

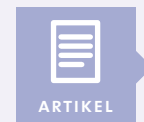
# Hypertensie en orthostatische hypotensie bij gebruik van monoamineoxidase(MAO)-remmers<sup>1</sup>

W.T. ZANDEE, J. ALSMA, T.K. BIRKENHÄGER, A.H. VAN DEN MEIRACKER, M. VAN HOEK, J. VERSMISSEN

**SAMENVATTING** Monoamineoxidase(MAO)-remmers zijn antidepressiva die ernstige bijwerkingen kunnen hebben en derhalve een tijdlang niet geregistreerd waren voor de behandeling van depressie. In geval van onvoldoende reactie op eerste- en tweedelijnsbehandeling kunnen MAO-remmers echter wel zeer effectief zijn. Tranylcypromine is vorig jaar opnieuw geregistreerd voor de behandeling van therapieresistente depressie. Gezien het sporadisch gebruik zijn de bijwerkingen tegenwoordig minder bekend. Aan de hand van een recente casus bespreken wij de oorzaken van en opties voor preventie en behandeling van de belangrijkste bijwerkingen: hypertensie en orthostatische hypotensie.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)6, 366-371

**TREFWOORDEN** monoamineoxidaseremmers, hypertensie, orthostatische hypotensie



Klassieke mono-amineoxidase(MAO)-remmers waren na introductie in de jaren 50 lange tijd niet geregistreerd vanwege potentieel ernstige bijwerkingen en omdat er veiligere en effectievere alternatieven beschikbaar kwamen. In geval van therapieresistente depressie, niet reagerend op een tricyclisch antidepressivum (TCA) en/of een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) en na toevoeging van lithium, was een MAO-remmer vierde keus op basis van aangetoonde effectiviteit bij patiënten die niet reageerden op TCA en SSRI (richtlijn depressie, Trimbos-instituut). Met een bewustzijnsverklaring kon dit voorgeschreven worden. Sinds 2016 is de MAO-remmer tranylcypromine via het 'drug rediscoverytraject', dat zorgt dat 'oude' middelen op basis van *well established use* geregistreerd kunnen worden zonder nieuwe registratiestudies, weer officieel geregistreerd voor de behandeling van therapieresistente depressie.

Door sporadisch voorschrijven is bekendheid met bijwerkingen van MAO-remmers tegenwoordig beperkt. In 2014 gebruikten circa 1800 mensen tranylcypromine in Nederland. Gelet op de éénjaarsprevalentie van depressie van 4-5% en schattingen van therapieresistentie van minimaal 10-30% lijkt er momenteel sprake van onderbehandeling met MAO-remmers (Thase & Rush 1997). Wel was er over 2014 een toename van gebruik van MAO-remmers van 10%

vergeleken met het jaar ervoor, een trend die na herregistratie ongetwijfeld vervolg zal krijgen (Stichting Farmaceutische Kengetallen; [www.sfk.nl](http://www.sfk.nl)). Wij beschrijven de casus van een patiënt bij wie ernstige hypertensie en orthostatische hypotensie optraden en geven een overzicht van de belangrijkste bijwerkingen en adviezen voor preventie en behandeling.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 61-jarige vrouw, werd opgenomen op de afdeling Psychiatrie van het Erasmus MC in verband met een therapieresistente depressie. Daarnaast vermeldde haar medische voorgeschiedenis hypertensie, een mitralisklepprothese, atriumfibrilleren en chronische obstructieve longziekte. Bij opname gebruikte zij tweemaal daags salbutamol 100 µg en eenmaal daags aripiprazol 10 mg, candesartan 8 mg, hydrochloorthiazide 12,5 mg, bisoprolol 5 mg en fenprocoumon volgens voorschrift.

Zij was reeds 15 jaar bekend wegens recidiverende depressies, de vorige drie episoden hadden goed gereageerd op behandeling met respectievelijk amitriptyline en nortriptyline. Voorafgaand aan de huidige depressieve episode was zij 2-3 jaar klachtenvrij geweest. De huidige episode bestond al 3 jaar, de laatste 10 maanden was zij opgenomen in een algemeen psychiatrisch ziekenhuis. Gedurende

deze episode was zij zonder resultaat behandeld met onder andere fluoxetine 20 mg gedurende 2 maanden, nortriptyline 100 mg en lithium 600 mg (beide gedurende 2 maanden met therapeutische spiegels).

Bij opname op onze afdeling was de stemming somber, het affect moduleerde weinig, er was sprake van een dag-schommeling, verminderde eetlust en in- en doorslaapproblemen. Zij toonde een onrustige psychomotoriek, met beperkte mimiek en een vertraagde spraak.

Bij opname werd het gebruik van aripiprazol gestaakt (zie de tijdslijn in **FIGUUR 1**). Na een observatieperiode van een week scoorde patiënte op de *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D) 24 punten. Patiënte gaf de voorkeur aan medicamenteuze behandeling. Vijf weken na het staken van het gebruik van fluoxetine werd de MAO-remmer tranylcypromine tweemaal daags 10 mg gestart. Patiënte kreeg een tyraminebeperkt dieet voorgeschreven (**TABEL 1**). Salbutamol werd gestaakt en vervangen door ipratropium. In drie weken tijd werd de dosis tranylcypromine geleidelijk verhoogd naar 70 mg per dag.

Bij het instellen van de behandeling werd, conform de richtlijn, tweemaal daags de bloeddruk bij patiënte in liggende en staande positie gemeten. Patiënte bleek een aanzienlijke orthostatische hypotensie te hebben, soms gepaard gaande met duizeligheid. De extreemste waarde was een bloeddruk van 113/66 mmHg in liggende houding (hartslag 47 per minuut), met een bloeddruk van 66/48 mmHg in staande houding (hartslag 58 per minuut), waarop de internist werd geconsulteerd.

Gebruik van hydrochloorthiazide werd gestaakt, maar dit had geen effect op de orthostatische hypotensie. Wel kreeg zij hypertensie, met name 's avonds: de bloeddruk zakte hierbij van 210/110 mmHg liggend, naar 140/84 mmHg na 3 minuten staan.

## AUTEURS

**WOUTER T. ZANDEE**, internist in opleiding, afd. Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

**JELMER ALSMA**, internist-acute geneeskunde, afd. Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

**TOM K. BIRKENHÄGER**, psychiater, afd. Psychiatrie, Erasmus MC, Rotterdam.

**ANTON H. VAN DEN MEIRACKER**, internist-vasculair geneeskundige, afd. Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

**MANDY VAN HOEK**, internist-vasculair geneeskundige, afd. Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

**JORIE VERSMISSEN**, internist-vasculair geneeskundige-klinisch farmacoloog, afd. Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

## CORRESPONDENTIEADRES

Dr. J. Versmissen, Erasmus MC, afd. Interne Geneeskunde, Postbus 2040 (kamer D-411), 3000 CA Rotterdam.

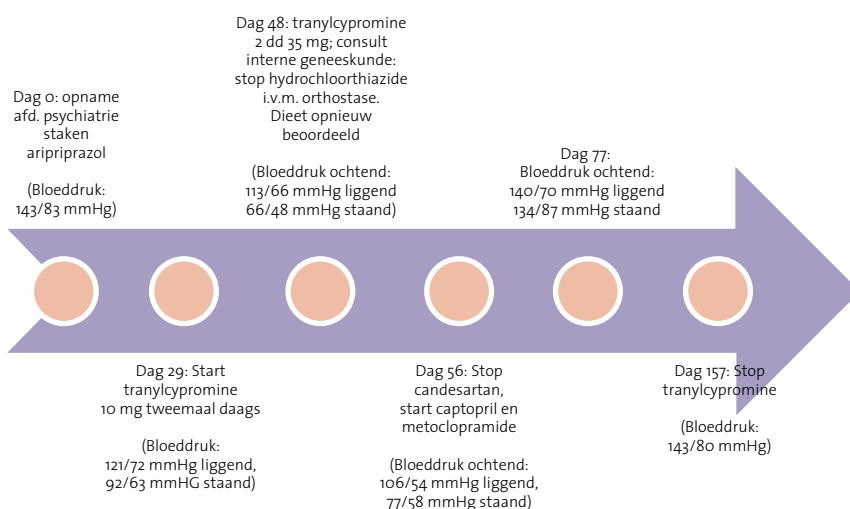
E-mail: jversmissen@erasmusmc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 2-1-2017.

Patiënte bleek bij navraag nog relatief veel koffie te drinken en at regelmatig rookworst. Na revisie van het dieet daalde de bloeddruk 's avonds naar 173/96 mmHg in liggende houding en 134/76 mmHg staand, maar in de ochtend bleef zij orthostatische hypotensie houden (bloeddruk: 76/52 mmHg staand). Candesartan werd vervangen door de kortwerkende ACE-remmer captopril (6,25 mg in de middag en 6,25 mg in de avond). Tevens startte zij met metoclopra-

**FIGUUR 1** Patiënt A: tijdslijn verloop bloeddruk, orthostase en medicatiegebruik



mide 3 maal daags 10 mg ter behandeling van de orthostase. Na twee weken stabiliseerde de bloeddruk met afname van de orthostase ('s ochtends systolisch niet lager dan 100 mmHg).

Hoewel patiënte klinisch verbeterde tijdens de behandeling (de melancholische symptomen waren vrijwel verdwenen), bleef zij last houden van somberheid en scoorde zij 6 weken op een dosis van 70 mg/dag nog 17 punten op de HAM-D. Patiënte gaf zelf aan de behandeling met tranylcypromine te willen stoppen. Omdat patiënte niet gemotiveerd kon worden voor ECT, werd zij teruggeplaatst naar het algemeen psychiatrisch ziekenhuis. Aldaar werd een traject richting een beschermde woonvorm ingezet.

## DISCUSSIE

### Hypertensieve crisis

Tranylcypromine werd in 1957 geïntroduceerd als antidepressivum, maar vanwege het risico op hypertensieve crisis werd de registratie in 1964 weer beëindigd. Remming van het MAO-enzym, verantwoordelijk voor afbraak van

onder andere adrenaline, noradrenaline, serotonine en dopamine, resulteert in hogere beschikbaarheid van deze neurotransmitters (Stahl 1999; Yamada & Yasuhara 2004). Het gevolg is stapeling van diverse substraten, waaronder het aminozuur tyramine, aanwezig in diverse voedingsproducten (zie **TABEL 1**). Tyramine stimuleert de vrijmaking van catecholamines uit de sympathische zenuwuiteinden. Onder fysiologische omstandigheden is er een ruime overcapaciteit om tyramine te metaboliseren, maar bij gebruik van een MAO-remmer is 8-10 mg tyramine al voldoende om hypertensie te veroorzaken. De inname moet derhalve beperkt worden (zie **TABEL 1**) (Flockhart 2012). Ook overmatig cafeïnegebruik kan tot remming van MAO leiden en versterkt de turnover van andere monamines (Van der Hoeven e.a. 2014).

Vóór het starten van een MAO-remmer is het belangrijk om te weten of er sprake is van pre-existente hypertensie (bloeddruk systolisch  $\geq$  140 mmHg en/of diastolisch  $\geq$  90 mmHg). Het is dan raadzaam behandeling te starten met bijvoorbeeld een dihydropyridinecalciumantagonist zoals nifedipine of amlodipine. Dit is ook eerste keus als hyper-

**TABEL 1** Diëtrestricties bij gebruik van een MAO-remmer (Stahl 1999; Flockhart 2012)

Categorie	Vermijden	Beperkt toegestaan	Toegestaan
Vlees en vis	Rauw indien niet goed geconserveerd Gedroogd Gerookt Gefermenteerd	Salami, cervelaat, ham (max. 1 plak) Ansjovis en Hollandse nieuwe	Vers, inclusief verse worst en ham Bouillon
Zuivel	Smelt-, smear- en rookkaas Boerenkaas Buitenlandse kazen (brie, cheddar, camembert, feta) Oud-Hollandse kaas	(Jong) belegen kaas (twee plakken)	Jonge kaas Ei Melk, yoghurt
Groente en fruit	Zuurkool, tuinbonen Bananenschil		Overig vers fruit, groente en bonen
Dranken	Thee met sint-janskruid of met gezondheidsclaims Tapbier Ongepasteuriseerd bier	Bier uit fles Wijn (max. 2 glazen)* Koffie	Melk, water, thee, frisdrank Witbier, bier met extra gist, kloosterbier Champagne Alcohol
Overig	Sojaproducten Gistextracten Supplementen die tyramine bevatten		Sojamelk

\*De tyramineconcentratie van rode wijn verschilt per type wijn.

**TABEL 2** Veelgebruikte medicatie met (relatieve) contra-indicatie bij MAO-remmers

Middel	Hypertensie	Serotonerg syndroom	Opmerkingen
Tramadol		X	
Anesthetica	X		10 dagen voor operatie MAO-remmer staken
Antidepressiva			
SNRI	X	X	
SSRI		X	
TCA	X	X	
Anti-epileptica		X	
Sympathicomimetica			
(Nor)adrenaline	X		
Dopamine	X		
Salbutamol	X		
Methylfenidaat	X		
Methyldopa	X		
Vasoconstrictoren in hooikoortspreparaten	X		
Antihypertensiva (met name diuretica)			(Orthostatische) hypotensie

SNRI: serotonine- en noradrenalineheropnameremmers; SSRI: selectieve serotonineheropnameremmers; TCA: tricyclische antidepressiva; MAO: monoamineoxidase

tensie tijdens behandeling optreedt ondanks navolging van het dieet (Taylor e.a. 2005). Na starten dient de bloeddruk tweemaal daags te worden gemeten, zowel liggend en na drie minuten staan (orthostasemeting). Gezien deze intensieve controles en de bijwerkingen is klinisch instellen op MAO-remmers aan te bevelen. Dit zou kunnen in een ggz-instelling met laagdrempelig overleg met een internist. Bij stabiele dosering en het uitblijven van orthostase of hypertensie kunnen bloeddrukmetingen worden afgebouwd.

Een hypertensieve crisis begint vaak enige uren na inname van een MAO-remmer. Patiënten kunnen klachten hebben zoals hoofdpijn, palpitations en psychomote onrust en er is sprake van een extreem hoge bloeddruk. Dit moet beschouwd worden als een adrenerge crisis en moet behandeld worden op een medium- of intensievecareafdeling met  $\alpha$ -adrenerge receptorblokker fentolamine om orgaanschade te beperken of voorkomen. Overigens is een dergelijke crisis zeldzaam. Exacte getallen ontbreken, maar in een recent cohort waarin 348 ouderen 10 jaar gevolgd werden, trad geen hypertensieve crisis op (Shulman e.a. 2009).

Wanneer een MAO-remmer wordt gebruikt in combinatie met SSRI's of andere middelen die de heropname van serotonine remmen (bijvoorbeeld tramadol), kan het serotonerg syndroom ontstaan, dat ook gepaard kan gaan met

hypertensie. Na gebruik van SSRI's wordt derhalve, afhankelijk van de farmacokinetiek van het specifieke middel, een periode geadviseerd waarin de MAO-remmer nog niet gestart kan worden.

### Orthostatische hypotensie

Naast ernstige hypertensie is orthostatische hypotensie (bloeddrukdaling van > 20 mmHg systolisch of diastolisch > 10 mmHg na drie minuten staan) een bekende en vaak invaliderende bijwerking van MAO-remmers. Orthostase blijkt aanwezig bij 66% van de gebruikers van tranylcypromine, maar slechts 20% van de patiënten heeft hierbij ook duizeligheidsklachten (Birkenhäger e.a. 2004; Tulen e.a. 2006; Adli e.a. 2008). Bij het optreden van orthostase moet ook eerst het dieet worden gecontroleerd. Wanneer de tyramine-inname te hoog is, verminderen de continu hoge noradrenalinespiegels de gevoeligheid van  $\alpha$ -adrenerge receptoren. De fysiologische stijging van noradrenaline bij opstaan kan de receptoren benodigd voor arteriële en veneuze vasoconstrictie onvoldoende stimuleren, waardoor de bloeddruk daalt; vergelijkbaar met orthostase bij een feochromocytoom.

Ook bij inachtneming van alle dieetadviezen kan orthostatische hypotensie optreden (Tulen e.a. 2006). De oorzaak hiervan is niet geheel duidelijk. Mogelijk geven de verhoogde substraten van MAO continu een verhoogde stimu-

latie van de postsynaptische  $\alpha$ -adrenerge receptoren, waardoor deze minder gevoelig zijn voor veranderingen in de noradrenalinpiegel (Keck e.a. 1991). De hypertensie tijdens liggen leidt tot nachtelijke natriurese, hetgeen weer bijdraagt aan de orthostase, die kenmerkend in de ochtenduren het meest uitgesproken is. Dit beeld is ook bekend van patiënten met autonome disfunctie (Shibao e.a. 2005).

In het geval van orthostatische hypotensie wordt aanbevolen het gebruik van diuretica te stoppen (TABEL 2). Daarnaast is het advies om altijd rustig op te staan, de benen te kruisen tijdens staan en te slapen met het hoofdeinde omhoog om de nachtelijke hypertensie en natriurese te verminderen. Metoclopramide lijkt effectief in behandeling van orthostatische hypotensie. Het mechanisme is niet geheel duidelijk, maar berust mogelijk op vasoconstrictie door een stijging van het argininevasopressine (AVP) (Gupta 2005).

## LITERATUUR

- Adli M, Pilhatsch M, Bauer M, Koberle U, Ricken R, Janssen G, e.a. Safety of high-intensity treatment with the irreversible monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine in patients with treatment-resistant depression. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 252-7.
- Birkenhager TK, van den Broek WW, Mulder PG, Bruijn JA, Moleman P. Efficacy and tolerability of tranylcypromine versus phenelzine: a double-blind study in antidepressant-refractory depressed inpatients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1505-10.
- Flockhart DA. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 Suppl 1: 17-24.
- Gupta VK. Recurrent syncope, hypotension, asthma, and migraine with aura: role of metoclopramide. *Headache* 2005; 45: 1413-6.
- Hoeven N van der, Visser I, Schene A, van den Born BJ. Severe hypertension related to caffeinated coffee and tranylcypromine: a case report. *Ann Intern Med* 2014; 160: 657-8.
- Keck PE Jr, Carter WP, Nierenberg AA, Cooper TB, Potter WZ, Rothschild AJ. Acute cardiovascular effects of tranylcypromine: correlation with plasma drug, metabolite, norepinephrine, and MHPG levels. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 250-4.
- Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Biaggioni I. Management of hypertension in the setting of autonomic failure: a pathophysiological approach. *Hypertension* 2005; 45: 469-76.
- Shulman KI, Fischer HD, Herrmann N, Huo CY, Anderson GM, Rochon PA. Current prescription patterns and safety profile of irreversible monoamine oxidase inhibitors: a population-based cohort study of older adults. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1681-6.
- Stahl SM. Molecular neurobiology for practicing psychiatrists, part 2: how neurotransmitters activate second messenger systems. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 647-8.
- Taylor BP, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW. Do antihypertensives make tranylcypromine safer? Three case reports. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 657-8.
- Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 13: 23-9.
- Tulen JH, Volkerts AC, van den Broek WW, Bruijn JA. Sustained effects of phenelzine and tranylcypromine on orthostatic challenge in antidepressant-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 542-4.
- Yamada M, Yasuhara H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology* 2004; 25: 215-21.

## CONCLUSIE

Tranylcypromine is sinds vorig jaar weer geregistreerd voor de behandeling van therapieresistente depressie. Het is derhalve voor psychiaters en internisten belangrijk op de hoogte te zijn van de mogelijk ernstige bijwerkingen. De combinatie van hypertensie en orthostatische hypotensie maakt het gebruik van MAO-remmers complex. Het houden aan de dieetvoorschriften is essentieel. Daarnaast kan in geval van hypertensie gestart worden met nifedipine of amlodipine, en lijkt metoclopramide een goede optie voor de behandeling van orthostase.

## NOOT

1 Deze casus werd eerder beschreven in *Focus Vasculair* (2016; 2), met als auteurs W. Zandee, M. van Hoek, A.H. van Meiracker, J. Alsma, J. Versmissen: 'Pieken en dalen in de bloeddruk bij gebruik van monoamineoxidase (MAO)-remmers'.

## SUMMARY

# Hypertension en orthostatic hypotension during use of monoamine oxidase (MAO) inhibitors

W.T. ZANDEE, J. ALSMA, T.K. BIRKENHÄGER, A.H. VAN DEN MEIRACKER, M. VAN HOEK,  
J. VERSMISSEN

Monoamine oxidase (MAO) inhibitors are antidepressants with potentially severe side-effects. For this reason, the registration of this drug was suspended for some time when safer alternatives became available. However, MAO inhibitors can be very effective in cases where depression has proved to be treatment resistant. Consequently, last year tranylcypromine was re-registered for use in the Netherlands. Since MAO inhibitors have been used only sporadically in the Netherlands over the last few years, health professionals have only limited knowledge about the side-effects. On the basis of a recent case, we discuss the two most important side-effects of using MAO inhibitors, namely hypertension and orthostatic hypotension. We discuss the possible causes and suggest ways on which these two side-effects can be prevented, or treated, should they arise.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)6, 366-371

**KEY WORDS** hypertension, monoamine oxidase inhibitors, orthostatic hypotension