

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337

Jaargang 13, nr 13

2 november 1979

IN DIT NUMMER:

L-Tryptofaan, de wonderpil?
Combinatiepreparaten bij hypertensie

L-TRYPTOFAAN, DE WONDERPIL ?*

L-tryptofaan, een essentieel aminozuur en bouwsteen van diverse eiwitten, is de laatste tijd sterk in de belangstelling gekomen als middel tegen depressies en slaapstoornissen. Ook de media hebben aandacht besteed aan deze stof die wel wordt aanbevolen als een wondermiddel tegen spanningen en depressies.

L-TRYPTOFAAN ALS ANTIDEPRESSIVUM

De overtuiging wint veld dat een tekort aan één of meer 'centrale monoaminen' (MA) bij het ontstaan van vitale depressies een rol kan spelen. Dit geldt zowel voor de unipolaire vormen met alleen depressies als voor de bipolaire vormen, waarbij zich depressieve en (hypo-)manische perioden voordoen. Kenmerkend voor deze depressies is dat hierbij tevens vermoeidheid, gebrek aan eetlust en slaapstoornissen optreden en dat in de loop van de dag de intensiteit van de symptomen wisselt.

De psychomotoriek is vaak vertraagd, maar ook kan agitatie optreden. Monoaminen fungeren in de hersenen als overdrachtstoffen; de voornaamste hiervan zijn: 5-hydroxytryptamine (5-HT of serotonine) en de catecholaminen noradrenaline en dopamine. De werking van antidepressiva wordt voornamelijk toe-

geschreven aan hun vermogen de 'transmitter'-functie van MA te versterken.

Aanwijzingen voor een tekort aan serotonine in het hersenweefsel van patiënten met vitale depressies worden geleverd door onder meer de volgende bevindingen.

- Bij personen die door suicide om het leven zijn gekomen, zijn lagere serotonine-concentraties in de hersenstam gevonden dan bij personen die door andere oorzaken zijn overleden. Ook de belangrijkste metabooliet van serotonine, het 5-hydroxyindolazijnzuur (5-HIAZ), wordt in de liquor in verlaagde concentraties aangetroffen.

- Voorts is onderzoek verricht met probenecide. Deze stof remt het transport van onder meer 5-HIAZ van het centrale zenuwstelsel naar de bloedbaan. Bijgevolg treedt cumulatie van deze metabooliet op in de liquor. Bij bepaalde patiënten met een vitale depressie bleek deze cumulatie duidelijk minder te zijn dan bij een controlegroep; ook dit wijst op een kleinere hoeveelheid beschikbaar serotonine waaruit deze metabooliet kan worden gevormd.

Aangezien serotonine de bloedliquorbarrière niet of nauwelijks passeert, kan het toedienen van deze stof het genoemde tekort niet aanvullen. Dit is wel mogelijk met L-tryptofaan dat af-

* L.J. van Hiele, zenuwarts, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

komstig is uit met de voeding genuttigde eiwitten waaruit in de hersenen serotonine wordt gevormd. Onder invloed van het enzym tryptofaan-5-hydroxylase ontstaat eerst 5-hydroxytryptofaan (5-HTP), dat vervolgens met behulp van 5-HTP-decarboxylase wordt omgezet in serotonine.

Het tekort aan serotonine in de hersenen zou onder meer kunnen berusten op:
- een verlaagde concentratie 'vrij' L-tryptofaan in het serum door te geringe aanvoer met de voeding;
- een verminderd vermogen beschikbaar L-tryptofaan om te zetten in serotonine.

Extra toevoer van L-tryptofaan, met als doel het serotonine-tekort in de hersenen aan te vullen, lijkt daarom zinvol.

De uitkomsten van onderzoeken, waarbij L-tryptofaan bij depressies werd toegepast zijn niet eensluidend. Misschien is de omzetting van L-tryptofaan in serotonine in veel gevallen zodanig gestoord dat de stof niet werkzaam kan zijn. Bovendien waren de depressies niet biochemisch getypeerd waardoor ook andere patiënten dan die met een centraal serotonine-tekort aan het onderzoek hadden deelgenomen. De gebruikte doses waren 2-8 g per dag.

De omzetting van L-tryptofaan in serotonine kan, zoals gezegd, zijn gestoord zodat de stof dan ook weinig of geen effect kan hebben. Bovendien is slechts een fractie van de opgenomen hoeveelheid L-tryptofaan beschikbaar voor de centrale produktie van serotonine. Het grootste deel wordt in de lever omgezet in nicotinamide.

Dit leidde tot de toepassing van 5-HTP (het intermediaire produkt bij de vorming van serotonine uit L-tryptofaan) dat vrijwel volledig in serotonine wordt omgezet. Om de hoeveelheid serotonine in de hersenen te verhogen is de toediening van 5-HTP dan ook waarschijnlijk zinnvoller.

5-HTP wordt meestal toegediend te zamen met zogenoemde perifere decarboxylaseremmers zoals carbidopa. Dergelijke stoffen remmen de omzetting van 5-HTP in serotonine buiten het hersenweefsel zodat voldoende 5-HTP de hersenen kan bereiken. Daarbij beletten zij niet de gewenste omzetting van 5-HTP in serotonine in cerebro, waar-

schijnlijk omdat ze de bloedliquorbarrière moeilijk passeren. De werkzaamheid van deze combinatie bij depressies wordt in verschillende onderzoeken zeer aannemelijk gemaakt.

De dosering van 5-HTP loopt van patiënt tot patiënt sterk uiteen, wat bij het uitvoeren van dubbelblinde onderzoeken een belangrijke hinderpaal kan zijn. Er zijn ook aanwijzingen dat deze therapie bij migraine mogelijkheden biedt.

De begindoses van 5-HTP zijn driemaal daags 10 mg; deze worden zeer geleidelijk verhoogd tot maximaal driemaal daags 200 mg. Carbidopa wordt in doses van driemaal daags 50 mg gegeven. 5-HTP dient met water op de lege maag te worden ingenomen. Het effect blijkt het meest gunstig te zijn als de eerste portie om 7.00 uur en de overige om ongeveer 10.30 uur en 16.00 uur worden ingenomen. Om maagbezwaren te voorkomen dient 5-HTP in de vorm van enteric coated-tabletten te worden verstrekt.

ANDERE TOEPASSINGEN VAN L-TRYP- TOFAAN

Test op pyridoxinedeficiëntie

Uit L-tryptofaan wordt, zoals gezegd, het B-vitamine nicotinamide gevormd. Deze omzetting vindt plaats met behulp van pyridoxine als co-enzym. Uit een bepaling van de hierbij ontstane bijprodukten (zoals xanthureenzuur) in de urine kan men een eventueel tekort aan pyridoxine afleiden.

Als slaapmiddel

De invloed van L-tryptofaan op de slaap is nog in onderzoek. De uitkomsten zijn niet eensluidend; wel is de indruk gewekt dat de inslaaptijd wordt bekort. Het is de vraag of de centrale serotonine-vorming hierbij een rol speelt.

BIJWERKINGEN

Misselijkheid, braken, anorexie en slaperigheid zijn beschreven. Over mogelijk nadelige effecten bij langdurig gebruik is nog weinig bekend. Bij dieren zouden bepaalde metabolieten van L-tryptofaan - indien dit in hoge doses wordt toegediend - blaascarcinoom kunnen veroorzaken.

CONCLUSIE

Van L-tryptofaan is de antidepressieve werking niet met zekerheid aangetoond. Dit kan berusten op een gestoorde omzetting van L-tryptofaan in serotonine. Bovendien is maar een klein deel van de toegediende hoeveelheid L-tryptofaan voor het hersenweefsel beschikbaar, zodat voor het bereiken van enig effect hoge doses nodig zouden zijn. Van 5-HTP is deze antidepressieve werking wel aangetoond. De benodigde do-

ses van deze stof zijn aanzienlijk lager. 5-HTP is echter alléén geïndiceerd bij vitale depressies waarbij een centraal serotonine-tekort een rol kan spelen. De toepassing van L-tryptofaan bij slaapstoornissen is nog in onderzoek. Over een mogelijk schadelijk effect bij langdurig gebruik is nog weinig bekend. De behandeling met L-tryptofaan en 5-HTP dient voorlopig dan ook als experimenteel te worden beschouwd en alleen in de kliniek en onder zorgvuldige supervisie plaats te vinden.

Literatuur

- Angst, J. et al. Arch. Psychiat. Nervenkr. 224 (1977) 175-186
The treatment of depression with L-5-Hydroxytryptophan versus imipramine.
Brit. Med. J. 1 (1976) 242-243. Editorial.
Tryptophan and depression.
- Hartmann, E. JAMA 230 (1974) 1680-1681
L-tryptophan: a possible natural hypnotic substance.
- Hiele, L.J. et al. T. Psychiat. 20 (1978) 664-681
Poliklinische behandeling van 99 therapieresistente depressies met
L-5-hydroxytryptofaan in combinatie met carbidopa.
- Kaneko, M. et al. Neuropsychobiology 5, no. 4 (1979) 232-240
L-5-HTP treatment and serum 5-HT level after L-5-HTP loading on depressed patients.
- Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 27th Ed., 66-67, The Pharmaceutical Press, London 1977.
- Praag van, H.M. et al. Psychopharmacologia 25 (1972) 14-21
A pilot study of the predictive value of probenecid test in application of 5-hydroxytryptophan as antidepressant.
- Praag van, H.M. Depressie en schizofrenie, beschouwingen over hun pathogenese, 72-102, Bohn, Utrecht 1976.
- Praag van, H.M. Psychotropic Drugs. A guide for the therapist, 280-288, Brunner/Mazel, New York 1978.
- Stam, F.C., Affectieve psychosen en depressieve syndromen, 50-57, Oosthoek, Scheltema en Holkema, Utrecht 1974.

COMBINATIEPREPARATEN

BIJ HYPERTENSIE: de letter en de geest*

Verhoogde bloeddruk is in de regel een symptoomloze aandoening, die behandeld wordt om toekomstige risico's voor hart-, vaat- en nierlijden te beperken.

Het betekent in de regel dat de betrokkene naast een advies inzake dieet en leefgewoonten ook zal worden behandeld met één of meer geneesmiddelen,

* Dr A.J. Dunning

waarbij de eerste keus tussen een β -blokker of een thiazidediureticum gaat.

Van de thiazidediuretica is bekend dat bij hypertensie, verhoging van de dosering weinig invloed heeft op de bloeddruk. Dit betekent dat het effect van een thiazidediureticum in hoofdzaak door de uitgangswaarde van de bloeddruk wordt bepaald.

Wanneer met name bij de oudere patiënt een dergelijk thiazidediureticum de eerste keus is bij medicamenteuze behandeling van verhoogde bloeddruk, kan al spoedig worden vastgesteld of enkelvoudige behandeling toereikend is. Mocht dit niet het geval zijn, wat op grond van praktische ervaring bij ongeveer de helft van de patiënten wordt gevonden, dan kan een β -blokker aan deze behandeling worden toegevoegd.

Omgekeerd kan bij onvoldoende effect van een β -blokker indien dit als eerste medicament wordt gegeven een diureticum worden toegevoegd, waarbij het water- en zoutretinerende effect van het eerste wordt bestreden door het laatste. Omdat uiteindelijk aan een belangrijk aantal patiënten met hypertensie zowel een β -blokker als een thiazidediureticum zal worden voorgeschreven, heeft de farmaceutische industrie inmiddels een aanzienlijk aantal van dergelijke combinatiepreparaten vervaardigd ter behandeling van hypertensie, waarbij tot dusverre één van deze combinaties, Viskaldix®, in Nederland in de handel is gebracht. Het middel bevat per tablet 10 mg van de β -blokker pindolol en 5 mg van het thiazidediureticum clopamide. Indien met enkelvoudige behandeling van een β -blokker of diureticum onvoldoende resultaat is verkregen, kan een derge-

lijk combinatiepreparaat een- of tweemaal per dag worden gebruikt. Daarbij dienen de componenten wat werking, interactie en werkingsduur betreft zinvol te worden gekozen. De eenvoud van de behandeling zou bovendien therapietrouw bevorderen.

Dat alles klinkt logisch en schijnt aanvaardbaar, maar leidt in de praktijk wellicht tot ongewenste wegen bij de hypertensiebehandeling. Iedere hypertensiepatiënt dient individueel te worden behandeld met een geneesmiddel op geleide van het effect. Die individuele dosis aanpassing gaat verloren bij een dergelijke combinatie, waarbij het bezwaar minder het thiazidediureticum dan de β -blokker geldt. De vaste verhouding tussen beide componenten laat geen aanpassing toe.

Een groter bezwaar is de verleiding de patiënt vanaf het begin te behandelen met een combinatiepreparaat. Ook al vermeldt de indicatie slechts toepassing na onvoldoende resultaat van enkelvoudige behandeling, dan zou de verleiding van de eenvoud, één tablet per dag voor elke patiënt, in de praktijk een rol kunnen spelen.

Dat laatste komt duidelijk tot uiting in de reclame zoals deze voor Viskaldix® wordt gemaakt. Optimale therapietrouw door eenvoud van behandeling wordt vooropgesteld; toepassing uitsluitend na ontoereikende enkelvoudige behandeling als belangrijkste voorwaarde is nauwelijks tussen de kleine letters terug te vinden.

Eenvoud in deze vorm is niet het kenmerk van het ware, maar een stap op weg naar nodeloze polypragmasie bij de behandeling van de hypertensiepatiënt.

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Dr. E. van der Does, Rotterdam

Dr. A.J. Dunning, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk
Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
Dr. W. de Jong, Utrecht
Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden
Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J.P. Nater, Groningen
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, Dr. A.J. Dunning,
Prof. Dr. T. Huizinga, Mw H.H. Kortland-Brinkman

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen