

Die MAO-Hemmer (Mono-amino-oxidase-Hemmer) könnten eine Renaissance erleben. Trotz erwiesenermaßen sehr guter antidepressiver Wirksamkeit werden MAO-Hemmer derzeit nur sehr begrenzt angewendet, da ihr Einsatz mit zum Teil gravierenden Risiken verbunden ist. Die Pharmaforschung konzentrierte sich deshalb darauf, MAO-Hemmer mit besserer Verträglichkeit zu entwickeln – ein Ziel, das inzwischen als realisiert gelten kann:

Wie bei einem Symposium im Rahmen des VIII. Psychiatrie-Weltkongresses Ende letzten Jahres in Athen zu erfahren war, weisen die MAO-Hemmer der dritten Generation deutlich weniger Nebenwirkungen auf, weil sie – im Unterschied zu herkömmlichen MAO-Hemmern – über einen reversiblen Mechanismus und mit hoher Selektivität nur die Monoaminoxidase A inhibieren. Unter diesen MAO-Hemmern der dritten Generation – auch RIMA (Reversible Inhibitors of Monoaminoxidase A) genannt – am weitesten fortgeschritten ist die Prüfung der von Roche entwickelten Wirksubstanz Moclobemid (Aurix®), deren Zulassung im Rahmen eines europäischen Registrierungsverfahrens in Kürze erwartet wird.

Prof. Dr. med. Jules Angst, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, leitete das Symposium in Athen und ging zunächst noch einmal auf die Risiken der herkömmlichen MAO-Hemmer ein: Meistgefürchtet ist das Risiko krisenhafter Blutdruckanstiege, das aus der Interaktion nicht selektiver MAO-Hemmer mit dem Tyramin-Metabolismus resultiert.

Herkömmliche MAO-Hemmer inhibieren nämlich nicht nur die Monoaminoxidase A, die den Abbau von Noradrenalin und Serotonin kontrolliert und deren Blockade für die antidepressive Wirksamkeit grundlegend ist – herkömmliche MAO-Hemmer inhibieren auch die Mo-

## MAO-Hemmer: besser verträgliche Neuentwicklungen

noaminoxidase B, verantwortlich für den Abbau von Phenylethylamin und Benzylamin. Substrate beider Monoaminoxidasen sind darüber hinaus Dopamin und Tyramin, so daß unter einer Therapie mit nicht selektiven MAO-Hemmern als unerwünschter Effekt im Gastrointestinaltrakt und in der Leber der Abbau von Tyramin blockiert wird, welches daraufhin in exzessiv hohen Konzentrationen in den Kreislauf gelangt und eine Ausschüttung von Noradrenalin aus den sympathischen Nervenendigungen bewirkt. Dadurch kann es zur Vasokonstriktion und in der Folge zu einem – eventuell kritischen – Blutdruckanstieg kommen.

Unter selektiven MAO-Hemmern der dritten Generation ist die Tyramininteraktion minimiert, da in erster Linie die Monoaminoxidase A blockiert wird, während die Monoaminoxidase B weitgehend unbeeinflusst für den Abbau von Tyramin zur Verfügung steht. Hinzu kommt,

daß herkömmliche MAO-Hemmer irreversible Enzymhemmer sind und daher eine sehr lang – nämlich bis zur Enzym-Neusynthese – anhaltende Wirkung besitzen. Die MAO-Hemmer der dritten Generation dagegen führen zu einer reversiblen Enzymblockade, so daß ihre Wirkdauer – abhängig von Dosis und Eliminations-Halbwertszeit – deutlich kürzer ist. Auch dadurch wird das Risiko tyramin-vermittelter Nebenwirkungen reduziert.

Abgesehen von wenigen ausgefallenen Nahrungsmitteln mit sehr hohem Tyramin-Gehalt scheinen diätetische Restriktionen bei einer Therapie mit selektiven und reversiblen MAO-Hemmern nicht erforderlich zu sein. Wie Prof. Angst berichtete, wurden bisher mehr als 2300 Patienten mit Moclobemid bei nicht eingeschränkter Ernährung therapiert – ohne daß krisenhafte Blutdruckanstiege beobachtet wurden. Der neue MAO-Hemmer wird dreimal täglich, und

## Verapamil fördert Relaxation des linken Ventrikel

Der positive Effekt des Kalzium-Antagonisten Verapamil (Isoptin®, Knoll AG, Ludwigshafen) auf die stabile Angina pectoris könnte darauf zurückzuführen sein, daß die diastolische Ventrikel-funktion verbessert wird. Yngvar Myreng und Erik Myhre, Oslo, prüften diese These anhand von dopplerechokardiographischen Parametern (American Heart Journal 1989; 117:870).

Zwanzig Koronar-Patienten, die weder unter Hochdruck noch unter Arrhythmien oder Herzinsuffizienz litten, erhielten nach einer Basis-Echokardiographie oral 120 mg Verapamil. Sie wur-

den zwei Stunden später und am Ende der oralen Therapie mit dreimal täglich 120 mg Verapamil über zwölf bis neunzehn Tage erneut echokardiographiert. Bei einer Kontrollgruppe mit achtzehn Koronar-Gesunden wurden Echokardiogramme zum Vergleich erstellt.

Wie die publizierten Einzeldaten beweisen, hatten sich die Füllungsdynamik des linken Ventrikels und die myokardiale Relaxation, zwei wesentliche Parameter der diastolischen Funktion, unter Verapamil deutlich verbessert. Systolische Parameter veränderten sich unter Verapamil nicht. pe

zwar nach dem Essen, appliziert.

Auch Arzneimittel-Interaktionen sind bei Moclobemid gegenüber den herkömmlichen MAO-Hemmern deutlich seltener; die somit erweiterten Kombinationsmöglichkeiten stellen – vor allem auch im Hinblick auf multimorbide ältere Patienten – einen weiteren Fortschritt dar. Als möglicherweise therapielimitierende Nebenwirkungen, die unter Moclobemid auftreten können, sind Unruhe, Schlafstörungen und Nausea zu nennen.

Das neue Antidepressivum wurde in zahlreichen klinischen Studien bei unterschiedlichen Depressionsformen geprüft, sowohl gegen Placebo als auch gegen verschiedene Standardantidepressiva. Moclobemid erwies sich dabei mit Response-Raten (deutliche Besserung oder Remission) von rund sechzig Prozent als gleich wirksam wie die trizyklischen Referenzsubstanzen. Die bisherigen Erfahrungen, so resümierte Prof. Angst beim Symposium in Athen, sprächen dafür, daß Moclobemid bei allen Formen der Depression – endogenen ebenso wie neurotischen oder reaktiven – wirksam ist. Eine spezielle Indikation besteht bei Therapieresistenz gegenüber trizyklischen Antidepressiva.

Die mit der dritten Generation erzielte entscheidende Verbesserung der Verträglichkeit könnte dazu führen, daß sich die Einsatzgebiete der MAO-Hemmer in Zukunft noch erweitern werden. Wie Dr. Michael Liebowitz, Department of Psychiatry, Columbia University, New York, in Athen referierte, ist durch klinische Studien eine therapeutische Wirksamkeit von MAO-Hemmern dokumentiert bei Panikerkrankungen, Phobien und gemischten Angst-/Depressionserkrankungen sowie weiterhin bei Eßstörungen, speziell der Bulimie, und bei traumatischen Neurosen.

Ulrike Viegner