



## Antidepressiva: een inleidend overzicht

Dr. A.C.G. Egberts, ziekenhuisapotheker.  
Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant  
Dr. Deelenlaan 5  
5042 AD Tilburg.  
en  
Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en farmacotherapie  
Faculteit Farmacie te Utrecht

### Inleiding

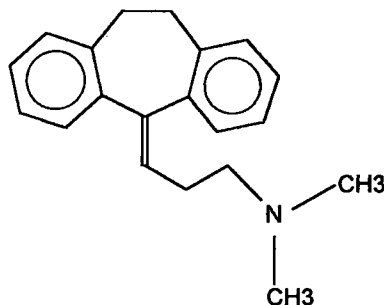
In 1958 werd door Kuhn voor het eerst van een bepaalde stof, toen onder de naam G22355 en nu imipramine genoemd, aangetoond dat het werkzaam was bij patiënten met een depressie. Nu, ruim veertig jaar later, zijn er in Nederland twintig verschillende chemische substanties als antidepressivum geregistreerd en zullen er in de komende jaren zeker nog andere stoffen als antidepressivum op de markt toegelaten worden.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige antidepressiva wat betreft typen antidepressiva, werkingsmechanismen, (bij)effecten, indicaties en het gebruik van deze groep stoffen.

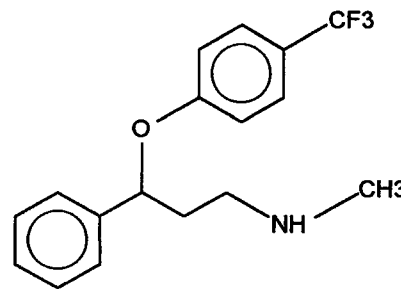
### Typen antidepressiva

De ontwikkeling van de antidepressiva heeft het laatste decennium een grote vlucht genomen: er zijn veel nieuwe antidepressiva met geheel verschillende chemische structuren en verschillende (neven)effecten op de markt gekomen. Het eerste antidepressivum, imipramine, behoort tot de groep van de zogenaamde *tricyclische antidepressiva (TCA's)*. Zoals de naam al zegt zijn deze stoffen chemisch herkenbaar aan de tricyclische structuur, zie bijvoorbeeld de structuur van amitriptyline (figuur 1).

Veel van de hierna ontwikkelde antidepressiva bouwden voort op de structuur van imipramine. Het eerste antidepressivum met een echt afwijkende structuur was maprotiline (Ludiomil) dat een tetracyclische verbinding is. Maprotiline verschilt



Amitriptyline



Fluoxetine

Figuur 1: Chemische structuur van amitriptyline en fluoxetine.

qua werking en bijwerkingen echter weinig van de tricyclische antidepressiva, zodat we het eigenlijk onder dezelfde categorie als de TCA's moeten scharen. Vandaar dat we deze groep van oudere antidepressiva beter *'klassieke antidepressiva'* kunnen noemen. Een aparte vertegenwoordiger uit deze groep van klassieke antidepressiva is de stof tranylcypromine (Parnate). Het remt het enzym mono-amine-oxidase (MAO) dat verantwoordelijk is voor de afbraak van allerlei biogene aminen waaronder noradrenaline en adrenaline. De stof is berucht doordat het bij inname van veel tyramine bevattende voedingsmiddelen (bv. oude kaas, rode wijn, chocolade) kan leiden tot een levensgevaarlijke bloeddrukstijging. Om deze reden mag het middel alleen nog op artsenverklaring door psychiaters worden toegepast bij patiënten met een ernstige depressie die niet op andere antidepressiva en behandelmethoden reageren.

De eerste vertegenwoordiger uit een geheel nieuwe groep van antidepressiva, de zogenaamde *selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's)* werd geïntroduceerd in 1985: fluvoxamine (Fevarin). Sinds 1985 zijn uit deze groep veel andere vertegenwoordigers geïntroduceerd o.a. fluoxetine (Prozac), paroxetine (Seroxat) en sertraline (Zolof). Deze nieuwere antidepressiva hebben

vaak een heel andere chemische structuur dan hun qua werking verwante zusjes en broertjes (zie figuur 1). Behalve de twee genoemde groepen (klassieke antidepressiva en SSRI's) is er nog een *restgroep*, die onder andere bestaat uit de selectieve MAO-remmer moclobemide (Aurorix), venlafaxine (Efexor) en mirtazapine (Remeron).

Een heel ander antidepressivum is *lithium*. Dit wordt hier verder niet besproken omdat het bij een andere vorm van depressie wordt toegepast: de zogenaamde manische depressie. Hoewel lithium in het klinisch farmaceutisch laboratorium vaak met een andere methode bepaald wordt dan de andere antidepressiva, is het voor de praktijk wel nuttig in het achterhoofd te houden dat ook lithium een antidepressivum is. Een arts zal er in geval van een toxicologische screening op antidepressiva vanuit gaan dat ook lithium bepaald wordt, terwijl het laboratorium dat niet altijd doet. Wellicht ten overvloede: bij lithium geen vingerprikbloed (veel te hoge spiegels) en geen lithium heparine bevattende buizen.

Zoals uit het voorgaande mag blijken is het lastig antidepressiva in groepen in te delen. In diverse boeken kom je dan ook andere indelingen tegen. In ieder geval is duidelijk dat een indeling naar gemeenschap-

Klassieke antidepressiva	Tweede generatie antidepressiva
- tricyclische verbindingen (TCA's)	- selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs)
- MAO-remmer	- MAO-A remmer
	- overig
amitriptyline (Tryptizol)	fluoxetine (Prozac)
clomipramine (Anafranil)	fluvoxamine (Fevarin)
desipramine (Pertrofan)	paroxetine (Seroxat)
dosulepine (Prothiaden)	sertraline (Zoloft)
doxepine (Sinequan)	citalopram (Cipramil)
imipramine (Tofranil)	moclobemide (Aurorix)
maprotiline (Ludiomil)	mianserine (Tolvon)
nortriptyline (Nortrilen)	mirtazapine (Remeron)
trimipramine (Surmontil)	nefazodon (Dutonin)
tranylcypromine (Parnate)	trazodon (Trazolan)
	venlafaxine (Efexor)

Tabel 1: In Nederland beschikbare antidepressiva (januari 1999).

pelijke structuur niet meer zinvol is. De indeling zoals gegeven in tabel 1 wordt veel gebruikt en is een mengsel naar de ontwikkeling van antidepressiva in de tijd en hun farmacologische effecten.

### Werking antidepressiva

Hoe werken antidepressiva nu eigenlijk? Hier zouden we eigenlijk heel kort over kunnen zijn: we weten wel wat antidepressiva in het lichaam doen, maar hoe ze werken bij een depressie is nog steeds onbekend. De meest gehoorde hypothese is dat er bij depressie een tekort is aan bepaalde neurotransmitters (serotonine en noradrenaline) in de hersenen.

Neurotransmitters zijn lichaamseigen stoffen die zorgen voor de voortgeleiding van een zenuwimpuls daar waar er tussen twee zenuwen een ruimtelijke onderbreking is: de synaps (zie figuur 2). Binnen de zenuw wordt de impuls voortgeleid door een stroom als gevolg van ionverschuivingen (met name natrium en kalium) tussen het inwendige en uitwendige van de zenuwcel. Bij de synaps moet deze taak overgenomen worden door chemische stoffen: de neurotransmitters.

Inderdaad is het zo dat alle antidepressiva op een of andere manier de concentratie van de neurotransmitters noradrenaline en/of serotonine in de synapsspleet tijdelijk verhogen. Grofweg kunnen ze dat doen via een van de volgende manieren:

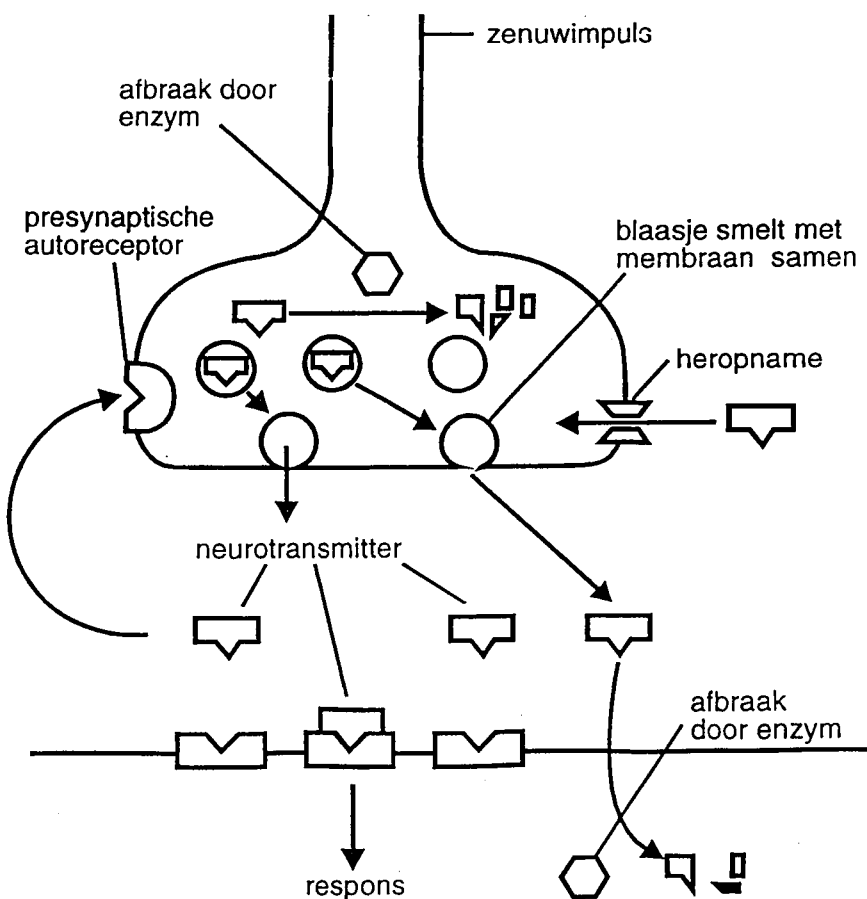
- remming van de heropname van de neurotransmitter in het zenuwuit-

einde. Deze werking hebben de meeste antidepressiva: denk aan de naam SSRI = selectieve serotonine re-uptake inhibitor = selectieve serotonine heropname remmer

- remming van het enzym MAO dat verantwoordelijk is voor de afbraak van de neurotransmitter. Via dit enzym werken de al dan niet selec-

tieve MAO-remmers

- presynaptische receptor antagonisme: door presynaptisch bepaalde receptoren te blokkeren kan ook de concentratie van de neurotransmitter in de synapsspleet verhoogd worden. Op deze wijze werkt bijvoorbeeld mirtazapine.



Figuur 2: Functie van neurotransmitters in de synaps.

Hoewel alle antidepressiva dus op een van de drie bovengenoemde wijzen de concentratie van serotonine en/of noradrenaline in de synapspleet verhogen, kan dit niet het daadwerkelijke werkingsmechanisme voor antidepressiva zijn. Bij experimenten kan het neurotransmitter verhogende effect namelijk al een paar uur na inname worden aangetoond, het antidepressieve effect laat echter minimaal 2-3 weken op zich wachten. Waarschijnlijk berust de werking van antidepressiva op een verandering van de receptor gevoeligheid.

## Bijwerkingen

Een groot nadeel van de behandeling met antidepressiva is dat alle antidepressiva veel bijwerkingen hebben. Bovendien is het zo dat de meeste bijwerkingen al kunnen optreden een paar uur na de eerste inname, terwijl de patiënt dus nog een paar weken moet wachten op het antidepressieve effect. Het is dan ook bekend dat veel patiënten voortijdig stoppen, oftewel 'de kuur niet afmaken'. Bij de behandeling van een depressie met antidepressiva is het van belang dat na herstel van de depressie de patiënt nog minimaal 4-6 maanden doorbehandeld moet worden in dezelfde dosering. Dit wordt gedaan om de kans op terugval en een nieuwe depressie te verkleinen.

De meeste bijwerkingen zijn verklaarbaar uit de farmacologische effecten van de stof. Zoals gezegd zorgen alle antidepressiva voor een hogere concentratie van noradrenaline of serotonine. Het effect op serotonine kan als neveneffecten bijvoorbeeld leiden tot maagdarm problemen (frequent), seksuele stoornissen (frequent), bloedingen (zelden) en parkinson achtige verschijnselen (zelden). Dit zijn dan ook de bekendste bijwerkingen van de SSRI's.

Veel antidepressiva, met name de klassieke antidepressiva, beïnvloeden ook nog andere receptor systemen. Het meest berucht zijn de anticholinerge effecten van alle TCA's

welke zich kunnen uiten als verwijde pupillen (leidend tot wazig zien en lichtschuwheid), een droge mond (bijdragend aan het frequenter optreden van cariës), hartritmestoornissen en urineretentie. Een ander voorbeeld is het effect op histamine, waardoor gewichtstoename en slaperigheid kunnen optreden. Een apart geval zijn de effecten die op kunnen treden bij een (bewuste) overdosering. Een overdosering met de TCA's is levensbedreigend met name door het optreden van hartritmestoornissen en vraagt begeleiding van het klinisch farmaceutisch laboratorium met spiegelbepaling en advisering. Een overdosering met de tweede generatie antidepressiva verloopt meestal zonder problemen.

## Indicaties voor het gebruik van antidepressiva

Zoals de naam al aangeeft is de belangrijkste indicatie voor het gebruik van antidepressiva een depressie. Het is echter zeker niet zo dat tegenwoordig nog de enige reden voor het gebruik van dit soort middelen is. In een recent in Nederland uitgevoerd onderzoek blijkt een antidepressivum in 25% van de gevallen voor een andere indicatie dan depressie te worden voorgeschreven. De belangrijkste andere ziektebeelden waarvoor deze middelen worden toegepast zijn: paniekstoornis, bepaalde vormen van chronische pijn, obsessief-compulsieve stoornis en eetstoornis (boulimia nervosa). Daarnaast worden de TCA's wel bij kinderen met bedplassen toegepast: de bijwerking urineretentie wordt dan de hoofdwerking. Je zou je dus kunnen afvragen of we zo langzamerhand niet een andere naam voor deze groep van stoffen moeten verzinnen. In tabel 2 zijn de indicaties waarvoor de meest gebruikte antidepressiva in Nederland mogen worden voorgeschreven weergegeven.

## Gebruik van antidepressiva

Antidepressiva zijn 'big business'. In de top-15 van de meeste voorgeschreven geneesmiddelen qua geld

in de USA in 1996 stonden maar liefst drie antidepressiva met als hoogste notering fluoxetine (Prozac) met maar liefst 1,7 miljard dollar. Over dit geneesmiddel zijn inmiddels ook al vele boeken verschenen. Ook in Nederland wordt door de zorgverzekeraars steen en been geklaagd over de kosten van deze middelen.

De laatste jaren heeft het gebruik van antidepressiva al een gigantische vlucht genomen. In figuur 3 is de ontwikkeling gedurende de laatste jaren in Finland en Nederland te zien.

Het aantal DDDs (Defined Daily Doses) is een internationaal gestandaardiseerde maat voor het gebruik van geneesmiddelen. We zien hier dat in de periode 1989-1995 het gebruik in zowel Nederland als Finland bijna verdrievoudigd is. Opvallend is dat het gebruik van de klassieke antidepressiva (de witte balken) vrijwel constant is gebleven, maar dat de toename geheel voor rekening komt van de SSRI's. Als we in Nederland kijken hoe vaak antidepressiva gebruikt worden dan blijkt dit bij een willekeurige steekproef op een bepaald moment ongeveer 2-3% van de volwassen bevolking te zijn. Hiervan is tweederde van het vrouwelijk geslacht. Waarschijnlijk zal het aantal patiënten dat deze middelen gaat gebruiken nog wel verder toenemen. Psychiatrische ziekten (waaronder depressie) zullen in het begin van de 21<sup>e</sup> eeuw tot de meest voorkomende ziekten behoren. Een goede behandeling van depressie is essentieel aangezien depressie gepaard gaat met een aanzienlijke daling van de kwaliteit van leven en productiviteit. Antidepressiva kunnen hierbij behulpzaam zijn.

## Indicaties voor TDM

Om diverse redenen kan het interessant zijn om van antidepressiva spiegels te bepalen:

*relatie spiegel en effect.* Voor een aantal oude tricyclische antidepressiva is duidelijk een relatie tussen de hoogte van de bloedspiegel en de

	imipramine/ amitriptyline	clomipramine	fluvoxamine	fluoxetine	paroxetine
1988	Depressie (enuresis nocturna)*	depressie	depressie	-	-
1990	depressie (enuresis nocturna)*	depressie fobie paniekstoornis	depressie	depressie	-
1992	depressie (enuresis nocturna)*	depressie fobie paniekstoornis	depressie	depressie	depressie
1994	depressie (enuresis nocturna)*	depressie fobie OCS paniekstoornis	depressie	depressie boulimia	depressie
1996	depressie (enuresis nocturna)*	depressie fobie OCS paniekstoornis	depressie OCS	depressie boulimia	depressie

Tabel 2: Indicaties antidepressiva zoals vermeld in de betreffende edities van het Farmacotherapeutisch Kompas.

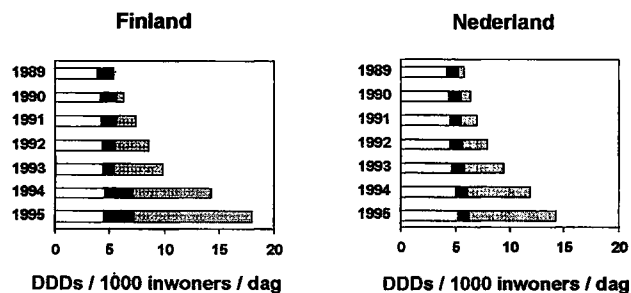
\* enuresis nocturna wordt wel genoemd als geaccepteerde toepassing, maar niet als geregistreerde indicatie  
OCS = obsessief compulsieve stoornis

kans op een therapeutisch effect aangetoond. Voor de meeste nieuwe antidepressiva geldt dit niet of is dit (nog) niet onderzocht.

**toxicologie:** bij een overdosering kan het zinvol zijn spiegels te bepa-

met veel geneesmiddelen interacties vertonen, veelal via het cytochroom P450 systeem. Vaak leidt dit tot een verhoogde spiegel van het antidepressivum. Het al dan niet optreden van de interactie is per patiënt vaak

het arsenaal aan beschikbare middelen is de laatste jaren sterk toegenomen en zal nog verder toenemen. We weten nog steeds niet hoe deze middelen werken. Wel weten we dat ze aanzienlijke bijwerkingen kunnen hebben. Bij bepaalde indicaties rechtvaardigt het gewenste effect het risico op bijwerkingen; bij een tijdelijke sombere stemming is dit zeker niet het geval. Een goede begeleiding van de patiënt die antidepressiva gebruikt is essentieel. Ook het klinisch farmaceutisch laboratorium kan hieraan een bijdrage leveren onder meer via de controle van bloedspiegels.



witte staaf: klassieke antidepressiva (TCA's)  
zwarte staaf: SSRI's  
grijze staaf: overige antidepressiva

Figuur 3: Ontwikkeling gebruik antidepressiva 1989-1995 in Finland en Nederland.

len. Dit is met name zinvol bij de klassieke antidepressiva; de nieuwere antidepressiva zijn weinig toxisch bij overdosering

**therapietrouw:** in het kader van een vermoeden op therapie-ontrouw kan het zinvol zijn spiegels te controleren

**interacties:** antidepressiva kunnen

onvoorspelbaar. Hoewel een interactie niet altijd gevolgen hoeft te hebben voor het therapeutisch effect kan wel de kans op bijwerkingen toenemen. Het meten van een spiegel kan dan inzicht verschaffen.

Besluit

Het gebruik van antidepressiva en