

# Tranylcypromine en khat: een potentieel fatale combinatie

D. VAN DER HEIDE, H. MERCKELBACH, P. VAN HARTEN

**SAMENVATTING** Bekend is dat het gebruik van tranylcypromine in combinatie met amfetamines kan leiden tot een hypertensieve crisis met een fataal beloop. Minder bekend is dat zo'n riskante wisselwerking ook met khat kan optreden. Wij beschrijven een jonge patiënt die een minimale dosering tranylcypromine combineerde met een geringe hoeveelheid khat en daarna een subarachnoidale bloeding kreeg.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)8, 544-547

**TREFWOORDEN** hypertensieve crisis, khat, tranylcypromine



Irreversibele monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) als tranylcypromine en fenelzine worden toegepast bij de behandeling van depressies en hebben als zodanig een plek in de in Nederland vigerende richtlijnen (Spijker e.a. 2013). De inzet is beperkt tot atypische of therapieresistente gevallen omdat het gebruik ervan kan leiden tot ernstige complicaties, zoals een hypertensieve crisis die optreedt als gebruikers van irreversibele MAO-remmers voedsel nuttigen dat rijk is aan tyramine, zoals oude kaas. Tyramine is een voorloper van monoamines en een overmaat ervan kan leiden tot een gevaarlijke overproductie, ware het niet dat het overschot wordt afgebroken door monoamineoxidase. Wordt dit geremd, dan ontbreekt deze compensatie. Omdat 10 mg tyramine al een ernstige crisis kan veroorzaken, moeten gebruikers van irreversibele MAO-remmers een tyraminearm dieet volgen (Flockhart 2012).

Ook het gebruik van stimulerende middelen zoals amfetamines kan leiden tot een hypertensieve crisis (Sloan e.a. 1991; Gillman 2017; Ricken e.a. 2017); in combinatie met tranylcypromine zijn al bij geringe hoeveelheden amfetamines ernstige complicaties beschreven (Zeck 1961; Hirsch e.a. 1965; Gillman 2017).

Bij de behandeling van migranten kunnen artsen worden geconfronteerd met middelen waarvan het gebruik en de werking nog niet bekend zijn. Het kan daarbij gaan om traditionele geneeskrachtige kruiden, maar ook om roesmiddelen die elders in de wereld onderdeel zijn van de lokale cultuur en die nu in het spoor van de migranten hun weg vinden naar West-Europa. Zo is khat of qat een middel met een opwekkende werking dat op het Arabisch schier-

eiland en in de Hoorn van Afrika al eeuwen gebruikt wordt. Het effect wordt bereikt door te kauwen op de bladeren van de khatstruik (*Catha edulis*). Het gaat dan om meerdere bladeren per keer en doorgaans diverse porties per sessie. In West-Europa is khat vooral populair in de Somalische migrantengemeenschap; omdat de bladeren ongekoeld na 48 uur hun werking verliezen, worden ze direct na de pluk in het land van herkomst verspreid via het luchtverkeer (Cox & Rampers 2003; Wabe 2011).

Traditionele middelen en kruiden kunnen in combinatie met reguliere medicatie complicaties veroorzaken (Tirona & Bailey 2006). Khat is hierop geen uitzondering; de hierna volgende casus is daar een voorbeeld van.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een hoogopgeleide 30-jarige Nederlandse man met een migratieachtergrond (hij was als tiener vanuit Oost-Afrika naar Europa gevlucht), werd de afgelopen jaren behandeld vanwege een ernstige, therapieresistente depressie. Hij was ingesteld op tranylcypromine. Het middel werd afgebouwd: hij gebruikte nog 10 mg per dag en had geen andere geneesmiddelen. Hij was goed op de hoogte van de dieetvoorschriften en zei dat hij zich daar strikt aan hield. Hij was niet bekend wegens het gebruik van alcohol of drugs.

Toen de tranylcypromine zo goed als afgebouwd was, liet hij zich echter toch verleiden om, voor het eerst sinds jaren, weer eens khat te gebruiken. Hij was bekend wegens functionele hoofdpijnklachten, maar niet wegens migraine. Na het kauwen van acht blaadjes kreeg hij plotseling een ongebruikelijk zware hoofdpijn in zijn achter-

hoofd, doortrekkend naar voren. Hij kon moeilijk uit zijn woorden komen, had last van het omgevingslicht en zweette profuus. Hij had geen 'knapje' gevoeld.

Op de Spoedeisende Eerste Hulp werden bij lichamelijk onderzoek geen afwijkingen gevonden; de bloeddruk was 150/90 mmHg en de pols 80/min en hij had geen koorts, geen nekstijfheid en evenmin andere neurologische verschijnselen.

De uitkomsten van bloedonderzoek waren negatief, maar enkele dagen later werden in de liquor aanwijzingen gevonden voor een doorgemaakte subarachnoïdale bloeding. Bij een angiogram en een CT-scan van het cerebrum werd bloed geconstateerd subarachnoïdaal rechts frontaal aan de convexiteit zonder aanwijzingen voor een intracerebraal aneurysma.

Bij het inspuiten van de contrastvloeistof kreeg patiënt nog een keer een hoofdpijnaanval, maar het verdere beloop was gunstig: hij herstelde zonder restverschijnselen. De ontslagdiagnose luidde: reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom (rcvs). De etiologie van dit syndroom is onduidelijk; het wordt o.a. geassocieerd met sympathicomimetica (Werring 2010). De neuroloog zag geen verband met de psychiatrische medicatie gezien de lage dosering.

## BESPREKING

Het werkzame bestanddeel van khat is cathinon, een hydrofobe stof die structureel verwant is aan amfetamine en noradrenaline, snel via de slijmvliezen van mond en maag wordt opgenomen en met gemak de bloed-hersensbarrière passeert. In het centrale zenuwstelsel stimuleert cathinon het vrijkomen van dopamine en noradrenaline; mogelijk remt het ook de heropname van deze neurotransmitters. Ook qua werking lijkt het daarmee op amfetamine (Brenneisen e.a. 1990; Al-Hebshi & Skaug 2005).

In de literatuur wordt het gelijktijdig gebruik van khat en irreversibele MAO-remmers ontraden (Cox & Rampes 2003; Ricken e.a. 2017); los daarvan is cathinon in verband gebracht met cerebrovasculaire accidenten, zij het doorgaans bij langdurig gebruik van hoge doseringen (Mujlli e.a. 2005; Al-Motarreb e.a. 2010). Het gebruik van MAO-remmers vergroot de biologische beschikbaarheid van cathinon aanzienlijk omdat ze ook de MAO-enzymen in de darmwand en de lever remmen. Normaliter breken deze enzymen het merendeel van amfetamineachtige substanties af voordat deze het centrale zenuwstelsel kunnen bereiken.

Eenmaal in de synapsspleet bewerkstelligen amfetamines en aanverwante middelen het vrijkomen van presynaptische blaasjes met catecholamines als dopamine en noradrenaline. Bij patiënten die zijn ingesteld op MAO-remmers zijn de voorraden die de zenuwcel in deze blaasjes opslaat

## AUTEURS

**DOUWE VAN DER HEIDE**, psychiater, GGZ Centraal, locatie Veldwijk, Ermelo.

**HARALD MERCKELBACH**, hoogleraar Psychologie, sectie Forensische Psychologie, Universiteit van Maastricht.

**PETER VAN HARTEN**, psychiater, hoofd wetenschappelijk onderzoek, GGZ Centraal, Amersfoort; hoogleraar Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum, Universiteit van Maastricht.

## CORRESPONDENTIEADRES

D.H. van der Heide, psychiater, GGZ Centraal, locatie Veldwijk, Postbus 1000, 3850 BA Ermelo.

E-mail: d.vanderheide@ggzcentraal.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-1-2018.

vele malen groter dan normaal. Door het cumulatieve effect van de irreversibele remming kan deze stapeling ook bij geringe doseringen van tranylcypromine, zoals tijdens het afbouwen, blijven bestaan (Felner & Waldmeier 1979; Ulrich e.a. 2017). Het advies is om na het staken van tranylcypromine minimaal twee weken te wachten met het voorschrijven van andere middelen die een interactie kunnen geven (Flockhart 2012).

Uitstoot van excessieve hoeveelheden catecholamines in de synapsspleet veroorzaakt een hypertensieve crisis met tachycardie, mydriasis en diaforesis, met als mogelijke complicatie een intracerebrale bloeding. Hoewel de neuroloog in deze casus dat bij de geringe dosering tranylcypromine die de patiënt gebruikte onwaarschijnlijk achtte, is een dergelijk effect juist door de combinatie met een amfetamineachtig substraat als cathinon wel degelijk mogelijk (Sjöqvist 1965).

Omdat tranylcypromine interfereert met de laboratoriumdiagnostiek van khat en amfetamines valt niet uit te sluiten dat patiënt een grotere hoeveelheid van deze middelen heeft ingenomen dan hij beweert (Marin e.a. 2016).

## Tranylcypromine bij patiënten met een migratieachtergrond

Deze casus illustreert een punt van aandacht bij de farmacotherapeutische behandeling van migranten. Clinici doen er verstandig aan het gebruik van traditionele middelen na te vragen en de mogelijke gevolgen hiervan met hun patiënt te bespreken. Bij immigranten die het Nederlands onvoldoende beheersen, is de inzet van professionele


tolken daarbij onmisbaar (KNMG 2014). Helaas wordt de inzet van dit soort diensten in de gespecialiseerde ggz beperkt door het vervallen van de centrale vergoedingsregeling (Triemstra e.a. 2016).

Asielzoekers zijn hiervan uitgezonderd; voor hen financiert het ministerie van Justitie en Veiligheid de inzet van tolken. Juist bij deze groep leidt de inzet van professionele tolken evenwel niet noodzakelijkerwijs tot een valide anamnese. De lijdensdruk is vaak hoog bij deze patiënten, maar in de context van een ongunstig verlopende asielprocedure kan een asielzoeker er ook toe komen om psychiatrische symptomen en hun hardnekkigheid te overdrijven. In geval van twijfel kan de clinicus aanvullend onderzoek (laten) doen met zogenaamde symptoomvaliditeitstests (zie voor voorbeelden Van der Heide e.a. 2016, 2017). Onzekerheid over hoe accuraat de zelfgerapporteerde

symptomen zijn, is een reden om terughoudendheid te betrachten bij het voorschrijven van een middel als tranylcypromine.

## CONCLUSIE

Khat kan in combinatie met tranylcypromine een hypertensieve crisis veroorzaken met potentieel ernstige gevolgen, zoals een cerebrale bloeding. Psychiaters doen er in het algemeen verstandig aan te vragen naar het gebruik van dergelijke traditionele middelen. Geeft de anamnese onvoldoende duidelijkheid, dan is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van een irreversibele MAO-remmer.

 Dr. Hanneke Bot, psychotherapeut en adviseur transculturele communicatie, gaf commentaar op het concept van dit artikel.

## LITERATUUR

- Al-Hebshi NN, Skaug N. Khat (*Catha edulis*) – an updated review. *Addict Biol* 2005; 10: 299-307.
- Al-Motarreb A, Al-Habori M, Broadley KJ. Khat chewing, cardiovascular diseases and other internal medical problems: the current situation and directions for future research. *J Ethnopharmacol* 2010; 132: 540-8.
- Brenneisen R, Fisch HU, Koelbing U, Geisshüsler S, Kalix P. Amfetamine-like effects of the khat alkaloid cathinone. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 825-8.
- Cox G, Rampes H. Adverse effects of khat: a review. *Adv Psychiatr Treat* 2003; 9: 456-63.
- Felner AE, Waldmeier PC. Cumulative effects of irreversible MAO inhibitors in vivo. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 995-1002.
- Flockhart DA. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update. *J Clin Psychiat* 2012; 73 (Suppl 1): 17-24.
- Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors: A review concerning dietary tyramine and drug interactions. *Psycho Tropical Commentaries* 2017; 1: 1-104. <https://psychotropical.info/publications>
- Heide D van der, Merckelbach H. Validity of symptom reports of asylum seekers in a psychiatric hospital: a descriptive study. *Int J Law Psychiat* 2016; 49: 40-6.
- Heide D van der, Boskovic I, Merckelbach H. Standard symptom inventories for asylum seekers in a psychiatric hospital: Limited utility due to poor symptom validity. *Psychol Inj Law* 2017; 10: 358-67.
- Hirsch MS, Walter RM, Hasterlik RJ. Subarachnoid hemorrhage following ephedrine and MAO inhibition. *JAMA* 1965; 194: 1259.
- KNMG. Kwaliteitsnorm tolkgebruik bij anderstaligen in de zorg. Utrecht: KNMG; 2014. <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/tolkenvergoeding-in-de-zorg.htm>
- Marin SJ, Doyle K, Chang A, Concheiro-Guisan M, Huestis MA, Johnson-Davis K. One hundred false-positive amphetamine specimens characterized by liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry *J Analytical Toxicol.* 2016; 40: 37-42.
- Mujlli HM, Bo X, Zhang L. The effect of khat (*Catha edulis*) on acute cerebral infarction. *Neurosciences (Riyadh)* 2005; 10: 219-22.
- Ricken R, Ulrich S, Schlattman P, Adli M. Tranylcypromine in mind (Part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 8: 714-31.
- Sjöqvist F. Psychotropic drugs (2). Interaction between monoamine oxidase (MAO) inhibitors and other substances. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 967-78.
- Sloan MA, Kittner SJ, Rigamonti D, Price TR. Occurrence of stroke associated with use/abuse of drugs. *Neurology* 1991; 41: 1358-64.
- Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, van Vliet IM, Emmelkamp PMG, Hermens MLM, e.a. Multidisciplinaire richtlijn Depressie (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht: Trimbos-instituut; 2013. <https://www.nvvp.net/stream/richtlijn-depressie-2013.pdf>

- Tirona RG, Bailey DG. Herbal product-drug interactions mediated by induction. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 677-81.
- Triemstra M, Veenvliet C, Zuizewind C, van Kessel P, Bos N. Noodzaak en omvang van de inzet van professionele tolken in de zorg. Utrecht: Nivel; 2016. [https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Rapport\\_Tolken.pdf](https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Rapport_Tolken.pdf)
- Ulrich S, Ricken R, Adli M. Tranylcypromine in mind (Part I): Review of pharmacology. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2017; 8: 697-713.
- Wabe NT. Chemistry, pharmacology, and toxicology of khat (*Catha edulis forsk*): a review. *Addict Health* 2011; 3: 137-49.
- Werring DJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Some answers, many questions. *Stroke* 2010; 41: 2455-6.
- Zeck P. The dangers of some antidepressant drugs. *Med J Australia* 1961; 2: 607-8.

## SUMMARY

# Tranylcypromine and khat: a potentially fatal combination

D. VAN DER HEIDE, H. MERCKELBACH, P. VAN HARTEN

It is well known that the use of tranylcypromine in combination with amphetamines may induce a potentially lethal hypertensive crisis. That such a complication may also occur when tranylcypromine is combined with khat, however, is less known. We describe the case of a young patient who received a low dose of tranylcypromine combined with a small amount of khat, subsequently developing a subarachnoid hemorrhage.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)8, 544-547

**KEY WORDS** hypertensive crisis, khat, tranylcypromine