages, die hun patiënten zouden blootstellen aan de ernstigste gevaren'. Hij vermeldde dat twee opleidingscentra het gebruik van IMAOR ontraadden aan toekomstige artsen. Hoewel dit in de tekst niet werd gespecificeerd, had dit betrekking op UGent en KULeuven (G. van Remynghe de Voxvrie, schriftelijke mededeling, 2011). Op basis van zijn ervaring hield hij een vurig pleidooi voor de herwaardering van IMAOR in de behandeling van depressie: niet alleen als laatste red-

middel maar vroegtijdiger in het behandelalgoritme. Als specifieke doelgroep vermeldde hij o.a. de melancholie met chronisch verloop. Volgens de auteur dienden de gevaren van IMAOR te worden gerelativeerd, wanneer ze afgeleverd worden met voldoende aandacht voor dosis, bijwerkingen en interacties.

Wilmotte (1985) beschreef een behandelprogramma bij depressie, angst en neurotische stoornissen. IMAOR werden aangeraden bij agorafobie met ernstige paniekaanvallen, mengbeelden (angst en depressie) en depressie. Levine (1986) beschreef het gebruik van IMAOR bij therapieresistente depressie: in combinatie met lithium en tryptofaan (Newcastle-cocktail) of in combinatie met een tricyclisch antidepressivum.

In een recent redactioneel pleitte Pitchot (2012) voor een rehabilitatie van IMAOR wegens hun superieure doeltreffendheid.

DISCUSSIE

Bevindingen

Met behulp van diverse bronnen probeerden wij een historische reconstructie te maken van het IMAOR-gebruik in Vlaanderen. IMAOR kwamen bijna zonder oponthoud op de Vlaamse/Belgische markt: iproniazide was hierbij beschikbaar vanaf het prille begin. Ook in de wetenschappelijke literatuur werden IMAOR zeer snel 'opgepikt': de eerste publicaties over hun klinische toepassing verschenen in de *Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica* vanaf 1959.

In deze eerste publicaties werd de toepassing van IMAOR beschreven bij uiteenlopende patiëntenpopulaties (met chronische depressie, endogene depressie, bipolaire depressie, depressie met hypochondrie, melancholie). De doeltreffendheid werd als (zeer) goed ingeschat. Dit was conform de internationale trend.

Vanaf 1963 rapporteerden auteurs over bijwerkingen en toxiciteit. In 1972, wanneer Van Renynghe de Voxvrie een polemisch pleidooi houdt voor het gebruik van IMAOR, lijkt het tij reeds te keren: opnieuw conform de internationale trend (López-Muñoz & Alamo 2009; van Renynghe de Voxvrie 1972).

In tegenstelling tot deze snelle introductie en initieel positieve inschatting, werden IMAOR tijdens de opleiding geneeskunde (UGent en KULeuven) met reserve ontvangen en besproken. Nochtans was de klinische inschatting van hun doeltreffendheid (geïndiceerd bij therapieresistente depressieve stoornissen) en veiligheid vooral positief. Deze trend van beperkte academische interesse lijkt zich tot in de actuele cursussen te hebben voortgezet.

Data over het reële gebruik van IMAOR in Vlaanderen ontbreken voor de jaren 60, 70 en 80 van de vorige eeuw. De eerste gegevens betreffen nialamide (1996-2001). In 1996

werden 10.804 verpakkingen (30 tabletten 100 mg; dagdosis is 100 mg) verkocht: 324.120 gemiddelde dagdoses, voldoende om 1800 patiënten gedurende 6 maanden te behandelen. Vanaf 1996 daalt het gebruik van nialamide, in 2001 wordt nialamide van de markt genomen.

Het gebruik van nialamide vertoont uitgesproken regionale verschillen: piekgebruik in de provincies Luik, West-Vlaanderen en Henegouwen. Een mogelijke verklaring voor het piekgebruik in West-Vlaanderen is de lokale traditie van de afdeling Psychiatrie van het toenmalig Sint-Franciscus Xaverius Ziekenhuis: vanaf 1955 was Van Renynghe de Voxvrie er als psychiater werkzaam, in 1982 vervoegde Arnoud Tanghe zich bij deze afdeling (Esther e.a. 1985). Beide psychiaters waren (supra)regionaal bekend wegens hun toepassing van IMAOR.

Nu is enkel nog fenelzine op de Belgische markt. Data over het gebruik zijn beschikbaar voor de periode 2001-2012. Hierbij bemerken we een dalend gebruik. In 2012 werden 2435 verpakkingen fenelzine (100 tabletten 15 mg; een dagdosis is 45 mg) afgeleverd in de groothandel: 60.875 gemiddelde dagdoses, voldoende om 338 patiënten gedurende 6 maanden te behandelen. Voor fenelzine beschikken we niet over regionale gegevens.

Het beperkte gebruik van IMAOR contrasteert met de hoge prevalentie van therapieresistente depressie. In een onderzoek van Rush e.a. (2006; gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met depressieve stoornis, sequentiële behandeling bij onvoldoende respons) resulteerde de eerste, tweede, derde en vierde stap in behandeling in remissie bij respectievelijk 37, 31, 14 en 13% van de patiënten. Bij de behandeling van depressie wordt het gebruik van IMAOR doorgaans geadviseerd als 3de, 4de of 5de stap: bij falen van behandelingen met minder bijwerkingen en toxiciteit (Thase 2012). In de Nederlandse richtlijnen (Spijker & Nolen 2011) wordt tranlycypromine aanbevolen als 4de stap, waarbij ECT de 5de stap uitmaakt. Hoewel exacte cijfers ontbreken, lijkt de 4de stap (IMAOR) in Vlaanderen weinig te worden toegepast. De vraag dient gesteld te worden of patiënten op deze manier geen kans ontnomen wordt op een doeltreffende medicamenteuze behandeling. Tevens is de vraag of betere opleiding van psychiaters (over inhoud en toepassing van richtlijnen, wetenschappelijke evidentie en klinische toepassing van IMAOR) hierin verandering zou kunnen/moeten brengen.

Vergelijking met Nederland

Om deze gegevens in een bredere context te plaatsen, is een vergelijking met onze noorderburen zinvol. IMAOR kenden, zoals in Vlaanderen, een vlotte introductie in de jaren 60, maar ze verloren snel de concurrentiestrijd met de TCA: deze werden als minstens even werkzaam ingeschat, maar met minder ernstige bijwerkingen (Nolen 1985; 2008). De

negatieve attitude van Vlaamse academici tegenover IMAOR ('hoofdzonden' bij Buyse, 'verbod' bij Verbeek) is vrijwel identiek aan de negatieve beoordeling door P.C. Kuiper in Nederland: 'Er zijn antidepressiva die men niet moet voorschrijven: de mono-amino-oxydase-remmers. De combinatie van deze stoffen met kaas (!) kan dodelijk zijn.' (Kuiper 1973). Interessant in dit verband is dat Kuiper in de jaren 80 zelf ernstig depressief werd en uiteindelijk tijdens een klinische opname in Den Haag door Nolen met succes werd behandeld met tranylcypromine. Over zijn ziekte en behandeling schreef hij later het indringende boek *Verheen* (Kuiper 1988).

In 1977 verdween met mebanazine de laatste van de IMAOR van de Nederlandse markt: dit wegens een ongunstige balans tussen 'werkzaamheid en mogelijke schadelijkheid'. Halverwege de jaren 80 was er opnieuw een toename in gebruik te noteren. Als mogelijke verklaring hiervoor vermeldt Birkenhäger (1991) de doeltreffendheid van IMAOR bij therapieresistente depressie.

Momenteel zijn er in Nederland geen IMAOR meer geregistreerd. Wel zijn fenelzine en tranylcypromine als weesgeneesmiddelen beschikbaar (Nolen 2003). Het actueel gebruik ervan wordt geschat op 1500 patiënten per jaar (W. Nolen, schriftelijke mededeling, 2012): beduidend minder dan het aantal patiënten met een therapieresistente depressieve stoornis, die voor behandeling met IMAOR in aanmerking komen (Nolen 2008).

In vergelijking met hun Vlaamse collega's lijken de Nederlandse psychiaters IMAOR tot op heden vaker voor te schrijven. Zeker is de wetenschappelijke ondersteuning (onderzoek, publicaties) door academici in Nederland groter. Dit stemt overeen met een langere Nederlandse traditie van biologische psychiatrie en psychofarmacologie in de universitaire centra.

Beperkingen

Tot slot dienen we enkele methodologische beperkingen te vermelden. Een eerste beperking betreft de aard van ons onderzoek. Zoals elke historische beschrijving loopt ons onderzoek het risico eerder een werkelijkheid te creëren dan te beschrijven. Om dit risico te beperken hebben wij geprobeerd enige methodiek in het bronnenmateriaal aan te brengen.

Een tweede beperking betreft de selectie van het bronnenmateriaal: in het bijzonder de studentencursussen psychiatrie van UGent en KULeuven, *Acta (Neurologica et) Psychiatrica Belgica*. De relevantie van deze studentencursussen op het toekomstig voorschrijfgedrag van artsen en psychiaters is onduidelijk. Of deze cursussen een goede reflectie waren van de klinische praktijk is eveneens onduidelijk. Mogelijk zouden cursussen, gehanteerd tijdens de opleiding psychiatrie, hierbij meer relevant zijn geweest: derge-

lijke gepubliceerde cursussen ontbreken echter. Analoge bedenkingen kunnen worden gemaakt bij de *Acta (Neurologica et) Psychiatrica Belgica*.

Een derde beperking betreft de informatie over actueel voorschrijfgedrag van IMAOR. Voor deze informatie waren wij afhankelijk van de farmaceutische firma. Niet-terugbetaalde geneesmiddelen worden in België niet via de reguliere kanalen geregistreerd en verdwijnen op deze manier onder de radar: op zich een bizarre vaststelling.

Een laatste beperking is communautair van aard. Dit artikel is geschreven vanuit en voor de Vlaamse context. Eigen aan de specifieke Belgische situatie is echter dat het bronnenmateriaal van gemengde (Vlaams, Belgisch) origine is. Idealiter en in het belang van de geschiedschrijving zouden Waalse collega's (Pitchot e.a. 2011) een analogo onderzoek kunnen verrichten.

CONCLUSIE

Aan de hand van diverse bronnen werd een beeld gevormd van de historie en het hedendaags gebruik van IMAOR in Vlaanderen. Conform de internationale trend werden IMAOR ook in Vlaanderen al vanaf het einde van de jaren 50 van de vorige eeuw geregistreerd en in wetenschappelijke publicaties behandeld. Hun populariteit was echter van korte duur en bovendien bleef de aandacht voor IMAOR in de Vlaamse universitaire centra beperkt en vooral negatief. Fenelzine is de enige van de IMAOR die nog op de Belgische markt beschikbaar is, maar wordt erg weinig voorgeschreven. In vergelijking met de internationale richtlijnen over de behandeling van depressieve stoornissen worden IMAOR zeker te weinig gebruikt.

In 1972 hield Van Renynghe de Voxvrie een polemisch pleidooi voor een correcter gebruik van IMAOR. Ruim 40 jaar later lijkt dit pleidooi nog steeds actueel. Betere kennis en opleiding en frequenter gebruik in de klinische praktijk lijken aangewezen. Wat betreft de universitaire opleiding zou dit een stijlbreuk betekenen met een trend die in de jaren 60 werd ingezet.

✍ Dr. G. van Renynghe de Voxvrie, de oud-hoogleraren van de UGent prof.dr. S. Jannes en prof.dr. M. Van Moffaert en de oud-hoogleraren van de KULeuven prof. dr. J. Casselman, prof.dr. J. Godderis en prof.dr. P. Igodt en hoogleraar aan de Ugent, prof.dr. R. Rubens, gaven nuttige inhoudelijke informatie over het onderwerp van dit artikel.

LITERATUUR

- Balon R, Mufti R, Arfken CL. A survey of prescribing practices for monoamine oxidase inhibitors. *Psychiatr Serv* 1999; 50: 945-8.
- Buyse G. *Psychiatrie voor niet-psychiaters*. Leuven: Acco; 1977.
- Birkenhäger TK, Bruijn JA, Nolen WA, Vegt M. MAO-remmers als antidepressiva. Een literatuuroverzicht betreffende indicatiegebied en werkingsmechanisme. *Tijdschr Psychiatr* 1991; 33: 445-62.
- Chantraine J. Contribution clinique à l'étude du Marsilid dans une série d'états dépressifs. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1959; 59: 966-76.
- De Busscher J. *Psychiatrie*. Gent: s.n.; 1959.
- De Smedt R, Gambetti P, Claes C. Aspects neurologiques et neuropathologiques de l'intoxication par la Nialamide. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1964; 64: 708-18.
- Dewulf A. *Klinische psychiatrie*. Leuven: Wouters.
- Esther JP, Vandewalle A, van Renynghe de Voxvrie G, Vermeersch L. Het Sint-Franciscus Xaveriusziekenhuis. Ziekenzorg in het Spaans kwartier te Brugge. Een Initiatief van de Zwartzusters van Bethel. 1985.
- Fiedorowicz JG, Swartz KL. The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *J Psychiatr Pract* 2004; 10: 239-48.
- Godderis J, Igodt P. *Beginnelsen der psychiatrie en psychiatrische kliniek*. Leuven: Acco; 1991.
- Guilmot P, Rucquoy G. Dangers de la substitution trop rapide de l'imipramine à un inhibiteur de la mono-amine-oxydase et de l'association nialamide-isoniazide-barbituriques à doses élevées en thérapeutique psychiatrique. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1967; 67: 159-71.
- Husquinet H. Remarques sur l'action de l'iproniazide (Marsilid) dans les syndromes dépressifs. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1963; 63: 902-9.
- Jannes S, Van Moffaert M. *Psychiatrie*. Omega's wetenschappelijke reeks deel 6. Gent: Omega; 1986.
- Kuiper PC. *Hoofdsom der psychiatrie*. Utrecht: Bijleveld; 1973.
- Kuiper PC. *Ver heen. Verslag van een depressie*. Den Haag: sdu; 1988.
- Levine S. The management of resistant depression. *Acta Psychiatr Belg* 1986; 86: 141-51.
- López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1563-86.
- Luminet D, de Dowiakowski ML. Etude clinique d'un nouveau thymoleptique: le Parnate SKF. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1962; 62: 619-39.
- Nolen WA. Komen de monoamine-oxidaseremmers weer terug? *Ned Tijdschr Geneesk* 1985; 129: 1571-6.
- Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, e.a. Treatment strategy in depression. II. MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants: two controlled crossover studies with tranlycypromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 676-83.
- Nolen WA. Klassieke monoamineoxidaseremmers: niet geregistreerd, maar wel een plaats in de behandeling van depressies. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1940-3.
- Nolen WA. Vijftig jaar farmacotherapie van stemmingsstoornissen: zijn de verwachtingen uitgekomen? *Tijdschr Psychiatr* 2008; 50: 111-6.
- Pitchot W, Scantaburlo G, Anseau M. Les antidépresseurs tricycliques et les IMAO ont-ils encore une place dans le traitement de la dépression? *Rev Med Liège* 2011; 66: 144-52.
- Pitchot W. Les IMAO dans la dépression résistante ou le retour aux vieilles recettes. *Acta Psychiatr Belg* 2012; 112: 3.
- Rouvroy C. *Notes du cours de psychiatrie 1960-1961*. Leuven: s.n.; 1960.
- Spijker J, Nolen WA. Het algoritme voor de biologische behandeling van depressie in de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn depressie. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 223-33.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, e.a. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-17.
- Thase ME, Madhukar HT, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12: 185-219.
- Thase ME. The role of monoamine oxidase inhibitors in depression treatment guidelines. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (suppl 1): 10-6.
- Renynghe de Voxvrie G van. Les IMAO sont-ils dépassés? *Acta Psychiatr Belg* 1972; 72: 767-88.
- Renynghe de Voxvrie G van. Monoamine oxidase inhibitors in historical perspective. *Brugge*: s.n.; 1992.
- Renynghe de Voxvrie G van. La Société Royale de Médecine Mentale de Belgique en quête de son histoire. *Acta Psychiatr Belg* 1995; 95: 277-90.
- Vandierendonck R. Onderzoek naar de efficiëntie der diverse antidepressiva bij de endogene melancholieën in functie van het klinisch beeld. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1962; 62: 702-12.
- Van Reeth PC, Bloch C. Le traitement des dépressions endogènes par un nouvel inhibiteur de la mono-amine-oxydase: le nialamide. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1960; 60: 320-7.
- Verbeek E. *Medische psychologie en psychopathologie*. Nota's genomen tijdens de colleges van Ernst Verbeek tijdens het academiejaar 1969-1970. Gent: s.n.; 1969.
- Verstraeten L. Les effets secondaires du Marsilid. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1959; 59: 977-83.
- Wilmotte J. Dépression, anxiété et troubles névrotiques. *Acta Psychiatr Belg* 1985; 85: 469-79.

SUMMARY

Irreversible monoamine oxidase inhibitors (IMAOI) to treat depressive disorders – limited use at present in Flanders

L. WILLAERT, P. VERBEKE, P. SIENAERT, J. DE FRUYT

BACKGROUND Irreversible monoamine oxidase inhibitors (IMAOI) are rarely used in Flanders. Such an anti-IMAOI policy is not in keeping with the role that IMAOI now play in the general guidelines for the treatment of depressive disorders.

AIM To provide an overview of the history and the current use of IMAOI in Flanders.

METHOD We searched the literature and the literature used in the psychiatric courses taught at Ghent University and the Catholic University of Leuven and we consulted the Acta (Neurologica et) Psychiatrica Belgica. The information we collected was supplemented by personal communications from experts and by data about the period of commercialisation, the pharmaceutical companies producing IMAOI and the use of IMAOI.

RESULTS IMAOI were introduced rapidly onto the Flemish market but their popularity was short-lived. University courses did not give much attention to IMAOI and the attitude to these inhibitors was negative. At the moment, phenelzine is the only IMAOI available on the Flemish market and is only rarely prescribed.

CONCLUSION Following the international trend, IMAOI in Flanders initially enjoyed a short period of popularity. However, the limited use of phenelzine at present is not in line with the current guidelines for the treatment of depressive disorders. Practitioners and health professionals need to be better informed. Better education and wider use of IMAOI in Flanders are recommended.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)10, 651-659

KEY WORDS antidepressants, depressive disorder, Flanders, irreversible monoamine oxidase inhibitors