

Samenvatting

Nortriptyline neemt een belangrijke plaats in bij de behandeling van depressies bij ouderen. Door metabolisme in de lever via het cytochroom-P450-systeem ontstaat onder andere E-10-hydroxy-nortriptyline als de belangrijkste metaboliet. Wanneer er in verhouding veel van deze metaboliet gevormd wordt, is onze klinische ervaring dat er meer orthostatische hypotensie optreedt en het dus moeilijker is om een adequate spiegel van nortriptyline te bereiken. Door paroxetine toe te voegen kan de ratio nortriptyline : E-10 beïnvloed worden, waardoor een tot dan toe stagnerende behandeling alsnog tot een succes gemaakt kan worden.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- weet u welke mogelijkheden beïnvloeding van het CYP450-systeem biedt voor de medicamenteuze behandeling van depressie bij ouderen met nortriptyline
- weet u welke risico's dit met zich mee kan brengen
- kent u het belang van biologische principes, onder meer voor de behandeling van depressies bij ouderen



P. Naarding, A-opleider psychiatrie, GGNet, Apeldoorn – Zutphen en psychiater, Centrum voor Ouderenpsychiatrie Apeldoorn

F.M. Bekker, psychiater GGNet, RGC Kliniek Ouderen, Apeldoorn, en teamleider ECT, Zutphen

R. Kuiper, ANIOS psychiatrie, GGNet Apeldoorn

Zie voor de cv's van de auteurs en hun betaalde activiteiten voor derden <http://mijn.psyfar.nl/auteurs/index.asp>

Het belang van E-10-OH-nortriptyline in de behandeling van depressies bij ouderen

Inleiding

De medicamenteuze behandeling van depressies bij de oudere (65 jaar en ouder) patiënt kent een belangrijke plaats toe aan nortriptyline.¹ Het is het klassieke antidepressivum dat in de praktijk het best verdragen wordt door ouderen en daarnaast is het therapeutisch venster het best bewezen en gekarakteriseerd van alle antidepressiva.² Zowel onder de ondergrens van 50 ng/ml als boven de bovengrens van 150 ng/ml is de werkzaamheid van nortriptyline lager dan bij waarden tussen deze grenswaarden.

Een belangrijke bijwerking bij oudere patiënten is orthostatische hypotensie. Ondanks langzaam ophogen van de dosering lukt het vanwege deze orthostase soms niet om de adequate spiegel te bereiken. Orthostatische hypotensie wordt veroorzaakt door blokkade van α_1 -adrenerge receptoren. Hierdoor is de baroreceptorreflex bij houdingsveranderingen vertraagd en ontstaat (tijdelijk) een te lage bloeddruk in de bovenste lichaamshelft. Door



het dalen van de tensie bij houdingsveranderingen, vooral bij het gaan staan na langere tijd gelegen/gezeten te hebben (bijvoorbeeld 's ochtends bij het opstaan of 's middags na een middagdutje) kan de patiënt duizeligheid ervaren en zelfs even kort het bewustzijn verliezen ('flauwvallen'). Dat is bij ouderen natuurlijk ongewenst en kan tot calamiteiten leiden. In het verleden ging de meeste aandacht uit naar de diastolische druk, maar gebleken is dat de systolische druk van even groot belang is voor de (cardiovasculaire) gezondheid. Orthostatische hypotensie wordt gedefinieerd als een tensiedaling bij het opstaan van meer dan 20 mmHg systolisch of 10 mmHg diastolisch binnen drie minuten na de houdingsverandering. Daarom moet op afdelingen ouderenpsychiatrie bij het instellen van een klassiek antidepressivum de bloeddruk worden gemonitord.

Nortriptyline is een relatief schoon medicament omdat het niet zoals een aantal andere klassieke antidepressiva actieve metabolieten kent. Nortriptyline wordt echter wel gemetaboliseerd in de lever, met name via cytochroom-P₄₅₀2D6 (CYP2D6). Middels hydroxylering wordt nortriptyline omgezet in een aantal metabolieten waarvan E-10-hydroxy-nortriptyline (E-10) en Z-10-hydroxy-nortriptyline (Z-10) de belangrijkste zijn. De eerste is voor de kliniek het belangrijkste vanwege de relatie met vooral cardiovasculaire bijwerkingen. In onze praktijk treffen we een aantal patiënten aan bij wie een relatief hoge metabolietpiegel gepaard gaat met meer bijwerkingen, in het bijzonder meer orthostatische hypotensie. Daardoor kan geen adequate spiegel van nortriptyline zelf bereikt worden. We gaan ervan uit dat E-10 zelf geen antidepressief effect uitoefent. Dit laatste is nog omstreden; in literatuur staat dat de E-10-metaboliet minder effectief is, maar ook dat er weliswaar binding met de receptor plaatsvindt, maar dat dit mogelijk de binding van nortriptyline zelf voorkomt (competitieve binding) en het effect dus tegenwerkt.³

Omdat paroxetine het CYP2D6 inhibeert, kan het de omzetting van nortriptyline vertragen en zo de ratio nortriptyline : E-10 in de richting van de nortriptyline doen veranderen, waarna de bloedspiegel alsnog op therapeutisch niveau kan worden gebracht.^{4,5}

Casus

Patiënt A, een 73-jarige man, wordt opgenomen in verband met een onhoudbare thuissituatie. Sinds enige tijd heeft hij in oplopende mate last van somberheid en onbestemde angsten. Deze laatste lopen soms uit in paniekaanvallen. De klachten zijn twee maanden tevoren begonnen in aansluiting op een liesbreukoperatie. Naast de sombere stemming is sprake van verlies in interesse en plezier in hobby's, eetlust- en gewichtsvermindering. Hij ervaart veel lichamelijke spanning en piekert erg veel, vooral over zijn gezondheid. Tot voor kort was hij zeer actief bij de jeu-de-boulesvereniging, maar hij heeft hier op dit moment totaal geen interesse of plezier in. Hij voelt zich ook te moe om te sporten.

Zijn partner vult de anamnese aan. Patiënt wilde aanvankelijk niet naar de huisarts voor zijn liesbreuk. Hij was bang dat er iets ergs uit de onderzoeken zou komen. Hoewel het dus meeviel en hij na de operatie ook voor spoedig herstelde, bleef hij erg piekeren over zijn gezondheid. Dit werd nog versterkt door een bezoek aan de cardioloog. Hij liep hier voor controle omdat hij in 1999 een bypassoperatie onderging. Bij de laatste controle bleek dat patiënt boezemfibrilleren had, waarvoor hij op korte termijn een cardioversie zou moeten ondergaan. Het piekeren werd hiervan nog erger. Hij sliep erg slecht.

In het verleden heeft patiënt vaker depressieve episodes gehad. In 1999 was hij gedurende een aantal weken opgenomen op een PAAZ in verband met somberheid en angstklachten. Patiënt vergelijkt ze met zijn huidige klachten, maar noemt die van dit moment heviger. Destijds maakte hij zich eveneens veel zorgen om zijn lichamelijke gezondheid; het speelde in de tijd rond zijn bypassoperatie. Hij kreeg destijds als medicatie fluoxetine en na verloop van tijd knapte hij op.

Op het moment van opname heeft patiënt geen aanvullende lichamelijke klachten of problemen.

Hij gebruikt bij opname de volgende medicatie: carbasalaatcalcium 100 mg 1 dd 1; simvastatine 40 mg 1 dd 1; omeprazol 40 mg 1 dd 1; metoprolol 50 mg 1 dd 1; apro-

vel 150 mg 1 dd 1; fluoxetine 20 mg 1 dd 1; acenacoumarol volgens schema.

De familieanamnese is blanco voor psychiatrische ziekten, in het bijzonder ook voor depressie.

Bij het algemeen psychiatrisch onderzoek zien we een normaal verzorgde man die oogt conform kalenderleeftijd. Hij maakt een wanhopige indruk. Er is weinig mimiek en er is sprake van monotone spraak. Hij stelt zich vriendelijk en coöperatief op en er is goed contact te maken en er is contactgroei. Het bewustzijn is helder, de aandacht is goed te trekken en te behouden. Patiënt kan zich voldoende concentreren. De oriëntatie is vanwege de spanning niet goed testbaar, maar lijkt intact. Het geheugen is anamnestic verstoord; door spanningen kan hij zich veel dingen niet herinneren. Hij piekert 's nachts bijvoorbeeld veel over telefoonnummers of namen van personen en raakt hiervan in paniek. Het intellect wordt laaggemiddeld ingeschat. Het denken is normaal van tempo en coherent. Er zijn geen aperte wanen. De waarneming is ook ongestoord. Er is ook een aantal melancholische (vitale) kenmerken: Hij slaapt slecht, eet omdat het moet, is afgevalen en er is sprake van een dagschommeling. Het affect is vlak. Hij ontkent suïcidale gedachten of plannen te hebben en er zijn ook geen zelfbeschadigende acties of intenties geweest.

Patiënt wordt opgenomen op de opnameafdeling voor ouderen. De Hamilton-depressielijst (Hamilton Rating Scale for Depression; HRSD) laat een score van 16 zien, matig depressief. Bij laboratoriumonderzoek vallen geen bijzonderheden op, op een laag natriumgehalte na (127 mmol/l). De fluoxetine wordt afgebouwd in verband met de hyponatriëmie, waarna het natriumgehalte normaliseert.

Er wordt gestart met nortriptyline, opgebouwd tot 30 mg daags. Hierop herstelt de patiënt enigszins. In verband met orthostatische hypotensie wordt de nortriptyline niet verder opgehoogd. Bij 30 mg nortriptyline is de bloedspiegel: nortriptyline 40 ug/l, E-10 19 ug/l. Uiteindelijk voelt de patiënt zich niet uitgesproken depressief, maar helemaal 'de oude' voelt hij zich ook nog niet. Ophogen van de nortriptyline mislukt vanwege de bijwerkingen. Er wordt besloten paroxetine 10 mg toe te voegen aan de behandeling met als doel de ratio nortriptyline : E-10 te beïnvloeden, wat ook gebeurt. Hierop herstelt de patiënt verder en voelt hij zich weer 'de oude'. De score op de HRSD is gedaald tot 7 punten.

Beschouwing

Zoals in de inleiding is aangegeven en met de casus is geïllustreerd, kan bij de behandeling van een depressieve oudere met nortriptyline ernstige orthostase ontstaan en een relatief hoge spiegel van E-10. In de tabellen 1a en 1b zijn behalve de patiënt uit deze casus (patiënt 2) nog een paar patiënten genoemd bij wie dit probleem zich voordeed. Door paroxetine toe te voegen werd het CYP2D6 geremd en veranderde de ratio nortriptyline : E-10 ten faveure van de nortriptyline. In onze casuïstiek leidde dat tot een adequate nortriptylinespiegel en tot minder bijwerkingen en genormaliseerde stemming.

Er zijn grote verschillen tussen individuen in spiegels en in de verhouding van nortriptyline en zijn metabolieten, wat onder andere samenhangt met genetische variatie in de activiteit van het CYP2D6. Daarnaast wordt de omzetting van nortriptyline beïnvloed door leeftijd, nierfunctie, lengte en geslacht.⁶ Doordat de nierfunctie met het toenemen van de leeftijd vermindert, neemt de uitscheiding van gehydroxyleerd nortriptyline af, wat eveneens bijdraagt aan een hogere E-10-spiegel.

De literatuur over het belang van E-10 is controversieel. In sommige artikelen wordt beweerd dat E-10 juist minder orthostatische hypotensie en minder cardiotoxiciteit zou geven.⁷ In een onderzoek (open label) van 64 ouderen met een depressieve stoornis⁸ correleerde het optreden van orthostatische hypotensie met lagere spiegels van de E-10-metabooliet. Deze bevinding is bevestigd in een latere studie waarin ook werd gevonden dat de bijwerkingen sterk afhingen van juist de nortriptylinespiegel zelf.⁹ In een (klein) onderzoek wordt juist een relatie gevonden tussen de ratio nortriptyline : E-10 en het optreden van cardiotoxiciteit, waarbij de dosering en spiegels echter veel hoger zijn dan die bij onze patiënten.⁹ In twee andere onderzoeken worden onder invloed van E-10 ook slechtere uitkomstmaten gezien, m.n. ecg-veranderingen, waaronder QT-verlenging.^{10,11}

Er speelt nog een tweetal overwegingen. In de eerste plaats zou het effect van paroxetine zelf, als antidepressivum, voor de verbetering van de stemming kunnen zorgen. Voor onze patiënten is het om twee redenen geen aannemelijke verklaring. In de eerste plaats waren deze patiënten allen in een eerder stadium al behandeld met een selectieve serotonineheropnameremmer, als eerste stap in het biologische behandelprotocol, en was deze stap niet succesvol. In de tweede plaats was de dosering van paroxetine laag, namelijk 10 mg. In ieder geval kan met het toevoegen van paroxetine niet de verbetering van de orthostase verklaard

	leeftijd	geslacht	nortriptylinedosering	HRSD-score	GFR	bloeddruk		nortriptyline-spiegel	E-10-spiegel
						liggend	staand		
1	67	M	40	19	64	152/84	100/71	47	20
2	73	M	30	16	84	163/96	124/86	40	19
3	75	V	30	23	76	177/100	142/92	30	20
4	80	M	75	23	70	150/77	130/79	46	60
5	87	V	30	19	81	143/68	93/58	31	18

Tabel 1a Patiëntkenmerken en bevindingen bij lichamelijk en laboratoriumonderzoek bij vijf oudere patiënten met een depressieve stoornis die behandeld worden met nortriptyline, voor starten paroxetine.

	leeftijd	geslacht	nortriptylinedosering	HRSD-score		bloeddruk		nortriptyline-spiegel	E-10-spiegel
						liggend	staand		
1	67	M	40	5		139/82	131/82	93	< 15
2	73	M	30	7		141/85	144/86	69	< 15
3	75	V	30	3		149/93	132/88	126	< 15
4	80	M	75	16		161/86	159/90	140	38
5	87	V	30	10		156/66	149/79	57	< 15

Tabel 1b Idem, na toevoeging van paroxetine.

Nortriptylinedosering in mg; HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression (17 items); GFR = glomerular filtration rate in ml/min; leeftijd in jaren, bloeddruk in mmHg en nortriptyline en E-10-spiegels in ng/ml.

worden en daarvoor is de verandering in de verhouding nortriptyline : E-10 een logischer verklaring. Verder dient bij elke casus de rol van de gebruikte comedicatie te worden overwogen. Bij onze casus betreft dit onder andere metoprolol in verband met hypertensie. Ook metoprolol wordt via het CYP2D6 gemetaboliseerd en dus kan ook de spiegel van dit middel stijgen na toevoeging van paroxetine. Bij een hogere spiegel zou men eerder lagere tensies verwachten en dus meer problemen met orthostase in plaats van minder. Bij onze andere patiënten, die ook andere medicamenten gebruikten, speelde een dergelijke interactie niet. Desalniettemin is het bij de oudere patiënt, bij wie vaak sprake is van polyfarmacie, dus geboden ook op de overige medicatie en interacties te letten.

Onze casuïstiek illustreert dat met toevoegen van paroxetine aan nortriptyline bij oudere patiënten met orthostatische hypotensie en onvoldoende respons de behandeling alsnog kan slagen. De verandering in verhouding nortriptyline : E-10-metaboliet is daarbij volgens ons van belang,

al is uit de literatuur niet duidelijk wat de effecten van de E-10-metaboliet zijn en in hoeverre die orthostatische hypotensie kan veroorzaken.

Literatuur

- 1 Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Addendum Ouderen Richtlijn Depressie. Utrecht: NVvP, 2008.
- 2 Preskorn HP. Pharmacokinetics of antidepressants: Why and how they are relevant to treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1993;54(9, suppl.):284-91.
- 4 Laine K, Tybring G, Härtter S, et al. Inhibition of cytochrome P4502D6 activity with paroxetine normalizes the ultrarapid metabolizer phenotype as measured by nortriptyline pharmacokinetics and the debrisoquin test. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70(4):327-35.
- 6 Nordin C. csf/plasma ratio of 10-hydroxynortriptyline is influenced by sex and body height. *Psychopharmacol* 1993;113:222-4.
- 9 Kin NM, Klitgaard N, Nair NP, et al. Clinical relevance of serum nortriptyline and 10-hydroxy-nortriptyline measurements in the depressed elderly: a multicenter pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Neuropsychopharmacol* 1996;15:1-6.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.psyfar.nl.