

Cyclische antidepressiva nader beschouwd

De beoordeling van de werkzaamheid en de waarde van keuzecriteria

door A. J.M. Loonen

Samenvatting

De laatste jaren zijn verschillende nieuwe cyclische antidepressiva in de handel gebracht. Van deze nieuwe middelen wordt beweerd dat zij even effectief zijn als de klassieke preparaten, maar dat zij op andere terreinen belangrijke voordelen bieden. In dit artikel wordt ingegaan op het beoordelen van de eigenschappen van (nieuwe) cyclische antidepressiva. Hierbij wordt aandacht besteed aan de betekenis van die eigenschappen van cyclische antidepressiva, die de basis vormen voor de thans gebruikelijke keuzecriteria. Het eerste deel is gewijd aan het beoordelen van de werkzaamheid. Vaak wordt tot werkzaamheid besloten zonder dat deze afdoende is aangetoond. Dit is met name belangrijk bij nieuwere antidepressiva, die meestal minder frequent zijn onderzocht. In het tweede deel worden de thans gebruikelijke keuzecriteria nader op hun waarde onderzocht. De auteur komt tot de conclusie dat de selectiviteit wat betreft remming van de monoamine-heropneming onbelangrijk is. Een tweede conclusie is dat ten onrechte verschil wordt gemaakt tussen activerende en sederende cyclische antidepressiva. Wat betreft de bijwerkingen moet vooral betekenis worden gehecht aan de anticholinerge werking en de invloed op de bloeddruk. Hoewel de klassieke antidepressiva worden gekenmerkt door ongunstige farmacokinetische eigenschappen, levert dit geen belangrijk keuzecriterium. De farmacokinetische eigenschappen van tweede-generatie-antidepressiva zijn niet opvallend gunstiger en bovendien is in de praktijk door het verrichten van plasmaspiegelmetingen correctie mogelijk.

Inleiding

Drie decennia na de ontdekking van de antidepressieve werking van imipramine (Tofranil^R) door Kuhn (1957, 1958) mag worden geconcludeerd dat de term 'antidepressivum' waarschijnlijk minder gelukkig is gekozen. Het eerste argument voor deze uitspraak wordt hier met enige schroom naar voren gebracht, omdat het misschien meer de psychiatrie dan de klinische farmacologie betreft. Volgens een werkgroep van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO 1967) wordt de meest kenmerkende eigenschap van antidepressiva gevormd door hun therapeutische werkzaamheid bij toestanden van ziekelijke neerslachtigheid. Men onderscheidt echter vele vormen van neerslachtigheid (Van

den Hoofdakker 1978; WHO 1984). Neerslachtigheid treedt op als begeleidend verschijnsel bij levenstoestanden, lichamelijke ziekten (Fava 1986) en psychische stoornissen. Deze symptomatische depressiviteit wordt gewoonlijk onderscheiden van het depressieve syndroom, waarbij neerslachtigheid in samenhang met een aantal nader omschreven symptomen voorkomt. Tot deze symptomen kunnen bij voorbeeld angstverschijnselen en/of psychotische verschijnselen behoren. Een belangrijk discussiepunt hangt hiermee samen. Het is de vraag of de affectieve stoornissen en de angststoornissen (Foa en Foa 1982; Mullaney 1984) c.q. de affectieve stoornissen en de psychotische stoornissen (Harrow en Grossman 1984) zonder meer als afzonderlijke eenheden mogen worden onderscheiden. Komen zij gescheiden naast elkaar voor of gaan zij vloeiend in elkaar over? Een volgende, inmiddels klassieke, controverse kan met bovenstaande in een adem worden genoemd. Men is gewoon om binnen het depressieve syndroom weer verschillende vormen te onderscheiden naar bij voorbeeld symptomatologie, beloop en soms ook etiologie en zelfs pathogenese (Van den Hoofdakker 1978; Van Praag 1982a). Bekend is hoe sterk de meningen uiteenlopen over de vragen of deze verschillende vormen inderdaad bestaan en of zij onderling kunnen worden afgegrensd. Samengevat: men heeft binnen de psychiatrie geen duidelijk beeld wat het begrip depressie inhoudt. Hierdoor is niet duidelijk aan te geven wanneer antidepressiva zouden moeten werken en wat zij zouden moeten bewerkstelligen. Een tweede argument om minder gelukkig te zijn met de term 'antidepressivum' betreft eerder de klinische farmacologie. Imipramine, prototype van de cyclische antidepressiva, is namelijk bij slechts enkele vormen van depressiviteit werkzaam dan een placebo (Bielski en Friedel 1976; Nelson en Charney 1981; Rogers en Clay 1975) en zelfs in deze gevallen is de effectiviteit niet overweldigend groot. Imipramine werkt niet alleen bij depressiviteit, maar bij voorbeeld ook bij bepaalde typen angststoornissen (Klein e.a. 1980; Rifkin en Siris 1985). Het is minder uitvoerig onderzocht, maar bij voorbeeld neuroleptica zijn bepaald niet altijd onwerkzaam bij depressiviteit (Klein e.a. 1980; Klerman en Cole 1965; Nelson en Charney 1981; Nolen 1986; Robertson en Trimble 1981, 1982). Iets dergelijks valt misschien ook te zeggen van verschillende andere farmaca, zoals lithiumzouten (Klein e.a. 1980; Nolen 1986) of carbamazepine (Ballengier en Post 1980), doch de resultaten zijn daarbij minder overtuigend. Samengevat: de werking van cyclische antidepressiva is noch sensitief, noch specifiek, noch uniek. Dit alles overziende kan men alleen tot de conclusie komen dat stoffen als imipramine de naam antidepressivum in feite niet verdienen. Het zijn immers geen echte anti-'depressie'-farmaca.

Om een geneesmiddel met vertrouwen toe te passen dient men overtuigd te zijn van de werkzaamheid. Dit is een primair keuzecriterium; onwerkzame middelen vallen als eerste af. Het eerste deel van

dit artikel is daarom gewijd aan het beoordelen van de werkzaamheid van (nieuwe) cyclische antidepressiva. De term 'cyclische antidepressiva' wordt hier gehanteerd als verzamelnaam voor de klassieke tricyclische antidepressiva (bij voorbeeld imipramine en amitriptyline, Sarotex^R, Tryptizol^R) en de daaraan verwante tweede generatie-antidepressiva, waartoe mono-, bi-, tri- en tetracyclische verbindingen behoren (bij voorbeeld fluvoxamine, Fevarin^R; maprotiline, Ludiomil^R; mianserine, Tolvon^R en trazodon, Trazolan^R). In het tweede zal op andere, volgens sommigen 'echte', keuzecriteria worden ingegaan.

Beoordeling van de werkzaamheid

Ten dele in samenhang met het eerder beschreven principiële bezwaar om de werkzaamheid van antidepressiva te aanvaarden (het zijn geen anti-'depressie'-farmaca), doen zich problemen voor om deze werkzaamheid te bewijzen. Dit veronderstelt namelijk duidelijkheid over het indicatiegebied. Indien voorbij wordt gegaan aan de mogelijke bruikbaarheid (van sommige derivaten) bij de behandeling van bepaalde angststoornissen (Klein e.a. 1980; Rifkin en Siris 1985; Sheehan 1984), enuresis nocturna (Klein e.a. 1980; Shaffer 1977) en een variëteit van mogelijke andere toepassingsgebieden (Murphy e.a. 1985), kunnen deze farmaca bij depressies op twee manieren worden gebruikt: namelijk ter behandeling en ter voorkoming van episoden. De effectiviteit dient te worden aangetoond in klinische proeven (Lal e.a. 1975; Nederlandse Kroon 1977; WHO 1984; Wittenborn 1977). Deze proeven zijn nagenoeg alle gericht op het aantonen van verbetering kort na de start van een behandeling bij een depressieve episode. In de praktijk wordt de behandeling echter bij het aanslaan van de antidepressieve medicatie maandenlang voortgezet teneinde terugval te voorkomen (Consensus Development Panel 1985; Rooymans 1984). Het nut van een dergelijke voortgezette behandeling en de ideale behandelingsduur zijn uiterst weinig en dan nog van slechts enkele derivaten (amitriptyline, imipramine en lithium) onderzocht (Kleinman en Ananth 1981; Prien en Kupfer 1986; Stein e.a. 1980). Kleinman en Ananth (1981) achten op basis van hun literatuuronderzoek het voortzetten van de behandeling 6-8 maanden na het in remissie gaan van de depressie zinvol, terwijl Prien en Kupfer (1986) voorstellen de behandeling niet te stoppen alvorens de patiënt 16-20 weken vrij is van belangrijke symptomen. Kleinman en Ananth (1981) stellen dat het nut van een onderhoudsbehandeling met antidepressiva (langer dan 8 maanden) ter voorkoming van een recidief onbewezen is. Het Consensus Development Panel (1985) komt echter tot de conclusie dat een dergelijke onderhoudsbehandeling even of misschien iets minder effectief is dan een behandeling met lithium. Opgemerkt moet worden dat de onderzoeksduur in de meeste uitgevoerde studies (Davis 1980;

Klein e.a. 1980; Kleinman en Ananth 1981) tamelijk kort is en de onderzoeksperiode direct aansluit op het in remissie gaan van de depressie. Het zou hierbij in feite een voortgezette behandeling kunnen betreffen. Ook in de praktijk bestaat een vloeiende overgang tussen een voortgezette behandeling en een onderhoudsbehandeling. Toch lijkt het nodig om deze als afzonderlijke indicatiegebieden te beschouwen en in het laatste geval de werkzaamheid van cyclische antidepressiva met die van een lithiumbehandeling te vergelijken (WHO 1984). Er is veel behoefte aan langdurige studies waarin de effecten van een voortgezette behandeling c.q. een onderhoudsbehandeling dubbelblind met die van een placebo worden vergeleken. Het ontbreken van dergelijke onderzoeken vormt een belangrijk negatief keuzecriterium.

Aanzienlijk meer onderzoek is verricht naar de kenmerken van de depressieve episoden, waarbij antidepressiva effectief zijn (Bielski en Friedel 1976; Nelson en Charney 1981; Nolen 1986; Sinaikin 1985; Stern e.a. 1980). Toch bestaat ook op dit terrein – de omschrijving van de kenmerken die een respons op antidepressiva voorspellen – geen al te grote duidelijkheid. Het onderzoek wordt bemoeilijkt doordat vanuit farmacologisch oogpunt waarschijnlijk drie categorieën patiënten met depressies zijn te onderscheiden: 1. patiënten waarbij antidepressiva in zekere (doch beperkte) mate effectief zijn en een placebo dat niet is of minder; 2. patiënten waarbij zowel antidepressiva als een placebo werkzaam zijn; en 3. patiënten waarbij noch antidepressiva, noch een placebo werkzaam zijn. In de DSM-III wordt uitgegaan van het idee, dat de depressie i.e.z. (in engere zin) met vitale kenmerken een speciaal subtype is dat specifiek reageert op somatische behandelingen (Task Force on Nomenclature and Statistics 1980). Hoewel deze stelling is bekritiseerd (Sinaikin 1985; Spitzer en Williams 1983), dient men de onderzoekspopulatie bij klinische proeven naar de werkzaamheid van antidepressiva tot deze rubriek te beperken. Bij de huidige stand van wetenschap kan het 'responsieve' syndroom namelijk niet beter worden afgegrensd (Sinaikin 1985). De discussie spitst zich toe op de vraag of voor een dergelijke afgrenzing alle criteria van de depressie i.e.z. met vitale kenmerken terecht zijn opgenomen en op de juiste wijze worden gewogen (Sinaikin 1985). De bevindingen van verschillende onderzoekers lopen namelijk op diverse punten uiteen (Bielski en Friedel 1976; Nelson en Charney 1981; Nolen 1986; Sinaikin 1985; Stern e.a. 1980). Sinaikin (1985) merkt op dat de DSM-III-klasse 'depressie i.e.z.' te breed mag worden geacht om depressieve patiënten af te grenzen die een biologische behandeling nodig hebben. Dit sluit aan bij de bevindingen van Fairchild e.a. (1986), die hebben vastgesteld dat met name patiënten met een depressie i.e.z. zonder vitale kenmerken (Research Diagnostic Criteria; Spitzer e.a. 1978) op een placebo reageren. Stewart e.a. (1983, 1985) hebben echter bij voldoende ernstige, maar milde depressie i.e.z. wel degelijk een significant verschil tussen hoge doses desipramine (Pertofran^R) en placebo vastge-

gesteld, zodat het zeer wel mogelijk is dat ook deze rubriek een groep omsluit waarbij antidepressiva wel degelijk effectiever zijn dan een placebo. Men lijkt het er wel over eens dat bij 'depressie i.e.z. met psychotische kenmerken' de respons op een monotherapie met cyclische antidepressiva (of neuroleptica) gering is (Nelson e.a. 1986; Nolen 1986; Sinaikin 1985). Dergelijke patiënten moeten dus in ieder geval van het onderzoek worden uitgesloten.

De werkzaamheid van cyclische antidepressiva bij de acute behandeling van een depressieve episode is gering. Men kan erop vertrouwen dat de werkzaamheid van bepaalde middelen genoegzaam is aangetoond (Cole 1964; Davis 1980; Klein e.a. 1980; Klerman en Cole 1965; Morris en Beck 1974). Bij dubbelblinde, placebo-gecontroleerde proeven reageert circa één derde van de patiënten niet binnen enkele weken op het desbetreffende antidepressivum (Davis 1980; Klein e.a. 1980; Klerman en Cole 1965; Nolen 1986; Prien en Levine 1984). Tussen 10-30% van de patiënten reageert op geen enkel cyclisch antidepressivum (Kielholz 1979, 1981; Nolen 1986). Hoewel het merendeel van deze proeven niet aan de huidige maatstaven voldoet, kan men aannemen dat een aantal positieve en negatieve invloeden op het resultaat tegen elkaar wegvallen en dat ongeveer 70% van de personen met depressie i.e.z. met vitale kenmerken zal responderen. Daarmee is echter nog niet alles gezegd. De effectiviteit van cyclische antidepressiva is namelijk veel moeilijker (of niet) aan te tonen bij vergelijking met niet-specifiek antidepressief werkende farmaca zoals atropine (Klerman en Cole 1965). Antidepressiva worden in de dagelijkse praktijk beslist niet uitsluitend gebruikt bij een episode van een depressie i.e.z. met vitale kenmerken. De wetenschap dat eenzelfde therapeutisch effect zou zijn opgetreden na behandeling met een placebo, vormt geen beletsel om antidepressiva eveneens in te zetten bij allerlei andere klassen van depressie of depressief getinte beelden (Paykel 1986; Sireling e.a. 1985). Men dient ervoor te waken om aan antidepressiva op basis van dit soort klinische ervaringen een grotere effectiviteit toe te schrijven dan deze farmaca toekomt. De beperkte effectiviteit van antidepressiva wordt hier zo duidelijk aan de orde gesteld, omdat er een lastige adder onder het gras schuilt. Voor het succes van een behandeling maakt het niet uit of de werking is toe te schrijven aan een 'waar' antidepressief effect of een 'psychologisch (placebo)' effect. Ook de nevenwerkingen, zoals sedering, hypotensie, e.d., zijn voor patiënt en behandelaar belangrijk. De patiënt ervaart dat er iets gebeurt. Met dit gegeven wordt in de therapeutische relatie gewerkt. Het versterkt de betekenis van het worden behandeld. Het is nuttig om zich bij het behandelen met antidepressiva zeer goed te realiseren dat het uiteindelijke therapeutische effect wordt bepaald door het samengaan van deze factoren: een hoofdwering, nevenwerkingen en een placebo-effect. Het risico bestaat dat men nevenwerkingen en specifieke werking gaat verwarren, hetgeen enerzijds resulteert in ongun-

stige ervaringen met nieuwe preparaten (met andere nevenwerkingen) en anderzijds in onjuiste denkbelden over de gebruikte middelen op basis van klinische ervaring. Dit laatste kan gemakkelijk in een verkeerde indicatiestelling resulteren.

De effectiviteit van antidepressiva is moeilijk aan te tonen omdat de respons op een placebo (soms) zo groot is. Zelfs antidepressiva, zoals imipramine en amitriptyline, waarvan wij redelijk zeker kunnen zijn van de werking, zijn in ca. éénderde van de 'behoorlijk' uitgevoerde studies niet significant werkzamer dan een placebo (Cole 1964; Davis 1980; Klein e.a. 1980; Klerman en Cole 1965; Morris en Beck 1974). Er bestaat op dit moment een sterke tendens om niet langer aan te dringen op dubbelblinde vergelijking met een placebo en het achterwege laten van een placebo-'wash-out'. Dit is een erg ongelukkige ontwikkeling. Het onderzoeksresultaat is dusdanig afhankelijk van de proefopzet en de kans is dusdanig groot dat een placebo even effectief is, dat men bij het ontbreken van een placebovergelijking niet tot werkzaamheid van het onderzochte middel mag besluiten (Prien en Levine 1984; WHO 1984).

Het valt buiten het bestek van dit artikel om in te gaan op de criteria waaraan een studie moet voldoen om 'behoorlijk' te zijn. Verschillende personen en instanties hebben zich beziggehouden met het formuleren van richtlijnen (bij voorbeeld: WHO 1984; Wittenborn 1977) en er bestaan verschillende boeken over het opzetten en beoordelen van klinische proeven (bij voorbeeld: Loonen en Zwanikken 1987; Pocock 1983; Spilker 1984). Kupfer en Rush (1983) geven zeer duidelijke richtlijnen voor het publiceren van onderzoeksgegevens. De volgende *methodologische aspecten* zijn in het bijzonder voor onderzoek met antidepressiva van belang:

- Bij onderzoek naar de werkzaamheid als antidepressivum dient het personen te betreffen met een matig ernstige of ernstige depressie i.e.z. *met vitale kenmerken* (Van Ree en Koster van Groos 1982) of personen met een stoornis die aan vergelijkbare criteria voldoet. Het is gunstig, wanneer gelijktijdig aan de criteria volgens (fundamenteel) verschillende classificatiesystemen wordt voldaan (Kendell 1981). Men kan bovendien op andere meetniveaus selectiecriteria formuleren. Dit inclusiecriterium is natuurlijk niet valide, indien men juist de behandelmogelijkheden van andere typen depressies of stoornissen wil onderzoeken. Er is dan sprake van een andere onderzoekshypothese en het onderzoeksprotocol moet daaraan zijn aangepast. In het algemeen bestaat veel behoefte aan studies die zich richten op de wijze waarop psychofarmaca het beloop van stoornissen wijzigen en verschuivingen veroorzaken, bij voorbeeld ten behoeve van het ontwikkelen van behandelstrategieën.

- Uit de beschrijving van de farmacotherapeutische voorgeschiedenis moet blijken dat niet sprake is van een door het gebruik van middelen veroorzaakte affectieve stoornis, tenzij dienaangaande nadrukke-

lijk selectiecriteria zijn geformuleerd en de groepen in dit opzicht vergelijkbaar zijn. Voorts dient men na te gaan in hoeverre patiënten al eerder met antidepressiva zijn behandeld en ten aanzien van eventuele 'therapieresistentie' soortgelijke voorwaarden te scheppen (Nolen 1986). Het begrip 'therapieresistentie' wordt in de literatuur sterk verschillend gedefinieerd (Nolen 1986) en deze categorie patiënten lijkt moeilijk af te grenzen zolang onbekend is wat onder een adequate behandeling moet worden verstaan (Quitkin 1985; Quitkin e.a. 1984a) en welke patiëntenvariabelen een respons op antidepressiva mede bepalen (Bielski en Friedel 1976; Nelson en Charney 1981; Nolen 1986; Sinaikin 1985; Stern e.a. 1980).

- De 'wash-out'-periode bedraagt minimaal een week en mag niet meer dan 3 dagen variëren. Placebo-responders tijdens deze uitwasperiode worden van deelname uitgesloten. De ernst van de stoornis aan het einde van de uitwasperiode geldt als selectie criterium. Gewoonlijk hanteert men de totaalscore volgens Hamiltons Depressieschaal (Hamilton 1960). De score volgens de oorspronkelijke 17-itemsversie van deze schaal – vaak wordt hiervoor ten onrechte de 21-itemsversie gebruikt (Guy 1976) – moet meer dan 18 zijn (nog liever minimaal 20) en mag niet minder dan 80% bedragen van de score die 1 week eerder is gemeten.

- Omdat aan het vergelijken van middelen in vaste doseringen vele bezwaren kleven (Kramer en Shapiro 1984), wordt vaak gekozen voor een semi-flexibel doseringsschema. Dit bemoeilijkt de interpretatie. Zo er al voor een dergelijk schema wordt gekozen, dient bij antidepressiva de dosis op basis van het optreden van bepaalde bijwerkingen (eventueel ook plasmaspiegelmetingen) te worden aangepast. Voorwaarde is dat in voldoende kort tijdsbestek een geschikte dosering wordt bereikt, die voldoende lang moet worden vastgehouden. Pas na vier, eventueel zelfs zes weken (Quitkin e.a. 1984a) na het bereiken van deze drempeldosering kan men beoordelen of het antidepressieve effect al of niet is opgetreden.

- Bij gebruik van imipramine of amitriptyline als referentie dient de dosis daarvan minstens 150 mg per dag te bedragen, tenzij (bij voorkeur) bloedspiegels worden bepaald en wordt aangetoond dat bij lagere doses toch adequate bloedspiegels zijn bereikt.

- Omdat antidepressiva in de praktijk vaak veel langer dan zes weken worden gebruikt, is het wenselijk om de proef dubbelblind voort te zetten bij personen met een gunstige reactie.

- Men moet pogen om specifieke antidepressieve effecten te onderscheiden van niet-specifieke. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van het patroon van symptomen (of symptoomclusters), welke parallel of kenmerkend in intensiteit variëren (Nelson e.a. 1984) en het aantoonbaar zijn van een latentietijd voor het optreden van een antidepressief effect (Quitkin e.a. 1984b). Indien aan het begin van de behandelperiode verschillen bestaan in respons, mag men daaruit nog niet

concluderen dat het ene farmacon sneller werkt dan het andere. Voor een dergelijke conclusie moet aan een groot aantal voorwaarden zijn voldaan (Lydiard e.a. 1984).

De werkzaamheid van een antidepressivum zal gewoonlijk in verschillende centra zijn onderzocht. Men zal moeten vaststellen of op basis van alle gegevens samen tot werkzaamheid mag worden besloten. De criteria om tot deze beslissing te komen worden onder andere door Wittenborn (1977) genoemd en de werkwijze wordt door Loonen en Zwanikken (1987) besproken. Ten slotte moet worden opgemerkt dat de effecten moeten zijn vergeleken met die van andere typen psychofarmaca. Hierbij kan worden gedacht aan anxiolytica en psychostimulantia (WHO 1984), maar ook neuroleptica (Robertson en Trimble 1981, 1982).

Indien men op basis van deze en algemene methodologische criteria de gepubliceerde studies beoordeelt, is het resultaat tamelijk bedroevend (zie bij voorbeeld Kane en Lieberman 1984). Kennelijk hanteren de redacties van tijdschriften andere criteria op basis waarvan studies voor publikatie worden aanvaard. In vele gevallen worden zoveel gegevens weggelaten – ongetwijfeld mede het gevolg van een algemeen redactioneel beleid om manuscripten in te korten (Dunning 1983) – dat men zich in feite geen oordeel meer kan vormen (DerSimonian e.a., 1982; Kane en Lieberman 1984; Kupfer en Rush 1983). Dit betekent dat wij van de werkzaamheid van veel middelen niet zeker kunnen zijn. De keerzijde verdient echter ook vermelding. Men argumenteert wel dat de kritische beoordeling van onderzoek gemakkelijk in een *reductio ad absurdum* resulteert. Op iedere studie is wel het een en ander aan te merken. Wanneer echter alle placebo-gecontroleerde, dubbelblinde vergelijkingen – ongeacht de kwaliteit – gezamenlijk worden beschouwd, slaat de balans in het voordeel van cyclische antidepressiva door. Op basis van alleen het toeval zou de placebo in evenveel studies c.q. patiënten effectiever moeten zijn als omgekeerd (Klein e.a. 1980). Deze redenering doet slechts ten dele opgang bij antidepressiva van de tweede generatie, die meestal veel minder uitvoerig zijn onderzocht. Naar de mening van de auteur wordt aan deze antidepressiva te gemakkelijk het voordeel van de twijfel gegeven. Dit is te meer belangrijk omdat tevens wordt aangenomen dat deze produkten – bij even grote effectiviteit – op andere gebieden belangrijke voordelen zouden bieden boven klassieke antidepressiva. Op deze laatste aspecten wordt in het volgende deel ingegaan.

De waarde van de keuzecriteria

In dit tweede deel wordt ingegaan op de validiteit van de criteria op basis waarvan men gewoonlijk poogt te kiezen uit het beschikbare arsenaal cyclische antidepressiva. Het is niet de bedoeling om hier de voor- en nadelen van de verschillende cyclische antidepressiva te schetsen

en de keuze te bepalen. Er wordt van uitgegaan dat het ook interessant kan zijn om stil te staan bij de validiteit van de overwegingen op grond waarvan men meestal tot een keuze komt.

A. Verschillen in aangrijpingspunt – De biologisch-psychiatrische research heeft lange tijd impulsen geleverd om aan het aangrijpingspunt van cyclische antidepressiva een belangrijk keuzecriterium te ontlelen. Omstreeks 1960 werd door verschillende onderzoekers gesuggereerd dat depressies berusten op het tekort aan biogene aminen in het cerebrum. Men concentreerde zich daarbij op twee neuroregulatoren: noradrenaline en serotonine (zie Baker en Dewhurst 1985; Leonard 1982; Van Praag 1982b). Men heeft lange tijd verondersteld dat bij een bepaalde groep patiënten het noradrenaline-peil opgevoezeld diende te worden, terwijl bij een andere groep een tekort aan serotonine primair aanpak zou behoeven (Maas 1975, 1978). Op grond hiervan zou een belangrijk onderscheid kunnen worden gemaakt tussen antidepressiva die de noradrenaline-heropneming remmen en produkten die de serotonine-heropneming verminderen. De geneesmiddelenontwikkelaars hebben hierop ingespeeld. De oudere produkten remmen hetzij min of meer selectief de noradrenaline-heropneming (bij voorbeeld desipramine en maprotiline), hetzij zowel de noradrenaline- als de serotonine-heropneming (bij voorbeeld amitriptyline en imipramine) (Beckmann 1981; Claassen 1983; Hall en Ögren 1981; Maitre e.a. 1980; Richelson 1982). Er zijn inmiddels antidepressiva ontwikkeld die alleen de serotonine-heropneming beïnvloeden (bij voorbeeld fluvoxamine) (Claassen 1983). De biogene-amine-hypothese is echter – zeker in zijn klassieke vorm – ter ziele (Leonard 1982). Het is inmiddels onwaarschijnlijk geworden dat een subgroep van serotonine-deficiënte depressies bestaat, althans een op basis van biochemische kenmerken afgrensbare groep van depressies die preferentieel reageren op remmers van de serotonine-heropneming. Anderen veronderstellen, via veel omwegen en met het leggen van veel zijdelingse verbanden, dat bij (alle) depressies een functioneel noradrenerg tekort aan de orde zou zijn (Kostowski 1981; Maas 1979; Waldmeier 1981). Er bestaan ook argumenten om meer te denken aan een ontregeling van het noradrenerge systeem (Maas 1979; Siever en Davis 1985).

Het blijft al met al wel verdedigbaar dat remming van de noradrenaline- en/of serotonine-heropneming het aangrijpingspunt van de meeste cyclische antidepressiva vormt. Volgens de meest recente inzichten resulteert deze remming van de heropneming in een beïnvloeding van het noradrenerge en/of serotonerge systeem. Daaropvolgend treden veranderingen op, die voor de werking verantwoordelijk worden geacht. Genoemd zijn veranderingen in de gevoeligheid van bèta-adrenerge en serotonerge receptoren na een langduriger behandeling met antidepressiva (Charney e.a. 1981; Leonard 1982; Stahl en Palazidou 1986; Sugrue 1981; Sulser 1983). Men wijst verder op de inten-

sieve wisselwerking tussen verschillende neuroregulerende systemen (Kostowski 1981). Al met al is de literatuur nog te onoverzichtelijk om tot een eenduidig model voor de werking van antidepressiva te komen. Daarbij komt nog dat de interactie van antidepressiva met de verschillende neuroregulerende systemen nog slechts zeer onvolledig in kaart is gebracht. Men heeft de onderzoeksactiviteiten voornamelijk gericht op noradrenaline en serotonine (soms dopamine), maar er bestaan talloze van dit soort neuroregulatoren (Loonen 1982).

Het achterhaald raken van de biogene-amine-hypothese en de onbekendheid met het precieze werkingsmechanisme van antidepressiva zou geen beletsel vormen, indien de reactie op verschillende typen antidepressiva divers zou zijn. Op basis van wat nu bekend is mag echter niet worden besloten dat 'noradrenerge' antidepressiva bij een andere populatie werken dan 'serotonerge' (Huang en Maas 1985; Leonard 1982; Stern e.a. 1980). Er bestaat – voor zover nu te beoordelen – geen verschil in werkzaamheid. Het lijkt evenmin erg zinvol om bij 'therapieresistentie' voor antidepressiva van het ene type, op het andere type over te gaan (Nolen 1986). Kortom, het primaire aangrijpingspunt van antidepressiva levert geen belangrijk keuzecriterium.

B. De sederende (of anti-agitatie)werking – Een belangrijk verschil tussen diverse cyclische antidepressiva wordt gevormd door hun initiële sederende werking. Er bestaan hier een aantal misvattingen. Men maakt soms onderscheid tussen activerende (desinhiberende) en dempende (anxiolytische) antidepressiva (Kielholz e.a. 1979; Nelemans 1986). Aan geen van de thans beschikbare antidepressiva mag echter een intrinsiek activerend effect worden toegeschreven. Het recent uit de handel genomen nomifensine (Alival^R) gaat door voor een van de minst sederende (lees meest activerende) cyclische antidepressiva (Coccaro en Siever 1985). In het proefdier (Hall en Ögren 1981; Ögren e.a. 1981) en bij neuropsychologische testen (Hindmarch 1980; Holmberg 1981) wordt alleen bij nomifensine wel een wekamine-achtig effect waargenomen. Bij een uitvoerige vergelijking van de effecten van nomifensine en dexamfetamine blijken de effecten echter niet soortgelijk te zijn (Hamilton e.a. 1983). Het blijft mogelijk dat perifere neveneffecten in een opgejaagd gevoel resulteren, hetgeen bij voorbeeld kan optreden bij stoffen met sterke noradrenerge bijwerkingen (palpitaties, tremoren, zweten). Verder bestaan er verschillen tussen meer en minder sterk sederende derivaten. Erg relevant zijn deze verschillen niet. Buitengewoon hardnekkig is de opvatting, dat weinig sederende antidepressiva vooral geschikt zijn voor de behandeling van depressies i.e.z. met psychomotorische remming, terwijl sterk sederende verbindingen zouden zijn aangewezen bij aanwezigheid van angst en/of agitatie. Voor deze opvatting vindt men beslist onvoldoende steun in de wetenschappelijke literatuur (Bielski en Friedel 1976; Nolen 1986; Stern e.a. 1980). Zo er al van een dergelijk verschil sprake is,

kan dit ten hoogste marginaal worden genoemd. Dit sluit goed aan bij bevindingen van Beaini en medewerkers (1980), die bij een betrekkelijk klein aantal patiënten de antidepressieve, anxiolytische en sederende effecten van amitriptyline en imipramine hebben vergeleken. Niet alleen verschillen de twee middelen in geen van deze opzichten, bovendien blijkt de gemeten sedering niet te correleren met de daling van de depressiescore en negatief te correleren met de daling van de angstscore. Sederend zou dus angstverhogend werken. Dit brengt ons op een interessant en vaak onderbelicht aspect van sedering. In het algemeen wordt deze sedering in het begin van de behandeling gunstig geacht bij sommige angstige en/of geagiteerde depressieve patiënten, omdat hun op die wijze rust wordt gegund en slapeloosheid wordt tegengegaan. Omdat het sederende effect tijdens een later stadium van de behandeling ongewenste consequenties kan hebben, wordt wel voorgesteld om een niet-sederend antidepressivum te gebruiken en dit de eerste weken met een benzodiazepine als anxiolyticum te combineren (Nolen 1986). Echter, de effectiviteit van een benzodiazepine als hypnoticum bij depressieve patiënten is niet of nauwelijks onderzocht (Nolen 1986). Van de soortgelijk werkende barbituraten wordt gemeld dat zij bij depressie met psychomotorische agitatie meestal niet hypnotisch werken (Klein e.a. 1980). Bovendien staat het doen inslapen van depressieve patiënten haaks op datgene wat vanuit de chronobiologie bekend is over depressies en de waarde van doorwaaktherapie. Op dit laatste lijken de bevindingen van Bowen (1978) aan te sluiten, die een negatieve invloed van diazepam (Stesolid^R, Valium^R) op de werkzaamheid van amitriptyline, imipramine, desipramine of elektroconvulsieve therapie heeft waargenomen. Overigens is een dergelijke negatieve invloed door Feighner e.a. (1979) bij combinatie van 75-150 mg amitriptyline met chloordiazepoxide (Limbitrol^R) niet gevonden; de patiënten vertonen in deze studie zelfs een iets grotere respons bij gebruik van de combinatie dan bij monotherapie (Feighner e.a. 1979) en dit verschil is na 1 week behandelen, en bij een (retrospectief geselecteerde) subgroep van ernstiger depressieve patiënten ook na 4 weken (Rickels 1981), significant. Toch moet de bruikbaarheid van benzodiazepinen bij de behandeling van depressie i.e.z. gering worden geacht (Edwards en Medlicott 1980; Klein e.a. 1980; Klerman en Deltito 1986; Nolen 1986) en dit geldt ook voor de combinatietherapie (Klerman en Deltito 1986). Dit berust mede op het bestaan van aanwijzingen, dat benzodiazepinen kunnen leiden tot het chronisch worden van het depressieve syndroom (Klerman en Deltito 1986), zelf (al of niet bij onthouding) depressieve verschijnselen (Hall en Joffe 1972; Schöpf 1983) en suïcidaliteit (Hall en Joffe 1972; Large 1978) kunnen doen ontstaan, bij depressie de suïcidaliteit kunnen verhogen (Edwards en Medlicott 1980; Klerman en Deltito 1986) en agitatie ('anger/hostility') kunnen laten ontstaan of doen toenemen (Lipman e.a. 1986). Dit alles zet ook de waarde van andere sederende farmaca bij de-

pressie toch wel in een iets ander daglicht.

Er bestaan zwakke aanwijzingen dat bij angst en/of agitatie de reactie op neuroleptica of de combinatie van neuroleptica met cyclische antidepressiva beter is dan die op cyclische antidepressiva alleen (Boulenger en Zarifian 1980; Bielski en Friedel 1976; Klein e.a. 1980; Nelson en Charney 1981; Nolen 1986). Bij de verschillende onderzoeken worden echter wisselende resultaten bereikt. Hierbij kunnen verschillende factoren een rol spelen:

- angst en depressie kunnen moeilijk gescheiden worden gemeten.

Het is mogelijk, de aanwijzingen dienaangaande zijn niet eensluidend, dat psychomotorische agitatie meer moet worden opgevat als een angstverschijnsel, dat onafhankelijk van het depressief syndroom in ernst varieert (Foa en Foa 1982);

- agitatie is mogelijk meer op te vatten als een psychotisch kenmerk (Nelson en Charney 1981) c.q. de populatie geagiteerd depressieve patiënten is mogelijk sterker met depressie i.e.z. met psychotische kenmerken gecontamineerd. Gesteld is dat deze laatste categorie depressies – om wat voor redenen dan ook – preferentieel op de combinatie van cyclische antidepressiva met neuroleptica zou reageren (Kaskey e.a. 1980; Nelson e.a. 1986; Nolen 1986; Sinaikin 1985);

- bij neuroleptica als monotherapie of als onderdeel in een combinatietherapie kunnen extrapiramidale bijwerkingen de respons in belangrijke mate modifieren c.q. beïnvloeden (Klein e.a. 1980). Hierbij kan worden gedacht aan akinesia en akathisia, die zowel de depressiescore als de agitatie kunnen beïnvloeden. Bekend is bij voorbeeld hoe moeilijk het kan zijn om agitatie van akathisia te onderscheiden;

- bij het combineren van neuroleptica en cyclische antidepressiva zijn talloze geneesmiddeleninteracties aan de orde (Boulenger en Zarifian 1981): farmacokinetische potentiëring en farmacodynamisch antagonisme (o.a. ten aanzien van extrapiramidale stoornissen).

Vooralsnog is niet duidelijk of en hoe neuroleptica in het voordeel zijn. Het gaat dan ook nog wat te ver om op basis van de thans beschikbare gegevens verregaande aanbevelingen te doen inzake behandelstrategieën (Klein e.a. 1980). Wel mag worden aangenomen dat de beschikbare cyclische antidepressiva onderling onvoldoende verschillen wat betreft sederende (of antipsychotische) activiteit, dat hieraan een keuzecriterium zou mogen worden ontleend.

C. De bijwerkingen – In het algemeen is men van mening dat de nevenwerkingen de belangrijkste aanknopingspunten leveren voor het maken van een keuze uit de verschillende cyclische antidepressiva. Men dient er zich van bewust te zijn dat klinische proeven zelden zijn ingericht op de kwantitatieve vergelijking van het optreden van nevenwerkingen. Dit vereist onder andere het opnemen van nadere selectiecriteria en stratificatie zodat de mate van predispositie vergelijkbaar is (Loonen en Zwanikken 1987). Zonder dat hierop verder kan

worden ingegaan moet worden opgemerkt dat de frequentie van optreden van bepaalde bijwerkingen tijdens klinische proeven niet al te veel zegt over het relatieve vermogen om deze bijwerkingen te veroorzaken. Ondanks alle beperkingen leveren dierexperimentele bevindingen regelmatig een betere basis om de relatieve incidentie van nevenwerkingen te voorspellen. Bovendien moet de aandacht worden gevraagd voor onderzoek naar het optreden van bijwerkingen nadat middelen op de markt zijn verschenen, zogenaamd 'fase IV-onderzoek' (Loonen en Zwanikken 1987). Vaak worden verrassende ontwikkelingen gemeld, die de relatieve onschadelijkheid van bepaalde antidepressiva in een ander, vaak minder gunstig, licht plaatsen (Anonymus 1985; Hayes en Kristoff 1986; Schmidt e.a. 1986).

Antidepressiva verschillen wat betreft de intensiteit van hun *anticholinerge werking* (Richelson 1982; Thompson e.a. 1983). Om deze verschillen aan te tonen maakt men meestal gebruik van farmacologische modellen voor anticholinerge activiteit (Golds e.a. 1980; Knorrige e.a. 1986; Rafaelsen e.a. 1981; Snyder en Yamamura 1977; Taylor e.a. 1980). Het verdient vermelding, dat de bevindingen hierbij soms tegenstrijdig zijn. Zo heeft mianserine aanzienlijke affiniteit tot cerebrale muscarinerge bindingsplaatsen (Golds e.a. 1980), maar is het genoeg inactief in verschillende dierfarmacologische testen voor anticholinerge activiteit (Van Riezen e.a. 1981). De geringe remming van de speekselsecretie (Rafaelsen e.a. 1981) kan bij mianserine ook samenhangen met een intrinsiek speekseldrijvend effect (Kopera 1983), welk mogelijk de anticholinerge invloed compenseert. Trazodon heeft zeer weinig affiniteit voor anticholinerge receptoren (Taylor e.a. 1980), maar veroorzaakt langs andere weg wel degelijk droge mond (Silvestrini 1980) of delier (Shopsin 1980). Het spreekt voor zich dat dit soort tegenstrijdigheden tot voorzichtigheid bij de interpretatie nopen.

De cerebrale antimuscarinerge activiteit wordt van belang geacht voor de kans op een anticholinerg delier bij oudere personen (Buis en Loonen 1985; Lipowski 1983; Loonen en Oei 1984; Salzman 1982). Daarnaast hebben antidepressiva tal van andere bijwerkingen, die kunnen worden toegeschreven aan hun anticholinerge effecten (Blackwell 1984; Davis 1980; Klein e.a. 1980). Met name droge mond (20-40% van de gebruikers), obstipatie (10-30%), visusstoornissen (10-20%) en urineretentie (5-10%) worden bij relatief veel amitriptyline- of imipraminegebruikers waargenomen (Klein e.a. 1980). Toch wordt het belang van deze en andere anticholinerge bijwerkingen waarschijnlijk regelmatig overschat. Antidepressiva bekleden immers geen uitzonderingspositie wat betreft het optreden van dit soort bijwerkingen. Anticholinerg-werkende farmaca worden in de psychiatrie en daarbuiten frequent toegepast, kennelijk zonder dat dit grote problemen oplevert. Bovendien zijn vele autonome 'bijwerkingen', zoals droge mond (Bolwig en Rafaelson 1972), ook onderdeel van het vitaal depressieve syndroom. Speciale vermelding verdienen de moge-

lijke verhoging van de intra-oculaire druk en het ontstaan van een paralytische ileus. Reid e.a. (1976) argumenteren dat men in een ongeselecteerde populatie geen rekening behoeft te houden met de kans op provocatie van glaucoom bij peroraal gebruik van anticholinerge psychofarmaca. Zij concluderen ook dat de kans op provocatie van een aanval van nauwkamerhoekglaucoom door cyclische antidepressiva verwaarloosbaar is, wanneer deze stoornis adequaat wordt behandeld. Bij glaucoma simplex bestaat dan al helemaal geen risico. Klein e.a. (1980) melden paralytische ileus alleen bij gelijktijdig gebruik van andere anticholinerge farmaca te hebben gezien. Er valt derhalve veel te zeggen voor het schrappen van deze twee (relatieve) contra-indicaties. Mogelijke urineretentie kan wel van belang zijn. Bovendien wordt anticholinerge medicatie vaak verantwoordelijk geacht voor het ontstaan van incontinentia urinae bij mannen met prostaathypertrofie (De Voogt 1983). Ten slotte zou zelfs bij langdurige behandeling xerostomie blijven bestaan en aanleiding kunnen geven tot aandoeningen in het mondgebied, waaronder caries (Bertram e.a. 1981). Overmatige consumptie van zoetigheden ter compensatie van droge mond zou hiervoor mede verantwoordelijk zijn (Davis 1980).

De *cardiovasculaire bijwerkingen* van antidepressiva wekken in het algemeen grote zorg. Dit is wellicht ten onrechte. De vermeende toxiciteit berust grotendeels op extrapolatie van de cardiovasculaire verschijnselen bij acute overdosering en op dierexperimentele bevindingen. Dit behoeft maar weinig consequenties te hebben voor de verschijnselen bij therapeutisch gebruik. Zo is bij acute overdosering de cardiale toxiciteit het relatieve hoofdprobleem, terwijl bij therapeutische doseringen vooral vasculaire aspecten aandacht behoeven (Glassman en Bigger 1981). Bij lichamelijk gezonden behoeft met de cardiovasculaire bijwerkingen van antidepressiva geen rekening te worden gehouden (Glassman en Bigger 1981; Klein e.a. 1980).

De cardiovasculaire effecten van antidepressiva omvatten: bloed-drukveranderingen, elektrocardiografische en hartritmeveranderingen, hemodynamische veranderingen en hartfrequentieveranderingen (overzichten: Burgess 1981; Burgess en Turner 1981; Burrows e.a. 1981; Glassman en Bigger 1981). Ieder van deze veranderingen is de resultante van een set farmacologische effecten (farmacodynamische interacties), die elkaar nu eens versterken en dan weer verzwakken (Burgess 1981; Burgess en Turner 1981). Dit maakt het erg moeilijk om aan de farmacologische eigenschappen van de stof keuzecriteria te ontleen. Het belangrijkste cardiovasculaire effect bij therapeutische doseringen is het optreden van orthostatische hypotensie (Glassman en Bigger 1981). Dit wordt vooral toegeschreven aan een alfa-adrenolytisch effect en een daling van de 'cardiac output', maar er spelen nog verschillende andere farmacologische effecten een rol (Burgess 1981; Burgess en Turner 1981; Glassman en Bigger 1981). Het optreden van deze bijwerking hangt (bij imipramine) vooral af van de mate waarin

voor de start van het gebruik al van het verschijnsel sprake is en correleert niet met de dosis of de leeftijd (Glassman e.a. 1979). Indien bij lage doses imipramine geen hypotensie wordt waargenomen, treedt dit verschijnsel bij hogere doses evenmin op, terwijl dosisverlaging eenmaal opgetreden posturale hypotensie niet doet verdwijnen (Glassman en Bigger 1981). Bij bejaarden treedt hypotensie niet gemakkelijk op, maar zij zijn wel gevoeliger voor de gevolgen van orthostatische hypotensie (Burgess 1981; Glassman en Bigger 1981; Salzman 1982). Het optreden vormt verder een ernstig beletsel voor continuering van het gebruik bij personen met myocard infarct of angina pectoris in de anamnese of andere omstandigheden waarbij waarschijnlijk sprake is van coronaire zo ook van cerebrovasculaire insufficiëntie (Glassman en Bigger 1981). Het vermogen om een orthostatische bloeddruk daling te bewerkstelligen is derhalve een belangrijk keuzecriterium. De incidentie waarmee posturale hypotensie bij een antidepressivum wordt waargenomen blijkt echter per studie sterk te variëren (Glassman e.a. 1979; Hayes 1977). Dit beperkt de waarde van studies waarin het voorkomen tijdens het gebruik van verschillende antidepressiva onderling wordt vergeleken.

Antidepressiva beïnvloeden het hartritme, maar dit effect is bij therapeutische doseringen aanzienlijk minder belangrijk. Zij hebben onder andere een negatieve invloed op de prikkelgeleiding, die grotendeels afhankelijk wordt gesteld van een kinidineachtige (lokaal-anaesthetische) werking (Burgess 1981; Glassman en Bigger 1981). De werking van imipramine is hier volstrekt vergelijkbaar met die van type I-antiaritmica, zoals disopyramide en kinidine (Glassman en Bigger 1981). Bestaande hartritmestoornissen vormen dan ook op zichzelf geen contra-indicatie voor het gebruik. Van imipramine en maprotiline zijn zelfs therapeutische effecten bij ventriculaire aritmieën beschreven (Giardina e.a. 1979; Reader e.a. 1979) en men adviseert bij dit type cardiale stoornissen het gebruikte type I-antiaritmicum door imipramine te vervangen (of de dosis ervan te verlagen) wanneer ook een antidepressivum nodig is (Glassman en Bigger 1981). De meeste risico's lopen personen met een bestaand bundeltakblok, die overigens door het maken van een ECG goed kunnen worden geïdentificeerd. Zij lopen de kans een hoge-grads AV-blok te ontwikkelen. Men adviseert deze personen voorzichtig in te stellen op geleide van de polsfrequentie en het elektrocardiogram (Glassman en Bigger 1981).

In dit artikel kan niet dieper worden ingegaan op de cardiovasculaire effecten van antidepressiva. Deze invloed is daarvoor te complex. Het lijkt niet juist om in zijn algemeenheid over veilige en onveilige middelen te spreken, hetgeen niet betekent dat alle verschillen onbelangrijk zijn. De individuele gesteldheid van de gebruiker en eventuele comedicatie zijn waarschijnlijk van grote betekenis. Binnen dit kader zullen de farmacologische eigenschappen bij de keuze van het preparaat moeten worden geplaatst. Het wekt gezien deze complexiteit wei-

nig verwondering, dat ook van de meeste zogenaamde veilige middelen negatieve ervaringen zijn gepubliceerd (Burgess 1981; Burgess en Turner 1981).

Een belangrijke, vaak ondergewaardeerde, eigenschap is het vermogen om *convulsies* op te wekken of te ontlokken (Edwards e.a. 1986; Jick e.a. 1983; Klein e.a. 1980; Trimble 1978). De mate waarin deze bijwerking optreedt is moeilijk te schatten (Edwards e.a. 1986; Jick e.a. 1983; Trimble 1978). Het lijkt ook nauwelijks verantwoord om uitspraken te doen over de relatieve convulsieve werking van verschillende middelen, hoewel sommigen (b.v. Anonymus 1985; Itil en Soldatos 1980; Trimble 1978) daartoe wel een poging ondernemen. Vooral bij intoxicaties is het optreden van convulsies een gevreesde complicatie (Crome 1982, 1983; Trimble 1978). Zij kunnen dan door hypoxie en/of hartstilstand gemakkelijk de dood tot gevolg hebben (Crome 1982). Bij therapeutische doseringen vormt de bijwerking bij niet-gepredisponeerden en bij goed op anti-epileptica ingestelde gepredisponeerden geen relevant probleem (Jick e.a. 1983). Voor een bespreking van de omgang met proconvulsieve farmaca in de dagelijkse praktijk verwijs ik naar de richtlijnen van Itil en Soldatos (1980).

Aan de veiligheid van het middel bij *overdosering* wordt soms te veel betekenis gehecht. In het algemeen bestaat thans grote bezorgdheid over het stijgende aantal zelfmoorden, waarbij zelfs wordt gesproken van een epidemie, die zich in de meeste Europese landen voordoet (Hoogendoorn 1986). In de periode 1980 t/m 1983 zijn in Nederland 6116 gevallen van zelfmoord geregistreerd. In ongeveer twintig procent van de gevallen is sprake van een vergiftiging met medicamenten en andere vaste of vloeibare stoffen. Bij 3,4% van de suïcides betreft het tranquillizers of andere psychofarmaca, exclusief barbituraten en andere hypnosedativa (Hoogendoorn 1986). In Groot-Brittannië nemen tricyclische antidepressiva de eerste plaats in wat betreft gebruikte geneesmiddelen bij patiënten die in verband met een overdosering op een 'Intensive Care'-afdeling worden opgenomen (Crome 1983). In Nederland komen deze farmaca in de periode 1965 t/m 1982 ruim achter allerlei andere farmaca zoals benzodiazepinen, barbituraten en andere hypnosedativa (Van Heijst en Pikaar 1984). Absoluut gezien neemt het aantal vergiftigingen met tricyclische antidepressiva weliswaar toe, doch het aantal suïcidepogingen met benzodiazepinen stijgt sterker (Van Heijst en Pikaar 1984). In Nederland komen overdoseringen met antidepressiva dus veel minder vaak voor dan bij voorbeeld in Groot-Brittannië, hetgeen waarschijnlijk in belangrijke mate afhangt van de omvang van het gebruik (c.q. onjuist gebruik als hypnoticum). Er bestaat al met al veel minder reden tot bezorgdheid over het grote aantal zelfdodingen met antidepressiva dan wel wordt beweerd. Het is ten onrechte, dat het verstrekken van tricyclische antidepressiva soms als ongewilde hulp bij zelfdoding wordt afgeschilderd. Dit betekent uiteraard niet dat de aandacht zou mogen verslappen.

De mortaliteit na overdosering met tricyclische antidepressiva wisselt sterk per onderzoek (0-20%), maar bedraagt gewoonlijk niet meer dan enkele procenten (Crome 1982). Het is altijd moeilijk om op dit vlak criteria te formuleren. Men zal niet te veel waarde moeten hechten aan het percentage fataal verlopende intoxicaties na overdosering met slechts één enkel middel. In de praktijk is zeer vaak comedatie in het spel (Crome 1982). Ook dient men niet eenzijdig betekenis te hechten aan de cardiale toxiciteit, daar de frequentie van ernstige hart-ritmestoornissen bij tricyclische antidepressiva mee lijkt te vallen (Crome 1982). Veranderde hemodynamiek, respiratoire insufficiëntie en het optreden van convulsies spelen eveneens een belangrijke rol (Crome 1982, 1983).

Andere nevenwerkingen van antidepressiva zijn onvoldoende systematisch onderzocht om aan mogelijke verschillen tussen derivaten keuzecriteria te ontlelen. Tot deze groep bijwerkingen zijn te rekenen (Blackwell 1984; Davis 1980; Klein e.a. 1980): toename van het lichaamsgewicht, het optreden van manie, tremoren, zweten, erytheem, icterus, fotosensitiviteit, gehoorstoornissen, seksuele stoornissen (Mitchell en Popkin 1983), beïnvloeding van de zuigeling. Volgens de huidige inzichten hebben de klassieke tricyclische antidepressiva zoals imipramine waarschijnlijk geen dysmorphoog effect, maar er blijft wat dit betreft voorzichtigheid geboden (Blackwell 1984). Er wordt vooral de laatste jaren veel aandacht besteed aan mogelijke beïnvloeding van de rijvaardigheid (De Smet e.a. 1983; Voituren 1986). Deze nadruk kan belangrijke consequenties hebben voor de ambulante psychiatrische patiënt en voor zijn behandelaar. Er bestaat een sterke tendens om het deelnemen aan het verkeer te verbieden zonder dat een zorgvuldige afweging van de risico's heeft plaatsgevonden. Men zal zorgvuldiger na moeten gaan welke farmacologische effecten de rijvaardigheid beïnvloeden. Hopelijk kan de invloed bij bepaalde (weinig sederende) antidepressiva worden geaccepteerd. Anticholinerge effecten worden verantwoordelijk gesteld voor het optreden van onthoudingsverschijnselen (Dilsaver e.a. 1983a, b), maar het precieze mechanisme is onvoldoende bekend om hieraan al een keuzecriterium te ontlelen (Blackwell 1984). Men heeft gesuggereerd dat dit soort verschijnselen bij 25-50% van de langdurige gebruikers optreden (Blackwell 1984), hetgeen zou betekenen dat de risico's worden onderschat. Ook is het ontstaan van tolerantie voor de therapeutische effecten beschreven (Cohen en Baldessarini 1985), hetgeen wel overeen lijkt te stemmen met de (ongepubliceerde) klinische indrukken.

De bij het gebruik van antidepressiva optredende bloedbeeldveranderingen staan thans in het centrum van de belangstelling. Nomifensine is begin 1986 van de markt genomen in verband met het optreden van hemolytische anemie en andere bijwerkingen van immunologische aard, terwijl onlangs de bijsluitertekst van mianserine is aangepast in verband met het voorkomen van beenmergdepressie (College

ter Beoordeling van Geneesmiddelen 1987). Bekend is, dat bij de meeste cyclische antidepressiva allerlei bloedbeeldveranderingen zijn beschreven: leukocytose, eosinofilie, leukopenie, agranulocytose en thrombocytopenie, alsmede purpura en Löfflers syndroom (Balon en Berchou 1986; Blackwell 1984; Davis 1980; Klein e.a. 1980; Vincent 1986). Aplastische anemie komt in het algemeen veel minder vaak voor (Balon en Berchou 1986; Vincent 1986), maar is bij voorbeeld wel bij mianserine gemeld (Offerhaus 1987). De idiosyncratische aplastische anemie is onvoorspelbaar, dosisonafhankelijk, treedt tardief op (soms zelfs nadat het gebruik is gestaakt) en is zelden volledig reversibel. Agranulocytose treedt meestal drie tot vier weken na de start van behandeling op en verdwijnt meestal nadat het betreffende middel wordt gestaakt (Balon en Berchou 1986; Vincent 1986). De klinische verschijnselen kunnen incidenteel ook pas na acht tot twaalf weken optreden en (bij herblootstelling) ook kort na de start van de therapie (doch zelden de eerste tien dagen), zijn waarschijnlijk bij psychiatrische patiënten moeilijker herkenbaar en de mortaliteit is niet verwaarloosbaar. De incidentie van agranulocytose kan nauwelijks worden geschat (Balon en Berchou 1987; Vincent 1986). In geval van mianserine is men gekomen op een vermoedelijke kans van 1 op de 3000 patiënten en een sterftekans van 10-20% (Offerhaus 1987). Zelfs dit antidepressivum is minder verdacht dan sommige fenothiazinen (Klein e.a. 1980); bij bij voorbeeld chloorpromazine (Largactil^R) schat men de incidentie op 1 per 1300 (Vincent 1986). Het is echter niet de bedoeling om hiermee het probleem te bagatelliseren.

Samenvattend: van de nevenwerkingen moet vooral betekenis worden gehecht aan de anticholinerge werking en de invloed op de bloeddruk. In een deel van de gevallen is de invloed op de hartgeleiding relevant. Het belang van het vermogen om convulsies en om onthoudingsverschijnselen te veroorzaken wordt gewoonlijk onderschat.

D. De farmacokinetiek – De farmacokinetische eigenschappen van geneesmiddelen leveren soms belangrijke aanknopingspunten bij het maken van een keuze. Er bestaan vaak aanzienlijke verschillen, die gemakkelijk van betekenis kunnen zijn voor de werkzaamheid, de veiligheid en praktische toepasbaarheid. Binnen de klinische psychofarmacologie wordt echter vooral bij de beoordeling van hypnotica veel – misschien wel te veel – aandacht besteed aan het farmacokinetisch profiel (Loonen 1986). Bij de beoordeling van cyclische antidepressiva spelen verschillen in farmacokinetische eigenschappen geen belangrijke rol. Toch zijn de farmacokinetische eigenschappen van de klassieke antidepressiva verre van ideaal (overzichten: Amsterdam e.a. 1980; Judd en Ursillo 1975; Molnar en Gupta 1980; Rudorfer en Potter 1985; Viala e.a. 1980). Zo hebben deze farmaca een grote halfwaardetijd en ontstaan farmacologisch actieve metabolieten, die eveneens traag worden geëlimineerd. Het duurt daarom na aanvang van het ge-

bruik enige weken voor de uiteindelijke stabiele weefselspiegels zijn bereikt. Bovendien komt slechts een deel van de perorale gift in de algemene circulatie terecht. Direct na opname wordt reeds een belangrijk deel in de intestinale wand en lever gemetaboliseerd. De omvang van dit 'first-pass'-metabolisme bedraagt grofweg 50% bij amitriptyline, 70% bij doxepine en 50% bij imipramine. Men zou kunnen verwachten dat deze twee factoren een rol spelen bij de traagheid waarmee het therapeutische effect intreedt en het falen van de farmacotherapie in een deel van de gevallen (Kielholz e.a. 1979, 1981). Dit zou moeten resulteren in een hogere effectiviteit en met name snellere werking na intraveneuze toediening. Dergelijke verschillen heeft men echter niet kunnen aantonen (Gastpar e.a. 1986; Klein e.a. 1980; Nollen 1986).

Belangrijker dan bovenstaande is de omvangrijke metabole variabiliteit. Met name het metabolisme van klassieke antidepressiva blijkt per individu sterk te kunnen verschillen (Kalow 1982; Rudorfer en Potter 1985). Biotransformering neemt als farmacokinetisch proces bij cyclische antidepressiva een belangrijke positie in. Het zijn immers lipofiele geneesmiddelen, die voornamelijk metabool worden geklaard. Slechts geringe hoeveelheden worden in onveranderde vorm in urine uitgescheiden (Judd en Ursillo 1975; Rudorfer en Potter 1985) en manipulatie van de renale excretie heeft maar weinig invloed op de totale klaring (Judd en Ursillo 1975). Verandering van het metabolisme heeft daarentegen veel invloed. Klassieke antidepressiva ondergaan in de lever oxydatieve omzettingsreacties (dealkylering en hydroxylering) gevolgd door glucuronidering (Judd en Ursillo 1975; Rudorfer en Potter 1985). Uiteindelijk ontstaan polaire metabolieten die renaal kunnen worden geëlimineerd. Verschillende tussenproducten komen in de algemene circulatie en zijn farmacologisch actief. De metabole variabiliteit vindt haar weerslag in de omvang van het first-pass-metabolisme, de vormingssnelheid van verschillende metabolieten en de eliminatiehalfwaardetijden van zowel de moederverbinding als de metabolieten. Dit resulteert in een aanzienlijke interindividuele variabiliteit in de bereikte plasmaspiegels onder evenwichtsomstandigheden (steady-state-spiegels). Het is bepaald geen uitzondering dat de plasmaspiegels na wekenlang gebruik van eenzelfde dosis tussen verschillende individuen een vijf- tot tienvoudige variatie vertonen (Amsterdam e.a. 1980; Molnar en Gupta 1980; Rudorfer en Potter 1985). Ook de concentraties van biologisch actieve metabolieten variëren sterk. Het is niet nuttig hier al te diep in te gaan op de factoren die aan deze variabiliteit bijdragen (zie: Rudorfer en Potter 1985). Vermeldenswaard is nog dat het metabolisme afhankelijk is van factoren die binnen een individu kunnen veranderen. Hierbij kan bij voorbeeld worden gedacht aan geneesmiddeleninteracties en leverpathologie (Amsterdam e.a. 1980; Boulenger en Zarifian 1981; Molnar en Gupta 1980; Rudorfer en Potter 1985).

Op basis van bovenstaande en andere gegevens moet men tot de conclusie komen dat de klassieke antidepressiva in farmacokinetisch opzicht onbetrouwbare geneesmiddelen zijn en dat het niet moeilijk moet zijn om beter geschikte middelen te ontwikkelen. Dit aspect van de werking van cyclische antidepressiva heeft zich echter niet in een grote belangstelling van de geneesmiddelenontwikkelaars mogen verheugen. Vaak zijn de farmacokinetische eigenschappen van nieuwe antidepressiva slechts summier onderzocht. Voor zover de auteur bekend zijn deze eigenschappen bij de thans beschikbare tweede-generatie-antidepressiva niet opvallend anders of gunstiger. Bovendien kan men door het meten van plasmaspiegels de farmacokinetische variabiliteit opsporen en ervoor corrigeren. Onlangs zijn aanwijzingen verschaft – de bewijskracht van deze studie is gering omdat het hier een klein cohortonderzoek met twee verschillende middelen betreft – dat zo'n correctie in een significant kortere opnameduur en snellere hervatting van de werkzaamheden van patiënten kan resulteren (Simmons e.a. 1985). Naar de ervaring van de auteur vormen plasmaspiegelmetingen in ieder geval een waardevol instrument om therapie-ontrouwe patiënten te signaleren. Om echter plasmaspiegelmetingen zinvol te kunnen gebruiken dient iets bekend te zijn over gebruikelijke waarden. Dit is bij nieuwere antidepressiva zelden of nooit het geval en de klassieke verbindingen zijn in dit opzicht sterk in het voordeel. Dit geldt met name voor imipramine, desipramine en nortriptyline, waarover een werkgroep van de 'American Psychiatric Association' onlangs heeft gerapporteerd (Task Force on the Use of Laboratory Tests in Psychiatry 1985).

Slotbeschouwing

In deze kritische beschouwing van de eigenschappen van antidepressiva werd betoogd dat hun werking moeilijk te beoordelen is, omdat het hier in feite geen anti-'depressie'-farmaca betreft en hun werkzaamheid beperkt is. Veel klinische proeven vertonen ernstige methodologische tekortkomingen. Daarnaast zijn publikaties te onvolledig voor het trekken van conclusies. Ingegaan werd op de aan studies te stellen eisen. Opgemerkt werd dat vaak tot werkzaamheid wordt besloten zonder dat deze afdoende is aangetoond. Dit is met name belangrijk bij nieuwere antidepressiva, die meestal minder frequent zijn onderzocht. In het tweede deel zijn de andere meest relevante eigenschappen van cyclische antidepressiva de revue gepasseerd. Uit het gestelde is weliswaar een beperkt aantal keuzecriteria te destilleren (m.n. inzake de bijwerkingen), doch in de meeste gevallen is dan nog onduidelijk of bepaalde cyclische antidepressiva daadwerkelijk in het voordeel zijn. Doelbewust is afgezien van een al te detaillistische vergelijking van de eigenschappen van de thans beschikbare verbindingen. Wanneer deze eigenschappen worden genoemd, is dit uitsluitend ter illu-

stratie bedoeld. Ook is nauwelijks gepoogd om op basis van de beschikbare gegevens tot voorstellen inzake behandelstrategieën te komen. Dit vereist een veel bredere aanpak, waarvoor onder andere kan worden verwezen naar het recent verschenen proefschrift van Nolen (1986). Al met al resulteert dit overzicht in een pleidooi voor het gebruik van klassieke antidepressiva. Andere middelen zouden volgens de auteur alleen moeten worden gebruikt, wanneer de toestand van betrokkene een bepaald welomschreven farmacologisch effect ongewenst maakt. Dit veronderstelt onder andere een grondige kennis van de eigenschappen van de beschikbare antidepressiva en de betekenis van de verschillende farmacologische effecten.

Wanneer het totale veld wordt overzien, blijft onduidelijk waaraan bepaalde tweede-generatie-antidepressiva hun grote populariteit te danken hebben. Het accent wordt meestal gelegd op gunstige farmacologische eigenschappen, die hoogstens in een dubieus voordeel resulteren. Vaak moet hiervoor een belangrijke prijs worden betaald. De laatste jaren zijn er twee nieuwe antidepressiva (nomifensine en zimeldine) van de markt genomen in verband met het optreden van ernstige bijwerkingen. Niet geheel ten onrechte bestaat de vrees dat andere produkten zouden kunnen volgen. Van andere produkten kunnen eerder geformuleerde 'claims' niet worden hardgemaakt. Zo blijkt het staken van de toediening omderwille van bijwerkingen bij het 'veilige' maprotiline even vaak voor te komen als bij amitriptyline (Schmidt e.a. 1986). De eerlijkheid gebiedt bij dit laatste aan te tekenen dat een negatieve patiëntselectie mede verantwoordelijk kan zijn. Hoe ver gaat het voordeel van de twijfel? Hebben behandelaars en farmacologen misschien boter op het hoofd?

De auteur is dr. W.A. Nolen, dr. P. Moleman en verschillende leden van de Werkgroep Biologische Psychiatrie, regio Midden-Brabant tot Midden-Limburg, zeer erkentelijk voor het doornemen van het manuscript en/of hun opmerkingen en adviezen.

De uitgebreide bibliografie, waaraan in dit artikel wordt gerefereerd, is op aanvraag verkrijgbaar bij de auteur.

Schrijver is als klinisch farmacoloog en klinisch apotheker verbonden aan de Psychiatrische Instituten van de Godshuizen (geneesheer-directeur: L.D. Hoff), het Groot Ziekengasthuis (directeur patiëntenzorg: P.C.H.M. Holland) en de Centrale Apotheek Godshuizen (hoofd: P.J.M.M. Toll) te Vught en 's-Hertogenbosch. Adres: Dr. A.J.M. Loonen, Psychiatrisch Ziekenhuis Voorburg, Postbus 10.150, 5260 GB Vught.

Dit artikel is een bewerking van een op 3 december 1985 in kasteel Maurick te Vught gehouden voordracht tijdens het symposium 'Depressie' van de Werkgroep Biologische Psychiatrie, regio Midden-Brabant tot Midden-Limburg.

Het artikel is geaccepteerd voor publikatie op 27-11-'87.