

De invloed van monoamineoxidaseremmers op het optreden van hemodynamische verstoringen tijdens operaties

Ingrid M.M. van Haelst ^{a*}, Wilton A. van Klei ^b, Hieronymus J. Doodeman ^c, Cor J. Kalkman ^b, Toine C.G. Egberts ^d en de MAO-remmer onderzoeksgroep

a Ziekenhuisapotheker, Medisch Centrum Alkmaar.

b Anesthesioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

c Onderzoeker, Medisch Centrum Alkmaar.

d Ziekenhuisapotheker, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

* Correspondentie: i.van.haelst@mca.nl.

Kernpunten

- Gebruikers van tranylcypromine of moclobemide ondervonden geen ernstige hemodynamische verstoringen als gebruik tijdens chirurgische ingrepen werd voortgezet.
- Er lijkt dan ook geen rechtvaardiging voor het staken van deze MAO-remmers voor een chirurgische ingreep, met het risico dat de psychiatrische behandeling in gevaar komt.
- Indien er bij een individuele patiënt twijfel bestaat over het continueren van een MAO-remmer bij een operatie, is overleg tussen anesthesioloog, psychiater en chirurg aan te bevelen.

Inleiding

Irreversibele remmers van monoamineoxidase (MAO) waren de eerste effectieve antidepressiva en zijn beschikbaar sinds de jaren vijftig. Toepassing van deze antidepressiva wordt geassocieerd met ernstige bijwerkingen, zoals hypertensieve crisis. Tegenwoordig is het gebruik veelal beperkt tot therapieresistente depressies [1-5].

Het enzym MAO reguleert de metabole afbraak van diverse neurotransmitters. Er zijn twee subtypen: MAO-A metaboliseert vooral serotonine en (nor)epinefrine, MAO-B vooral dopamine en tyramine. De klassieke MAO-remmers,

van Haelst IMM, van Klei WA, Doodeman HJ, Kalkman CJ, Egberts TCG, MAO-remmer onderzoeksgroep. De invloed van monoamineoxidaseremmers op het optreden van hemodynamische verstoringen tijdens operaties. PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1407.

Dit artikel is een vertaling van: van Haelst IM, van Klei WA, Doodeman HJ, Kalkman CJ, Egberts TC; MAOI Study Group. Antidepressive treatment with monoamine oxidase inhibitors and the occurrence of intraoperative hemodynamic events: a retrospective observational cohort study. J Clin Psychiatry. 2012 aug;73(8):1103-9.

ABSTRACT

Antidepressive treatment with monoamine oxidase inhibitors and the occurrence of intraoperative haemodynamic events: a retrospective observational cohort study

OBJECTIVE

To investigate the occurrence of intraoperative haemodynamic events when antidepressive treatment with monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) was continued during anaesthesia.

DESIGN AND METHODS

A retrospective observational cohort study was conducted among patients who were admitted for elective surgery requiring anaesthesia in 8 Dutch hospitals (2004-2010). The index group included current users of irreversible (tranylcypromine) and reversible (moclobemide) MAOIs. The reference group included a sample of nonusers matched to the index group on hospital, type and period of surgery, and type of anaesthesia (ratio 1:3). The outcome of interest was the occurrence of the following intraoperative haemodynamic events: hypotension or hypertension, and tachycardia or bradycardia.

RESULTS

Approximately 280,000 surgical procedures were performed in

the participating hospitals in the total observational period of 33 years. The index group included 26 and 25 users of tranylcypromine and moclobemide, respectively. The reference groups included 149 nonusers. Intraoperative hypotension occurred less frequently in users of tranylcypromine (46%) than in nonusers (73%) ($P = 0.01$). The occurrence of hypertension, bradycardia, and tachycardia during anaesthesia was not different between users of tranylcypromine (27%, 50% and 12%, respectively) and those in the reference group (35%, 61% and 26%, respectively). The occurrence of hypotension, hypertension, bradycardia, and tachycardia was not different between users of moclobemide and the reference group.

CONCLUSIONS

Severe adverse haemodynamic events, such as hypertension and tachycardia, did not occur more frequently in users of both the irreversible MAOI tranylcypromine and the reversible MAO-A inhibitor moclobemide compared to nonusers. These findings suggest that there is no longer much justification to discontinue these MAOIs before surgery, with the considerable risk of compromising patients' psychiatric status.

Tabel 1 Deelnemende ziekenhuizen met patiënten in index- en referentiegroepen (n/n)

Ziekenhuis	Jaren deelname studie	Tranylcypromine	Moclobemide
Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht	2004-2009	5/13	5/15
Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn	2004-2009	2/6	5/15
Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch	2004-2010	3/9	1/3
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden	2007-2009	4/10	4/12
Westfries Gasthuis, Hoorn	2007-2010	1/3	5/15
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam	2007-2009	2/6	3/9
Ziekenhuisgroep Twente, Almelo	2007-2009	5/15	0/0
Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem	2009	4/12	2/6

fenelzine en tranylcypromine, zijn niet-selectieve en irreversibele remmers. Het recenter op de markt gekomen moclobemide bindt selectief en reversibel aan MAO-A [2, 6-8]. Therapie met een MAO-remmer leidt tot accumulatie van neurotransmitters in presynaptische zenuwuiteinden. Als gevolg hiervan kunnen grotere hoeveelheden neurotransmitters (norepinefrine) vrijkomen bij stimulatie van sympathische zenuwen door (indirect werkende) sympathicomimetica. Dit kan leiden tot een levensbedreigende hypertensieve crisis [6, 8-11]. Het gebruik van MAO-remmers is ook geassocieerd met het optreden van het serotoninesyndroom [2, 10, 12].

Ondanks dat MAO-remmers wereldwijd al meer dan vijftig jaar worden toegepast, is er anno 2014 geen consensus over hoe om te gaan met deze geneesmiddelen in de perioperatieve fase. Er zijn geen *evidence-based* richtlijnen en deskundigen verschillen van mening over de noodzaak om deze antidepressiva preoperatief te stoppen of juist te continueren [6-8, 13-15]. Abrupt stoppen kan leiden tot onthoudingsverschijnselen en verergering van de onderliggende depressie. Vanuit het oogpunt van de psychiatrische behandeling is het continueren van MAO-remmers aan te bevelen [6, 16, 17]. In de literatuur zijn echter gevallen beschreven van potentieel ernstige interacties bij gelijktijdig gebruik van irreversibele MAO-remmers en geneesmiddelen die tijdens anesthesie worden toegepast, zoals opioïden en sympathicomimetica [18-26]. Hoewel de incidenten gedateerd zijn, wordt op grond van deze meldingen nog steeds geadviseerd om irreversibele MAO-remmers preoperatief te stoppen [14]. Een aantal kleine observationele studies [27-29] en verschillende *case reports* [30-33] laten echter geen ernstige hemodynamische verstoringen zien bij het continueren van irreversibele MAO-remmers tijdens anesthesie. Ook over het wel of niet preoperatief staken van moclobemide zijn de meningen verdeeld [6, 34-36].

Het doel van deze studie was, te onderzoeken of en in welke frequentie hemodynamische verstoringen tijdens anesthesie optreden wanneer de behandeling met (ir)reversibele MAO-remmers tijdens de ingreep wordt gecontinueerd.

Methoden

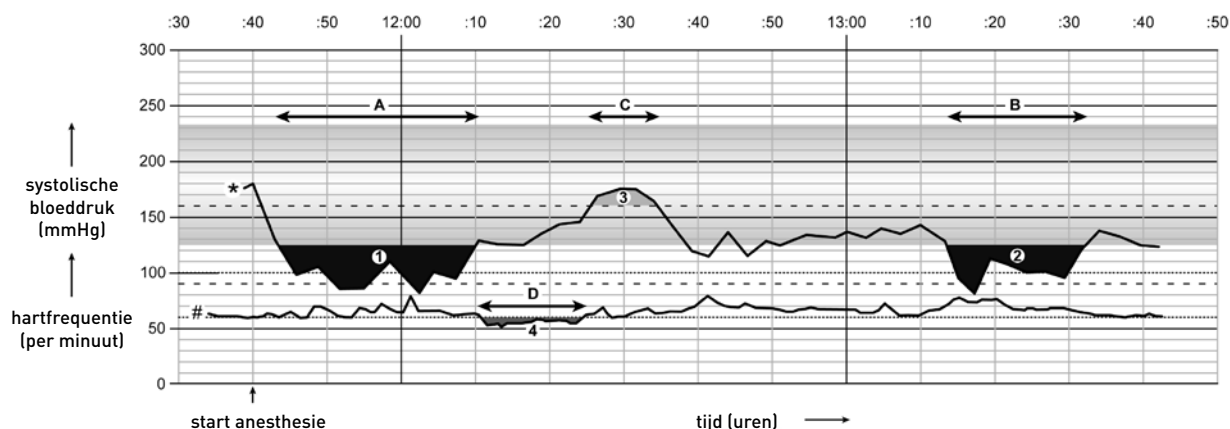
Onderzoekspopulatie

Deze retrospectieve cohortstudie werd uitgevoerd in acht Nederlandse ziekenhuizen (tabel 1). Patiënten konden worden geïncludeerd indien ze in de periode van januari 2004 tot juni 2010 werden opgenomen voor een geplande chirurgische ingreep met anesthesie. Inclusie vond alleen plaats voor de periode waarin zowel een geautomatiseerd apotheekstelsel als een digitaal anesthesieverlag beschikbaar was. Patiënten werden geëxcludeerd indien de ingreep korter duurde dan 10 minuten (bijvoorbeeld elektroconvulsietherapie) of indien patiënten jonger waren dan 18 jaar.

De indexgroep bestond uit patiënten die een MAO-remmer gebruikten als antidepressivum: een irreversibele niet-selectieve MAO-remmer (fenelzine of tranylcypromine) of de reversibele selectieve MAO-A-remmer moclobemide. Een gebruiker werd gedefinieerd als een patiënt die een MAO-remmer gebruikte voorafgaand aan de opname en het gebruik ook continueerde tijdens de ingreep. Patiënten werden geïdentificeerd met behulp van geautomatiseerde apotheeksystemen. Wanneer een gebruiker meerdere malen werd opgenomen voor verschillende ingrepen, werd elke ingreep beschouwd als een individuele casus, met apart geselecteerde referentiepatiënten. De referentiegroep (geen gebruikers van een MAO-remmer) werd in een verhouding 1:3 gematched met de indexgroep op ziekenhuis, type en periode van de ingreep en type anesthesie.

Uitkomsten en gegevensverzameling

De uitkomst was het optreden van intraoperatieve hemodynamische verstoringen: hypotensie of hypertensie dan wel tachycardie of bradycardie. Een periode van hypotensie of hypertensie werd gedefinieerd als een daling of stijging van de systolische bloeddruk met 30% of meer gedurende minimaal 5 minuten of een systolische bloeddruk onder 90 of boven 160 mmHg gedurende minimaal 5 minuten [37]. De aanvangsbloeddruk werd gedefinieerd als de bloeddruk die was gemeten op de preoperatieve poli. Indien deze waarde niet beschikbaar was, werd een gemiddelde van alle systolische bloeddrukken voor inductie van anesthesie als de

Figuur 1 Voorbeeld van meting van bloeddruk en hartfrequentie in elektronisch anesthesiesysteem

* Systolische bloeddruk (SPB)

Grijze balk: gebied van $\pm 30\%$ ten opzichte van aanvangs-SPB (hier 179 mmHg).

Streepjeslijnen: boven- (160 mmHg) en ondergrens (90 mmHg) van SPB.

1 en 2: hypotensieve perioden (≥ 5 minuten $< 70\%$ van aanvangs-SPB of < 90 mmHg).

3: hypertensieve periode (≥ 5 minuten $> 130\%$ van aanvangs-SPB of > 160 mmHg).

A + B = totale duur hypotensieve perioden.

C = totale duur hypertensieve periode.

Hartfrequentie

Stippellijnen: bovengrens (100 slagen per minuut) en ondergrens (60 slagen per minuut) van hartfrequentie.

4: bradycarde periode (≥ 1 minuut < 60 slagen per minuut)

D = totale duur bradycarde periode.

Tachycarde perioden (≥ 1 minuut > 100 slagen per minuut) zijn afwezig.

aanvangsbloeddruk beschouwd [37, 38]. Een periode van tachycardie of bradycardie werd gedefinieerd als een hartfrequentie > 100 of < 60 slagen per minuut gedurende minimaal 1 minuut. Bij optreden van een (of meer) hemodynamische verstoring(en) werd de totale duur van de periode(n) gemeten (figuur 1). Ook de toediening van sympathicomimetica (fenylefrine en efedrine) tijdens anesthesie werd geregistreerd. Tevens werd vastgelegd of een serotoninesyndroom optrad en of er behoefte was aan een psychiatrisch consult tijdens opname.

Hemodynamische gegevens werden handmatig verzameld vanuit de elektronische verslaglegging tijdens anesthesie. In de digitale anesthesieverslagen waren gegevens van intraoperatieve monitoring van bloeddruk en hartfrequentie op een gestandaardiseerde wijze opgeslagen. Ook waren handmatig gegevens ingevoerd, zoals de toediening van medicatie en het tijdstip van intubatie [37]. Preoperatieve gegevens werden ontleend aan de medische dossiers. Patiëntdossiers werden ook gebruikt om na te gaan of een psychiater in consult werd geroepen, of een serotoninesyndroom optrad en voor het verkrijgen van patiënt- en chirurgiekenmerken: leeftijd, geslacht, ASA-score (American Society of Anesthesiologists [39]), comorbiditeit, comedicatie en anesthesieduur.

Gegevensanalyse

Patiënt- and anesthesiekenmerken zijn weergegeven als proporties of gemiddelden met standaarddeviatie. Uitkomsten zijn weergegeven als proporties of medianen met interkwartielafstand. Voor de vergelijking tussen groepen werd gebruikgemaakt van de chikwadraattoets of de Fisher-exacttoets. De onafhankelijke t-toets werd gebruikt bij de vergelijking van continue uitkomsten tussen twee groepen, indien voldaan werd aan de voorwaarden voor parametrisch toetsen. De Mann-Whitney-toets werd gebruikt wanneer niet voldaan werd aan de voorwaarden voor parametrische analyse. SPSS versie 14.0 (SPSS, Chicago, Verenigde Staten) werd gebruikt voor de statistische analyse.

Resultaten

In de deelnemende ziekenhuizen werden in een observatieperiode van in totaal 33 jaar ongeveer 280.000 chirurgische ingrepen uitgevoerd. 42 verschillende gebruikers van een MAO-remmer, die 51 afzonderlijke chirurgische ingrepen ondergingen, resulteerden in 51 indexpatiënten: 26 (51%) gebruikten tranylcypromine en 25 (49%) moclobemide. Er werden geen gebruikers van fenelzine geïdentificeerd. Voor 3 indexpatiënten konden slechts 1 of 2 (in plaats van 3) referentiepatiënten worden gevonden, resulterend in

een totaal van 149 referentiepatiënten. In tabel 2 zijn de patiëntkarakteristieken weergegeven. Gebruikers van tranylcypromine waren relatief vaak van het vrouwelijk geslacht. Het merendeel van de patiënten (83%) kreeg algehele anesthesie.

Intraoperatieve hypotensie trad minder frequent op bij gebruikers van tranylcypromine (46%, 12/26) dan bij referentiepatiënten (73%, 54/74) ($P = 0,01$). De frequenties van hypertensie, bradycardie en tachycardie verschilden niet tussen gebruikers van tranylcypromine (respectievelijk 27%, 7/26; 50%, 13/26 en 12%, 3/26) en referentiepatiënten (respectievelijk 35%, 26/74; 61%, 45/74 en 26%, 19/74).

Er was geen verschil tussen moclobemidegebruikers en referentiepatiënten in de frequenties van hypotensie en hypertensie dan wel bradycardie en tachycardie.

De totale duur van de periodes van hypotensie of hypertensie dan wel bradycardie of tachycardie verschilden niet tussen gebruikers van MAO-remmers en corresponderende referentiegroepen (tabel 3).

Sympathicomimetica werden toegediend aan 12 gebruikers van tranylcypromine (46%), 12 gebruikers van moclobemide (48%) en aan 47 (65%) respectievelijk 42 (56%) patiënten uit de referentiegroepen. Een subgroepanalyse van de 42 verschillende patiënten liet geen verschillen zien in de uitkomsten in vergelijking met de analyse van de in totaal 51 chirurgische ingrepen bij gebruikers van MAO-remmers. Bij geen van de studiepatiënten werd een serotoninesyndroom gediagnosticeerd. Bij 2 tranylcyprominegebruikers werd een psychiater in consult gevraagd tijdens ziekenhuisopname. Het consult hing niet samen met complicaties als gevolg van het gebruik van tranylcypromine in de perioperatieve periode.

Beschouwing

In deze studie werd onderzoek gedaan naar het optreden van intraoperatieve hemodynamische verstoringen bij patiënten die de behandeling van hun depressie met een MAO-remmer continueerden tijdens de ingreep. Hemodynamische verstoringen kwamen bij gebruikers van de irreversibele MAO-remmer tranylcypromine of de reversibele MAO-A-remmer moclobemide niet vaker voor dan bij referentiepatiënten. Intraoperatieve hypotensie trad minder frequent op bij tranylcyprominegebruikers dan bij referentiepatiënten.

Onze resultaten komen overeen met de bevindingen uit een aantal kleine observationele studies [27-29] bij gebruikers van irreversibele MAO-remmers. Er zijn geen eerdere studies naar risico's bij het perioperatief continueren van de reversibele MAO-A remmer moclobemide.

De huidige aanbevelingen, waarin wordt geadviseerd irreversibele MAO-remmers twee tot drie weken preoperatief te staken, lijken niet overeen te komen met de dagelijkse praktijk. Wij vonden dat MAO-remmers gewoonlijk worden gecontinueerd tijdens anesthesie. Het gebruik van een MAO-remmer was echter slechts in 41 cases (80%) als zodanig gedocumenteerd bij de perioperatieve screening en in 21

cases (41%) ging gebruik vergezeld van een opmerking met betrekking tot een mogelijk verhoogd risico tijdens anesthesie. We kunnen op grond hiervan niet concluderen dat de anesthesioloog de MAO-remmer in alle gevallen bewust heeft gecontinueerd. Het lijkt waarschijnlijk dat dit in een aantal gevallen 'per ongeluk' is gebeurd. In de literatuur wordt ook geadviseerd een irreversibele MAO-remmer twee weken voor een ingreep om te zetten naar de reversibele MAO-A-remmer moclobemide [14]. Stoppen van moclobemide 24 uur voor de operatie geeft voldoende tijd voor herstel van de hoeveelheid neurotransmitters [6, 7]. In de praktijk wordt dit echter nauwelijks gedaan. In ons onderzoek werd bij geen van de tranylcyprominegebruikers de behandeling preoperatief gewijzigd naar moclobemide.

We vonden geen significante verschillen in comorbiditeit tussen de index- en referentiegroepen (tabel 2). Het percentage patiënten met een ASA-score van minimaal 3 was het hoogst bij gebruikers van een MAO-remmer. We veronderstellen dat sommige anesthesiologen een MAO-remmergebruiker classificeren als ASA 3 ongeacht de aanwezigheid van andere comorbiditeit [6].

Intraoperatieve hypotensie en hypertensie zijn beide geassocieerd met complicaties. Naast absolute of relatieve grenzen is de duur van een afwijkende bloeddruk bepalend voor het optreden van complicaties. Anesthesie (regionale en algehele) leidt in het algemeen tot een bloeddrukdaling [38, 40]. In onze studie trad intraoperatieve hypotensie minder frequent op bij gebruikers van tranylcypromine dan bij referentiepatiënten. Bij patiënten die hypotensie ondervonden verschilde de totale duur daarvan niet tussen tranylcyprominegebruikers en referentiepatiënten. MAO-remmers beïnvloeden de beschikbaarheid van neurotransmitters. Het exacte mechanisme achter het effect van MAO-remmers op de bloeddruk is niet geheel duidelijk [41].

Interacties

Er zijn twee ernstige interacties beschreven tussen irreversibele MAO-remmers en geneesmiddelen tijdens anesthesie. Deze interacties kunnen ook optreden bij gebruikers van moclobemide [7, 18, 20].

De toediening van indirect werkende sympathicomimetica, zoals efedrine, kan ertoe leiden dat uit presynaptische zenuwuiteinden geaccumuleerde hoeveelheden norepinefrine vrijkomen. Om die reden wordt geadviseerd direct werkende sympathicomimetica te gebruiken, zoals fenylefrine [6]. Afgezien van *case reports* zijn er echter geen studies die laten zien dat gelijktijdig gebruik van indirect werkende sympathicomimetica en MAO-remmers in de klinische praktijk leidt tot ernstige hypertensieve periodes. In ons onderzoek werd zowel fenylefrine als efedrine toegediend aan gebruikers van de MAO-remmers (tabel 3). Bij patiënten die behandeld werden met efedrine, trad hypertensie niet vaker op dan bij gebruikers van fenylefrine. Bij geen van de patiënten trad een hypertensieve crisis op.

Ten tweede is een interactie beschreven tussen pethidine

Tabel 2 Patiëntkarakteristieken

	Tranlycypromine			Moclobemide		
	Indexgroep (n = 26)	Referentie- groep (n = 74)	P	Indexgroep (n = 25)	Referentie- groep (n = 75)	P
Demografische en klinische karakteristieken						
Mannelijk geslacht, n (%)	4 (15)	28 (38)	0,04	9 (36)	36 (48)	0,30
Leeftijd (jaren), gemiddelde (SD)	64 (16)	63 (10)	0,86	59 (17)	57 (16)	0,53
Body mass index (kg/m ²), gemiddelde (SD)	24,6 (4,8)	26,6 (4,5)	0,08	27,7 (5,2)	26,0 (4,5)	0,17
ASA-score, n (%)			0,02			0,04
• 1	0 (0)	16 (22)		2 (8)	18 (24)	
• 2	15 (57)	36 (48)		13 (52)	36 (48)	
• 3	8 (31)	17 (23)		7 (28)	11 (15)	
• 4	1 (4)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
• onbekend	2 (8)	5 (7)		3 (12)	10 (13)	
Systolische bloeddruk bij preoperatieve screening (mmHg), gemiddelde (SD)	134 (23)	140 (24)	0,29	137 (18)	137 (21)	1,00
Comorbiditeit, n (%)						
• hartfalen	0 (0)	2 (3)	1,00	0 (0)	3 (4)	0,57
• hypertensie	6 (23)	30 (41)	0,11	8 (32)	21 (28)	0,70
• ritmestoornissen	4 (15)	6 (8)	0,28	2 (8)	5 (7)	1,00
• angina pectoris	1 (4)	3 (4)	1,00	2 (8)	5 (7)	1,00
• myocardinfarct in anamnese	1 (4)	7 (10)	0,68	3 (12)	5 (7)	0,41
• diabetes mellites	3 (12)	13 (18)	0,55	6 (24)	11 (15)	0,36
• nierfunctiestoornis	0 (0)	4 (5)	0,57	1 (4)	1 (1)	0,44
Comedicatie, n (%)						
• calciumantagonisten	3 (12)	6 (8)	0,69	3 (12)	8 (11)	1,00
• β-sympatholytica	4 (15)	19 (26)	0,28	7 (28)	17 (23)	0,59
• RAAS-remmers	4 (15)	21 (28)	0,19	10 (40)	14 (19)	0,03
• analgetica	1 (4)	6 (8)	0,67	3 (12)	8 (11)	1,00
• antiarrhythmica	1 (4)	1 (1)	0,45	0 (0)	0 (0)	–
• diuretica	5 (19)	22 (30)	0,30	7 (28)	8 (11)	0,05
• SSRI's	0 (0)	6 (8)	0,34	0 (0)	2 (3)	1,00
• andere antidepressiva	1 (4)	3 (4)	1,00	1 (4)	0 (0)	0,25
Anesthesie- and chirurgiekarakteristieken						
Type anesthesie, n (%)						
• algeheel	17 (65)	51 (69)		19 (76)	57 (76)	
• regionaal*	7 (27)	19 (26)		1 (4)	6 (8)	
• algeheel + regionaal*	2 (8)	4 (5)		5 (20)	11 (15)	
• lokaal	0 (0)	0 (0)		0 (0)	1 (1)	
Type chirurgie, n (%)						
• algemeen	15 (58)	42 (57)		15 (60)	45 (60)	
• orthopedie	8 (31)	24 (32)		1 (4)	3 (4)	
• gynaecologie	2 (8)	5 (7)		3 (12)	9 (12)	
• overig	1 (4)	3 (4)		6 (24)	18 (24)	
Anesthesieduur (min), mediaan (IQR)	79 (85)	105 (100)	0,13	83 (109)	90 (95)	0,62
Opnameduur (dagen), mediaan (IQR)	4 (7)	4 (6)	0,81	4 (9)	4 (9)	0,93

ASA: American Society of Anesthesiologists; IQR: interkwartielafstand, RAAS: renine-angiotensine-aldosteronsysteem, SSRI's: selectieve serotonine-heropnameremmers.

* Regionale anesthesie: spinale of epidurale anesthesie of zenuwblokkade.

Tabel 3 Intraoperatieve hemodynamische verstoringen bij continueren van MAO-remmers tijdens anesthesie

Uitkomst	Tranylcypromine			Moclobemide		
	Indexgroep (n = 26)	Referentiegroep (n = 74)	P	Indexgroep (n = 25)	Referentiegroep (n = 75)	P
Ten minste 1 intra-operatieve periode, n (%)						
Hypotensie	12 (46)	54 (73)	0,01	13 (52)	49 (65)	0,23
Hypertensie	7 (27)	26 (35)	0,44	7 (28)	12 (16)	0,24
Bradycardie	13 (50)	45 (61)	0,34	16 (64)	38 (51)	0,25
Tachycardie	3 (12)	19 (26)	0,13	7 (28)	20 (27)	0,90
Toediening van sympathicomimetica, n (%)						
Totaal	12 (46)	47 (65)	0,12	12 (48)	42 (56)	0,49
Efedrine	9 (35)	38 (51)	0,14	10 (40)	31 (41)	0,91
Fenylefrine	5 (20)	23 (31)	0,25	5 (20)	22 (29)	0,36
Totale duur, mediaan (IQR), min*						
Hypotensie	19 (16)	28 (39)	0,24	31 (44)	24 (31)	0,49
Hypertensie	18 (39)	12 (20)	0,13	12 (20)	11 (35)	0,77
Bradycardie	41 (71)	24 (57)	0,55	32 (51)	28 (60)	0,48
Tachycardie	3 (-)	2 (20)	0,23	2 (23)	2 (10)	0,69

IQR: interkwartielafstand, MAO: monoamineoxidase.

* Totale duur in die gevallen waarin minimaal 1 periode van intraoperatieve hypotensie, hypertensie, bradycardie of tachycardie optrad.

en MAO-remmers [22, 24-26]. Ondanks dat er geen gecontroleerde studies beschikbaar zijn, is algemeen geaccepteerd dat het gebruik van pethidine voor gebruikers van MAO-remmers potentieel gevaarlijk is. In onze studie werd aan één moclobemidegebruiker pethidine toegediend op de verkeerverafdeling. Dit resulteerde in onrust bij de patiënt zonder verdere complicaties. Bij gebruik van andere opioïden, zoals sufentanil en morfine, lijken interacties minder frequent voor te komen. In onze studie werden sufentanil en morfine zonder complicaties toegediend aan respectievelijk 27 en 13 MAO-remmergebruikers.

Sterke en zwakke punten

Op een totaal van ongeveer 280.000 chirurgische ingrepen identificeerden we 51 operaties waarbij een MAO-remmer perioperatief werd gecontinueerd. Dit resulteert in een prevalentie van gebruik van een MAO-remmer onder chirurgische patiënten van 1,8 per 10.000. De prevalentie van het gebruik van MAO-remmers in Nederland is vergelijkbaar met 3.000 gebruikers per 13,4 miljoen volwassenen: 2,2 per 10.000 [42].

Omdat momenteel slechts een beperkte groep psychiatrische patiënten in aanmerking komt voor behandeling met een MAO-remmer, is het onderzoek uitgevoerd in meerdere ziekenhuizen. Op deze wijze konden we 42 verschillende gebruikers identificeren. Hemodynamische gegevens werden verzameld aan de hand van digitale anesthesiesystemen. Discrepancies als gevolg van verschillen tussen handgeschreven en elektronische dossiers werden hiermee voorkomen [43]. We verzamelden informatie omtrent factoren met

mogelijke invloed op de uitkomsten, zoals duur van de anesthesie, comorbiditeit en comedatie voor zowel de index- als referentiegroepen. De karakteristieken van de index- en corresponderende referentiegroepen werden gerapporteerd.

Onze studie kent ook een aantal beperkingen. Ten eerste was de opzet een retrospectieve niet-gerandomiseerde observationele studie en om die reden gevoelig voor bias. We selecteerden echter alle index- en referentiepatiënten uit een populatie van patiënten die een geplande operatieve ingreep ondergingen zonder kennis van de uitkomsten op het moment van selectie. Ten tweede kozen we, omdat er geen algemeen geaccepteerde definitie is voor intraoperatieve hypotensie en hypertensie, voor definities die in de literatuur frequent worden beschreven [37]. De keuze van de definitie heeft invloed op de frequentie van de uitkomsten. Omdat dezelfde definitie werd gebruikt bij de index- en de referentiegroepen, is het niet aannemelijk dat dit de uitkomsten substantieel heeft beïnvloed. Ten derde kunnen artefacten voorkomen omdat gegevens uit de dagelijkse praktijk zijn gebruikt (bijvoorbeeld artefacten in de tensiemetingen als gevolg van beweging). Omdat we echter gebruikmaakten van digitale anesthesieverslaglegging, is deze onnauwkeurigheid willekeurig en niet-differentieel verdeeld over de verschillende patiëntgroepen. Ten vierde is het mogelijk dat we patiënten hebben gemist bij wie de behandeling met een MAO-remmer werd gestopt voor opname en niet werd herstart tijdens hun ziekenhuisverblijf. De kans hierop lijkt klein omdat de behandeling van deze patiënten met een ernstige therapieresistente depressie zo snel mogelijk na de operatie herstart zal worden. Als laatste zou de handelwijze van

de anesthesioloog bij hemodynamische verstoringen anders kunnen zijn bij geïdentificeerde MAO-remmergebruikers. De invloed op de uitkomsten lijkt beperkt, aangezien de meest voor de hand liggende maatregel, namelijk het bij voorkeur gebruiken van fenylefrine in plaats van efedrine bij gebruikers van een MAO-remmer, niet werd gevonden.

Conclusie

Concluderend vonden we geen periodes van ernstige hemodynamische instabiliteit in een aanzienlijke groep patiënten die het gebruik van de irreversibele MAO-remmer tranylcypromine of de reversibele MAO-A remmer moclobemide perioperatief continueerden. Omdat de toepassing van MAO-remmers als antidepressivum tegenwoordig beperkt is, is het te betwijfelen of er in de nabije toekomst genoeg gegevens zullen zijn om een *evidence-based* richtlijn voor perioperatief gebruik te formuleren. Onze bevindingen suggereren dat het niet langer te rechtvaardigen lijkt om tranylcypromine en moclobemide preoperatief te stoppen met het risico op het in gevaar brengen van de psychiatrische behandeling. Er is bovendien geen consensus over hoe lang voor een ingreep irreversibele MAO-remmers moeten worden gestopt [6, 13, 44]. Tegenwoordig is het in kaart brengen van alle medicatie van een patiënt een integraal onderdeel van de preoperatieve screening. Op deze wijze heeft de anesthesioloog de mogelijkheid het gebruik van een MAO-remmer tijdig te identificeren en voorafgaand aan de ingreep een inschatting te maken van mogelijke complicaties. Hoewel wij in onze studie niet konden aantonen dat in alle gevallen het gebruik van een MAO-remmer als zodanig preoperatief werd herkend en het continueren soms 'per ongeluk' gebeurde, traden geen ernstige complicaties op.

Het niet identificeren van een MAO-remmer bij de preoperatieve evaluatie blijft potentieel gevaarlijk. Indien er bij een individuele patiënt twijfel bestaat over het wel of niet preoperatief continueren van een MAO-remmer, is overleg tussen anesthesioloog, psychiater en chirurg aan te bevelen zodat een gezamenlijke afweging kan worden gemaakt van de risico's bij continueren dan wel onderbreken van de behandeling met MAO-remmers.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

In de MAO-remmers onderzoeksgroep namen deel: Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar: Nicole Cornelissen, psychiater, Jeroen Doodeman, onderzoeker, Ingrid van Haelst, ziekenhuisapotheker, Tjarda de Man, psychiater, Han Traast, anesthesioloog; Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht: prof. Toine Egberts, ziekenhuisapotheker, prof. Cor Kalkman, anesthesioloog, Wilton van Klei, anesthesioloog, Marjan Kromkamp, psychiater; Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden: prof. Leon Aarts, anesthesioloog, Irene Teepe-Twiss, ziekenhuisapotheker; Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem: Edwin Hammink, anesthesioloog, Katja Kerkvliet, ziekenhuisapotheker; Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn: Erik van Kan, ziekenhuisapotheker, Bas van Praagh, anesthesioloog; Westfries Gasthuis, Hoorn: Jens Peter Hering, anesthesioloog, Tjalling van der Schors, ziekenhuisapotheker; Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam: Erik Haak, ziekenhuisapotheker, Toni Klok, anesthesioloog; Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch: Audrey Blenke, ziekenhuisapotheker, Hanneke Deinum,

ziekenhuisapotheker, Frank van Dorsten, anesthesioloog; Ziekenhuisgroep Twente, Almelo: Bert van den Broek, anesthesioloog, Petra Brummelhuis-Visser, ziekenhuisapotheker.

Literatuur

- Birkenhäger 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 nov;65(11):1505-10.
- Fiedorowicz JG, Swartz KL. The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *J Psychiatr Pract*. 2004 jul;10(4):239-48.
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 sep;163(9):1531-41.
- 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 dec;70(12):1681-6.
- Spijker J, Nolen WA. An algorithm for the pharmacological treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 mrt;121(3):180-9.
- Huysse FJ, Touw DJ, van Schijndel RS, de Lange JJ, Slaets JP. Psychotropic drugs and the perioperative period: a proposal for a guideline in elective surgery. *Psychosomatics*. 2006 jan-feb;47(1):8-22.
- Smith MS, Muir H, Hall R. Perioperative management of drug therapy, clinical considerations. *Drugs*. 1996 feb;51(2):238-59.
- Stack CG, Rogers P, Linter SP. Monoamine oxidase inhibitors and anaesthesia. A review. *Br J Anaesth*. 1988 feb;60(2):222-7.
- Blackwell B. Hypertensive crisis due to monoamine-oxidase inhibitors. *Lancet*. 1963 okt 26;2(7313):849-50.
- Rapaport MH. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: the state of the art. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 8:42-6.
- Sides CA. Hypertension during anaesthesia with monoamine oxidase inhibitors. *Anaesthesia*. 1987 jun;42(6):633-5.
- Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*. 2005 okt;95(4):434-41.
- Bryson GL, Chung F, Cox RG, et al. Patient selection in ambulatory anesthesia – an evidence-based review: part II. *Can J Anaesth*. 2004 okt;51(8):782-94.
- De Hert S, Imberger G, Carlisle J, et al. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 okt;28(10):684-722.
- Hirshman CA, Lindeman K. MAO inhibitors: must they be discontinued before anesthesia. *JAMA*. 1988;260(23):3507.
- Abdi S, Fishman SM, Messner E. Acute exacerbation of depression after discontinuation of monoamine oxidase inhibitor prior to cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1996 sep;83(3):656-7.
- Dilsaver SC. Withdrawal phenomena associated with antidepressant and antipsychotic agents. *Drug Saf*. 1994 feb;10(2):103-14.
- Dawson J, Karalliedde L. Drug interactions and the clinical anaesthetist. *Eur J Anaesthesiol*. 1998 mrt;15(2):172-89.
- Insler SR, Kraenzler EJ, Licina MG, Savage RM, Starr NJ. Cardiac surgery in a patient taking monoamine oxidase inhibitors: an adverse fentanyl reaction. *Anesth Analg*. 1994 mrt;78(3):593-7.
- Livingston MG, Livingston HM. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf*. 1996 apr;14(4):219-27.
- Mason A. Fatal reaction associated with tranylcypromine and methylamphetamine. *Lancet*. 1962 mei 19;279(7238):1073.
- Mitchell RS. Fatal toxic encephalitis occurring during iproniazid therapy in pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med*. 1955 feb;42(2):417-24.
- Noble DW, Webster J. Interrupting drug therapy in the perioperative period. *Drug Saf*. 2002;25(7):489-95.

- 24 Palmer H. Potentiation of pethidine. *BMJ*. 1960 sep 24;2(5203):944.
- 25 Spencer GT, Smith SE. Dangers of monoamine oxidase inhibitors. *Br Med J*. 1963 mrt 16;1(5332):750.
- 26 Taylor DC. Alarming reaction to pethidine in patients on phenelzine. *Lancet*. 1962 aug 25;280(7252):401.
- 27 Ebrahim ZY, O'Hara J Jr, Borden L, Tetzlaff J. Monoamine oxidase inhibitors and elective surgery. *Cleve Clin J Med*. 1993 mrt-apr;60(2):129-30.
- 28 el-Ganzouri AR, Ivankovich AD, Braverman B, McCarthy R. Monoamine oxidase inhibitors: should they be discontinued preoperatively? *Anesth Analg*. 1985 jun;64(6):592-6.
- 29 Michaels I, Serrins M, Shier NQ, Barash PG. Anesthesia for cardiac surgery in patients receiving monoamine oxidase inhibitors. *Anesth Analg*. 1984 nov;63(11):1041-4.
- 30 Wong KC. Preoperative discontinuation of monoamine oxidase inhibitor therapy: an old wives' tale? *Semin Anesth*. 1986;5:145-8.
- 31 Powell H. Use of alfentanil in a patient receiving monoamine oxidase inhibitor therapy. *Br J Anaesth*. 1990 apr;64(4):528.
- 32 Ure DS, Gillies MA, James KS. Safe use of remifentanyl in a patient treated with the monoamine oxidase inhibitor phenelzine. *Br J Anaesth*. 2000 mrt;84(3):414-6.
- 33 O'Hara JF Jr, Maurer WG, Smith MP. Sufentanyl-isoflurane-nitrous oxide anesthesia for a patient treated with monoamine oxidase inhibitor and tricyclic antidepressant. *J Clin Anesth*. 1995 mrt;7(2):148-50.
- 34 Hill S, Yau K, Whitwam J. MAOIs to RIMAs in anaesthesia—a literature review. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992;106 Suppl:S43-5.
- 35 Martyr JW, Orlikowski CE. Epidural anaesthesia, ephedrine and phenylephrine in a patient taking moclobemide, a new monoamine oxidase inhibitor. *Anaesthesia*. 1996 dec;51(12):1150-2.
- 36 McFarlane HJ. Anaesthesia and the new generation monoamine oxidase inhibitors. *Anaesthesia*. 1994 jul;49(7):597-9.
- 37 Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KG, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology*. 2007 aug;107(2):213-20.
- 38 Reich DL, Bennett-Guerrero E, Bodian CA, Hossain S, Winfree W, Krol M. Intraoperative tachycardia and hypertension are independently associated with adverse outcome in noncardiac surgery of long duration. *Anesth Analg*. 2002 aug;95(2):273-7.
- 39 ASA Physical Status Classification System. Park Ridge: American Society of Anesthesiologists. www.asahq.org/Home/For-members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System. Geraadpleegd 2012 apr 30.
- 40 Bijker JB, van Klei WA, Vergouwe Y, et al. Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2009 dec;111(6):1217-26.
- 41 van Haelst IM, van Klei WA, Doodeman HJ, Kalkman CJ, Egberts TC. Selective serotonin reuptake inhibitors and intraoperative blood pressure. *Am J Hypertens*. 2012 feb;25(2):223-8.
- 42 GIPDatabank. Diemen: College voor Zorgverzekeringen. www.gipdatabank.nl. Geraadpleegd 2012 jun 22.
- 43 Reich DL, Wood RK Jr, Mattar R, et al. Arterial blood pressure and heart rate discrepancies between handwritten and computerized anesthesia records. *Anesth Analg*. 2000 sep;91(3):612-6.
- 44 Sprung J, Distel D, Grass J, Bloomfield EL, Lavery IC. Cardiovascular collapse during anesthesia in a patient with preoperatively discontinued chronic MAO inhibitor therapy. *J Clin Anesth*. 1996 dec;8(8):662-5.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2014;8:E1403

Analyse van cabazitaxel en metabolieten

Wen Liem

Taxanen zijn effectief gebleken in de behandeling van verschillende typen kanker. Veel patiënten ontwikkelen echter na verloop van tijd resistentie tegen taxanen. Voor het ontstaan van deze resistentie zijn verschillende mechanismen beschreven. Hiervan is de inductie van het transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp) het belangrijkste. Dit stimuleerde de ontwikkeling van nieuwe oncolytische taxanen, zoals cabazitaxel, waarvoor P-gp geen affiniteit heeft. Cabazitaxel is geïndiceerd voor de tweedelijksbehandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker, in combinatie met prednison, na behandeling met docetaxel.

Cabazitaxel is een semisyntetisch derivaat van 10-deacetylbaacatine III en wordt hoofdzakelijk in de lever door cytochroom P450 3A4/5 gemetaboliseerd tot docetaxel en twintig andere metabolieten, waarvan twee farmacologisch actief zijn (RPR112698 en RPR123142).

Om de concentraties cabazitaxel in plasma te meten is een gevoelige en selectieve vloeistofchromatografische-massaspectrometrische bepalingmethode ontwikkeld (LC-MS/MS). Deze bepaling kan tegelijkertijd cabazitaxel, RPR112698, RPR123142 en docetaxel in humaan plasma bepalen. De voorbehandeling bestaat uit vloeistof-vloei-

stofextractie met *tert*-butylmethylether. De scheiding wordt bereikt met een Zorbax Extend C₁₈ kolom in combinatie met een gradiëntmengsel van 10 mmol/L ammoniumhydroxide en methanol. De detectie is gebaseerd op ionspray. Nauwkeurigheid en precisie zijn minder dan $\pm 15\%$ van de nominale waarde en minder dan $\pm 20\%$ rond de kwantificatielimiet. Plasmamonsters zijn afkomstig van met cabazitaxel behandelde patiënten met prostaatkanker.

De bepaling is gevalideerd voor cabazitaxel in het bereik van 1,0 tot 150 ng/mL en voor docetaxel in het bereik van 0,1 tot 15 ng/mL; de metabolieten RPR112698 en RPR123142 kunnen semikwantitatief worden bepaald als ng docetaxequivalenten per mL. Deze bepaling heeft een belangrijke toepassing in klinisch-farmacokinetisch onderzoek.

- Kort A, Hillebrand MJ, Cirkel GA, Voest EE, Schinkel AH, Rosing H, Schellens JH, Beijnen JH. Quantification of cabazitaxel, its metabolite docetaxel and the determination of the demethylated metabolites RPR112698 and RPR123142 as docetaxel equivalents in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2013 apr 15;925:117-23.

Liem W. Analyse van cabazitaxel en metabolieten. *PW Wetenschappelijk Platform* 2014;8:e1403.