

geleiding van de co-assistenten, mede gericht op grotere zelfstandigheid in het functioneren als aanstaand arts.'

'Een belangrijk aspect van het functioneren van de co-assistent is de attitude ten opzichte van patiënten die hij daarbij aan de dag legt. Het is nodig dat de klinische docenten criteria opstellen voor het beoordelen van deze attitude.'

'De tweede-faseprogrammering dient zodanig te zijn dat elke co-assistent zijn co-assistentenschappen deels in een academisch ziekenhuis en deels in een geaffilieerd ziekenhuis doorbrengt.'

Bij herhaling komt in het rapport de zorg naar voren die de commissie heeft over de waardering en honorering van de onderwijsprestatie van de docenten in de faculteiten:

'De lage waardering voor het wetenschappelijke onderwijs binnen de faculteit is schadelijk voor de kwaliteit ervan. De visitatiecommissie acht het daarom van wezenlijk belang, dat gebleken goede doceerkwaliteiten even zwaar meewegen bij aanstelling of bevordering als goede wetenschappelijke prestaties. De commissie beveelt daarom aan om bij het toelaten van docenten tot het onderwijs het volgen van docententrainingscursussen als voorwaarde te stellen.'

Na deze algemene conclusies en aanbevelingen volgt in het rapport per faculteit een nauwkeurige analyse van goede en slechte kanten. Daaruit wordt pas goed duidelijk hoe divers de problemen zijn waarmee de verschillende faculteiten worstelen en het siert de commissie dat

concrete aanbevelingen worden gedaan om aan deze specifieke problemen het hoofd te bieden. Maar ook blijkt dat de ene faculteit mogelijk oplossingen heeft voor problemen waar een andere nog mee worstelt, zodat terecht de vraag gesteld kan worden waarom de docenten niet wat meer bijeenkomen om van positieve en negatieve ervaringen mededeling te doen, zoals bij het wetenschappelijk werk gebruikelijk is. Het is te hopen dat ook in dit opzicht het visitatierapport Geneeskunde het klimaat zal verbeteren.

Ten slotte mag vastgesteld worden dat de kwaliteit van het rapport meer dan ruim voldoende is en dat de commissie vooral aan de faculteiten die bereid zijn de aanbevelingen op te volgen een zeer grote dienst heeft bewezen. Het rapport zal zeker een stimulans zijn voor menige faculteit om herzieningen in onderwijsprogramma, onderwijsvorm, toetsing, enzovoort door te voeren. In dit Tijdschrift zal aan deze ontwikkeling bijzondere aandacht worden besteed in de vorm van een reeks artikelen over 'Actuele ontwikkelingen in het medisch onderwijs'.

LITERATUUR

- ¹ Visitatie-commissie Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten. Onderwijsvisitatie Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen. Utrecht: Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten, 1992.

Aanvaard op 20 juli 1992

Moclobemide (Aurorix), de eerste MAO-A-remmer: echt iets nieuws?

W. A. NOLEN, T. K. BIRKENHÄGER EN P. MOLEMAN

Sinds 1976 zijn in Nederland, overigens in tegenstelling tot alle ons omringende landen, geen MAO-remmers als antidepressivum meer geregistreerd.¹ Desondanks was de afgelopen jaren een geleidelijk toenemend gebruik te constateren van de niet geregistreerde klassieke MAO-remmer tranylcypromine, die vooral werd voorgeschreven aan patiënten met een ernstige depressie in engere zin, die niet reageerde op behandeling met de gebruikelijke antidepressiva.² Dit moest dan wel steeds gebeuren via een 'bewustzijnsverklaring'. In juli 1991 besloot de Ziekenfondsraad tranylcypromine op de lijst

van 'orphan drugs' te plaatsen, zodat voor dit middel vergoeding mogelijk bleef.

Sinds kort is er weer een MAO-remmer als antidepressivum op de markt en wel de MAO-A-remmer moclobemide (Aurorix). Het zou van de klassieke MAO-remmers verschillen doordat het selectief en reversibel MAO-A remt. De komst van dit middel roept een aantal vragen op:

– In hoeverre verschilt moclobemide in farmacologisch opzicht van de klassieke MAO-remmers, zoals tranylcypromine?

– Is moclobemide effectief en hoe verhoudt zich de effectiviteit tot die van de geregistreerde antidepressiva?

– Wat is bekend over het bijwerkingenprofiel en de veiligheid?

FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN VAN MAO-REMMERS

Alle MAO-remmers hebben gemeen dat zij het enzym mono-amine-oxidase remmen. Dit enzym, dat voorkomt in de mitochondriën, zorgt via oxidatieve desaminering

Psychiatrisch Centrum Bloemendaal, Den Haag.
Dr. W. A. Nolen, psychiater (tevens: Stichting Instituut voor Patiëntgebonden Psychiatrisch Onderzoek, Den Haag).
RIAGG Rijnmond noordwest, Rotterdam.

T. K. Birkenhäger, psychiater.
Stichting Instituut voor Patiëntgebonden Psychiatrisch Onderzoek, Den Haag.

Dr. P. Moleman, farmacoloog (tevens: Moleman Research B.V., Rotterdam).

Correspondentie-adres: dr. W. A. Nolen, Postbus 53407, 2505 AK Den Haag.

voor de afbraak van diverse aminen in het lichaam. Er zijn van het MAO-enzym 2 vormen bekend: MAO-A en MAO-B. Serotonine, noradrenaline en adrenaline worden vooral door MAO-A afgebroken, benzylamine en fenylethylamine vooral door MAO-B, terwijl tyramine en dopamine een een substraat vormen voor zowel MAO-A als MAO-B.³ De klassieke MAO-remmers, zoals tranylcypromine, remmen zowel MAO-A als MAO-B, waarbij deze remming irreversibel plaatsvindt doordat met het MAO-enzym een onwerkzaam complex wordt gevormd. Na staken van de behandeling duurt het 1-4 weken alvorens weer zoveel van het enzym is aangemaakt dat de MAO-activiteit weer op het oorspronkelijk niveau is teruggekeerd. Dit kan tot problemen leiden in situaties waarbij het gewenst is om de MAO-activiteit op voldoende niveau te hebben, zoals bij operaties.

De klassieke MAO-remmers zijn vooral berucht geworden door het zogenaamde tyramine-effect. Tyramine, dat onder meer voorkomt in diverse kaassoorten, kan bij hoge concentraties in het bloed leiden tot verhoging van de bloeddruk. Normaliter wordt tyramine afgebroken door zowel MAO-A als MAO-B. Bij gelijktijdig gebruik van een klassieke niet-selectieve MAO-remmer en tyramine wordt de afbraak van tyramine geremd, hetgeen kan leiden tot een ernstige stijging van de bloeddruk en incidenteel tot een hypertensieve crisis. Daarom is gezocht naar MAO-remmers die specifiek alleen MAO-A of MAO-B remmen. Het grote voordeel van zulke middelen is dat de andere vorm van het MAO-enzym min of meer ongemoeid wordt gelaten, zodat tyramine toch afgebroken kan worden.⁴

Het eerste voorbeeld van een selectieve MAO-remmer op de markt was selegiline, dat in 1989 geregistreerd werd: een selectieve MAO-B-remmer die wordt toegepast bij de behandeling van de ziekte van Parkinson en die in hogere doseringen, waarbij de werking overigens niet meer selectief is, ook antidepressieve eigenschappen bezit.⁵

MOCLOBEMIDE

De fabrikant van moclobemide stelt dat het middel selectief en reversibel MAO-A remt. Toch bestaan er enige onduidelijkheden. In vitro is moclobemide namelijk een weinig krachtige MAO-A-remmer. De MAO-A-remming treedt pas op bij langdurige blootstelling in vivo en berust waarschijnlijk op het ontstaan van een niet nader gespecificeerde 'geactiveerde' vorm.⁶ Daarnaast blijken ook, in overigens onbekende hoeveelheden, metaboliëten gevormd te worden die MAO-B remmen. Zo wordt MAO-B na een eenmalige dosis van 200 mg voor circa 50% geremd. Omdat bij de mens MAO-A, dat vrijwel alleen voorkomt in de hersenen, in tegenstelling tot MAO-B niet te meten is, is niet rechtstreeks vast te stellen in welke mate moclobemide zich bij de mens als een selectieve MAO-A-remmer gedraagt. De door tyramine veroorzaakte pressor-respons (stijging van bloeddruk na toediening van tyramine) kan bij gezonde proefpersonen wel direct gemeten worden. Waar de klassieke non-selectieve MAO-remmers tranylcypromine en fenelzine deze respons na herhaalde toe-

diening met respectievelijk een factor 40 en 14 verhogen, doet moclobemide dit met een factor 7.^{7,8} Na staken van de toediening van moclobemide duurt het bovendien 8 dagen voordat de pressor-respons zich herstelt. Dit gebeurt veel langzamer dan men op basis van de korte halfwaardetijd van moclobemide (1-2 h) zou verwachten. Al met al kunnen dus zowel bij de selectiviteit als bij de reversibiliteit van moclobemide enige vraagtekens worden gezet. Overigens heeft moclobemide een verwaarloosbare affiniteit tot noradrenerge, serotonerge en cholinerge receptoren. In dit opzicht onderscheidt het zich duidelijk van de gebruikelijke antidepressiva.⁶

EFFECTIVITEITSONDERZOEKEN

Tot nu toe zijn 2 zogenaamde driewegonderzoeken gepubliceerd – onderzoeken waarin moclobemide tegelijkertijd is vergeleken met placebo en een tricyclisch antidepressivum – die van voldoende omvang zijn om conclusies toe te laten. Het eerste onderzoek is een multicentrisch, in diverse Zuidamerikaanse landen uitgevoerd onderzoek, waarin moclobemide (300-600 mg per dag) werd vergeleken met placebo en imipramine (100-200 mg per dag).⁹ Aan dit onderzoek namen 490 patiënten deel die een depressie in engere zin zouden hebben volgens de DSM-III-classificatie;¹⁰ overigens is hiermee niet in overeenstemming dat enkele patiënten (4%) met een organische depressie, postpsychotische depressie of neurasthenie in het onderzoek werden opgenomen (mogelijk heeft de indeling volgens DSM-III achteraf plaatsgevonden). Het aantal uitvallers bedroeg 26% voor de met moclobemide behandelde patiënten en respectievelijk 29% en 36% voor de imipramine- en de placebogroep. Het aantal 'responders', dat wil zeggen patiënten bij wie de score op de Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) afnam met 50% of meer, bedroeg 68% bij behandeling met imipramine, 63% bij behandeling met moclobemide en 29% in de placebogroep. Bij beide antidepressiva was het verschil in effectiviteit ten opzichte van placebo significant, het onderlinge verschil was dat niet.

Het tweede driewegonderzoek, een multicentrisch Canadees onderzoek, is van betere kwaliteit.¹¹ Gedurende 6 weken werden 169 patiënten, allen met een depressie in engere zin (DSM-III-R), behandeld met moclobemide (200-600 mg), amitriptyline (50-150 mg) of placebo. Het aantal uitvallers was ook in dit onderzoek groot: rond 50% in de placebogroep en rond 30% in de 2 met actieve farmaca behandelde groepen; overigens vielen patiënten vaak pas na 4 weken uit en in de meeste gevallen gebeurde dit vanwege ineffectiviteit van het middel of intolerantie. Tegenover deze uitval stond een hoog responspercentage: 36% van de patiënten reageerde op placebo, 56% op moclobemide en 60% op amitriptyline. Bij beide antidepressiva was het verschil ten opzichte van placebo significant, het onderlinge verschil tussen de middelen was niet significant.

Een groot multicentrisch onderzoek (381 patiënten) is in Oostenrijk uitgevoerd.¹² De onderzoeksopzet was, afgezien van het ontbreken van een placebogroep, vrijwel identiek met die van het eerder genoemde Zuidame-

rikaanse onderzoek. De diagnostiek roept ook hier vragen op: terwijl het wederom zou gaan om patiënten met een depressie in engere zin volgens de DSM-III-classificatie, werden in dit onderzoek maar liefst 71 patiënten (19%) met een organische depressie, postpsychotische depressie of neurasthenie opgenomen. Het aantal responders bedroeg zowel voor moclobemide als voor imipramine 58%.

Een laatste vrij groot onderzoek is een Deens multicentrisch onderzoek bij 167 'depressieve patiënten bij wie antidepressiva geïndiceerd werden geacht'.¹³ In dit onderzoek werd moclobemide (in een overigens lage dosering: 300 mg) vergeleken met clomipramine (150 mg) en de klassieke MAO-remmer isocarboxazide (30 mg). Moclobemide bleek minder effectief te zijn dan beide andere farmaca.

Naast de 4 genoemde onderzoeken zijn nog 7 andere onderzoeken van redelijke omvang (minstens 30 patiënten per behandelgroep) gepubliceerd. In 1 hiervan werd moclobemide (n = 35, 300-600 mg) vergeleken met placebo (n = 33) bij patiënten met een milde, non-vitale depressie.¹⁴ Mogelijk door het wederom grote aantal uitvallers (respectievelijk 46 en 31%) werd geen significant verschil gevonden. In 4 onderzoeken werd moclobemide vergeleken met clomipramine,¹⁵⁻¹⁷ en in 2 met de selectieve serotonine-heropnameremmer fluvoxamine.^{18,19} In geen van deze onderzoeken werd een significant verschil gevonden. Alle andere gepubliceerde onderzoeken zijn of te klein van omvang (minder dan 30 patiënten per behandelgroep) of te heterogeen van samenstelling in diagnostisch opzicht om verantwoorde conclusies toe te laten.

Naast een vaak onduidelijke selectie van de patiëntengroepen is een belangrijke tekortkoming van de genoemde onderzoeken dat in geen ervan de dosering van het tricyclische antidepressivum geschiedde op geleide van plasmapijgels. In de meeste onderzoeken kreeg een deel van de patiënten een relatief lage dosering (vaak minder dan 150 mg per dag), hetgeen betekent dat de met tricyclische antidepressiva behandelde patiënten niet op de adequaatste wijze zijn behandeld.

EFFECTIVITEIT BIJ BEPAALDE VORM(EN) VAN DEPRESSIE?

De klassieke MAO-remmers worden tegenwoordig geïndiceerd geacht bij zowel de vitale depressie als de zogenaamde atypische depressie (een depressie met behouden reactiviteit van de stemming en ten minste 2 van de volgende symptomen: omgekeerde dagschommeling, toegenomen eetlust, toegenomen slaapbehoefte en ernstige vermoeidheid). Hoewel vaak anders wordt gedacht, is wat betreft de vitale depressie niet aangetoond dat de klassieke MAO-remmers minder effectief zijn dan tricyclische antidepressiva.⁴ Bij behandeling van atypische depressie lijken deze MAO-remmers zelfs effectiever te zijn dan tricyclische antidepressiva.²⁰ Betreffende moclobemide is het daarom interessant na te gaan of ook deze MAO-A-remmer bij bepaalde vormen van depressie in het bijzonder effectief is.

In diverse onderzoeken is geпоogd een onderscheid te

maken tussen endogene en non-endogene depressies, een indeling die enigszins overeenkomt met het onderscheid tussen vitale en non-vitale depressies. In het Zuidamerikaanse en het Oostenrijkse onderzoek gebeurde dit op een zeer globale manier (ICD-9),²¹ dat wil zeggen zonder criteria zoals in de DSM-III(-R). Hierbij werden geen verschillen gevonden in effectiviteit van de gebruikte middelen. In enkele andere onderzoeken is gebruik gemaakt van een verfijnder instrument: de Newcastle-schaal,²² die geoperationaliseerde criteria bevat waarmee endogene van reactieve depressies kunnen worden onderscheiden. In 2 onderzoeken bij patiënten met een endogene depressie werden geen verschillen gevonden tussen moclobemide en clomipramine; in een onderzoek bij reactieve depressie werden aanwijzingen gevonden dat clomipramine effectiever zou zijn dan moclobemide (maar er was geen significant verschil).²³

Betreffende de werkzaamheid bij atypische depressie bestaat evenmin duidelijkheid. De depressies van een deel van de patiënten (72 van de 167) uit het hiervoor al genoemde Deense onderzoek werden, overigens op grond van enigszins afwijkende criteria, als 'atypisch' geclassificeerd.¹³ In deze subgroep bleek moclobemide minder effectief dan clomipramine. In een ander onderzoek werd moclobemide vergeleken met diazepam, terwijl veel van de patiënten in de moclobemide-groep ook nog nitrazepam als slaapmiddel gebruikten.²⁴ Na 4 weken behandeling werd een beter effect gezien bij de met diazepam behandelde patiënten, na 8 weken was dit verschil verdwenen.

Een andere indicatie voor de klassieke MAO-remmers is de therapie-resistente depressie. In alle hiervoor beschreven onderzoeken zijn zowel patiënten opgenomen die voor het eerst werden behandeld als patiënten die in dezelfde episode zonder succes één of meer tricyclische antidepressiva hadden gekregen. In de analyse van de onderzoeken is niet nagegaan of er een verschil bestond in effectiviteit van moclobemide bij 'nieuwe' patiënten en bij patiënten met een voorheen therapie-resistente aandoening. Terwijl van de klassieke MAO-remmer tranylcypromine is aangetoond dat het een effectief middel kan zijn bij patiënten met een depressie in engere zin die niet reageert op tricyclische antidepressiva,² en dit voor een andere selectieve MAO-A-remmer (brofaromine, nog niet voor registratie voorgedragen) aannemelijk is gemaakt,²⁵ is deze indicatie betreffende moclobemide nog steeds niet systematisch onderzocht.

VEILIGHEID EN BIJWERKINGEN

Tot op heden is bij geen enkele patiënt een tyramine-effect waargenomen, met mogelijke uitzondering van 1 patiënt die na het eten van 150 g Cheddar-kaas een aanval van hoofdpijn kreeg, maar het niet nodig vond een arts te consulteren.²⁶ De fabrikant beveelt aan om patiënten met hypertensie te adviseren het nuttigen van al te grote hoeveelheden kaas ineens (meer dan 100 g oude of gerijpte kaas) te vermijden.

In een groep van 2203 patiënten die tot juni 1989 met moclobemide waren behandeld, werd – ondanks het feit

dat in veel onderzoeken geen tyramine-bepert diët werd gevolgd – bij slechts 15 een 'onverwachte bloeddrukstijging' waargenomen.²⁶ Bij 12 van deze patiënten bleek bij nader inzien toch sprake te zijn van een reeds bekende hypertensie; bij de andere 3 patiënten kon geen verklaring worden gevonden, maar een interactie van moclobemide met voedingsmiddelen (onder andere tyramine) werd onwaarschijnlijk geacht.

Ook als men rekening houdt met de betrekkelijke waarde van het samenvoegen van gegevens uit de vele onderzoeken die met moclobemide zijn gedaan, lijkt dit middel (doseringen 150-600 mg dd) wat betreft bijwerkingen zeer gunstig af te steken bij de tricyclische antidepressiva. In de met placebo gecontroleerde onderzoeken (met in totaal 556 patiënten) werd, over alle onderzoeken gerekend, alleen wat betreft misselijkheid (9,5%) een significant verschil gevonden ten opzichte van placebo (4,8%). In de onderzoeken waarin moclobemide werd vergeleken met tricyclische antidepressiva (in totaal 1375 patiënten) werden bij het eerstgenoemde middel significant minder vaak de volgende verschijnselen waargenomen: droge mond, tremor, transpireren, duizeligheid, constipatie, slaperigheid en wazig zien.²⁶ Naast misselijkheid lijkt alleen insomnia (in- en doorslaapproblemen) een reële bijwerking te zijn. Vooral in het begin van een behandeling met moclobemide worden slaapklachten nogal eens vermeld en om deze reden werden in de diverse onderzoeken vaak ook slaapmiddelen als bijkomende medicatie voorgeschreven.

Bij 10 patiënten die een overdosis van moclobemide hadden genomen (950-20.550 mg ineens), in 5 gevallen in combinatie met andere farmaca,²⁷ werden geen ernstige complicaties waargenomen.

CONCLUSIE

Moclobemide is een antidepressivum waarvan de effectiviteit bij patiënten met een depressie in engere zin in 2 grote met placebo gecontroleerde onderzoeken is aangetoond. Vooralnog is onduidelijk hoe de effectiviteit zich verhoudt tot die van de tricyclische antidepressiva. In de grote vergelijkende onderzoeken werden weliswaar globaal gezien geen verschillen gevonden, maar onduidelijk is of er wel verschillen bestaan in effectiviteit bij bepaalde vormen van depressie, zoals de endogene, reactieve en atypische depressie, en of moclobemide een plaats verdient in de behandeling van depressieve patiënten die niet reageren op behandeling met de gebruikelijke tricyclische antidepressiva.

Wat betreft tolerantie en bijwerkingen lijkt moclobemide gunstig af te steken bij de tricyclische antidepressiva. Vergelijkend onderzoek met de selectieve serotonine-heropnameremmers, zoals fluvoxamine, is nog van onvoldoende omvang (130 patiënten)¹⁹ om uitspraken toe te laten.

Al met al lijkt zich met de komst van moclobemide naast de tricyclische antidepressiva en de selectieve serotonine-heropnameremmers een in farmacologisch opzicht andere behandelmogelijkheid te hebben aangevend: die met de eerste MAO-A-remmer. In hoeverre deze behandeling zich, behalve door minder bijwerkingen,

ook zal onderscheiden door een bijzondere effectiviteit of door speciale indicaties, is vooralnog onduidelijk.

LITERATUUR

- 1 Nolen WA. Komen de monoamine-oxidase-remmers weer terug? Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 1571-6.
- 2 Nolen WA. Behandeling van depressie; strategieën bij de keuze van antidepressiva en andere biologische behandelmethode. Assen: Van Gorcum, 1986.
- 3 Fowler CJ, Ross SB. Selective inhibitors of monoamine oxidase A and B: biochemical pharmacological and clinical properties. Med Res Rev 1984; 3: 323-58.
- 4 Birkenhäger TK, Bruijn JA, Nolen WA, Vegt M. MAO-remmers als antidepressiva; een literatuuroverzicht betreffende indicatiegebied en werkingsmechanismen. Tijdschr Psychiatrie 1991; 33: 445-62.
- 5 Heinson EH, Rinne UK. Selegiline in the treatment of Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 1989; 126: 103-11.
- 6 Prada M da, Kettler R, Keller HH, Burkard WP, Muggli-Maniglio D, Haefely WE. Neurochemical profile of moclobemide, a short-acting and reversible inhibitor of monoamine oxidase type A. J Pharmacol Exp Ther 1989; 248: 400-14.
- 7 Bieck PR, Antonin KH. Tyramine potentiation during treatment with MAO inhibitors: brofaromine and moclobemide vs irreversible inhibitors. J Neurol Transm 1989; 28 (Suppl): 21-31.
- 8 Cooper AJ. Tyramine and irreversible monoamine oxidase inhibitors in clinical practice. Br J Psychiatry 1989; 155 (Suppl 6): 38-45.
- 9 Versiani M, Oggero U, Alterwain P, et al. A double-blind comparative trial of moclobemide v. imipramine and placebo in major depressive episodes. Br J Psychiatry 1989; 155 (Suppl 6): 72-7.
- 10 American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington DC: APA, 1980.
- 11 Baskish D, Bradwejn J, Nair N, McClure J, Remick R, Bulger L. A comparison of moclobemide, amitriptyline and placebo in depression: a Canadian multicentre study. Psychopharmacology 1992; 106: S98-101.
- 12 Baumhackl U, Bizière K, Fischbach R, et al. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM-III): an Austrian double-blind, multicentre study. Br J Psychiatry 1989; 155 (Suppl 6): 78-83.
- 13 Larsen JK, Gjerris A, Holm P, et al. Moclobemide in depression: a randomized, multicentre trial against isocarboxazide and clomipramine emphasizing atypical depression. Acta Psychiatr Scand 1991; 84: 564-70.
- 14 Ose E, Holm P. Moclobemide and placebo in mild major depression: a double-blind randomized trial. Psychopharmacology 1992; 106: S114-5.
- 15 Lecrubier Y, Guelfi JD. Efficacy of reversible inhibitors of monoamine oxidase-A in various forms of depression. Acta Psychiatr Scand 1990; 82 (Suppl 360): 18-23.
- 16 Dierick M, Cattiez P, Franck G, et al. Moclobemide versus clomipramine in the treatment of depression; a double-blind multicentre study in Belgium. Acta Psychiatr Scand 1990; 82 (Suppl 360): 50-1.
- 17 Koczkas C, Holm P, Karlsson A, et al. Moclobemide and clomipramine in endogenous depression. A randomized trial. Acta Psychiatr Scand 1989; 79: 523-9.
- 18 Barrelet L, Blajev B, Bolzani L, et al. Etude multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance du moclobemide et de la fluvoxamine chez des patients hospitalisés et ambulatoires présentant un épisode dépressif majeur. Schweiz Rundsch Med Prax 1990; 19: 524-8.
- 19 Bougerol T, Uchida C, Gachoud JP, Köhler M, Mikkelsen H. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with fluvoxamine in depressive disorder (DSM-III). Psychopharmacology 1992; 106: S102-8.
- 20 Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, et al. Atypical depression, panic attacks and response to imipramine and phenelzine; a replication. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 935-41.
- 21 World Health Organization (WHO). Manual of the international statistical classification of diseases, injuries and causes of death. 9th revision. Geneva: WHO, 1977.
- 22 Carney MWP, Roth M, Jarside RF. The diagnosis of depressive syndromes and prediction of ECT response. Br J Psychiatry 1965; 111: 659-74.

- ²³ Larsen JK, Holm P, Hoyer E, et al. Moclobemide and clomipramine in reactive depression; a placebo-controlled randomized clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 530-6.
- ²⁴ Tiller J, Schweitzer I, Maguire K, Davies B. Is diazepam an antidepressant? *Br J Psychiatry* 1989; 155: 483-9.
- ²⁵ Nolen WA, Bouvy PF, Haffmans PMJ. Monoamine oxidase inhibitors. In: Racagni G, Brunello N, Fukuda T, eds. *Biological psychiatry*. Vol 1. Amsterdam: Elsevier, Excerpta Medica, 1991: 246-8.

- ²⁶ Hoffmann-La Roche. Investigational drug brochure moclobemide, January 1990. Basel: Hoffmann-La Roche, 1990.
- ²⁷ Hetzel W. Safety of moclobemide taken in overdose for attempted suicide. *Psychopharmacology* 1992; 106: S127-9.

Aanvaard op 23 april 1992

Capita selecta

Anti-HIV-behandeling, heden en nabije toekomst*

S. A. DANNER, J. M. A. LANGE EN D. A. COOPER

De afgelopen jaren is er enige vooruitgang geweest in de behandeling met anti-HIV-middelen. Deze vooruitgang betreft zowel het aantal beschikbare middelen als de kennis omtrent de optimale dosering en het geschikte moment van toepassing. De levenscyclus van HIV biedt een aantal aangrijpingspunten voor interventie. Na binnendringen van het virion in de cel wordt het virale RNA in een DNA-kopie omgezet. Het virale DNA wordt geïntegreerd in het gastheergenoem, waarna in de – aldus chronisch geïnfecteerd geraakte – cel op een gegeven moment activering van de virale genen plaatsvindt gevolgd door transcriptie, translatie, klieving van de translatieproducten, assemblage tot virionen en verlaten door het virus van de cel via 'budding' (knopvorming) aan de membraan.

De anti-HIV-therapie die tot nu toe verreweg het meeste succes heeft, is de remming van het enzym 'reverse transcriptase' met behulp van nucleoside-analogen.

REMMING VAN REVERSE TRANSCRIPTASE:

ZIDOVUDINE

Onlangs werden de eerste bevindingen aangaande de werkzaamheid van het nucleoside-analoon zidovudine (3'-azido-3'-deoxythymidine) bij patiënten met een licht-symptomatische,¹ of een asymptomatische,² HIV-infectie bevestigd en uitgebreid. In een groot cohortonderzoek bleken toepassing van zidovudine en profylaxe tegen *Pneumocystis carinii*-pneumonie te resulteren in verminderde progressie naar AIDS na 6, 12, 18 en 24 maanden bij de deelnemers die bij de start van de behandeling $< 350 \times 10^6/l$ CD4⁺-lymfocyten hadden; bij de deelnemers die een hoger lymfocytengetal hadden,

werd een niet-significante, maar wel gunstige trend waargenomen.³ Zeer onlangs werden de resultaten van een gecontroleerd onderzoek naar het lange-termijneffect van zidovudine bij met HIV geïnfecteerden met milde symptomen en $200-500 \times 10^6/l$ CD4⁺-lymfocyten gepubliceerd. Ook bij hen bleek dat de progressie naar AIDS werd uitgesteld, echter zonder dat de uiteindelijke levensduur verlengd werd. Werden de patiënten eenmaal zieker, dan verliep het ziektebeeld ook ernstiger.⁴ Welke de optimale plaats is voor profylactische therapie met zidovudine staat dan ook nog ter discussie.

Een lagere dosis dan in voorafgaande jaren gebruikelijk was, namelijk 500-600 mg per dag, bleek even effectief en minder toxisch.^{2,5} In een kortlopend onderzoek bij patiënten met 'AIDS-related complex' (ARC) bleek 300 mg per dag dezelfde klinische en virologische effecten te hebben als hogere doseringen.⁶ Bij kinderen met gevorderde HIV-infectie gaf 180 mg/m² zidovudine per os dezelfde klinische, immunologische en virologische verbetering als bij volwassenen.⁷ Vooral de cognitieve functies verbeterden duidelijk bij jonge kinderen (< 3 jaar). De eerdere, vanuit Nederland gerapporteerde bevinding dat zidovudine-gebruik de frequentie van het AIDS-dementiecomplex doet dalen, werd bevestigd.⁸ Neuropathologisch onderzoek wijst op een verminderde frequentie van HIV-infectie van de hersenen. Ook verscheen een mededeling over een goed effect van intrathecale toepassing van zidovudine bij reeds opgetreden dementie. In tegenstelling tot behandeling met dideoxycytidine (ddC), didanosine (ddI) en stavudine (2',3'-dihydro-3'-deoxythymidine; d4T)⁹ leidt behandeling met zidovudine niet tot perifere neuropathie.

Het onmiskenbaar gunstig effect van zidovudine is echter voorbijgaand en het beste moment om de behandeling te starten (resultierend in de beste en langst aanhoudende respons) staat nog niet vast. Behandeling van personen met $> 500 \times 10^6/l$ CD4⁺-cellen lijkt momenteel (nog) niet aangewezen. De ontwikkeling van resistentie tegen het middel is een bron van zorg, maar zowel het optreden als de mate van resistentie-ontwikkeling is geringer bij vroege behandeling dan bij behandeling in latere stadia van de HIV-infectie.¹⁰ Wellicht leidt behandeling met een of andere combinatie van antiretro-

*Dit artikel is een bewerking van een publikatie in *AIDS* 1992; 5 (suppl 2): S181-8 onder de titel 'Antiretroviral treatment: state of the art and future directions'.

Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.
Afd. Interne Ziekten (AIDS-unit): dr. S. A. Danner, internist.
Nationaal AIDS-therapie-evaluatiecentrum (NATEC): dr. J. M. A. Lange, internist.
St. Vincent's Hospital Medical Centre, National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, Sydney, Australië.
Prof. D. A. Cooper, internist.
Correspondentie-adres: dr. S. A. Danner.