

# Anvendelse af monoaminooxidasehæmmeren isocarboxazid ved behandlingsresistent depression

Jens Knud Larsen<sup>1</sup>, Lene Krogh-Nielsen<sup>2</sup> & Kim Brøsen<sup>3</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Afdeling M, Aarhus Universitetshospital, Risskov

2) Psykiatrisk Afdeling Svendborg, Odense Universitetshospital

3) Forskningsenheden for Klinisk Farmakologi, Syddansk Universitet, Odense

Ugeskr Læger  
2015;177:V06150499

Den registrerede indikation for isocarboxazid er depressive lidelser, hvor anden antidepressiv behandling ikke har virket [1]. Indikationen er således den behandlingsresistente depression (BRD), der som begreb blev introduceret i 1974 [2]. BRD defineres som manglende respons på mindst to behandlingsforsøg med antidepressiv medicin fra to forskellige farmakologiske klasser [3]. Som uddybet andre steder, er der ikke konsensus om definitionen af BRD, og ofte skelnes der ikke mellem respons (delvis helbredelse) og remission (fuldstændig helbredelse) [4]. Samlet set vurderes det, at mindst 20% af den depressive patientpopulation lider af BRD [4, 5], hvilket har alvorlige helbredsmæssige og sundhedsøkonomiske konsekvenser [6].

Det store antal patienter med BRD forklares ofte med, at behandlingen ikke gennemføres rationelt. I Sundhedsstyrelsens referenceprogram fra 2007 for unipolar depression hos voksne giver en behandlingsalgoritme klinisk vejledning om medicinsk behandling og elektrokonvulsiv terapi (ECT) [7], og i en statusartikel fra 2011 om behandling af BRD følges Sundhedsstyrelsens anbefalinger op med yderligere forslag, herunder behandling med monoaminooxidasehæmmere (MAOH) [4]. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicins vejledning fra 2015 følger referenceprogrammets anbefalinger, men nævner isocarboxazid uden for behandlingsalgoritmen som en mulighed ved BRD [8].

I dag er anvendelsen af isocarboxazid begrænset. Markedsandelen var i 2013 på 0,2%, svarende til 262.000 definerede døgndoser (DDD), hvor en DDD er sat til 15 mg. Til sammenligning lå markedsandelen for

selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)-antidepressiva og andre nyere antidepressiva på i alt 93,9%, svarende til 152.601.000 DDD [9]. Den beskedne anvendelse af isocarboxazid skyldes lægemidlets bivirkninger, potentielt farlige interaktioner og tidligere tiders uklarheder omkring den enzymatiske nedbrydning i leveren. Formålet med dette arbejde er at give en opdatering af den foreliggende litteratur, hvad angår effekt, bivirkninger og interaktioner og herunder at angive, hvordan sidstnævnte kan imødegås.

## ISOCARBOXAZIDS HISTORIE OG KLINISKE VIRKNINGSMEKANISME

Behandling med MAOH indledtes i 1950'erne, idet man observerede, at de beslægtede antituberkuløse midler isoniazid og iproniazid havde antidepressiv virkning [10]. Trods gode kliniske erfaringer afløstes en tidlig optimisme allerede i 1960'erne af skepsis på grund af rapporterede leverparenkymskader med de første MAOH og livsfarlige interaktioner med tyraminholdige fødeemner [11]. Senere overtog først tricykliske antidepressiva (TCA), senere SSRI-antidepressiva førerpositionen og blev de altdominerende lægemidler mod depression [9].

Interessen for behandling med MAOH fik en genopblussen i 1980'erne, dels efter et amerikansk oversigtsarbejde fra 1979 [12], dels efter introduktion af gruppen af reversible MAOH, først og fremmest moclobemid. Sidstnævnte viste sig trods måske ligeværdig effekt med SSRI-antidepressiva [13] at være mindre effektiv end TCA og isocarboxazid [14, 15]. Moclobemid

## FAKTABOKS

- ▶ Den registrerede indikation for behandling med isocarboxazid er behandlingsresistent depression.
- ▶ Isocarboxazid doseres om morgenen med startdosis 20 mg, terapeutisk dosis er 20-40 mg.
- ▶ Ved svær depression med melankoliformt syndrom har elektrokonvulsiv terapi, tricykliske antidepressiva og irreversible monoaminooxidasehæmmere (MAOH) vist sig at være mere effektive end selektive serotoningenoptagelseshæmmere, reversible MAOH og antipsykotiske lægemidler.
- ▶ Ved behandling med isocarboxazid bør patienterne holde en diæt, hvor kost og drikkevarer, som indeholder større mængder tyramin, undgås.
- ▶ Ødemer som bivirkning ved behandling med isocarboxazid kan modvirkes ved tilskud af B<sub>6</sub>-vitamin i en dosis på 100-200 mg.
- ▶ Isocarboxazid metaboliseres ikke via CYP2D6-systemet som andre antidepressiva og kan derfor anvendes i normal dosering hos de 7% af befolkningen, der har genetisk polymorfi.

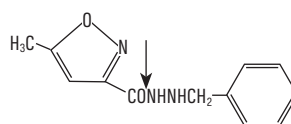
udgør i dag kun en forsvindende del af det antidepressive marked [9].

Man var i denne omgang optaget af at vise, at MAOH, ældre som nye, var specielt effektive ved den såkaldte atypiske depression, hvor omvendt døgnrytme, øget søvnbehov og vægtøgning er de væsentligste kendetegn. I en dansk multicenterundersøgelse fra 1991 kunne dette ikke bekræftes [14], hvorimod resultaterne af flere andre undersøgelser støttede antagelsen om klinisk specificitet ved atypisk depression [16]. Som noget gennemgående kunne det noteres, at ældre MAOH, herunder isocarboxazid, var effektive ved BRD [17, 18]. Problemet om klinisk specificitet er delvist uløst, men i en større prospektiv undersøgelse fra 2001 fandt man forskellig behandlingseffekt, alt efter om der forelå depression med melankoliformt syndrom eller ikke-melankoliformt syndrom. Ved depression med melankoliformt syndrom viste ECT, TCA og MAOH sig at være mere effektive end SSRI, moclobemid og anti-psykotiske lægemidler. Ved depression uden melankoliformt syndrom var der ikke forskel i effekten mellem de forskellige antidepressiva [19].

Isocarboxazid kan kombineres med andre antidepressiva som mianserin og TCA i den noradrenerge ende af spektret. F.eks. amitriptylin og nortriptylin ved at tilsætte isocarboxazid til fastlagt dosis mianserin, amitriptylin eller nortriptylin, hvorimod man ikke i omvendt rækkefølge kan lægge et af de nævnte antidepressiva til igangværende behandling med isocarboxazid. I et enkelt arbejde har man påvist, at isocarboxazid og mianserin kan kombineres fra dag nul. Det er kontraindiceret at anvende isocarboxazid sammen med SSRI og TCA i den serotonerge ende af spektret, f.eks. chlomipramin [11, 20]. Amitriptylin er ofte blevet opfattet som det optimale TCA sammen med isocarboxazid, og litteraturen, som begrundet dette valg, er ganske omfattende. Tilsvarende gør sig ikke gældende for kombinationen af isocarboxazid og nortriptylin, som kun omtales i et enkelt arbejde (75 mg nortriptylin + 30 mg isocarboxazid) [21, 22]. Nortriptylin er amitriptylins aktive hovedmetabolit og blandt TCA-standardbehandling i Danmark. Sikker kombinationsbehandling af nortriptylin og isocarboxazid hviler på mere end 30 års klinisk erfaring.

MAOH opdeles i reversible og irreversible hæmmere af monoaminerne og i type A- og type B-MAOH, efter hvilke substrater de hæmmer nedbrydningen af. Isocarboxazid er en irreversibel nonselektiv MAOH, der hæmmer nedbrydningen af serotonin, noradrenalin (type A-hæmning) og dopamin (både type A- og type B-hæmning) [23]. Interessant er det, at selegilin, som er en type B-MAOH i lav dosering og dermed teoretisk set ikke antages at have antidepressiv effekt, i højere dosering også er en type A-MAOH. Selegilin i en sådan høj dosering søges i øjeblikket introduceret på det dan-

**FIGUR 1**



Isocarboxazid hydrolyseres og spaltes i to lige store dele.

ske marked som antidepressivum, idet det doseres ved transdermal applikation, hvorved fødemiddelinteraktionen undgås [24].

### ISOCARBOXAZIDS METABOLISERING

Isocarboxazid absorberes næsten fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen og metaboliseres ved hydrolyse i leveren til inaktive metabolitter (**Figur 1**). I modsætning til ved de fleste andre antidepressiva, herunder SSRI og TCA, er leverenzymet CYP2D6 ikke involveret. Derimod ser det ud til, at metaboliseringen hovedsageligt forårsages af karboxylesterase [25]. Isocarboxazid skal således doseres på vanlig måde, også i de tilfælde hvor der foreligger en genetisk betinget polymorfi med et defekt CYP2D6-enzymssystem. Andelen af personer, som metaboliserer de fleste antidepressiva og andre psykofarmaka for langsomt, ligger i Danmark på godt 7% [26].

### UØNSKEDE VIRKNINGER, INTERAKTIONER OG HÅNDTERING HERAF

Uønskede virkninger og interaktion med andre lægemidler og visse fødeemner er dosisafhængige. Mens de uønskede virkningerne skyldes isocarboxazids farmakodynamiske egenskaber, forårsages interaktionerne af blokeringen af monoaminooksidaserne, hvorved den enzymatiske nedbrydning af monoaminer som serotonin, noradrenalin, dopamin og tyramin hæmmes. Undersøgelser har vist, at mindst 80% af monoaminerne skal hæmmes, før der ses sikker antidepressiv virkning. Ved lavere hæmningsgrad er effekten tvivlsom, til gengæld er risikoen for interaktioner også mindre udtalt. Blokeringen af monoaminooksidaserne er irreversibel, dvs. at nye enzymer skal gendannes efter ophør med behandlingen, hvilket kan tage op til et par uger [11, 23].

### Uønskede virkninger

Isocarboxazid tåles almindeligvis godt, og påvirket leverfunktion plejer ikke at forekomme. I mindre omfang kan der ses hovedpine, svimmelhed og blodtryksfald og som ved andre antidepressiva, især TCA, kan der optræde antikolinerge bivirkninger som mundtørhed, forstoppelse og øget svedtendens. Ligeledes er seksuelle funktionsforstyrrelser ikke sjældent rapporteret. Isocarboxazid forkorter REM-søvnen og kan give søvnløshed. Man bør være opmærksom på, at isocarboxazid som an-

TABEL 1

Ødembehandling med B<sub>6</sub>-vitamin (B<sub>6</sub>) hos to patienter i behandling med isocarboxazid.

Patient no.	Før behandling					Efter behandling		
	ødemsværhedsgrad <sup>a</sup>	behandlingsvarighed, dage	B <sub>6</sub> -plasmakonc., nmol/l	B <sub>6</sub> -dosis, mg	isocarboxazid-dosis, mg	ødemsværhedsgrad <sup>a</sup>	B <sub>6</sub> -behandlingsvarighed, dage	B <sub>6</sub> -plasmakonc., nmol/l
1	2	10	30,2	150	30	0	49	464,2
2	2	10	31,4	100	30	0	34	77,7

a) Maks. score: 4.

dre antidepressiva kan inducere manisk udvikling ved bipolar depression [1, 11].

En af de mere generende uønskede virkninger ved behandlingen er udvikling af perifere ødemer, lokaliseret omkring ankler, hænder og fingre samt mave og øjenomgivelser. Erfaringsmæssigt har det vist sig, at tilskud af B<sub>6</sub>-vitamin (pyridoxin) i en dosis på 100-200 mg kan kontrollere ødemtendensen [27]. Baggrunden er den, at hydrazinderivatet isocarboxazid reagerer med B<sub>6</sub>-vitamin, hvorved en række enzymatiske reaktioner hæmmes. Det fører dels til inaktivering og udskillelse af B<sub>6</sub>-vitamin, dels til ødemdannelse som følge af den omtalte enzymhæmning [27]. I et pilotstudium undersøgte man således effekten af tilskud af B<sub>6</sub>-vitamin hos fire patienter, heraf to i behandling med isocarboxazid, som alle havde fået ødem 10-12 dage efter påbegyndt antidepressiv behandling. Tilskud af B<sub>6</sub>-vitamin mindskede ødemerne sammenfaldende med, at B<sub>6</sub>-vitaminplasmakonzentrationen steg betydeligt (Tabel 1) [27].

### Interaktioner

En lang række lægemidler er kontraindicerede ved behandling med isocarboxazid. Det gælder i første række

direkte og indirekte virkende sympatomimetika som adrenalin, noradrenalin, dopamin, ephedrin, amfetamin, methylphenidat, en række astmamidler samt hostemidler og lokalanalgetika tilsat sympatomimetika. Tilsvarende bør samtidig behandling med levodopa frarådes, og man bør være opmærksom på, at den analgetiske virkning af smertestillende midler kan forstærkes. Methadon bør frarådes på grund af hæmning af serotoningenoptagelsen. Interaktionerne skyldes en hæmning af den enzymatiske nedbrydning af de nævnte lægemidler. Ved samtidig behandling med SSRI, der som nævnt er kontraindicerede, er der risiko for udvikling af serotonergt syndrom [11, 28].

Interaktion med fødemidler skyldes isocarboxazids hæmmende virkning af tyramin, som dannes ved nedbrydning af aminosyren tyrosin under gæring, lagring og marinering. Tyramin er vidt udbredt i almindelig kost, og nogle fødemidler med højt tyraminindhold bør helt undgås. Der foreligger ikke undersøgelser over, hvor meget tyramin man kan tåle under samtidig behandling med isocarboxazid; det gør der derimod for nyere reversible MAOH og for flere andre ældre irreversible MAOH. Ved indgift af tyramin op til 100 mg per os og behandling med den reversible MAOH moclobemid op til 450 mg er det usandsynligt, at der udvikles en klinisk relevant blodtryksstigning. For isocarboxazids vedkommende er man på den sikre side, hvis tyraminmængden begrænses til anslået maks. 10-15 mg. Mindst tåles, når marplandosis er høj. Man bør holde sig til helt friske fødemidler og dertil have kendskab til, hvilke fødemidler der har et specielt højt tyraminindhold. Tyraminindholdet er analyseret i en række europæiske fødemidler og restaurationsmenuer (Tabel 2). Først og fremmest er det risikabelt at spise lagret ost, især blåskimmelost, hvorimod rødvin, som der historisk set er advaret imod, skal indtages i betydelige mængder, før der er risiko for alvorlig interaktion [29].

TABEL 2

Tyraminindhold i fødemidler og alkoholiske drikke.

Levnedsmiddel	Tyraminindhold
Emmentaler	34 mg/kg
Danbo	374-560 mg/kg
Danablu	743 mg/kg
Gorgonzola	76-768 mg/kg
Italiensk salami	253 mg/kg
Italiensk skinke	13-24 mg/kg
Beaujolais Village	4 mg/l
Schweizisk hvidvin	3 mg/l
Øl	1 mg/l
Røget laks	10 mg/kg
Jernbanerestauranten i Basel	9,9 mg totalt i hele måltidet (røget laks, kalvelever, ost + ½ flaske rødvin)

### KONKLUSION

Isocarboxazid er et af de ældste antidepressiva, som trods anerkendt klinisk effekt trådte i baggrunden, da der blev rapporteret om alvorlige bivirkninger og livsfarlige interaktioner med visse fødemidler. Samtidig

 **TABEL 3**

Patientvejledningen indeholder råd til patienter og sundhedspersonale.

	Råd
Diætforskrifter	Undgå lagret ost, overmodne druer og marinerede sild Moderate mængder rødvin og hvidvin tåles Spis kun friske råvarer, eksperimenter ikke med eksotiske retter
Til læger og tandlæger	Retningslinjer for lokalanalgetisk, analgetisk og anden medicinsk behandling
Interaktion med blodtryksstigning	I.v.-injektion af 50 mg labetalol $\geq 1 \times$

overtog andre antidepressiva, senest SSRI, det antidepressive marked uden at behovet for antidepressiv behandling ved de sværeste depressioner blev tilfredsstillet [19]. Forståelse af virkningsmekanisme og af baggrunden for potentielle interaktioner med visse andre farmaka og visse fødemidler har gjort det muligt for specialister at gennemføre antidepressiv behandling med isocarboxazid rationelt og risikofrit. Enkle retningslinjer for behandlingen fremgår af en isocarboxazidpatientvejledning, som enhver patient i behandling med isocarboxazid bør udstyres med. Af denne fremgår det, hvilken anden medicin patienten ikke kan indtage sammen med isocarboxazid, og hvilke diætforskrifter som skal overholdes (Tabel 3).

Depression er en af tidens største sundhedsmæssige udfordringer. Danske undersøgelser har vist, at 3-4% af befolkningen lider af moderat til svær depression [30]. Ny viden har gjort det muligt at modvirke en af isocarboxazids bivirkninger, tendensen til at give ødemer [27], og den moderne kortlægning af antidepressivas metabolisme har vist, at isocarboxazid nedbrydes uden om CYP2D6-enzymkomplekset [25]. For de patienter, som er behandlingsresistente ved konventionel medikamentel behandling, og som ikke skal have ECT, bør isocarboxazid skrives ind i de officielle behandlingssalgoritmer som et relevant alternativ.

## SUMMARY

Jens Knud Larsen, Lene Krogh-Nielsen & Kim Brøsen:

The use of the monoamine oxidase inhibitor isocarboxazide in treatment-resistant depression  
Ugeskr Læger 2015;177:V06150499

The antidepressant efficacy of isocarboxazide is well established; however, the clinical use early became restricted and today the use of isocarboxazide in Denmark is very limited. Isocarboxazide is safe when keeping a low tyramine-containing diet and avoiding concomitant treatment

with certain drugs. The risk of developing oedema can be reduced by vitamin B<sub>6</sub> treatment. Normal dosage isocarboxazide may be prescribed for all patients because isocarboxazide is not metabolized through the CYP2D6 enzyme complex like most other antidepressants. It is recommended to include isocarboxazide in the official treatment algorithms for patients who are resistant to conventional antidepressant therapy and electroconvulsive therapy.

**KORRESPONDANCE:** Jens Knud Larsen. E-mail: jens.knud.larsen@ps.rm.dk  
**ANTAGET:** 2. september 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 21. december 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- www.pro.medicin.dk (1. jun 2015).
- Lehmann HE. Therapy-resistant depressions – a clinical classification. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmacol* 1974;7:156-63.
- Souery D, Amsterdam J, de Montigny SR et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:83-91.
- Vinberg M, Levinsen MF, Kessing LV. Behandlingsresistent depression kan behandles. *Ugeskr Læger* 2011;173:651-4.
- Rizvi SJ, Grima E, Rotzinger S et al. Treatment-resistant depression in primary care across Canada. *Can J Psychiatry* 2014;59:349-57.
- Üstün TB, Yuso-Matteos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:386-92.
- Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. København, Sundhedsstyrelsen, 2007.
- Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. RADS behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af unipolar depression, 2015.
- www.medstat.dk (1. jun 2015).
- Kline NS. Clinical experience with iproniazid (Marsilid). *J Clin Exp Psychopathol* 1958;19(suppl 1):72-8.
- Larsen JK. Monoaminooxidasehæmmere. *Ugeskr Læger* 1981;143:1549-52.
- Quitkin F, Rifkin A, Klein DF. Monoamine oxidase inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1979;39:749-59.
- Papakostas GI, Fava M. A metaanalysis of clinical trials comparing moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006;51:783-9.
- 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.
- Danish University Antidepressant Group (DUAG). Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicentre study. *J Affect Disord* 1993;28:105-16.
- Bech P, Stage KB, Larsen JK et al. The predictive validity of atypical depression identified by the first principal component in the DUAG trials of moclobemide versus clomipramine. *J Affect Disord* 2012;140:253-9.
- Larsen JK, Rafaelsen OJ. Long-term treatment of depression with isocarboxazide. *Acta Psychiatr Scand* 1980;62:456-63.
- Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA et al. Treatment strategy in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:676-83.
- Parker G, Roy K, Wilhelm K et al. Assessing the comparative effectiveness of antidepressant therapies: a prospective clinical practice study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:117-25.
- Riise IS, Holm P. Concomitant isocarboxazid/mianserin treatment of major depressive disorder. *J Affect Disord* 1984;6:175-9.
- Pare CMB. Treatment of depression. *Lancet* 1965;1:923-5.
- Schuckit M, Robins E, Feighner J. Tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1971;24:509-14.
- Larsen JK. MAO inhibitors: pharmacodynamic aspects and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1988;345:74-80.
- Pae C-U, Bodkin JA, Portlan KB et al. Safety of selegiline transdermal system in clinical practice: analysis of adverse events from postmarketing exposures. *J Clin Psychiatry* 2012;73:661-8.
- Hosokawa M, Endo T, Fujisawa M et al. Interindividual variation in carboxylesterase levels in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1995;10:1022-7.
- Brosen K. Pharmacogenetics of drug oxidation via cytochrome P450 (CYP) in the populations of Denmark, Faroe Islands and Greenland. *Drug Metabol Personal Ther* 23. jan 2015 (epub ahead of print).
- Larsen JK, Bendtsen BB, Bech P. Vitamin B6 treatment of oedema induced by mirtazapine and isocarboxazid. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:76-7.
- Stahl SM. Mood disorders and antidepressants. I: Stahl SM. Stahl's es-

- sential psychopharmacology. 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2008.
29. da Prada M, Zürcher G, Wüthrich I et al. On tyramine, food, beverages and the reversible MAO inhibitor moclobemide. *J Neural Trans Suppl* 1988;26:31-56.
  30. Olsen LR, Munk-Jørgensen P, Bech P. Forekomsten af depression i Danmark. *Ugeskr Læger* 2007;169:1425-6.