Artikel online veröffentlicht: 21.11.2023



# Psychopharmakotherapie mit dem MAO-Hemmer Tranylcypromin Schwerpunkte und Trends aus Theorie und Praxis

## Psychopharmacotherapy with the MAO-inhibitor Tranylcypromine Key Aspects and Trends in Theory and Practice

OPEN ACCESS

Autorinnen/Autoren
**Sven Ulrich[1], Ute Lewitzka[2]**

Institute
1 Med.-wiss. Abt., Aristo Pharma GmbH, Berlin, Germany
2 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland, Dresden, Germany

Schlüsselwörter
Tranylcypromin, MAO-Hemmer, Depression, Monoaminoxidase, Tyramin

Key words
tranylcypromine, MAO-inhibitor, depression, monoamine oxidase, tyramine

**eingereicht** 30.12.2022
**akzeptiert** 17.08.2023
**Artikel online veröffentlicht** 2023

Bibliografie
Fortschr Neurol Psychiatr
**DOI** 10.1055/a-2182-5365
**ISSN** 0720-4299
© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commecial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Dr. Sven Ulrich
Aristo Pharma GmbH, Med.-wiss. Abt.,
Wallenroder Str. 8–10,
13435 Berlin
Germany
Tel.: 030710944354
sven.ulrich@aristo-pharma.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Der irreversible Monoaminoxidase-Hemmer Tranylcypromin ist seit mehr als 60 Jahren als Antidepressivum bekannt. Ziel dieses Übersichtsartikels ist die Bestimmung des Standes der Wissenschaft und Therapie von Tranylcypromin. Dafür wird die aktuelle Fachliteratur ausgewertet und hinsichtlich gegenwärtiger Schwerpunkte und allgemeiner Trends der praktischen Psychopharmakotherapie eingeordnet. Im Ergebnis kann Tranylcypromin heute durch neue Metaanalysen kontrollierter Studien als gut etabliert für die Behandlung der therapieresistenten Depression gelten. Die Dosierung (Maximaldosis, Erhaltungsdosis) wird zunehmend für Anforderungen der therapieresistenten Depression angepasst. Die Monoaminoxidase ist nicht nur primäre pharmakologische Zielstruktur von Tranylcypromin sondern bestimmt zu Therapiebeginn als arzneistoffmetabolisierendes Enzym enantioselektiv auch die Pharmakokinetik des Monoaminoxidase-Hemmers. Mit zunehmender Diversität der antidepressiven Pharmakotherapie ist eine fortwährende Zuordnung von Tranylcypromin als therapeutische „ultima ratio“ bei Depression überdenkenswert. Es wird geschlussfolgert, dass Tranylcypromin als Mittel der zweiten Wahl eine wertvolle Option der antidepressiven Therapie bleibt. Die Kriterien für eine Umstellung von anderen Antidepressiva auf den Monoaminoxidase-Hemmer müssen noch besser definiert werden.

### ABSTRACT

The irreversible monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine has been known as an antidepressant drug for more than 60 years. The aim of this review was to make an assessment of the state of the art and therapy of tranylcypromine. The recent medical-scientific literature is analyzed and discussed with respect to key aspects of and general trends in practical psychopharmacotherapy. Meta-analyses of controlled clinical studies have shown that tranylcypromine is an established approach to treatment-resistant depression. Doses (maximum dose, maintenance dose) are increasingly adapted to the requirements of treatment-resistant depression. Monoamine oxidase is not only the primary pharmacological target of tranylcypromine but determines for the first doses also the pharmacokinetics of tranylcypromine because monoamine oxidase is also an enantioselective drug-metabolizing enzyme of the monoamine oxidase inhibitor. An increased diversity of the antidepressant pharmacotherapy suggests the need to rethink the

continuing assessment of tranylcypromine as a therapeutic "ultima ratio" in depression. In conclusion, tranylcypromine as a drug of second choice remains a valuable option in antidepressant treatment. Criteria of a switch from other antidepressant drugs to tranylcypromine should be better defined.

**VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND AKRONYME:**

| | |
|---|---|
| AUC | Area Under the Curve |
| BDNF | Brain Derived Neurotrophic Factor |
| cAMP | cyclisches Adenosinmonophosphat |
| $C_{max}$ | Maximale Plasmaspiegel |
| CRF | Corticotropin Releasing Factor |
| CYP | Cytochrom P450 |
| DAT | Dopamintransporter |
| GAP-43 | Growth Associated Protein 43 |
| $IC_{50}$ | Mittlere (50 %) inhibitorische Konzentration |
| IL | Interleukin |
| i.p. | intraperitoneal |
| MAO | Monoaminoxidase |
| MPTP | 1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin |
| NAT | Noradrenalintransporter |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| s.c. | subkutan |
| SERT | Serotonintransporter |
| SSRI | Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor |
| SSNRI | Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor |
| $t_{1/2}$ | Halbwertszeit |
| TCP | Tranylcypromin |
| $t_{max}$ | Zeit maximaler Plasmaspiegel |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| TRD | Therapieresistente Depression |
| TZA | Trizyklisches Antidepressivum |

## Einführung

Für die psychiatrische Pharmakotherapie in Deutschland und Österreich verfügbare Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer sind der reversible MAO-A-Hemmer Moclobemid und der irreversible MAO-A/B-Hemmer Tranylcypromin (TCP). International gibt es weiterhin die irreversiblen MAO-A/B-Hemmer Phenelzin und Isocarboxazid sowie transdermales Selegilin. Die irreversiblen MAO-B-Hemmer Selegilin und Rasagilin sowie der reversible MAO-B-Hemmer Safinamid stehen außerdem in der Neurologie zur Behandlung des M. Parkinson zur Verfügung [1–3]. In pflanzlichen Präparaten aus Steppenraute *(Peganum harmala)* und der Ayahuasca-Liane *(Banisteriopsis caapi)* der Naturmedizin verschiedener Kulturen ist der reversible MAO-A-Hemmer Harmin (auch Banistrin genannt) pharmakologische Leitsubstanz [4].

Basierend auf einer kontinuierlichen systematischen Literaturrecherche einerseits und eigener Anschauung in der praktischen Therapie andererseits fasst der vorliegende Übersichtsartikel den aktuellen Stand der Pharmakologie und klinische Anwendung von TCP zusammen.

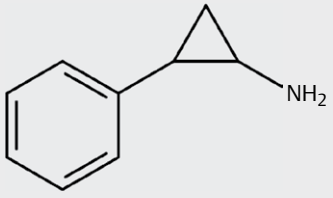
## Tranylcypromin als razemisches Wirkstoffgemisch

Auf den ersten Blick ist TCP eine recht einfache Substanz, da es aus nur drei Molekülteilen besteht, einem Benzolring, einem Cyclopropanring und einem Aminrest. Ohne weitere funktionelle Gruppen erreicht die chemische Formel dadurch eine fast emblematische Symbolik (▶ **Abb. 1**).

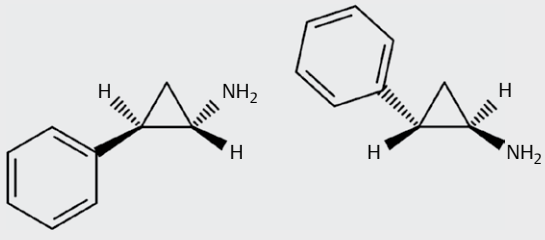
Abgeleitet vom vollständigen Namen trans-2-Phenylcyclopropylamin bezeichnet das Präfix „trans" als Konfigurationsdeskriptor die stereochemisch entgegengesetzte Anordnung von Phenyl- und Aminrest in der Ebene des Cyclopropans. Das nicht in Arzneimitteln vorkommende Stereoisomer cis-2-Phenylcyclopropylamin ist im Unterschied zu TCP pharmakologisch inaktiv. TCP kommt außerdem aufgrund seiner räumlichen Symmetrie in zwei spiegelbildlich gleichen Molekülen als Enantiomere vor, (+)-TCP und (-)-TCP, die sich pharmakologisch unterscheiden (▶ **Abb. 2**). Das zur Therapie verwendete TCP ist immer ein Razemat, also ein äquimolares Gemisch der beiden Enantiomere [1, 2].

## Veränderungen von Monoaminoxidase bei Depression

Molekulargenetische und bildgebende Verfahren zur Aktivität zentraler MAO bei Gesunden und Depressiven erweitern heute die früher durch Untersuchung peripherer MAO (in Thrombozyten) oder




▶ **Abb. 1** Chemische Struktur von Tranylcypromin (TCP) als Skelettformel (implizite H-Atome an C-Atomen, ohne Stereochemie).



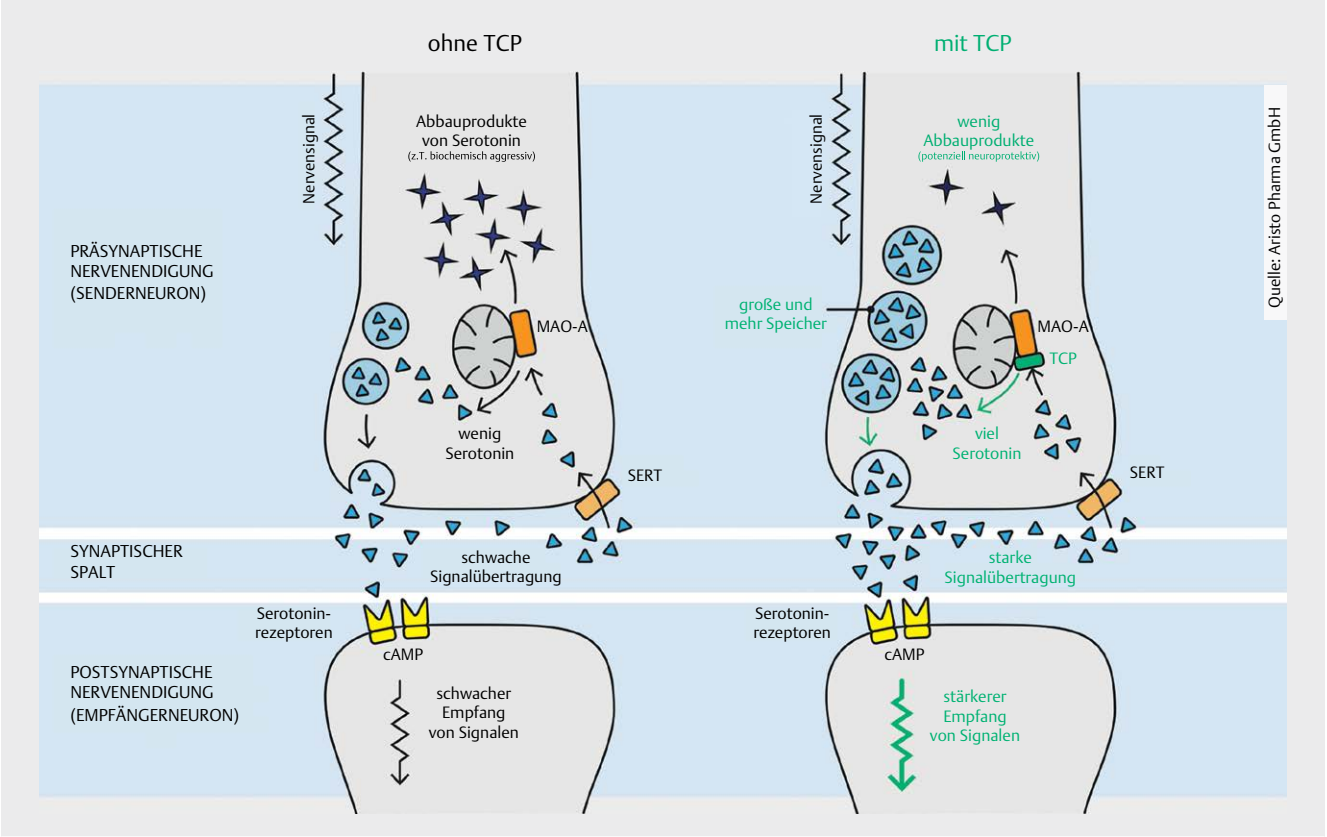

▶ **Abb. 2** Stereochemische Formeln von (1S,2R)-2-Phenylcyclopropylamin ((+)-TCP, links) und (1R,2S)-2-Phenylcyclopropylamin ((-)-TCP, rechts), Keilstrichformeln: voller Keil ragt aus der Bildebene nach vorn, gestrichelter Keil nach hinten.

in Autopsiestudien (im Gehirn) gewonnenen Erkenntnisse. So war ein die MAO-Aktivität kontrollierender Transkriptionsfaktor R1 im Gehirn depressiver Patienten verringert. Zunehmende Aktivität von MAO-Genen war assoziiert mit schlechterer Plazeboresponse bei Depression. Die Aktivität des Isoenzyms MAO-A war entsprechend [$^{11}$C]-Harmin-PET-Studien bei schwer Depressiven erhöht, und nach SSRI-Response bestand für erhöhte MAO-A-Aktivität ein zunehmendes Risiko des Rückfalls in die Depression [2]. Die Entwicklung neuester Radioliganden ermöglichte nun auch analoge PET-Studien für das Isoenzym MAO-B. Bei depressiven Patienten war dessen Aktivität im präfrontalen Kortex signifikant größer als für gesunde Kontrollen und korrelierte außerdem mit der Dauer der Erkrankung [5]. Limitierend ist aber eine mangelnde Einheitlichkeit der sehr zahlreichen Studienergebnisse. Das liegt an der oft unzureichenden Spezifität sowie Störanfälligkeit der verwendeten biologischen und psychopathologischen Untersuchungsmethoden in Verbindung mit einer nicht unbedeutenden Heterogenität des diagnostischen Konstrukts Depression. Außerdem ist die Kausalität dieser Befunde von Assoziationsstudien nicht geklärt, denn eine veränderte MAO kommt grundsätzlich als Ursache der Erkrankung oder als Ergebnis einer Anpassungsreaktion in Frage [6].

## Tranylcypromin – irreversibler und nichtselektiver Monoaminoxidase-A/B-Hemmer mit Zusatzeffekt

TCP hemmt bei sehr niedrigen Konzentrationen im mittleren nanomolaren Bereich ($IC_{50}$ ≈ 80 nM) MAO-A und MAO-B. Dabei tritt (+)-TCP mit einer 60mal kleineren $IC_{50}$ im Vergleich zu (-)-TCP als der eigentliche MAO-Hemmer auf. Dieser pharmakologische Primäreffekt führt zu verringertem Abbau aminerger Neurotransmitter im Gehirn (▶ **Abb. 3**). Infolge der MAO-A-Hemmung kommt es deshalb zu erhöhtem Serotonin und Noradrenalin (▶ **Abb. 4**), infolge einer MAO-B-Hemmung zu erhöhtem Dopamin (▶ **Abb. 5**). Durch die MAO-B-Hemmung wird außerdem das normalerweise in weitaus geringeren Konzentrationen vorliegende Phenylethylamin (sog. „trace amine“) erhöht, relativ sogar noch stärker als die Neurotransmitter. Im Unterschied zu Hemmern der Monoamintransporter wird infolge der MAO-Hemmung nicht nur eine bei neuronaler Erregung erhöhte Serotonin- (SSRI, SSNRI, einige TZA) und Noradrenalinkonzentration (SSNRI, TZA) im synaptischen Spalt als relative Verschiebung zwischen Zelle und Extrazellulärraum erreicht, sondern eine permanente und absolute Erhöhung der Menge von Neurotransmittern im präsynaptischen Neuron, und im Gehirn als Ganzes, unabhängig von der neuronalen Erregung (▶ **Abb. 3–5**). TCP verstärkt also im Unterschied zu Reuptake-Hemmern auch die basalen Spiegel der Neurotransmitter im Neuron. Wie beim Laden einer Batterie erleichtert der MAO-Hemmer das „Aufladen“ des Neurons. Zweiter wichtiger Unterschied zu gängigen Reuptake-Hemmern ist eine starke Erhöhung auch des basalen Dopamins durch TCP (▶ **Abb. 5**) [2, 7–12].

Da TCP an der MAO im chemisch-mechanistischen Sinne kovalent und demzufolge relativ fest bindet, folgt die Hemmung der MAO durch TCP einer irreversiblen Kinetik. In-vitro ist eine Wiederherstellung der MAO-Aktivität etwa durch Extraktion von TCP ausgeschlossen. MAO-Aktivität kann nur in-vivo und nur auf dem Wege




▶ **Abb. 3** Vereinfachtes Modell zur Hypothese eines antidepressiven Wirkungsmechanismus von Tranylcypromin (TCP) als Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer am Beispiel des verringerten Abbaus von Serotonin und einer verstärkten serotonergen Neurotransmission. Quelle: Aristo Pharma GmbH

der Biosynthese neuer MAO zurückgewonnen werden. Die Biosynthese von MAO ist sehr langsam. Eine vollständige Regeneration im Gehirn benötigt mindestens zwei Wochen, wahrscheinlich länger [2–4].

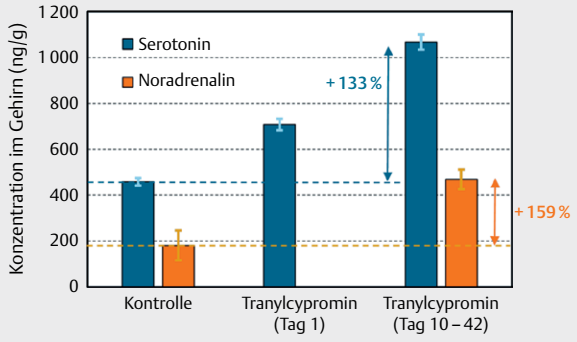
Zusätzlich zur MAO-Hemmung verfügt TCP im niedrigen mikromolaren Bereich über eine Aktivität als Hemmer des Noradrenalintransporters (NAT, $IC_{50} \approx 1\,\mu M$), wobei hier im Gegensatz zur MAO-Hemmung das Enantiomer (-)-TCP potenter ist [2]. TCP hat keine nennenswerte Aktivität an muskarinischen $M_1$-Acetylcholinrezeptoren, $H_1$-Histaminrezeptoren, α- und ß-Adrenozeptoren, Serotonin- und Dopaminrezeptoren sowie Serotonin- und Dopamintransportern (SERT, DAT) [1, 2, 13, 14].

In tierexperimentellen Studien führt die Anwendung von TCP innerhalb von drei Wochen (subchronische Studien) zu einer erhöhten Expression neuronaler Wachstumsfaktoren (GAP-43, BDNF), einer reduzierten Feuerrate in Neuronen des noradrenergen Locus coeruleus, zur Verringerung stressinduzierter Hypersekretion von CRF, zur Verringerung proinflammatorischer Zytokine (IL-1ß, IL-6, TNF) und Herabregulation von Neurotransmitter-Rezeptoren ($ß_{1,2}$- und $\alpha_2$-Adrenozeptoren, $5HT_2$-Serotoninrezeptoren, $D_{1,2}$-Dopaminrezeptoren) [2, 15, 16].

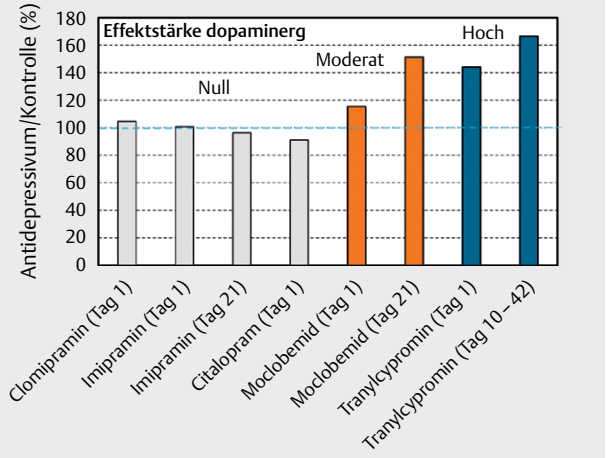
Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen und z. B. der Neurotrophinhypothese der Depression ist TCP positiv in Tiermodellen der Depression (Aufhebung einer Reserpin-Hypoaktivität, erlernte Hilflosigkeit, Lipopolysaccharid- und Amyloid-ß-induziert neuroinflammatorisches Modell) und Angst [2, 16, 17].

## Klinische Wirksamkeit

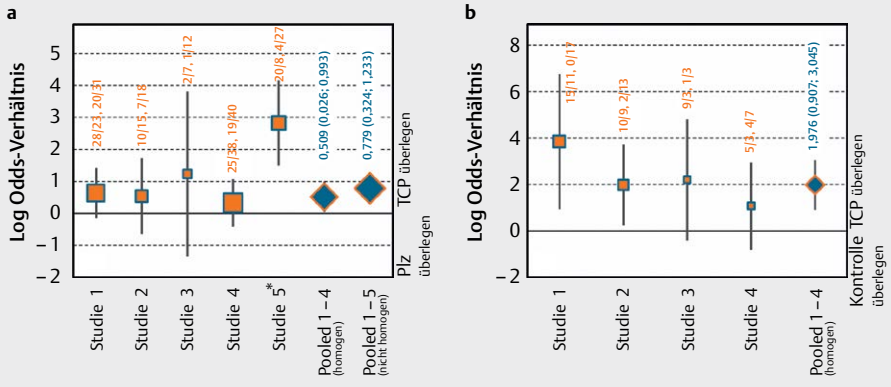
Mit TCP als Monotherapie wurden von 1960 bis 2007 25 prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien allein zu Depression durchgeführt [1, 13, 18]. In einer homogenen metaanalytischen Auswertung ergab sich verglichen mit Plazebo eine statistisch sig-



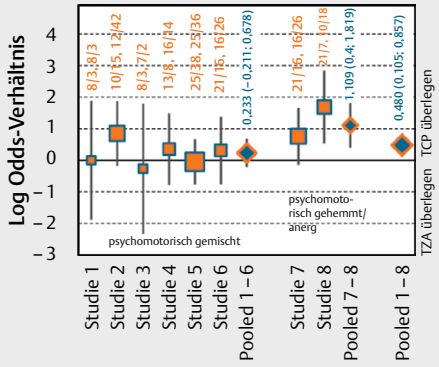

▶ **Abb. 4** Zunahme von Serotonin und Noradrenalin im Gehirn während Anwendung von Tranylcypromin (Studie zu Serotonin: i.p., 1 mg/kg pro Tag; Studie zu Noradrenalin: s.c., 0,5 mg/kg pro Tag, jeweils Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes) im Tierversuch (männliche Sprague-Dawley-Ratten) (Abb. basiert auf Daten aus: [7, 8]).




▶ **Abb. 5** Zunahme von Dopamin im Gehirn während Anwendung von Tranylcypromin und Vergleich mit anderen Antidepressiva im Tierversuch (Abb. basiert auf Daten aus: [7, 9-12]).




▶ **Abb. 6** **a**) Metaanalyse plazebo-(Plz)-kontrollierter Studien von Tranylcypromin (TCP) bei Depression, **b**) Metaanalyse kontrollierter Studien von TCP bei therapieresistenter Depression mit dafür nicht etablierten Therapien als Kontrolle, jeweils mit Anzahl Responder/Nonresponder (erstes Paar TCP, zweites Paar Kontrolle) und Werten der gemeinsamen Log Odds-Verhältnisse (95 %-Konfidenzintervall), *Studie an Patienten mit therapieresistenter Depression bei überwiegend anerger/psychomotorisch retardierter Ausprägung sowie Symptomatik entsprechend den Columbiakriterien der atypischen Depression (49,1 % als bipolare Depression) (Abb. basiert auf Daten aus: [13, 18]).




▶ **Abb. 7** Metaanalyse kontrollierter Studien von Tranylcypromin (TCP) und trizyklischen Antidepressiva (TZA: Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin) bei Depression (Abb. basiert auf Daten aus: [23]).

nifikante und moderate Effektstärke von 0,51 als logarithmisches Odds-Verhältnis der Responder und Nonresponder (▶ **Abb. 6a**) [13, 18]. Vergleichsweise wurden für andere Antidepressiva Effektstärken zwischen 0,24 und 0,54 gefunden [13, 18]. In heterogenen Patientenpopulationen mit Depression war TCP insgesamt gleich wirksam wie andere Antidepressiva (MAO-Hemmer, TZA), und bei therapieresistenter Depression (TRD) signifikant wirksamer als dafür nicht etablierte Therapien (▶ **Abb. 6b**) [13, 18]. Die Responderrate von TCP bei TRD betrug im Durchschnitt von acht Studien 58,1 % (29,4–75,0) [13, 18]. Die STAR * D-Studie wich hiervon mit nur 12,1 % ab, was sich durch Besonderheiten wie einen starken Nozeboeffekt speziell für TCP [13, 18], eine zu geringe Dosis (im Mittel nur 36,9 mg/Tag) [19] und die besondere Methode der Patientenrekrutierung [20] erklären lässt. Moclobemid als reversibler MAO-A-Hemmer wurde mit der Idee entwickelt, eine gute Wirksamkeit wie für die irreversiblen MAO-A/B-Hemmer zu erreichen, jedoch ohne Notwendigkeit einer tyraminarmen Diät (zur tyraminarmen Diät siehe unten). Im einzigen kontrollierten Vergleich von TCP mit Moclobemid bei Depression wurde eine gleiche Wirksamkeit auch gefunden, es fehlen aber entsprechende Studien zu TRD [13]. Die klinische Erfahrung von Experten, Umstellungsstudien und nicht interventionelle Studien deuten auf eine Überlegenheit von TCP bei TRD hin [21, 22].

Der metaanalytische Vergleich für Depression mit psychomotorisch gehemmter/anerger Ausprägung ergab Überlegenheit von TCP über TZA (▶ **Abb. 7**) [23]. Aus mehreren Studien lässt sich außerdem in einem transdiagnostischen Ansatz eine potenzielle Wirksamkeit zusätzlichen TCPs bei Antipsychotikabehandlung chronisch Schizophrener mit überwiegender Negativsymptomatik und Depression ableiten [24–26]. Bei psychomotorischer Hemmung und Anergie wurde neben der Abwesenheit ZNS-depressorischer Effekte besonders die dopaminerge Aktivität von TCP als pharmakologische Erklärung eines guten Therapieansprechens diskutiert. Die früher verwendete Einordnung als Thymeretika für eine auf diese Art pharmakologisch aktivierende Untergruppe von Antidepressiva ist heute jedoch kaum noch anzutreffen [14].

Entsprechend einer neueren Metaanalyse mit vier prospektiven kontrollierten Studien und insgesamt 150 Patienten kann TCP vorteilhaft bei bipolarer Depression eingesetzt werden [27]. Das Risiko eines Switches in die Manie/Hypomanie wurde für TCP ohne Lithium mit 6 % gegenüber 18 % für die Kontrollen (Plazebo, Imipramin, Lamotrigin) als relativ gering bewertet. Die Maintenance-Therapies-in-Bipolar-Disorder-(MTBP)-Studie ergab in einer retrospektiven Auswertung schnelleres Therapieansprechen und eine höhere Responderrate von TCP (53 %) gegenüber Paroxetin (27 %) [28]. Therapiealgorithmen internationaler Leitlinien der bipolaren Depression schließen deshalb MAO-Hemmer oder speziell TCP ein [29].

Als Monotherapie und in Kombination auch mit niedrigen Dosen von Antipsychotika (heute beispielsweise Quetiapin [30]) war TCP wirksam bei sozialer Phobie und anderen Angsterkrankungen [31–33], einschließlich in kontrollierten Studien [34, 35]. In kleineren Fallserien sowie anekdotischen Berichten wurde immer wieder von einem erfolgreichen Einsatz von TCP bei Zwangserkrankungen berichtet [36].

## Tranylcypromin in der Neurologie

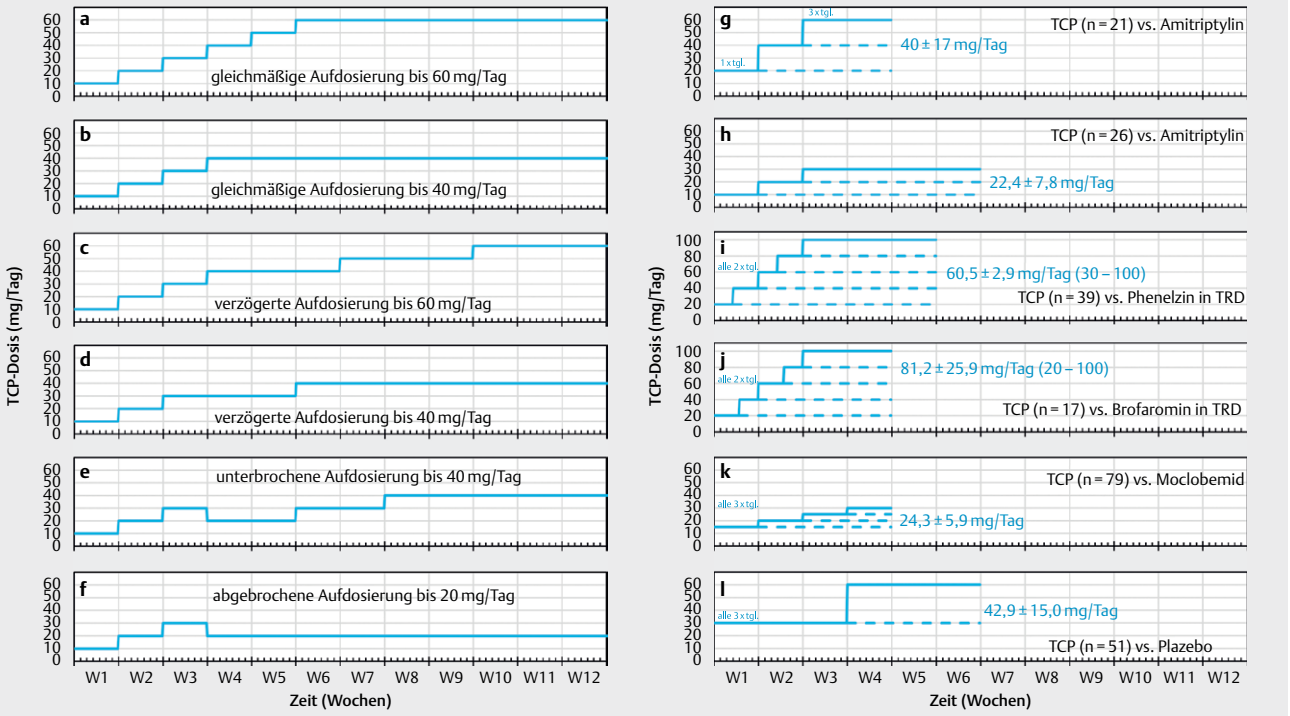
Aufgrund der unselektiven MAO-A/B-Hemmung verbindet TCP pharmakologische Aktivitäten an Zielstrukturen des M. Parkinson (MAO-B, Dopamin) und der Depression (MAO-A, Noradrenalin und Serotonin). Weiterhin wird für MAO-Hemmer durch Verringerung reaktiver Metabolite von Neurotransmittern (▶ **Abb. 3**) und Schutz vor einer dem MPTP-Modell ähnlichen Neurotoxizität ein krankheitsmodifizierendes Potenzial bei M. Parkinson diskutiert [13, 37]. Die klinische Forschung geht aber über Ansätze in unkontrollierten Studien nicht hinaus [13, 38], einschließlich Studien der TCP-Enantiomere [39]. Über eine Beobachtungszeit von durchschnittlich 18 Monaten (2–33 Monate) mit TCP bei Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung wurde der Beginn der symptomatischen Levodopatherapie verzögert. Für einige Patienten mit gleichzeitiger Depression besserte sich die psychiatrische Symptomatik [13]. Bei bereits motorisch-symptomatischen Patienten ging mit TCP eher der Tremor zurück, weniger der Rigor [38]. Irreversible MAO-A/B-Hemmer wie TCP spielen aber für die Therapie von Depression bei M. Parkinson nur eine sehr geringe Rolle [37, 40]. Hauptsächliche Ursache dafür ist die notwendige Einschränkung der Ernährung (siehe unten), die als besondere Herausforderung der Therapie bei psychiatrisch-neurologischer Komorbidität wohl noch restriktiver wahrgenommen wird als für Depression allein. Schließlich wird der Einsatz eines MAO-B-Hemmers, heute v. a. Rasagilin, zusammen mit einem SSRI oder SSNRI und eventuell Augmentation mit einem Dopaminagonisten angesichts fehlender Daten zum TCP und im praktischen Kontext als ausreichend eingeschätzt.

## Dosis

Die Dosierung von TCP ist grundsätzlich individuell variabel.

### Basisschema

Entsprechend den Ergebnissen von offenen Dosisfindungsstudien, dem Design kontrollierter klinischer Wirksamkeitsstudien sowie gemäß den Erfahrungen der klinischen Praxis und Überlegungen zu tierexperimentellen und klinischen Daten der MAO-Hemmung hat sich für die erste Woche der Behandlung eine Dosis von 10 mg/




▶ **Abb. 8** Dosierung von Tranylcypromin (TCP) bei Depression, **a**) Basisschema der Fachinformation für die stationäre Therapie, **b**) Basisschema der Fachinformation für die ambulante Therapie, **c, d**) verzögerte Aufdosierung gemäß Fachinformation bei z.B. orthostatischen Störungen oder längerem Abwarten einer vollen Wirkung, **e**) individuelle Anpassung der Aufdosierung bei vorübergehenden orthostatischen Störungen, **f**) individuelle Anpassung der Aufdosierung bei anhaltenden orthostatischen Störungen, **g–l**) typische Dosisschemata kontrollierter Studien von TCP bei Depression mit maximaler Dosissteigerung (Linie) und optionalem Verzögern oder Abbrechen der Dosissteigerung (gestrichelte Linie) sowie Angabe der in der Studie angewendeten Maximaldosis von TCP (Mittelwert ± Standardabweichung (Bereich)), TRD therapieresistente Depression, vs. versus.

Tag TCP bei morgendlicher Einnahme etabliert. Diese Startdosis wird in einem Basisschema wöchentlich um 10 mg/Tag erhöht. Ab 30 mg/Tag in der dritten Woche kann die Tagesdosis auf zwei Einnahmen verteilt werden, vorzugsweise morgens 20 mg und mittags 10 mg. Im Falle orthostatischer Störungen ist eine Dosisaufteilung auch schon bei 20 mg/Tag ab der zweiten Woche zu überlegen. Zur Reduktion von Schlafstörungen sollte der Patient die zweite oder eine dritte Tagesteildosis von TCP gewöhnlich nicht nach 15:00 Uhr einnehmen. Ein derartig asymmetrisches Regime der Tagesteildosen ist aufgrund des irreversiblen Primäreffektes von TCP möglich, d. h. bei zwei- oder dreimal täglicher Einnahme muss kein einheitliches Dosisintervall von 12 h bzw. 8 h eingehalten werden. Limitierend für eine Dosissteigerung können orthostatische Nebenwirkungen sein, v. a. in den ersten vier Wochen der Behandlung. Als mögliche Ursache wurde eine Anpassung von Adrenozeptoren an peripher erhöhtes Noradrenalin diskutiert. Bei starken orthostatischen Störungen oder anderen Nebenwirkungen kann die Dosissteigerung deshalb verzögert, vorläufig unterbrochen oder, bei schon ausreichender Response, ganz abgebrochen werden. Erfahrene Praktiker empfehlen heute sogar in den ersten Wochen der Therapie eine an möglichen Orthostasestörungen orientierte Dosierung mit systematischen Blutdruckmessungen jeweils im Sitzen und nach dem Aufstehen (Schellong-Test) [3]. Überwiegend gilt heute eine Maximaldosis um 60 mg/Tag TCP als etabliert, teilweise wird bis 100 mg/Tag dosiert [18, 41–44] (▶ **Abb. 8a–f**).

## Schnelle Aufdosierung

Die Mehrzahl der kontrollierten klinischen Studien zu TCP verwendete abweichend vom heutigen Basisschema Startdosen von 20 mg/Tag (12 von 25 Studien, nur zwei Studien mit 10 mg/Tag als Startdosis), aufgeteilt in zwei Teildosen morgens und mittags/nachmittags. In vier kontrollierten Studien bei TRD wurde TCP relativ schnell bis zu einer Maximaldosis von 100 mg/Tag aufdosiert mit beispielsweise 40 mg/Tag schon am vierten oder fünften Tag. Die Vielfalt der Dosisschemata kontrollierter Studien von TCP bei Depression ist (▶ **Abb. 8g–l**) zu entnehmen [13, 18]. Gemäß der Leitlinie zur Depression ist eine zunehmende Wirksamkeit durch Dosiserhöhung von TCP grundsätzlich gegeben [45]. Da bei Dosen von 10–30 mg/Tag von einer weitgehend vollständigen MAO-Hemmung auszugehen ist, scheinen zusätzliche pharmakologische Effekte für die Wirkung bedeutsam zu sein, wie etwa eine NAT-Hemmung ab 40 mg/Tag [13]. Mit dem Ziel einer schnellen klinischen Besserung könnte deshalb ein beschleunigtes Aufdosieren von TCP bei stationärer Behandlung von TRD eine sinnvolle und realistische Alternative sein (▶ **Abb. 8i, j**).

## Erhaltungsdosis und Rezidivprophylaxe

Da sich der Einsatz von TCP heute auf TRD sowie auch wiederholte Episoden und chronische Depression fokussiert, wird die früher übliche Empfehlung zur Dosisreduktion nach gutem Therapieansprechen oder Remission mittlerweile kritisch bewertet. Die Dosen in der Erhaltungstherapie und auch in der Rezidivprophylaxe bleiben weitgehend wie die Akutdosis [45]. Eine aktuelle unkontrollierte Studie konnte in dieser Form eine Behandlung mit TCP über 9,4 ± 3,9 Jahre (4–16 Jahre) bei 19 Patienten überschauen. Abgesehen von vorübergehender leichter Symptomatik in dieser langen Zeit hatten die Patienten keine Rückfälle in die Depression oder schwere Unverträglichkeiten, einschließlich keine hypertensiven Krisen (siehe unten: Nahrungsmittelinteraktion). Allerdings waren diese 19 Patienten Teil einer Respondergruppe von 25 Patienten nach zuvor 12 Wochen Therapie, wovon für die verbleibenden sechs Patienten entsprechende Daten der Rezidivprophylaxe fehlen [42]. Wenn bei Remission trotzdem eine Dosisreduktion geplant ist, wäre sehr langsam vorzugehen, beispielsweise 10 mg/Tag pro vier Wochen. Nach Nichtansprechen auf TCP rechtfertigt eine vorgesehene Umstellung der antidepressiven Therapie eine schnellere Dosisreduktion.

▶ **Tab. 1** Übersicht der notwendigen Zeitabstände von Antidepressiva der Vormedikation (Einnahme der letzten Tablette) bis zum Beginn einer Therapie mit TCP.

| Antidepressivum | Halbwertszeit | Therapiepause vor TCP *, ** | |
|---|---|---|---|
| | (Stunden) | (Stunden) | (Tage) |
| Bupropion *** | 1–15 | 75 | 3,1 |
| Citalopram | 38–48 | 240 | 10 |
| Clomipramin | 16–60 | 300 | 12,5 |
| Desvenlafaxin | 10–17 | 85 | 3,6 |
| Duloxetin | 9–19 | 95 | 4 |
| Escitalopram | 27–32 | 160 | 6,7 |
| Fluoxetin# | 96–384 | 5–6 Wochen | |
| Fluvoxamin | 21–43 | 215 | 8,9 |
| Imipramin | 11–25 | 125 | 5,2 |
| Levomilnacipran | 6–9 | 45 | 1,9 |
| Milnacipran | 5–8 | 40 | 1,7 |
| Moclobemid | 2–7 | 35 | 1,5 |
| Paroxetin | 12–44 | 220 | 9,1 |
| Sertralin | 22–36 | 180 | 7,5 |
| Venlafaxin | 14–18 | 90 | 3,8 |
| Vortioxetin | 57–66 | 330 | 13,8 |

* 5x oberster Wert der bekannten Angaben zur Halbwertszeit entsprechend Tabelle 4 in [57], ** Für Agomelatin, Amitriptylin, Desipramin, Doxepin, Maprotilin, Mianserin, Mirtazapin [21, 56, 58], Nortriptylin, Reboxetin, Tianeptin, Trazodon [54, 56] und Trimipramin besteht aufgrund keiner oder geringer SERT-Hemmung und teilweise zusätzlicher Hemmung von $5HT_{2A}$-Serotoninrezeptoren keine absolute Kontraindikation einer Komedikation mit TCP [2, 3, 54–56, 59] und deshalb nach Dosisreduktion auch keine Notwendigkeit einer Pause. Für den in dieser Reihe noch relativ starken SERT-Hemmer Amitriptylin wurde die Sicherheit der Komedikation mit TCP in kontrollierten Studien bestätigt [2, 42], *** Interaktion aufgrund DAT-Hemmung möglich, aktive Metabolite wegen fehlender SERT-Hemmung vernachlässigt, #der berechnete Wert von 1920 h (80 Tage) wird durch den Wert des Herstellers zur Ausscheidung von Fluoxetin ersetzt.

## Nahrungsmittelinteraktion – tyraminarme Ernährung

Da die MAO-A/B nicht nur im Gehirn sondern auch in Darm und Leber gehemmt wird, beeinträchtigt TCP den metabolischen Schutz vor in einigen Nahrungsmitteln vorkommenden biogenen Aminen. Bedeutsam ist hierbei v. a. Tyramin. Diese relative Tyraminunverträglichkeit ist mit dem Risiko hypertensiver Krisen verbunden, was sehr selten zu einem hypertensiven Notfall mit im Einzelfall Gehirnblutungen führen kann [46, 47]. TCP-Patienten müssen deshalb strikt eine tyraminarme Ernährung einhalten. Die Details sind regulatorisch vorgeschriebenen Texten der entsprechenden Präparate und Fachpublikationen zu entnehmen. Obwohl eine gute Motivation hierfür Voraussetzung und willkommen ist, sind die Patienten aber gehalten, auf eine von den Herstellervorgaben abweichende und zu komplizierte Herangehensweise (eigene Recherchen und Berechnungen zum Tyramingehalt der Lebensmittel, Bezugnahme auf ähnliche Diäten) zu verzichten. Andererseits ist ein zu leichtfertiger Umgang mit der tyraminarmen Ernährung unbedingt zu verhindern. Der Arzt sollte seine Aufklärung dazu dokumentieren und sich vom Patienten schriftlich bestätigen lassen. Grundsätzlich hat die heute vorherrschende moderne Lebensmitteltechnologie mit hohen Hygienestandards, kontinuierlicher Kühlkette, kontrollierten Starterkulturen bei entsprechenden mit Mikroorganismen hergestellten Lebensmitteln (z. B. Joghurt) usw. zu einer stark verbesserten Situation hinsichtlich des Tyraminrisikos geführt. Trotzdem ist die Kenntnis und Vermeidung der gut definierten Ausnahmen, die mit Trends der Gastronomie manchmal auch neu auftreten können (z. B. trocken gereiftes Fleisch), nach wie vor notwendig. Ein verbesserter Bildungsstand und die verbreitet gute Akzeptanz spezieller Ernährungsformen führen heute ebenfalls zu einer erleichterten Umsetzung der tyraminarmen Ernährung [48, 49]. Weit über 80 % der Patienten und deren Angehörigen bewerteten die tyraminarme Ernährung als praktisch gut umsetzbar [41].

Der Anteil von TCP an den verordneten Tagesdosen von Antidepressiva ist sehr gering, z. B. in Deutschland für 2021 nur etwa 0,2 % [50]. Das Risiko hypertensiver Krisen verbunden mit der Notwendigkeit der tyraminarmen Ernährung ist der wichtigste Grund für den Ausschluss von TCP als Mittel der ersten Wahl bei Depression. Auch in der neueren Literatur wird auf die häufig übertriebene Wahrnehmung von Risiko und Aufwand sowie die demzufolge zu große Zurückhaltung bei Verordnungen hingewiesen. Chancen der Therapie bleiben ungenutzt [3, 13, 48, 51–53].

## Pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen und Umstellung der Therapie

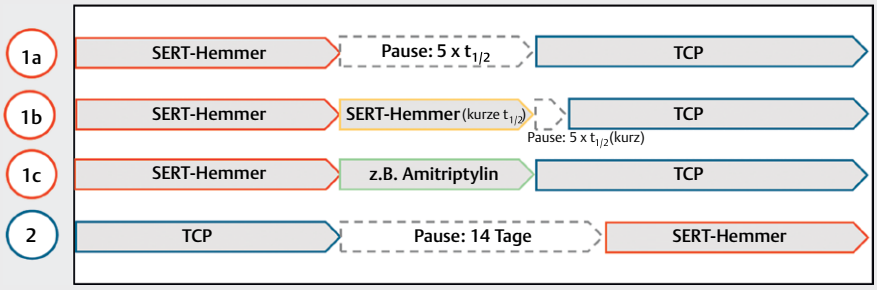
Im Vordergrund stehen für TCP Interaktionen mit starken SERT-Hemmern (SSRI, SSNRI, Vortioxetin, Clomipramin, Imipramin u. a.) aufgrund des Risikos einer Serotonintoxizität. Weiterhin ist die Interaktion mit Noradrenalinfreisetzern (Amphetamin, Phenylephrin, Ephedrin, Phenylpropanolamin u. a.) aufgrund des Risikos hypertensiver Krisen („Noradrenalinsturm“) zu beachten. Für die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit TCP besteht deshalb eine absolute Kontraindikation [2, 3, 54–56].

Bei Umstellung der antidepressiven Therapie auf TCP ist darüber hinaus als Sicherheit eine Behandlungspause von fünf Halbwertszeiten des letzten vor TCP verordneten SERT-Hemmers einzuhalten. Das sind beispielsweise vier Tage nach Venlafaxin und 10 Tage nach Citalopram (▶ **Tab. 1**, ▶ **Abb. 9**: **1a**).

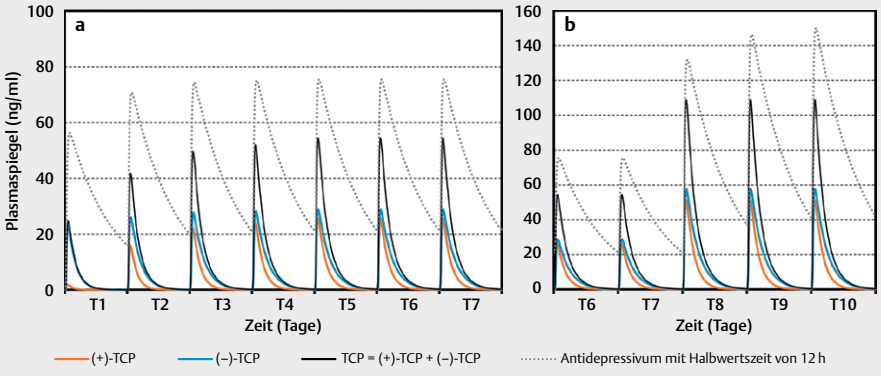
Zur Verkürzung der Pause kann gemäß theoretischen Überlegungen ggf. am Ende der Therapie vor TCP auf einen SERT-Hemmer mit kurzer Halbwertszeit wie z. B. Milnacipran umgesetzt werden (▶ **Abb. 9**: **1b**). Über die Sicherheit und Praktikabilität einer derartigen Herangehensweise gibt es aber keine Mitteilungen. Als Dauer der Therapie mit dem Umsetzantidepressivum wären wiederum fünf Halbwertszeiten des vorherigen SERT-Hemmers ausreichend. Ein derartiges pharmakokinetisch begründetes Umsetzen der antidepressiven Vortherapie von TCP könnte im Falle von Bupropion als Umsetzantidepressivum sogar auf einen mechanistisch eigenständigen Therapieversuch ausgedehnt werden.

Mit TCP kombinierfähige Antidepressiva sind dagegen für eine vollständige Überbrückung der Pause nach starken SERT-Hemmern geeignet [2, 41, 54–56], z. B. auch schwache SERT-Hemmer wie Amitriptylin oder Trazodon als Transfer-Antidepressivum (▶ **Abb. 9: 1c**) [56]. Das ist ebenfalls auf einen eigenständigen Therapieversuch ausdehnbar. Zur Frage, welches Antidepressivum mit TCP als Kombination bzw. als Transfer-Antidepressivum noch möglich ist (relative Kontraindikation), besteht nicht in jedem Fall ein Konsens der Fachliteratur. Jedoch sind dabei auch individuelle Gegebenheiten wie Therapiebedarf und therapeutischer Rahmen sowie v. a. die Dosis und weitere Komedikation zu berücksichtigen.

Bei der umgekehrten Umstellung von TCP auf SERT-Hemmer leitet sich eine notwendige Pause aufgrund des irreversiblen Primärmechanismus von der Dauer einer ausreichenden MAO-Neusynthese ab. Diese wurde zu etwa 14 Tage abgeschätzt, was einer langen pharmakodynamischen Halbwertszeit von TCP entspricht (▶ **Abb. 9: 2**) [2, 3].




▶ **Abb. 9** Umstellung (**1a–c**) von Serotonintransporter-(SERT)-Hemmern auf Tranylcypromin (TCP), **1a** mit Pause von fünf Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) des zuvor verwendeten SERT-Hemmers, **1b** mit verkürzter Pause durch vorheriges Umsetzen auf einen SERT-Hemmer mit kurzer $t_{1/2}$, **1c** Überbrückung durch Transfer-Antidepressiva, die keine Pause erfordern sowie (2) umgekehrte Umstellung von TCP auf SERT-Hemmer.




▶ **Abb. 10** Typischer Verlauf der Plasmaspiegel von Tranylcypromin (TCP, $t_{1/2}$ = 2 h) und seiner Enantiomere (+)-TCP und (-)-TCP **a**) zu Therapiebeginn mit 10 mg/Tag und **b**) bei Dosiserhöhung auf 20 mg/Tag an Tag 8 im Vergleich zu einem Antidepressivum mit einer Halbwertszeit von $t_{1/2}$ = 12 h, jeweils einmal tägliche Einnahme (Dosisintervall 24 h).

Wie für andere Psychopharmaka begründen alle zentral wirksamen Arzneimittel wegen der möglichen Verstärkung zentral depressorischer Effekte eine relative Kontraindikation mit TCP, selbst wenn für TCP direkt ZNS-depressorische Wirkungen fehlen (keine Hemmung von $M_1$-Acetylcholin- und $H_1$-Histaminrezeptoren). Eine vorsichtige Komedikation von z. B. Antipsychotika, Benzodiazepinen und Lithium mit TCP ist deshalb möglich und üblich. Stationären Patienten eines deutschen Universitätsklinikums mit TRD wurden in einer Anwendungsbeobachtung als hochintensive Therapie bei TCP-Dosen von 20–100 mg/Tag (Mittelwert 51,9 mg/Tag) sogar bis zu drei weitere Psychopharmaka verordnet (Mittelwert 1,8) [41]. Jahrzehntelang und recht umfangreich war Trifluoperazin ein bevorzugter Kombinationspartner von TCP. Die Fixkombination aus 10 mg TCP und 1 mg des hochpotenten trizyklischen Antipsychotikums konnte aber wegen Befürchtungen im Zusammenhang des Risikos von Spätdyskinesien nicht dem geforderten Nachzulassungsverfahren der 1990er Jahre unterzogen werden. Mit atypischen Antipsychotika wäre dafür heute eine Neubewertung denkbar [2]. Auf mögliche Einschränkungen für atypische Antipsychotika mit SERT-Hemmung (Ziprasidon) wurde hingewiesen [54]. Ketamin kann während TCP-Behandlung angewendet werden [44], ebenso Levodopa sofern es mit einem Decarboxylasehemmer wie Carbidopa oder Benserazid kombiniert ist [2, 14].

Schließlich ist bei Antihypertensiva und oralen Antidiabetika sowie Insulin auf durch TCP verstärkte Wirkeffekte (niedriger Blutdruck, Hypoglykämie) mit eventuell notwendigen Dosisanpassungen dieser somatischen Arzneimittel zu achten [2, 14].

## Nebenwirkungen

Eine häufige und auffällige Nebenwirkung von TCP ist die orthostatische Dysregulation bis hin zu Schwindel und dem Risiko einer Synkope (auch Abgeschlagenheit und Nacken-/Schulterschmerzen). Orthostatische Dysregulation entsteht v. a. im Ergebnis der durch MAO-Hemmung (aber auch NAT-Hemmung) bedingten Veränderungen der peripheren Noradrenalin-Neurotransmission und entsprechender Adrenozeptoren mit Verlust der reaktiven Vasokonstriktion. Zur Linderung kommen neben den oben beschriebenen Dosisanpassungen von TCP und allgemeinen Maßnahmen (Salzzufuhr, Bewegung, Koffein, Vorsicht beim Aufstehen besonders bei großer Wärme und nach Bädern) auch vorübergehendes Fludrocortison, ß-Blocker oder Metoclopramid in Frage [1, 13, 14]. Schlafstörungen als weitere häufige Nebenwirkung oder sogar eine allgemeine psychische Überstimulation sind auf die stimulierende Aktivität von TCP und fehlende Sedierung zurückzuführen. Einerseits ist diese Nebenwirkung eng mit der antidepressiven Wirkung von TCP verbunden, andererseits kann so aber auch eine Herausforderung für das psychische Wohlbefinden der Patienten entstehen. Falls nicht ohnehin schon verwendet, sind deshalb Benzodiazepine eine vorübergehende Option, weiterhin auch Z-Substanzen, mit TCP kombinierbare sedierende Antidepressiva (siehe Ergänzungen unter ▶ **Tab. 1**) und niedrige Dosen von Antipsychotika (z. B. Quetiapin). Trazodon bis 100 mg/Tag wurde in mehreren Studien als günstig eingeschätzt [13], jedoch sollte mit nicht mehr als 25 mg/Tag begonnen werden und Komedikation, die die Plasmaspiegel von Trazodon erhöht oder den Sympathikus weiter aktiviert, auch Levothyroxin, vermieden werden [60]. Obwohl eine TCP-Therapie den Blutdruck grundsätzlich etwas senkt, tritt für etwa 1–3 h nach Einnahme (um $t_{max}$, siehe unten), also für eine relativ kurze Zeit während des Dosisintervalls, eine zumeist unbemerkte Blutdruckerhöhung auf. Dabei sind auch zirkadiane Änderungen des Blutdrucks zu beachten. Weniger häufig klagen die Patienten über Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Verstopfung, Übelkeit, Appetitverlust, Tagesmüdigkeit, sexuelle Funktionsstörungen, Wadenkrämpfe, Ödeme, Tremor und Zunahme des Körpergewichts [13, 14].

Die klinische Erfahrung zeigt, dass das Risiko schwerer Nebenwirkungen von TCP sehr gering ist. In einer prospektiven Pharmakovigilanz-Studie von Antidepressiva (n = 803 mit TCP) setzten 1,9 % der stationären und 0,7 % der ambulanten Patienten TCP ab [47]. Für den seltenen Fall einer hypertensiven Krise bei Verstoß gegen die tyraminarme Ernährung wird heute von Notfallmedizinern von Nifedipin (Risiko einer zu starken Blutdrucksenkung und Organminderperfusion), besonders als Selbstmedikation, abgeraten. Andere Blutdrucksenker wie Captopril stehen im Vordergrund der Empfehlungen, v. a. für hypertensive Notfälle und während stationärer Behandlung. Für einfache hypertensive Krisen kann Ruhe und beobachtendes Abwarten ausreichend sein, eventuell mit Diazepam zur Anxiolyse und Dämpfung von Unruhe [3, 46, 49].

## Gegenanzeigen

Abgesehen von einigen seltenen Erkrankungen wie Phäochromozytom und Karzinoid stellen häufig auftretende Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus oder eine einfache Hypertonie keine absolute Kontraindikation für TCP dar [3]. In einer aktuellen Studie wurde für acht von 14 auf TCP eingestellte Patienten Hypertonie als Begleiterkrankung angegeben [44].

## Pharmakokinetik von TCP

### Resorption und pharmakokinetische Halbwertszeit

TCP wird nach Einnahme schnell freisetzender Filmtabletten gut resorbiert mit einer Zeit maximaler Plasmaspiegel $t_{max}$ = 1–2 h. Die pharmakokinetische Halbwertszeit $t_{1/2}$ = 2 h ist vergleichsweise kurz. Übliche Dosisintervalle von 12 h oder 24 h sind damit im Unterschied zu den meisten Antidepressiva für TCP größer als 5x $t_{1/2}$. Das Maß 5x $t_{1/2}$ ist bedeutsam, da es bei wiederholten Dosen die Zeit bis zum Erreichen eines Fließgleichgewichts der Plasmaspiegel (steady-state) oder beim Absetzen der Therapie bis zum vollständigen Auswaschen aus dem Plasma angibt. Plasmaspiegel von TCP schwanken deshalb stark im Tagesverlauf und sind immer schon am Ende des Dosisintervalls nahezu Null, selbst bei wiederholter Einnahme (▶ **Abb. 10**) [2, 4].

Die MAO-Hemmung korreliert aber aufgrund des irreversiblen Mechanismus nicht mit dem Verlauf der Plasmaspiegel. Diese pharmakologische Primärwirkung von TCP und die dadurch erhöhten Neurotransmitter sind trotzdem über den ganzen Tag gleichmäßig gegeben, bei vergessener Einnahme sogar darüber hinaus. Dagegen ist im Tagesverlauf von einem gewissen Zusammenhang der fluktuierenden Plasmaspiegel mit der peripheren und zentralen NAT-Hemmung auszugehen. Ein Einfluss auf klinische Effekte (Blutdruck, Orthostasereaktion, antidepressive Wirkung) wurde diskutiert [2, 4].

## Metabolismus

Entsprechend tierexperimentellen Studien erfolgt die Elimination von TCP v. a. über den hepatischen Stoffwechsel und danach renal in Form der gebildeten Metabolite (Hydroxy-TCP, N-Acetyl-TCP, Phase-2-Metabolite wie Glukuronide) [61]. Studien am Menschen fehlen jedoch.

Beachtenswert ist die unterschiedliche Metabolisierung der TCP-Enantiomere über die MAO, wofür Daten von gesunden Probanden und Patienten vorliegen. MAO ist nämlich nicht nur pharmakologische Zielstruktur von TCP sondern zugleich auch dessen arzneistoffmetabolisierendes Enzym. Die irreversible MAO-Hemmung schließt mechanistisch den Abbau von TCP ein. Da (+)-TCP ein viel stärkerer MAO-Hemmer ist als (-)-TCP, sind die Plasmaspiegel von (+)-TCP zu Therapiebeginn viel niedriger als von (-)-TCP (▶ **Abb. 10a**: Tag 1). Erst nach einigen Dosen nimmt dieser Metabolisierungspfad des (+)-TCP mit zunehmender MAO-Hemmung ab. Die Plasmaspiegel von (+)-TCP, wie von TCP insgesamt, nehmen deshalb in den ersten Tagen der Behandlung bei gleicher Dosis zu (▶ **Abb. 10a**). Bei sehr hoher MAO-Hemmung sind (+)-TCP und (-)-TCP dann während Dauertherapie annähernd gleich. Das Verhältnis von (+)-TCP und (-)-TCP im Plasma könnte damit umgekehrt sogar als Marker der MAO-Hemmung nutzbar sein [2, 4]. Ob und ggf. welche Metabolite im Plasma durch die MAO-verursachte Deaminierung von TCP vorliegen, ist derzeit nicht bekannt.

Begrenzt auf die ersten Behandlungstage entsteht so ein Sondereffekt für die Plasmaspiegel von TCP, wodurch die oben diskutierten Eigenschaften des Fließgleichgewichts modifiziert werden. Für den MAO-B-Hemmer Rasagilin ist ein ähnliches Verhalten gut bekannt [62]. Wie ▶ **Abb. 10a** zu entnehmen, ähnelt die durch Selbstinhibition des Metabolismus bedingte Zunahme der TCP-Plasmaspiegel für die Startdosis an den ersten Behandlungstagen dem Aufbau eines Fließgleichgewichts von Antidepressiva mit längerer Halbwertszeit, zumindest bezüglich der Maximalspiegel $C_{max}$ und der Gesamtexposition als Fläche unter der Plasmaspiegelkurve (area under the curve, AUC). Bei einem beispielhaften Antidepressivum mit einer typischen $t_{1/2}$ = 12 h nimmt aber auch der Talspiegel bis zum Erreichen eines steady-state-Talspiegels deutlich zu, wodurch die Fluktuation begrenzt ist.

## Mögliche Konsequenzen der Pharmakokinetik für die Dosierung von TCP

Durch die starke Zunahme der TCP-Plasmaspiegel zu Therapiebeginn lässt sich die Notwendigkeit einer langsamen Dosissteigerung an den ersten Behandlungstagen auch pharmakokinetisch begründen, auch geringere Startdosen. Für spätere Dosissteigerungen von TCP bei nun weitgehend gehemmter MAO bringt die kurze $t_{1/2}$ mit sich, dass die neuen steady-state-Plasmaspiegelkurven mit jeder neuen Tagesdosis unmittelbar erreicht werden. Im Ergebnis erfolgt für jede Dosissteigerung (und -senkung) von TCP eine abrupte Anpassung der Plasmaspiegelkurven ohne die typische Verzögerung bis zum neuen steady-state. Die pharmakokinetische Dämpfung von Dosisanpassungen wie für andere Antidepressiva fehlt beim TCP (▶ **Abb. 10b**).

Die zunehmende Selbstinhibition des Metabolismus an den ersten Behandlungstagen und ein 24-h-Dosisintervall > 5x $t_{1/2}$ rechtfertigen für TCP auch das Aufteilen der Tagesdosis in zwei oder drei Einzeldosen. Damit ist eine Option zur Verringerung von Nebenwirkungen durch kleinere $C_{max}$ und Dämpfung der Plasmaspiegelfluktuation gegeben. Nicht auszuschließen sind dadurch aber auch Veränderungen bestimmter Komponenten der Wirksamkeit, denn die Teilwirkung der NAT-Hemmung von TCP ist besonders während hoher $C_{max}$ zu erwarten.

Alternativ wäre bei teilbaren 10-mg-Tabletten ein Dosisinkrement (oder -dekrement) von 5 mg/Tag eine Möglichkeit für die Aufdosierung (oder für das Absetzen) von TCP, um große und abrupte Veränderungen der Plasmaspiegel zu dämpfen. Wenn es dazu auch praktische Erfahrungen gibt, wurden klinische Daten zu Dosisinkrementen von 5 mg/Tag bisher kaum systematisch zusammengefasst und nur in einer kontrollierten Studie (▶ **Abb. 8k**) publiziert [63]. Auf 5 mg/Tag reduzierte Dosisinkremente oder -dekremente scheinen bei Tagesdosen über 40 mg/Tag aufgrund des verringerten relativen Anteils aber nicht mehr notwendig zu sein.

## Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Abgesehen von Cytochrom P450 (CYP) 2A6 hemmt TCP bei therapeutischen Dosen keine CYP-Enzyme. Da CYP2A6 für die Arzneistoffmetabolisierung nur eine geringe Rolle spielt, ist TCP kein pharmakokinetisch bedeutsamer CYP-Inhibitor. Zu beachten sind einige Arzneimittel, die über die MAO metabolisieren wie Sumatriptan. Für diese gilt TCP als pharmakokinetischer MAO-Inhibitor [2]. TCP hemmt deshalb auch, wie Harmin in Ayahuasca, den Abbau von N,N-Dimethyltryptamin [64]. Psilocin (4-Hydroxy-N,N-dimethyltryptamin) wird dagegen kaum beeinflusst [65].

Umgekehrt bestehen keine gesicherten Erkenntnisse, ob und wie die Plasmaspiegel von TCP durch CYP-Inhibitoren und -Induktoren beeinflusst werden [2]. Bei der Umstellung von anderen MAO-Hemmern auf TCP ist eine Interaktion durch verringerten Abbau von (+)-TCP schon ab der ersten Dosis zu beachten [4].

**FAZIT**

- Die Notwendigkeit der tyraminarmen Ernährung beschränkt die antidepressive Behandlung mit TCP auf die therapieresistente Depression (TRD). Die Wahrnehmung des Risikos hypertensiver Krisen infolge einer Nahrungsmittelinteraktion mit Tyramin ist dabei übertrieben. Dadurch wird das Potenzial der MAO-Hemmung selbst in diesem begrenzten Anwendungsbereich nicht ausgeschöpft [66].
- Aufgrund der heute im Allgemeinen guten Akzeptanz spezieller Ernährungsformen, moderner Standards psychiatrischer Basisversorgung und mit dem pharmakologischen Wissen aus über 60 Jahren Forschung und Therapie stellt TCP eine wieder zunehmend sichere Behandlungsoption dar.
- Angesichts von mehr als 20 Antidepressiva sowie weiteren Optionen der Kombination und Augmentation erscheint eine Einordnung von TCP als sehr später Therapieversuch der psychopharmakologischen Depressionsbehandlung, oder oft sogar im wörtlichen Sinne von „ultima ratio“ missverstanden, nicht mehr hilfreich [3, 67].

- Die Leitlinie Unipolare Depression räumt der Strategie des Antidepressivawechsels bei TRD mit einer offenen Empfehlung („kann“) nur eine geringe Bedeutung ein. Streng nach evidenzbasierter Medizin wird für höchstes Evidenzniveau eine unzureichende Studienbasis abgeleitet (fehlende Switchstudien mit Fortsetzung der vorherigen Therapie als Kontrolle). Weiterhin wird aber in der Rationale dafür ein Antidepressivawechsel gemäß klinischer Erfahrung und pharmakologischen Überlegungen trotzdem als chancenreich eingeschätzt, besonders wenn damit eine Änderung des pharmakologischen Wirkmechanismus verbunden ist [45]. Der Wechsel zu TCP als MAO-Hemmer beinhaltet im Vergleich zu anderen Antidepressiva (SERT/NAT-Hemmer) einen pharmakologischen Neuansatz, der für jeden Patienten mit TRD eine einmalige Option bedeutet und über sukzessive Wechsel verschiedener SERT/NAT-Hemmer hinausgeht.

## Interessenkonflikt

Sven Ulrich ist Angestellter der Aristo Pharma GmbH, Berlin, die ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Tranylcypromin vermarktet. Ute Lewitzka hat von der Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Vortrags- und Beraterhonorare erhalten.

## Literatur


[1] Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. Neuropsychopharmacol 1995; 12: 185–219

[2] Ulrich S, Ricken R, Adli M. Tranylcypromine in mind (Part I): Review of pharmacology. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27: 697–713

[3] Van den Eynde V, Abdelmoemin WR, Abraham MM et al. The prescriber's guide to classic MAO inhibitors (phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid) for treatment-resistant depression. CNS Spectr 2022; 15: 1–14

[4] Ulrich S, Hock D, Guth V et al. Insufficient recovery of monoamine oxidase in a bioequivalence study of the monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine: Recommendation of the tranylcypromine enantiomer test. Int J Clin Pharmacol Ther 2022; 60: 242–252

[5] Moriguchi S, Wilson AA, Miler L et al. Monoamine oxidase B total distribution volume in the prefrontal cortex of major depressive disorder: An [11C]-SL25.1188 PET study. JAMA Psychiat 2019; 76: 634–641

[6] Lewitzka U, Müller-Oerlinghausen B, Felber W et al. Is MAO-B activity in platelets associated with the occurrence of suicidality and behavioural personality traits in depressed patients? Acta Psychiatr Scand 2008; 117: 41–49

[7] Hampson DR, Baker GB, Coutts RT. Neurochemical changes in rat brain amines after short- and long-term inhibition of monoamine oxidase by a low dose of tranylcypromine. Biol Psychiat 1988; 23: 227–236

[8] Greenshaw AJ, Rao TS, Nazarali AJ et al. Chronic effects of tranylcypromine and 4-fluorotranylcypromine on regional brain monoamine metabolism in rats: A comparison with clorgyline. Biol Psychiat 1989; 25: 1014–1020

[9] Chung MY, Kim DG, Yoo KJ et al. Regional differences in the levels of biogenic amines and their metabolites in rat brain after tricyclic antidepressant treatments. Yonsei Med J 1993; 34: 266–277

[10] Da Prada M, Kettler R, Keller HH et al. Neurochemical profile of moclobemide, a short-acting and reversible inhibitor of monoamine oxidase type A. J Pharmacol Exp Ther 1989; 248: 400–414

[11] Haleem DJ, Haider S, Yasmeen A et al. The neurochemical profile of long term oral administration of moclobemide. Pak J Pharm Sci 1998; 11: 9–14

[12] Hyttel J. Neurochemical characterization of a new potent and selective serotonin uptake inhibitor: Lu 10-171. Psychopharmacology (Berl) 1977; 51: 225–233

[13] Ricken R, Ulrich S, Schlattmann P et al. Tranylcypromine in mind (Part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27: 714–731

[14] Verspohl EJ. Antidepressiva. In: Ammon HPT, Hrsg. Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen. Stuttgart: WVG; 1991: 281–316

[15] Nestler EJ, McMahon A, Sabban EL et al. Chronic antidepressant administration decreases the expression of tyrosine hydroxylase in the rat locus coeruleus. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 7522–7526

[16] Tomaz VS, Chaves Filho AJM, Cordeiro RC et al. Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain pro- and anti-inflammatory changes in mice submitted to an inflammatory model of depression. J Affect Disord 2020; 268: 188–200

[17] Maki Y, Inoue T, Izumi T et al. Monoamine oxidase inhibitors reduce conditioned fear stress-induced freezing behavior in rats. Eur J Pharmacol 2000; 406: 411–418

[18] Ulrich S, Ricken R, Schlattmann P et al. Metaanalyse kontrollierter Studien von Tranylcypromin bei Depression und Bewertung der Qualität des Studiendesigns. Psychopharmakother 2017; 24: 259–271

[19] Nolen WA, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Treatment with low doses of tranylcypromine resulted in a disappointing remission rate. Am J Psychiat 2007; 164: 524

[20] Möller HJ. Das Problem der Heterogenität zwischen in den USA und nicht in den USA durchgeführten Antidepressivastudien. Psychopharmakother 2014; 21: 211–218

[21] Anghelescu IG. Einsatz von Antidepressiva bei therapieresistenten Depressionen. In: Bauer M, Berghöfer A, Brakemeier EL, Adli M, Hrsg. Therapieresistenz bei Depressionen und bipolaren Störungen. Berlin: Springer; 2022: 105–119

[22] Volz HP, Ugur T. Antidepressiva. In: Kasper S, Volz HP, Hrsg. Psychiatrie und Psychotherapie compact: Das gesamte Facharztwissen. Stuttgart: Thieme; 2008: 299–325

[23] Ulrich S, Ricken R, Buspavanich P et al. Efficacy and adverse effects of tranylcypromine and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: A systematic review and comprehensive meta-analysis. J Clin Psychopharmacol 2020; 40: 63–74

[24] Langner E. Die Behandlung psychotischer Antriebstörungen. Wien Med Wochenschr 1968; 118: 700–702

[25] Roesch-Ely D, Speck L, Ulrich S et al. Adjuvantes Tranylcypromin mit Antipsychotika der zweiten Generation in der Behandlung schizophrener Negativsymptomatik: Retrospektive Studie zur Therapieroutine von 53 Patienten und Kurzübersicht zur Literatur. Psychopharmakother 2011; 18: 66–74

[26] Ulrich S, Messer T. Review and meta-analysis of add-on tranylcypromine with antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: A restoration of evidence. Curr Med Res Opin 2021; 37: 1233–1248

[27] Heijnen WT, De Fruyt J, Wierdsma AI et al. Efficacy of tranylcypromine in bipolar depression: A systematic review. J Clin Psychopharmacol 2015; 35: 700–705

[28] Mallinger AG, Frank E, Thase ME et al. Revisiting the effectiveness of standard antidepressants in bipolar disorder: Are monoamine oxidase inhibitors superior? Psychopharmacol Bull 2009; 42: 64–74

[29] Parker G, Malhi GS, Hamilton A et al. Stepwise treatment of acute bipolar depression. Bipolar Disord 2019; 21: 465–469

[30] Faria CGF, Fidry M, Costa do Cabo M. A Brazilian case of treatment-resistant generalized anxiety disorder successfully treated with monoamine oxidase inhibitor (MAOI). Psychiatr Danub 2020; 32: 139–141

[31] Börner RF, Lühring F. Tranylcypromin bei chronifizierter therapieresistenter Agoraphobie mit Panikstörung und rezidivierender depressiver Störung. Psych Prax 2010; 37: 350–352

[32] Versiani M, Mundim FD, Nardi AE et al. Tranylcypromine in social phobia. J Clin Psychopharmacol 1988; 8: 279–283

[33] Picardi A, Panchero P. Differential response to antidepressant drugs in outpatients affected by anxiety or depressive disorders and scoring high on the scales 1 and 3 of the MMPI-2. Riv Psich 1997; 32: 241–250

[34] Nardi AE, Lopes FL, Valença AM et al. Double-blind comparison of 30 and 60 mg tranylcypromine daily in patients with panic disorder comorbid with social anxiety disorder. Psychiatry Res 2010; 175: 260–265

[35] Winkelman NW. Three evaluations of monoamine oxidase inhibitor and phenothiazine combination. Dis Nerv Syst 1965; 26: 160–164

[36] Erfurth A, Schmauss M. Monoaminoxidase-Hemmer in der Behandlung von Zwangserkrankungen. Nervenarzt 1993; 64: 70–72

[37] Riederer P, Laux G. MAO-inhibitors in Parkinson's disease. Exp Neurobiol 2011; 20: 1–17

[38] Barbeau A, Duchastel Y. Tranylcypromine and the extrapyramidal syndromes. Can Psychiatr Assoc J 1962; 7: 91–5

[39] Reynolds GP, Riederer P, Sandler M. Tranylcypromine isomers and Parkinson's disease: New aspects of an old drug. J R Soc Med 1981; 74: 649–652

[40] Laux G. Antidepressiva-Therapie bei Morbus Parkinson. Psychopharmakother 2022; 29: 49–55

[41] Adli M, Pilhatsch M, Bauer M et al. Safety of high-intensity treatment with the irreversible monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine in patients with treatment-resistant depression. Pharmacopsychiat 2008; 41: 252–257

[42] Ferreira-Garcia R, da Rocha Freire RC, Appolinário JC et al. Tranylcypromine plus amitriptyline for electroconvulsive therapy-resistant depression: A long-term study. J Clin Psychopharmacol 2018; 38: 502–504

[43] Kim T, Xu C, Amsterdam JD. Relative effectiveness of tricyclic antidepressant versus monoamine oxidase inhibitor monotherapy for treatment-resistant depression. J Affect Disord 2019; 250: 199–203

[44] Ludwig VM, Sauer C, Young AH et al. Cardiovascular effects of combining subcutaneous or intravenous esketamine and the MAO inhibitor tranylcypromine for the treatment of depression: A retrospective cohort study. CNS Drugs 2021; 35: 881–892

[45] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0. 2022. Im Internet https://www.leitlinien.de/themen/depression; Stand: 21.12.2022

[46] Bönner G. Der hypertensive Notfall. Dtsch Med Wochenschr 2017; 142: 1437–1445

[47] Schmidt LG, Grohmann R, Rüther E. Unerwünschte Wirkungen von Antidepressiva in der Routinebehandlung. Psychopharmakother 1994; 1: 6–15

[48] Gillman PK. A reassessment of the safety profile of monoamine oxidase inhibitors: Elucidating tired old tyramine myths. J Neural Transm (Vienna) 2018; 125: 1707–1717

[49] Van den Eynde V, Gillman PK, Blackwell BB. The prescriber's guide to the MAOI diet – thinking through tyramine troubles. Psychopharmacol Bull 2022; 52: 73–116

[50] Fritze J. Verordnung von Neuro-Psychopharmaka. Psychopharmakother 2023; 30: 96–99

[51] Chamberlain SR, Baldwin DS. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) in psychiatric practice: How to use them safely and effectively. CNS Drugs 2021; 35: 703–716

[52] Shulman KI, Herrmann N, Walker SE. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. CNS Drugs 2013; 27: 798–797

[53] Suchting R, Tirumalajaru V, Gareeb R et al. Revisiting monoamine oxidase inhibitors for the treatment of depressive disorders: A systematic review and network meta-analysis. J Affect Disord 2021; 282: 1153–1160

[54] Wagner E, Seemüller F, Hasan A. 60 Years of combining tranylcypromine: A systematic review of available evidence. J Clin Psychopharmacol 2022; 42: 51–70

[55] Thomas SJ, Shin M, McInnis MG et al. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: Strategies for the management of treatment-resistant depression. Pharmacother 2015; 35: 433–449

[56] Bodkin JA, Dunlop BW. Moving on with monoamine oxidase inhibitors. Focus (Am Psychiatr Publ) 2021; 19: 50–52

[57] Hiemke C, Bergemann N, Clement HW et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiat 2018; 51: 9–62

[58] Kavakbasi E, Baune BT. Combination of tranylcypromine and mirtazapine in difficult-to-treat depression. J Clin Psychopharmacol 2021; 41: 585–588

[59] Amsterdam JD, Kim TT. Relative effectiveness of monoamine oxidase inhibitor and tricyclic antidepressant combination therapy for treatment-resistant depression. J Clin Psychopharmacol 2019; 39: 649–652

[60] Van Hunsel F, Zweers P. Gelijktijdig gebruik van tranylcypromine en trazodon kann leiden tot het serotoninesyndroom. Pharm Weekbl Wetenschappelijk Platform 2013; 7: a1326

[61] Baker GB, Urichuk LJ, McKenna KF et al. Metabolism of monoamine oxidase inhibitors. Cell Mol Neurobiol 1999; 19: 411–426

[62] Thébault JJ, Guillaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: A potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. Pharmacother 2004; 24: 1295–1305

[63] Heinze G, Rossel L, Gabelic I et al. Double-blind comparison of moclobemide and tranylcypromine in depression. Pharmacopsychiat 1993; 26: 240–245

[64] Wang LuLJ, Domino E. Effects of iproniazid and tranylcypromine on the half-life of N,N-dimethyltryptamine in rat brain and liver. Biochem Pharmacol 1976; 25: 1521–1527

[65] MacCallum CA, Lo LA, Pistawka CA et al. Therapeutic use of psilocybin: Practical considerations for dosing and administration. Front Psychiat 2022; 13: 1040217

[66] Gillman PK, Feinberg SS, Fochtmann LJ. Revitalizing monoamine oxidase inhibitors: A call for action. CNS Spectrums 2020; 25: 452–454

[67] Ulrich S, Dimboiu A, Messer T et al. Behandlung therapieresistenter Depression nach Non-Response auf Tranylcypromin. Psychopharmakother 2019; 26: 24–38