

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 18, nr 10

22 september 1984

RECENTE ANTIDEPRESSIVA*

De farmacotherapie van de depressie nam een aanvang in de jaren vijftig met de introductie van de remmers van het enzym mono-amine-oxidase (MAO-remmers) en van de zogenoemde tricyclische verbindingen. De MAO-remmers zijn vanwege hun ernstige bijwerkingen in Nederland uit de handel genomen. Met de 15 tricyclische antidepressiva, waarvan imipramine* het prototype is, wordt bij circa 70% wel, maar bij 30% der patiënten géén therapeutisch resultaat geboekt. Verder veroorzaken de tricyclische antidepressiva diverse bijwerkingen.¹ Deze zijn overwegend van anticholinerge aard (droge mond, urineretentie, accommodatiestoornissen en kans op verhoogde oogdruk (en eventueel aanval van acuut glaucoom)) bij patiënten met een vernauwde kamerbocht. De meeste van deze verbindingen hebben bovendien een min of meer sederend effect. Verder kunnen ze, vooral in overdosering, aanleiding geven tot ritme- en geleidingsstoornissen van het hart.² Deze bijwerkingen en het feit dat bij een betrekkelijk groot percentage der patiënten geen resultaat wordt geboekt, zijn de belangrijkste redenen ge-

weest om onderzoek in gang te zetten naar nieuwe chemische verbindingen met antidepressieve werking. Dit onderzoek heeft een aantal preparaten opgeleverd, waarvan er thans in Nederland vier op de markt zijn (zie figuur). Deze vier zijn de 'tetracyclische' middelen maprotiline** en mianserine*** en de 'bicyclische' middelen nomifensine**** en trazodon*****. Het 'monocyclische' zimeldine***** voldeed goed als antidepressivum, maar is vanwege het optreden van ernstige neurologische stoornissen bij een klein aantal patiënten,³ door het moederbedrijf (voorlopig?) uit de handel genomen.

Deze nieuwe verbindingen worden te zamen ook wel de tweede generatie antidepressiva genoemd.

FARMACOKINETIEK

Antidepressiva zijn in plasma gebonden aan verschillende eiwitten, onder andere albumine.^{4 5} De belangrijkste farmacokinetische gegevens zijn in tabelvorm samengevat.⁶⁻¹⁴

stof	vrije, actieve fractie	max. plasma-concentratie	T _{1/2} eliminatie	'steady state'
maprotiline	12%	9-16 uur	30 uur	± 1 week
mianserine	10%	2- 5 uur	17 uur	± 1 week
nomifensine	> 25%	1,5- 2 uur	2 uur	enkele dagen
trazodon	5-15%	1,5- 3 uur	14 uur	± 1 week

*Imipramine capsules FNA, Imipramine (div. fabr.), Tofranil®, **Ludiomil®, ***Tolvon®, ****Alival®, *****Trazolan®, *****Zelmid

Het metabolisme van deze antidepressiva vindt overwegend in de lever plaats, voornamelijk door demethylering, hydroxylering en oxidering. De uitscheiding geschiedt in hoofdzaak na conjugering in de lever via de gal en urine.¹⁵

WERKINGSMECHANISME

In het centrale zenuwstelsel is neurotransmissie de centrale functie. In dit verband is gezocht naar stoffen die invloed uitoefenen op de neurotransmissie via serotonine, noradrenaline, dopamine, acetylcholine en histamine. Daarbij is gebleken dat er een statistisch verband bestaat tussen antidepressieve activiteit en agonisme op de serotonine en/of noradrenaline transmissie. Verder is er relatie tussen activerend vermogen op de psychomotoriek en agonisme op de dopamine transmissie, tussen het optreden van de eerder vermelde anticholinerge verschijnselen en het blokkeren van cholinerge receptoren en tussen het optreden van antihistaminerge effecten zoals slaperigheid en blokkade van histaminerge receptoren.^{2 16} Deze eigenschappen zijn als volgt over de verschillende preparaten verdeeld:

De tricyclische preparaten

- zijn alle min of meer serotonerge en/of noradrenerge agonisten;
- laten de dopamine transmissie vrijwel ongemoeid;
- blokkeren de cholinerge en histaminerge receptoren.^{17 18}

Maprotiline

- beïnvloedt de serotonerge transmissie nauwelijks;
- is een krachtige noradrenerge agonist;
- beïnvloedt de dopaminerge transmissie nauwelijks;
- blokkeert de cholinerge receptoren duidelijk minder en de histaminerge receptoren minder dan amitriptyline*.

Mianserine

- heeft waarschijnlijk een (centraal) serotonerg antagonisme (en is toch een goed antidepressivum);¹⁹
- faciliteert de noradrenerge transmissie;
- beïnvloedt de dopaminerge prikkeloverdracht nauwelijks;
- oefent geen noemenswaardige anticholinerge activiteit uit;
- is even krachtig antihistaminerg werkzaam (H₁-receptoren) als amitriptyline.^{17 18}

Nomifensine

- oefent geen noemenswaardige activiteit uit op de serotonerge transmissie;
- is een noradrenerge agonist;
- is een matige dopaminerge agonist;
- blokkeert de cholinerge en histaminerge receptoren niet noemenswaard.^{17 18}

Trazodon

Deze stof oefent een zeer complexe werking uit op de cerebrale neurotransmissie. Het uiteindelijke resultaat hiervan is:

- dat het waarschijnlijk bij lage dosis een serotonerge antagonist is en eerst bij hoge dosis een serotonerge agonist;
- dat het een geringe agonistische werking uitoefent op de noradrenerge en dopaminerge transmissie;
- dat het de cholinerge en histaminerge receptoren nauwelijks blokkeert.²⁰

Over het geheel is er dus een duidelijk verschil in farmacologisch profiel tussen de tricyclische en de tweede generatie antidepressiva (zie tabel). De nieuwe stoffen zullen minder anticholinerge en/of antihistaminerge bijwerkingen veroorzaken.

KLINISCHE INDICATIES

De *voorkeursindicatie* van antidepressiva is de vitale depressie.^{1 2} Deze depressie wordt gekenmerkt door symptomen in de vitale gevoelsfeer, in tegenstelling tot de zogenoemde personale depressie die zich afspeelt in de sfeer van de persoonlijke gevoelens. Het syndroom vitale depressie komt overeen met het syndroom dat in de Anglo-Amerikaanse literatuur wordt aangeduid als 'endogenous' of 'primary depression' en bestaat uit:²

- depressieve stemming;
- stoornis der psychomotoriek zoals agitatie of geremdheid;
- interesseverlies;
- stoornissen in vitale functies zoals eetlust en libido; verder slaapstoornissen waarbij de patiënt in de nacht of vroeg in de ochtend wakker wordt en niet meer inslaapt; extreme vermoeidheid, discrepant aan enige geleverde prestatie;
- dagritme: de patiënt voelt zich 's ochtends minder dan 's avonds.

Alle vier nieuwe antidepressiva zijn vergeleken met placebo. De depressiemeting werd tenminste met de Hamilton-depressieschaal verricht. Met deze globale depressiematen werd een significant beter antidepressief effect vastgesteld voor maprotiline,²¹ mianserine,²² nomifensine,^{23 24} en trazodon.^{25 26} Alle vier nieuwe antidepressiva zijn ook vergeleken met amitriptyline of imipramine (Tabel). Bij meting met de vermelde depressieschalen werd géén significant verschil vastgesteld met de referentieantidepressiva voor maprotiline,²⁷⁻³⁰ mianserine,^{19 31} nomifensine^{24 32} of trazodon.^{25 26 33-35} Van maprotiline is aangetoond dat het in combinatie met clomipramine*, intraveneus toegediend per infuus, werkzaam is bij twee derde der patiënten, die op adequate doses en duur van de behandeling met tenminste twee antidepressiva niet reageerden.³⁶ Nomifensine is in open studies werkzaam bevonden bij 22 therapieresistente patiënten,^{37 38} maar bij vijf patiënten in een andere studie is geen duidelijk stemmingsverbeterend effect vastgesteld.³⁹ Trazodon is in een open studie bij 63% van de therapieresistente patiënten werkzaam bevonden.⁴⁰

*Amitriptyline (div.fabr.), Tryptizol®, Sarotex®

*Anafranil®

BIJWERKINGEN, RESTRICTIES EN INTERACTIES

Bijwerkingen, restricties

Maprotiline is minder anticholinerg werkzaam dan de tricyclische referentiestoffen,¹⁸ maar terughoudendheid bij patiënten met nauwe kamerbocht, of nauwe kamerbochtglaucoom, of met prostaatlijden is gewenst.

Verder komen in uitzonderingsgevallen voor: lichte voorbijgaande bloeddrukdaling en tachycardie om welke reden wordt aanbevolen bij hartpatiënten en bij oudere mensen die langdurig worden behandeld met hoge doses het ECG te controleren.⁴¹

Ook kunnen optreden: convulsies,⁴² allergische huidreacties en initiële vermoeidheid.^{43 44}

Mianserine vertoont geen anticholinerg effect, maar wel (initiële) slaperigheid.¹⁹ Een potentieel gevaarlijke bijwerking waarvan de frequentie nog niet goed bekend is, is beenmergdepressie (agranulocytose, aplastische anemie).⁴⁵⁻⁴⁷ Verder kunnen incidenteel voorkomen: convulsies, hepatitis, exantheem en spier- en gewrichtspijnen die soms gepaard gaan met gewrichtszwelling en meer algemene reacties zoals onder andere koorts, koude rillingen en perifere oedeem.^{43 44 48}

Nomifensine heeft geen anticholinerge of antihistaminerge werking van betekenis.^{49 50} Verder kunnen onder andere voorkomen: toename van de onrust, slaapstoornissen, hoofdpijn, gebrek aan eetlust, droge mond, obstipatie, hallucinaties en misselijkheid. Bovendien zijn in een aantal gevallen gerapporteerd: idiosyncratische reacties, hoofdzakelijk gekenmerkt door koorts; verder hemolytische anemie, longinfiltraties, leverfunctiestoornissen en exantheem.^{44 52-54}

Trazodon heeft nauwelijks een anticholinerge werking,²⁰ maar *verlaagt* bij proefdieren op onbegrepen wijze de oogboldruk.⁵¹ Het heeft nauwelijks een antihistaminerge werking,²⁰ maar veroorzaakt wel (initiële) slaperigheid. Verder kunnen optreden: nausea en braken, gevoel van moeheid, duizeligheid, hoofdpijn, slapeloosheid, hypotensie, erytheem en jeuk. Er zijn vier gevallen van psychose gemeld;^{55 56} ook is bij meer dan 20 patiënten het optreden van priapisme gerapporteerd.⁵⁷⁻⁵⁹

Hoewel voor maprotiline en mianserine op enkele ECG-parameters veranderingen zijn vastgesteld die overeenkomen met die van de tricyclische preparaten,⁶⁰ zijn van de vier stoffen geen duidelijke aanwijzingen gevonden voor cardiotoxiciteit, althans niet in de gebruikelijke dosering.^{20 61-68} Bij trazodon werden ventriculaire ectopische slagen vastgesteld, uitsluitend bij enkele daartoe gepredisponeerde personen.⁶⁹ Overigens is de cardiotoxiciteit van de tricyclische middelen eerst van belang bij doses van 200 mg of meer per dag,⁷⁰ althans bij personen met een gezond hart.

Interacties

Met uitzondering van middelen met hypnotische werking, die het slaapverwekkend effect van maprotiline, mianserine of trazodon kunnen versterken zijn in het algemeen geen interacties van betekenis gemeld met de vier nieuwe antidepressiva.^{20 32 51}

71-73

Wel kan maprotiline het cardiovasculaire effect van (nor)adrenaline versterken. Maprotiline kan het antihypertensieve effect van antihypertensiva van het guanidinetype ongedaan maken, terwijl nomifensine hierop zowel een potentiërende als een remmende invloed kan hebben. Trazodon remt het bloeddrukverlagende effect van clonidine.⁷⁴

Nomifensine vertoont bij psychofysiologische proeven geen interactie met alcohol.⁷⁵

OVERDOSERING

Bij *overdosering* zijn van *maprotiline*^{76 77} in afnemende frequentie van voorkomen gemeld: sufheid, coma, tachycardie, anticholinerge verschijnselen, hartritmestoornissen, ademdepressie, bradycardie en hartstilstand. Deze verschijnselen zijn in het algemeen minder heftig en komen minder frequent voor dan bij overdosering met tricyclische antidepressiva. Bij overdosering is de cardiotoxiciteit van maprotiline echter vergelijkbaar met die van de tricyclische antidepressiva, terwijl convulsies vaker voorkomen.^{42 78} Na overdosering met maprotiline zijn enkele sterfgevallen gerapporteerd,⁴⁴ doch dit betrof steeds intoxicaties door combinaties met andere middelen. Bij onrust moet men het anticholinerg delier in gedachten houden en geen neuroleptica geven,⁷⁹ maar fysostigmine langzaam intraveneus.⁸⁰ Fysostigmine kan echter bij een overdosering met maprotiline de kans op het optreden van convulsies verhogen.⁸¹

Mianserine^{76 77 82} kan bij overdosering bewustzijnsstoornissen zoals sopor, hyper- of hypotensie en een enkele maal brady- of tachycardie geven. In ongeveer 50 gevallen van overdosering met uitsluitend mianserine werden geen convulsies of ernstige cardiovasculaire problematiek gerapporteerd. Er zijn geen overdoseringen met dodelijke afloop beschreven.

*Nomifensine*⁶⁸ veroorzaakt bij overdosering soms hypertensie en tachycardie. Bij 15 gevallen van nomifensine-overdosering⁷³ werden vastgesteld: sufheid (9), tremor (3), sinustachycardie (2), voorbijgaande hypertensie (2), coma (2), mydriasis (2) of miosis (1). Tot nu toe werden geen convulsies of ernstige cardiovasculaire problemen gemeld. Dierexperimenteel blijkt nomifensine als enig antidepressivum anticonvulsief werkzaam.⁸³

*Trazodon*⁸⁴ veroorzaakt bij overdosering (22 patiënten) lichte bewustzijnsstoornissen (4), coma (2), misselijkheid en braken (4), droge mond (2) of ataxie (2). Er werd geen cardiotoxiciteit vastgesteld.

De algemene maatregelen van maagspoelen, laxeren met magnesiumsulfaat, toedienen van geactiveerde kool en opname op een afdeling voor intensive care voor observatie, blijven ook voor de nieuwe antidepressiva van kracht, al zijn ze in het algemeen veiliger dan de tricyclische middelen.^{76 85}

GRAVIDITEIT EN LACTATIE

Van de nieuwe antidepressiva is de passage van de placentabarière en de uitscheiding met de moedermelk bij enkele proefdierspecies onderzocht.

Maprotiline passeert de placentabarière⁸⁶ en wordt met de moedermelk uitgescheiden.⁸⁷ Met *maprotiline* bestaat de langste klinische ervaring van de vier en zijn er tot nu toe geen ongewenste effecten in dezen beschreven.

Mianserine passeert de placentabarière niet⁸⁸ en wordt nauwelijks met de moedermelk uitgescheiden.⁸⁹

Nomifensine passeert de placentabarière⁹⁰ en wordt in geringe mate met de moedermelk uigescheiden.⁹¹ Er zijn enkele patiënten beschreven die *nomifensine* gebruikten tijdens de zwangerschap, maar er werden geen complicaties gemeld.⁸⁸

Trazodon passeert de placentabarière in geringe mate⁹²; over de uitscheiding met de moedermelk zijn geen gegevens beschikbaar. Omdat vrijwel al deze bovenstaande gegevens bij proefdieren zijn verkregen moeten ze met grote terughoudendheid worden geïnterpreteerd.

TOEDIENING EN DOSERING

De volgende gegevens hebben betrekking op niet-bejaarde volwassenen (zie ook tabel).

Maprotiline kan eenmaal daags worden toegediend. Men kan de volle dosis (75-150 mg) direct geven. Bij een dagdosis van 100 mg of meer verdient het, met het oog op eventuele bijwerkingen, aanbeveling deze over de dag te spreiden.⁷¹

Mianserine wordt in doses van 30-90 mg per dag voorgeschreven. In verband met de initiële slaperigheid verdient het aanbeveling te beginnen met 30 mg per dag gedurende één week, de tweede week de dagdosis te verhogen met 30 mg en dan enkele weken het resultaat af te wachten. Deze dosis van 60 mg kan in één gift, vóór het slapen gaan, worden gegeven. Bij onvoldoende effect kan men dan nog tot 90 mg, bij uitzondering tot 120 mg per dag verhogen. Bij bejaarden wordt de dosis bij voorkeur over de dag gespreid, bijvoorbeeld 's morgens en 's avonds 10 mg bij de maaltijd en 20 mg één uur voor het slapen gaan.¹⁹

Nomifensine wordt bij voorkeur overdag gegeven, omdat anders het inslapen nadelig kan worden

beïnvloed. Men kan beginnen met tweemaal daags 50 mg of viermaal daags 25 mg. Een eenmaal daagse dosering kan even therapeutisch werkzaam zijn als een tweemaal daagse dosering. Gezien de snelle activerende werking van *nomifensine* kan men, wanneer na twee à drie weken nog onvoldoende effect wordt waargenomen overgaan op drie- eventueel viermaal daags 50 mg.⁹³

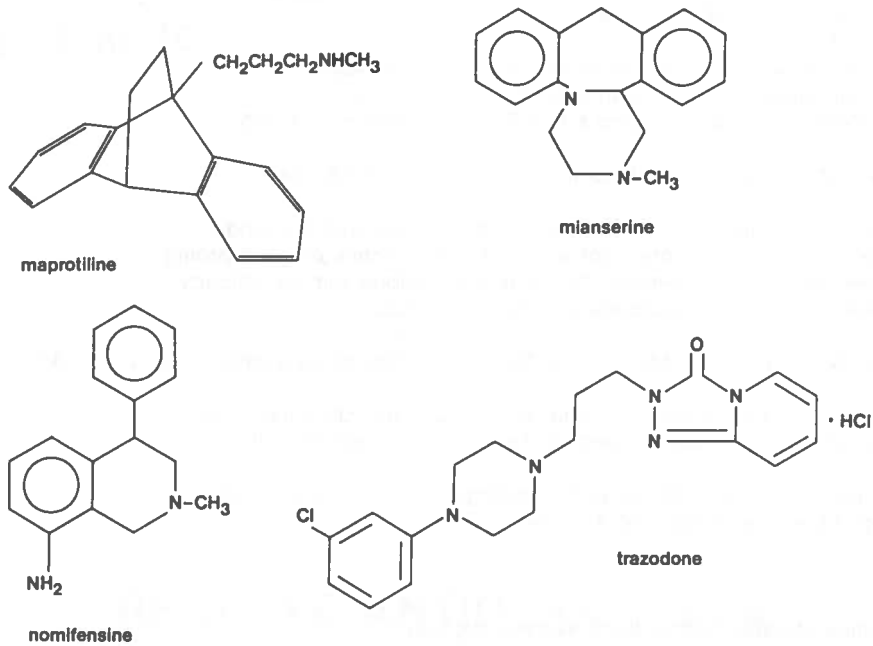
Trazodon wordt in een dagdosis van 150-400 mg bij ambulante patiënten gebruikt en bij opgenomen patiënten is het maximum 600 mg per dag. Men begint met 150 mg per dag te verdelen over drie giften. Om de drie tot vier dagen wordt de dosis dan verhoogd tot de gewenste hoeveelheid is bereikt. Men wachtte ook hier het uiteindelijk effect drie tot vier weken af, alvorens de dagdosis te verhogen. De enige reden om na het optreden van therapeutische resultaten de dosis van deze middelen te verminderen is het alsnog optreden van hinderlijke bijwerkingen, bijvoorbeeld droge mond.

Bij bejaarden kan men in het algemeen met een derde tot de helft van de dosis bij volwassenen volstaan. Het adagium voor farmacotherapie bij bejaarden, 'start low, go slow' geldt ook voor antidepressiva.^{2 94 95} Bij kinderen is nog onvoldoende ervaring opgedaan om tot een oordeel te kunnen komen. Er zijn hierover nog studies in gang. Bij patiënten met lever- of nierziekten zijn het metabolisme en de uitscheiding gestoord en ontstaat dus cumulatie. Men zij derhalve zeer voorzichtig bij deze patiënten, ook met de nieuwe antidepressiva.^{2 15}

CONCLUSIE

De vier nieuwe chemische verbindingen met antidepressieve werking zijn globaal therapeutisch gelijkwaardig aan de tricyclische antidepressiva. Zij vertonen door hun geringere werking op de cholinerge en/of histaminerge receptoren over het algemeen minder bijwerkingen en zijn tot nu toe minder cardiotoxisch gebleken dan de tricyclische preparaten. Het bijwerkingenpatroon van de nieuwe middelen is echter nog niet goed bekend. Ze verdienen eigenlijk alleen de voorkeur boven tricyclische stoffen bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of bij (vaak oudere) patiënten met verhoogde kans op urineretentie of (aanval van) nauwe kamerbochtglaucoom en eventueel ook bij patiënten met verhoogde suicidekans, welk laatste vermoedelijk niet geldt voor *maprotiline*. Verder onderzoek naar de werking van deze vier verbindingen op depressies, die niet reageren op toediening van tricyclische preparaten, blijft gewenst.

Figuur: RECENTE ANTIDEPRESSIVA



(Bewerking van een figuur uit het MEDISCH JAAR 1984, met toestemming van de uitgever Bohn Scheltema & Holkema)

TABEL TOEDIENING, DOSERING EN EIGENSCHAPPEN VAN DE VIER NIEUWE ANTIDEPRESSIVA								
generische naam	® merknaam	toedieningsvorm	gemiddelde onderhouds-dosering/dag (oraal)	anti-depressief effect	anti-cholinerg effect	anti-hista-minerg effect	cardio-toxisch effect	epilep-togeen effect
maprotiline	Ludiomil	tabl. à 25, 50 en 75 mg (amp. à 2 ml = 25 mg)	75-150 (ev. 200) mg in 2-3 x; indien in één keer ('s avonds) niet meer dan 75 mg	idem	--	-	-*	+
mianserine	Tolvon	tabl. à 10 en 30 mg	30-90 mg in 3 x; indien in één keer ('s avonds) niet meer dan 60 mg	idem	--	idem	---	--
nomifensine	Alival	caps. à 25 en 50 mg	50-150 mg in 2-4 x	idem	---	---	--	---
trazodon	Trazolan	tabl. à 100 mg	150-400 mg in 2-3 x (ambulante patiënt); tot 600 mg in 2-4 x (gehospitaliseerde patiënt)	idem	--	--	?	?

idem : in dezelfde mate als amitriptyline/imipramine
 + : in sterkere mate dan amitriptyline/imipramine
 - : in minder sterke mate dan amitriptyline/imipramine
 -- : in veel minder sterke mate dan amitriptyline/imipramine
 --- : nauwelijks aantoonbaar
 ? : geen vergelijkende gegevens met amitriptyline/imipramine bekend
 * : bij intoxicaties: idem

Gebu® 7 '84

ENKELE OVERZICHTSARTIKELEN

Kalinowsky LB, Hippus H, Klein HE in: Biological treatments in psychiatry, The antidepressants, 129-186, Grune & Stratton, New York 1982.

Hall H, Øgren SO. Effects of antidepressants on brain receptors. Eur J Pharmacol 1981; 70: 393-407.

Hykel J. Citaprolam-pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. Prog Neuro-psychopharmacol & Biol Psychiat 1982; 6: 277-295.

Hoes MJAJM. Mianserine. Pharm Weekbl 1983; 117: 137-141.

Georgotas A, Forsell ThL, Mann JJ et al. Trazodone hydrochloride: a wide spectrum antidepressant with a unique pharmacological profile. A review of its neurochemical effects, pharmacology, clinical efficacy, and toxicology. Pharmacotherapy 1982; 2: 255-265.

Grüter W, Pöding W. Maprotiline. Mod Probl Pharmacopsychiat 1982; 18: 17-48.

Riezen H van, Pinder RM et al. Mianserin hydrochloride. Pharmacological and biochemical properties of drug substances 1981; 3: 1-38.

Thompson TL, Moran MG et al. Psychotropic drug use in the elderly. N Engl J Med 1983; 308: 134-138, 194-199.

Volledige literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

Het telefoonnummer van het BUREAU BIJWERKINGEN GENEESMIDDELEN is per 1 september 1984 gewijzigd.
Het nieuwe telefoonnummer is: 070 - 99.69.29

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does
(voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
Prof. dr A.J. Dunning, Amsterdam

S. Flikweert, Nijkerk
H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr H. Mattie, Leiden

S. Flikweert, Nijkerk
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Utrecht
Dr P. Siderius, Voorschoten
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden vervaelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur