



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Algemeen

Tranlylcypromine is een niet-selectieve en irreversibele monoamine oxidase (MAO) inhibitor. Het wordt toegepast bij therapieresistente depressie (SSRI en TCA niet effectief gebleken). Bij gebruik van dit geneesmiddel gelden strikte leefregels waarbij vermijden van tyramine rijk voedsel het voornaamste is.[1] Remming van de afbraak van tyramine door deze MAO remmer heeft in de jaren zestig meerdere doden veroorzaakt. Deze reactie is toen de 'kaasreactie' genoemd. In Nederland is tranlylcypromine ook bekend als Parnate®. Sinds eind 2015 is tranlylcypromine in Nederland geregistreerd onder de handelsnaam Tracydal®.[2] Naast tranlylcypromine veroorzaakt fenelzine ook irreversibele remming van zowel MAO-A als MAO-B. Omdat fenelzine in Nederland in ongebruik is geraakt wordt dit geneesmiddel in deze monografie niet nader besproken.

Voor tranlylcypromine geldt een maximale dagdosis van 60 mg.[2] In de praktijk worden soms doseringen tot 100mg per dag in 2 doses toegepast. In combinatie met electroshock-therapie zijn de doseringen doorgaans lager (2x daags 10mg).[1]

Preparaten:

Parnate®, Tracydal®

Synoniemen

-

Toxische dosis

In 2013 is een overzicht gepubliceerd van alle in de medische literatuur beschreven casus (n=20) van tranlylcypromine toxiciteit. De gemiddelde dosis in deze serie was 677mg (range 170mg-4000mg). De mortaliteit in deze case serie was 50%.[3]

Kinetiek

Absorptie

Tranlylcypromine wordt na orale inname snel geabsorbeerd. De Cmax wordt na ongeveer 1,5 uur bereikt (range 1-3 uur).[4]

Vd

Geschat op 2,7 l/kg. [4]

eiwitbinding

Onbekend

eliminatie

Wordt uitgebreid gemetaboliseerd en met de urine uitgescheiden, voornamelijk in de vorm van metabolieten.[4] De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 2,5 uur. De biologische halfwaardetijd is langer omdat het herstel van de aanmaak van MAO-enzymen ongeveer 2 weken duurt. Op basis hiervan wordt geadviseerd pas 14 dagen na het staken van tranlylcypromine een SSRI te starten.[1,2]

Klinisch beeld

Er is geen directe relatie tussen de Tmax en symptomatologie. De toxische verschijnselen treden in de regel vertraagd op (gemiddeld pas 4 uur na inname) en kan meerdere dagen aanhouden (gemiddeld 3,2 dagen tot symptoomvrij). Na een initiële symptoomvrije periode



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

kunnen symptomen ontstaan tot 7 dagen na inname.[3] In het geval van een ernstige intoxicatie ontstaan de symptomen binnen 24 uur (gemiddeld na 4 uur). Observatie gedurende een periode tot **minimaal 24 uur** na inname is essentieel om ernstige toxiciteit uit te sluiten. Op de locatie van de observatie moet voortdurende bewaking van de pols, bloeddruk, ademhaling en temperatuur realiseerbaar zijn.

Later optredende toxiciteit (na een symptoomvrije periode van minimaal 24 uur) kan ook veroorzaakt zijn door het reflexmatig staken van de MAO-remmer na vermoeden van een overdosering. Plotseling staken van een langdurige behandeling kan ook leiden tot ontwenningssymptomen zoals angst, rusteloosheid, slapeloosheid, slaperigheid of delirium.[2,5]. Na uitblijven van ernstige toxiciteit gedurende de eerste 24 uur zou tranylcypromine weer hervat kunnen worden in de therapeutische dosering.

Centrale effecten: verminderd bewustzijn, delier

Cardiovasculair: hypertensie, tachycardie (bij therapeutische doseringen juist (orthostatische hypotensie)), een initiële hypertensie kan overgaan in hypotensie

Bewegingsapparaat: spierrigiditeit, hyperthermie, rhabdomyolyse

Differentiaaldiagnose

Toxicologisch:

Symptomatologie kan ook deels passen bij amfetaminen intoxicaties, serotonine syndroom of het maligne neuroleptica syndroom. Het vertraagd intreden van symptomen is wel kenmerkend voor tranylcypromine toxiciteit. Toevoeging van een SSRI aan therapeutische dosering tranylcypromine kan ook leiden tot vergelijkbare symptomatologie, met name serotonerge toxiciteit (tachycardie, hyperthermie, verhoogde spiertonus).

Overige:

Het niet opvolgen van de dieetadviezen tijdens behandeling met tranylcypromine kan ook leiden tot eenzelfde toxiciteit. Voorbeelden van tyramine rijk voedsel zijn oude en belegen kazen, alcoholische dranken (met name rode wijn), gerijpt vlees, zuurkool en tuinbonen. Een uitgebreide lijst voedingsmiddelen is opgenomen in de SmPC.[2]

Bloedspiegelbepaling

Spiegelbepaling heeft geen plaats in het bepalen van het beleid. Op basis van gerapporteerde gevallen lijkt er een slechte correlatie te bestaan tussen klinische effecten en de concentratie in bloed. Bij onduidelijkheid oorzaak symptomen, op basis van een verslechterend klinisch beloop, kan besloten worden tot een semi-kwantitatieve bepaling.

Kwalitatief/semi-kwantitatief

medium: serum

methode: STIP HPLC-DAD

duur: 2 uur

ther. waarden: tot 0,15 mg/L

toxische waarden: boven 0,15 mg/L

Overige diagnostiek

Controle trombocytengetal. Tranylcypromine kan trombocytopenie veroorzaken waarschijnlijk door verkorting levenscyclus trombocyten als gevolg van MAO remming in trombocyten.



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Therapie

1. Absorptievermindering

Maagspoelen is zinvol tot 1 uur na het vermoedelijke ingestietijdstip. Toedienen van actieve kool en natriumsulfaat na 2 uur is niet zinvol vanwege de snelle absorptie.

2. Eliminatieversnelling

Hemoperfusie of hemodialyse heeft bij tranylcypromine intoxicaties geen effect vanwege de grote eigen klaring (geschat 14 ml/min/kg) en het feit dat de irreversibele remming van het mono-amine oxidase door tranylcypromine niet wordt opgeheven. [4]

3. Symptoombestrijding

Hyperthermie als gevolg van de toegenomen spiertonus kan, indien actieve koeling onvoldoende bijdraagt, behandeld worden met dantroleen (oplaaddosis: 1 mg/kg lichaamsgewicht i.v., afh. van het klinisch beeld herhalen, echter de totale dagdosering van 10 mg/kg niet overschrijden. Voor kinderen geldt dezelfde dosering.

Benzodiazepinen kunnen veilig worden toegepast bij agitatie of convulsies. Haloperidol wordt afgeraden vanwege indirect effect op dopamine release.

Hypertensie wordt bij voorkeur behandeld met kort werkende middelen (zoals nifedipine of nitroprusside) omdat hypertensie snel kan overgaan in hypotensie.[7] In geval van hypotensie die onvoldoende gecorrigeerd kan worden met vaatvulling dienen vasopressoren met een indirect sympathomimetische werking (dopamine) te worden vermeden.[8] Tranylcypromine zorgt voor cumulatie van noradrenaline in adrenerge neuronen welke dan tegelijk vrij kan komen (dopamine stimuleert de afgifte van noradrenaline).[6] Noradrenaline lijkt wel veilig toegepast te kunnen worden in aanwezigheid van tranylcypromine.[9]

4. Overig

In enkele casuïstische beschrijvingen is toediening van een 5-HT₂ antagonist (i.c. chloorpromazine) effectief geleden bij ernstige intoxicaties. Dosering: 25 mg intraveneus iedere 6 uur. Omdat de bewijslast gering is wordt dit niet geadviseerd.

Auteurs

Dr. E.M.W. van de Garde, ziekenhuisapotheker-epidemioloog, St. Antonius Ziekenhuis
Dr. V.H.M. Deneer, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, St. Antonius Ziekenhuis
Dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, UMC St. Radboud

Literatuur

1. WINAp. Informatarium Medicamentarium via kennisbank.knmp.nl op 15-12-2015
2. SmPC Tracydal©. Geraadpleegd via geneesmiddelinformatiebank.nl op 31-03-2016
3. Gahr et al. Intoxications with the monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine: an analysis of fatal and non-fatal events. *Eur. Neuropsychopharmacology* 2013;23:1364-1372.
4. Mallinger et al. Pharmacokinetics of tranylcypromine in patients who are depressed: relationship to cardiovascular effects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986;40::444-450
5. Halle MH et al. Symptoms of major depression: acute effects of withdrawing antidepressants. *Acta Psychiatrica Scandinavia* 1991;83:238-239.
6. Finberg. Update on the pharmacology of selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: focus on modulation of CNS monoamine neurotransmitter release. *Pharm. Ther.* 2014;143:133-152.
7. Dart et al. *Medical Toxicology*, edition 3 2014. Pagina 831.



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

8. Brent et al. Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient, edition 1 2005. Pagina 485-94.
9. Van Haelst et al. Antidepressive treatment with monoamine oxidase inhibitors and the occurrence of intraoperative hemodynamic events: a retrospective observational cohort study. J Clin Psychiatry 2012;73:1108-09

Bijlagen

Revisie