

Is moclobemide bij therapieresistente depressie een alternatief voor tranylcypromine?

Enige ervaringen

door J. Vink, W.A. Nolen en M. Verbraak

Gepubliceerd in 1994, no. 9

Samenvatting

Verslag wordt gedaan van ervaringen opgedaan bij het overschakelen van de klassieke MAO-remmer tranylcypromine op de MAO-A-remmer moclobemide bij patiënten met een depressie in engere zin die, na eerder niet goed te hebben gereageerd op behandeling met andere antidepressiva, wel goed hadden gereageerd op tranylcypromine.

In totaal werden 28 patiënten onderzocht: 15 prospectief en 13 retrospectief. Bij 15 patiënten moest binnen de onderzoeksperiode van twee maanden de behandeling met moclobemide worden gestaakt: bij 9 vanwege terugkeer van de depressie, bij 6 vanwege bijwerkingen. Mogelijk was hierbij deels sprake van een onttrekkingssyndroom van tranylcypromine. Allen reageerden goed op terugschakeling op tranylcypromine. Bij 4 patiënten trad een verbetering in het klinische toestandbeeld op, met name wat betreft bijwerkingen.

Geconcludeerd wordt dat moclobemide vooralsnog niet beschouwd kan worden als een effectief alternatief voor tranylcypromine bij patiënten met een therapieresistente depressie. In het behandelingsprotocol van de depressie in engere zin dienen de klassieke MAO-remmers (met name tranylcypromine) vooralsnog gehandhaafd te worden.

Inleiding

Tussen 1976 en 1992 is er in Nederland geen MAO-remmer geregistreerd geweest. De vóór die tijd nog wel op de markt zijnde, nu 'klassiek' genoemde, niet-selectieve MAO-remmers hadden in een aantal gevallen ernstige bijwerkingen vertoond. Dit was in vele andere landen, waar ze wel steeds geregistreerd zijn gebleven, reden voor een beperkt gebruik (Nolen 1985; Birkenhäger e.a. 1991). Ook in Nederland bleef een beperkt aantal behandelaren echter werken met de klassieke MAO-remmers. De ervaring had namelijk geleerd dat de meest ernstige bijwerking (de hypertensieve crisis) voorkomen kon worden door een tyramine-beperkt dieet voor te schrijven. Bij zo'n 50% van de patiënten met een zogenaamde therapieresistente depressie, waarmee in het algemeen wordt bedoeld dat een patiënt niet reageert op een adequate dosering van een (tricyclisch) antidepressivum, bleken deze middelen een goed resultaat te hebben (Nolen e.a. 1988). De in Nederland voor deze indicatie meest gebruikte MAO-remmer is tranylcypromine, waarmee in de afgelopen tien jaar zeker vele honderden patiënten met succes zijn behandeld.

Dit betekent niet dat deze behandelingen zonder problemen verliepen. Ook andere bijwerkingen dan de hypertensieve crisis werden vaak gezien, zoals orthostatische hypotensie. Deze kan soms zo ernstig zijn dat de behandeling moet worden gestaakt. Daarnaast zijn er steeds weer de dieetbeperkingen en brengt de behandeling allerlei administratieve problemen met zich, zoals de noodzaak om een zogenaamde bewustzijnsverklaring af te geven teneinde het middel te kunnen voorschrijven, alsmede regelmatig voorkomende problemen met de zorgverzekeraars.

Het is dus begrijpelijk dat bij diverse voorschrijvers van de klassieke MAO-remmers verwachtingen ontstonden toen in 1992 moclobemide als de eerste reversibele, selectieve MAO-A-remmer (RIMA) op de markt kwam. Daar moclobemide een middel is dat zonder dieet kan worden voorgeschreven en weinig bijwerkingen heeft (Nolen e.a. 1992a), rees de vraag of het een alternatief zou kunnen zijn voor tranylcypromine bij patiënten die tot dan toe succesvol met deze klassieke MAO-remmer waren behandeld.

Deze vraag was aanleiding om zoveel mogelijk ervaringen te verzamelen van patiënten en behandelaars wanneer de medicatie van tranylcypromine bij deze patiënten zou worden vervangen door moclobemide. De verwachting was dat na overschakelen het merendeel van patiënten binnen twee maanden geen recidief zou vertonen en dat het aantal bijwerkingen zou verminderen.

Opzet van het onderzoek

Voor het onderzoek werden alle psychiaters benaderd van wie bekend was dat zij patiënten behandelden met tranylcypromine. Hun werd gevraagd of zij plannen hadden om bij patiënten die zij behandelden met tranylcypromine, over te schakelen op moclobemide en zo ja, of zij dit dan zouden willen doen in het kader van een open onderzoek. In eerste instantie was het de bedoeling om het onderzoek prospectief uit te voeren: patiënten zouden worden gevolgd vóór, tijdens en na de overschakeling van tranylcypromine op moclobemide. Later werd ook een aantal patiënten aan de onderzoeksgroep toegevoegd bij wie de omschakeling vóór de start van het onderzoek op een vergelijkbare wijze was uitgevoerd en over wie retrospectief voldoende gegevens konden worden verzameld.

In het onderzoek werden alleen patiënten opgenomen die tot dan toe gedurende ten minste twee maanden succesvol waren behandeld met tranylcypromine voor een tevoren therapieresistente depressie en die bereid waren aan het onderzoek mee te werken. Patiënten werden uitgesloten wanneer sprake was van een ernstige lichamelijke ziekte, van comedatie met antipsychotica of andere antidepressiva of in het geval van contra-indicaties voor moclobemide.

De overschakeling van moclobemide op tranylcypromine vond 'direct' plaats: nadat de behandeling met tranylcypromine ineens was gestaakt, werd in enkele dagen de dosering van moclobemide opgebouwd tot een geadviseerde hoogte. Hierbij werden doseringen tranylcypromine van 10-30 mg/dag omgezet in 300-600 mg/dag, 40-60 mg/dag in 450-600 mg/dag en de hoogst gebruikte doseringen van tranylcypromine (70-100 mg/dag) in de volgens het protocol hoogst toegestane dosering van moclobemide: 450-900 mg/dag.

Voorafgaande aan het onderzoek werd de diagnose vastgesteld volgens de criteria van de DSM-III-R (American Psychiatric Association 1987) alsmede de behandelvoorgeschiedenis. Direct voorafgaande aan de overschakeling op het onderzoek en na vier en acht weken werd de globale toestand van de patiënt beoordeeld, zowel psychisch (ernst van de depressie) als somatisch (inclusief eventuele bijwerkingen) via de Global Clinical Impression (CGI) (Guy 1976). Tevens werden enkele mogelijke lichamelijke klachten, waarvan bekend is dat ze als bijwerkingen kunnen optreden bij het gebruik van MAO(-A)-remmers, geregistreerd op een 4-punts schaal.

Kenmerken van de patiëntengroep

In totaal werden 28 patiënten in het onderzoek opgenomen, 15 prospectief en 13 retrospectief. De groep bestond uit 13 mannen en 15 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 61,4 (standaarddeviatie $\pm 9,7$) jaar. 5 patiënten waren ouder dan 70 jaar.

Van de 28 patiënten hadden 24 tranylcypromine gekregen in verband met een al dan niet recidiverende depressie in engere zin. De anderen hadden een depressieve episode in engere zin doorgemaakt in het kader van een bipolaire stoornis. De gemiddelde behandelingsduur met tranylcypromine bedroeg vóór overschakeling 4,3 ($\pm$ 3,7) jaar, met een groot verschil tussen de prospectieve en de retrospectieve groep (respectievelijk 6,8 ($\pm$ 3,5) en 1,5 ($\pm$ 1,3) jaar).

Alle 28 patiënten waren, zoals het inclusie criterium vereiste, in het verleden zonder succes behandeld met tricyclische antidepressiva; 17 van hen waren ook behandeld met moderne antidepressiva, veelal selectieve serotonine heropnameremmers. Bij eveneens 17 patiënten was lithiumadditie geprobeerd. 2 patiënten waren behandeld met carbamazepine, 3 met antipsychotica en ook 3 met ECT.

Resultaten

15 van de 28 patiënten maakten de voorgenomen onderzoeksperiode van acht weken na de overschakeling op moclobemide niet af. 8 van de 15 prospectief gevolgde en 7 van de 13 retrospectief beoordeelde patiënten werden voor het eind van het onderzoek door hun behandelaar al weer teruggezet op tranylcypromine. Reden hiervoor was bij 9 patiënten een terugkeer van de depressie en zes keer het optreden van bijwerkingen. De terugschakeling op tranylcypromine leidde bij allen tot een terugkeer naar hun oorspronkelijke niveau van functioneren.

Ook uit de scores op de CGI (de 'veranderingsversie' van deze schaal), ingevuld aan het eind van de onderzoeksperiode of wanneer besloten werd tot voortijdige terugschakeling op tranylcypromine, blijkt dat het veel patiënten na overschakeling niet goed verging (tabel 1). Voor dit overzicht verdeelden we de CGI-scores in drie groepen: matig of veel verbeterd, minimaal of niet veranderd, en matig of veel slechter. Bij 16 patiënten was de toestand aan het eind van het onderzoek verslechterd, bij 7 patiënten min of meer onveranderd en bij 4 patiënten verbeterd. De laatste groep betrof patiënten die allemaal bij het begin van het onderzoek (nog op tranylcypromine) zonder depressieve symptomen waren en deze ook niet ontwikkelden na overschakeling op moclobemide. De verbetering bij hen deed zich voor op het punt van bijwerkingen: deze verminderden sterk na overschakeling op moclobemide.

Wat betreft de bijwerkingen zijn alleen betrouwbare gegevens beschikbaar van de prospectief gevolgde groep. Er trad na omschakeling op moclobemide geen duidelijke verandering op in de globale ernst van de bijwerkingen. De tabellen 2 en 3 laten zien bij hoeveel patiënten bijwerkingen aanwezig waren en of hierin veranderingen optraden. Van de 15 patiënten deed zich na de overschakeling bij 8 hoofdpijn en bij 7 misselijkheid voor.

Discussie en conclusie

Ondanks de methodologische beperkingen (open onderzoeksopzet, deels retrospectief verzamelde gegevens) leverde het onderzoek toch een aantal opmerkelijke gegevens op: bij meer dan de helft van de patiënten (16 van de 28) trad na overschakeling een verslechtering van de toestand op, in psychisch of somatisch opzicht. Bij 15 patiënten werd om deze reden besloten om al binnen de onderzoeksperiode weer terug te schakelen op tranylcypromine. De verwachting dat het merendeel van de patiënten na overschakeling geen recidief zou vertonen werd in het onderzoek niet bevestigd: maar liefst 30% vertoonde een recidief.

In een aantal gevallen trad de verslechtering al binnen enkele dagen tot een week na de overschakeling op. Dit zou kunnen samenhangen met een onttrekkingssyndroom, mogelijk passend bij het (deels) amfetamineachtige karakter van tranylcypromine. Wellicht was een meer geleidelijke overschakeling gunstiger verlopen.

Vanuit de literatuur is geen systematisch onderzoek bekend waarin is onderzocht of moclobemide, dat bij depressie in engere zin in zijn algemeenheid wel effectief is gebleken (Nolen e.a. 1992a), een alternatief zou kunnen zijn bij therapieresistente depressie. De enige publikatie is van Fahy (1993), die zijn ervaringen beschrijft met 15 patiënten met een matig tot ernstige depressie, die door hem met moclobemide werden behandeld. Alle patiënten waren al langdurig en zonder succes met veelal verschillende antidepressiva, MAO-remmers, lithium en/of elektroconvulsietherapie behandeld. Slechts bij 1 patiënt trad met moclobemide een verbetering op, bij de overigen een verslechtering, in veel gevallen gepaard gaande met agitatie, slaapproblemen, rusteloosheid en agressie. Vanuit eigen ervaring (W.A.N.) kunnen we hier nog aan toevoegen dat ook andere patiënten met een therapieresistente depressie soms niet op moclobemide reageren, ook niet op doseringen van 900 mg/dag, maar vervolgens wel op tranylcypromine.

De bovenstaande bevindingen suggereren sterk dat moclobemide, in de onderzochte doseringen, niet dezelfde effectiviteit heeft bij patiënten met een resistente depressie als tranylcypromine. Overigens zou voor een definitieve bevestiging hiervan in een gecontroleerd onderzoek de effectiviteit van moclobemide vergeleken moeten worden met die van bijvoorbeeld tranylcypromine.

De voorlopige bevinding dat moclobemide niet effectief lijkt te zijn bij patiënten met een therapieresistente depressie, verschilt overigens van de bevindingen met een andere selectieve MAO-A-remmer: brofaromine. Brofaromine is uitgebreid onderzocht bij patiënten met een therapieresistente depressie, zowel bij opgenomen als bij ambulante behandelde patiënten. Uit al deze onderzoeken komt brofaromine naar voren als wel effectief, althans niet significant in effectiviteit verschillend van een controlebehandeling: tranylcypromine bij de klinische patiënten (Nolen e.a. 1993; Volz. e.a. 1994), respectievelijk lithiumadditie bij de poliklinisch behandelde patiënten (Hoencamp e.a. 1994).

Helaas heeft de fabrikant (Ciba Geigy) de ontwikkeling van brofaromine gestopt, toen in twee placebo-gecontroleerde onderzoeken bij (deels niet-resistente) patiënten geen statistisch significant verschil in effectiviteit tussen brofaromine en het placebo kon worden aangetoond. Overigens verschilt brofaromine wel enigszins van moclobemide: het heeft ook een licht remmend effect op de heropname van serotonine. In dit verband is een recente publikatie van Joffe en Bakish (1994) interessant. Zij hebben hun ervaringen beschreven die zij hebben opgedaan met de combinatie van moclobemide (150-800 mg/dag) en een selectieve serotonineheropnameremmer (fluvoxamine of sertraline) bij 9 patiënten met een therapieresistente depressie in engere zin die op één van beide middelen alleen niet goed hadden gereageerd. 7 van deze patiënten reageerden goed op de combinatiebehandeling, die ook goed verdragen werd.

Al met al kan op basis van het bovenstaande geconcludeerd worden dat naast de in Nederland geregistreerde antidepressiva (waaronder de tricyclische antidepressiva, de selectieve serotonineheropnameremmers en moclobemide) ook de klassieke MAO-remmers (met name tranylcypromine) vooralsnog in het behandelingsprotocol van de depressie in engere zin (Nolen e.a. 1992b) gehandhaafd dienen te worden.

Literatuur

American Psychiatric Association (1987), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition, revised*

. American Psychiatric Association, Washington DC.

Birkenhäger, T.K., J.A. Bruijn, W.A. Nolen en M. Vegt (1991), MAO-remmers als antidepressiva; een literatuuroverzicht betreffende indicatiegebied en werkingsmechanisme. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 33, 445-462.

Fahy, T.J. (1993), Side effects of moclobemide in depressed patients refractory to other treatments. *Irish Journal of Psychological Medicine* 10, 24-27.

Joffe, R.T., en D. Bakish (1994), Combined SSRI-moclobemide treatment of psychiatric illness. *Journal of Clinical Psychiatry* 55, 24-25.

Guy, W. (1976), ECDEU, *Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Department of Health, Education and Welfare, Rockville, 217-222.

Hoencamp, E., P.M.J. Haffmans, W.A. Dijken, C.A.L. Hoogduin, W.A. Nolen en R. van Dijk (1994), Brofaromine versus lithium addition to maprotiline, a double-blind study in maprotiline refractory depressed outpatients. *Journal of Affective Disorders* 30, 219-227.

Nolen, W.A. (1985), Komen de monoamine-oxidaseremmers weer terug? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 129, 1571-1576.

Nolen, W.A., J.J. van de Putte, W.A. Dijken, J.S. Kamp, B.A. Blansjaar, H.J. Kramer en J. Haffmans (1988), 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 Psychiatrica Scandinavica* 78, 676-683.

Nolen, W.A., T.K. Birkenhäger en P. Moleman (1992a), Moclobemide (Aurorix), de eerste MAO-A-remmer: echt iets nieuws? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 136, 1492-1496.

Nolen, W.A., C.A.L. Hoogduin en P. Moleman (1992b), *Behandelingsstrategieën bij depressie*. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Zaventem 1992.

Nolen, W.A., P.M.J. Haffmans, P.F. Bouvy en H.J. Duivenvoorden (1993), Mono- amine oxidase inhibitors in resistant major depression; a double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *Journal of Affective Disorders* 28, 189-197.

Volz, H.-P., F. Faltus, I. Magyar en H.-J. Möller (1994), Brofaromine in treatment- resistant depressed patients, a comparative trial versus tranylcypromine. *Journal of Affective Disorders* 30, 209-218.

Summary: Is moclobemide an alternative for tranylcypromine in treatment-resistant depression?

Some experiences

The article describes the results from an open study in patients with resistant depression, when in their treatment the classical MAO-inhibitor tranylcypromine was replaced by the MAO-A-inhibitor moclobemide. All patients were nonresponders to other antidepressants and had subsequently responded to tranylcypromine.

28 patients were studied: 15 prospectively and 13 retrospectively. In 15 patients treatment with moclobemide had to be stopped within the study period of two months: in 9 of them because of recurrence of depression, in 6 patients because of adverse effects. A possible, partial explanation is the withdrawal from tranylcypromine. Subsequently, all these patients were put back on tranylcypromine with good result. 4 patients showed improvement, especially concerning adverse effects.

It is concluded that moclobemide does not appear to be an effective alternative to tranylcypromine in patients with resistant depression. For the time being, the classical MAO-inhibitors (especially tranylcypromine) maintain their place in the treatment strategy of major depression.

De auteurs zijn respectievelijk psychiater (Kennemer Gasthuis, locatie Zeeweg, IJmuiden), psychiater (H.C. Rümke groep, locatie Willem Arntsz Huis te Utrecht, tevens verbonden aan het Instituut voor Patiëntgebonden Psychiatrisch Onderzoek (IPPO) te Vlaardingen) en psycholoog (Reinier de Graaf Gasthuis in Delft, tevens verbonden aan het IPPO). Correspondentieadres: Dr. W.A. Nolen, psychiater, H.C. Rümke groep, locatie Willem Arntsz Huis, Postbus 61, 3500 AB Utrecht.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 23-6-1994.