



## Tricyclische Antidepressiva

### Algemeen

Tricyclische antidepressiva (TCA's) worden ook wel de klassieke antidepressiva genoemd. Vaak wordt tot deze groep ook het tetracyclische maprotiline gerekend. De TCA's worden onder andere toegepast bij de behandeling van depressieve stoornissen, vooral die met melancholische (vitale) kenmerken, bepaalde angststoornissen als paniekstoornissen, gegeneraliseerde angststoornissen (GAS), sociale fobieën en obsessieve compulsieve stoornissen (OCS) en bij enuresis nocturna (bedplassen, bij kinderen, imipramine, amitriptyline). De laatste jaren heeft er bij de behandeling van depressie in de eerste lijn een verschuiving plaats gevonden naar de nieuwere antidepressiva, m.n. naar de selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's). De werking van de TCA's berust op remming van de heropname van serotonine en/of noradrenaline uit de synapspleet. De heropnameremming treedt direct op, terwijl het antidepressief effect pas na een aantal weken naar voren komt. Daarnaast worden ook de cholinerge, histaminerge en alfa1-receptoren geblokkeerd. De TCA's zijn onderling vergelijkbaar qua werking, kinetiek en toxiciteit.

Toxische effecten kunnen verwacht worden bij doseringen vanaf 4 mg/kg. Ernstige toxische verschijnselen treden op vanaf 7 mg/kg (kinderen)

### Preparaten:

amitriptyline	Tryptizol <sup>®</sup> , Sarotex <sup>®</sup>	doxepine	Sinequan <sup>®</sup>
clomipramine	Anafranil <sup>®</sup>	imipramine	Tofranil <sup>®</sup>
desipramine	Pertofran <sup>®</sup>	maprotiline	Ludiomil <sup>®</sup>
dibenzepine	Noveril <sup>®</sup>	nortriptyline	Nortrilen <sup>®</sup>
dosulepine	Prothiaden <sup>®</sup>	trimipramine	Surmontil <sup>®</sup>

### Synoniemen

Geen opmerkingen.

### Toxische dosis

Geen opmerkingen.

### Kinetiek

De kinetiek van TCA's vertoont grote interindividuele verschillen. Bijna alle TCA's worden volledig geabsorbeerd, met een maximale plasmaspiegel na ongeveer 6 uur. De absorptie van TCA's is vertraagd bij overdosering als gevolg van de anticholinerge effecten. Alle TCA's worden in de lever gemetaboliseerd en geconjungeerd. Zie onderstaande tabel voor kinetische parameters.

Tabel 1. Kinetische parameters tricyclische antidepressiva

	Eiwitbinding	t <sub>1/2</sub> (uren)	t <sub>1/2</sub> (uren) actieve metaboliet(en)	Vd (l/kg)
Amitriptyline	90%	12-25	36-100 (=nortriptyline)	10-22
Clomipramine	98%	21	36 (=desmethylclomipramine)	10-40
Desipramine	90%	10-100 *		10-59



Dibenzepine	96%	4	4	~20
Dosulepine	~85%	14-24		10-70
Doxepine	68-95%	8-24	33-84	9-33
Imipramine	75-95%	20	10-100 (=desipr.)	10-40
Maprotiline	88%	43-45		22
Nortriptyline	92%	36-100 *		11-57
Trimipramine	95%	24		10-50

\* bij trage metabolisierders voor cyp2D6: 100 uur

### Klinisch beeld

#### Centrale effecten:

Snel: stimulatie CZS; opwinding, verwardheid, delier, hallucinaties, hyperthermie, hyperreflexie, convulsies

Later: depressie CZS; slaperigheid, areflexie, hypothermie, hypoventilatie (ademhalingsdepressie), coma

Anticholinerg: droge mond, mydriasis, urineretentie, obstipatie

Cardiovasculair: ritme- en geleidingsstoornissen (m.n. ventriculaire tachycardieën/fibrilleren, QRS/QT-geleidingsvertragingen), cardiale shock (m.n. de eerste 24 uur)

Gastrointestinaal: acute darmischemie/-obstructie/-perforatie

Rhabdomyolyse

Non-cardiogeen longoedeem/ARDS

Er zijn grofweg 3 stadia te onderscheiden:

1. 1<sup>e</sup> De fase met anticholinerge bijwerkingen met pseudo-hallucinaties, onrust, tremoren en mydriasis. Vanwege het gevaar van convulsies is het gebruik van fysostigmine af te raden.
2. 2<sup>e</sup> De fase met tachycardie en hypertensie.
3. 3<sup>e</sup> De fase waarin de intrinsieke toxiciteit zich manifesteert als remmer van de geleiding in het hart met bradycardie, aritmieën (negatief ino- en chronotroop), cardiale shock en hypotensie als gevolg.

Plasmaspiegels geven geen goed beeld over de ernst van de intoxicatie. Bij een spiegel van 1 mg/l is er bijna altijd sprake van een ernstige intoxicatie. De effecten worden versterkt door gelijktijdig gebruik van alcohol, het gebruik van SSRI's en/of MAO-remmers kan aanleiding geven tot het serotoninesyndroom (convulsies, hypertensie, hyperthermie). Het optreden van convulsies en verlenging van het QRS-interval (ECG) kunnen een indicatie zijn voor de ernst van de intoxicatie.

QRS < 100 ms: kans op convulsies en aritmieën klein.

QRS > 100 ms: kans op convulsies

QRS > 160 ms: kans op aritmieën

Ook het optreden van hyperthermie en coma voorspelt het optreden van aritmie.

### Differentiaaldiagnose



Geen opmerkingen.

### Bloedspiegelbepaling

In tabel 2 zijn de TCA's weergegeven die kwantitatief bepaald kunnen worden, met de bijbehorende therapeutische en toxische spiegels. Daarbij moet wel rekening worden gehouden met het feit dat een bepaalde plasmaspiegel niet altijd een goede indicatie is voor de ernst van de intoxicatie.

Bepaling totaal tricyclische antidepressiva:

Medium: 0,5 ml plasma (heparinebuis, zonder gel: TCA's absorberen aan gel)

Methode: TDX

Tijdsduur: 30 min.

Deze methode is slechts indicatief, een negatieve uitslag wil zeggen dat er geen tricyclisch antidepressivum is ingenomen. Aan een positieve uitslag mag geen kwantitatieve waarde worden gehecht.

Bepaling TCA's kwantitatief:

Medium : plasma (voor volume, zie tabel 2)

Methode : HPLC of GLC

Tijdsduur : 1-2 uur

Tabel 2: Overzicht van TCA's met bijbehorende serumconcentraties (HPLC)

TCA	Ther.spiegel	Tox. Spiegels	Volume plasma/serum
Amitriptyline Nortriptyline	100 - 300 µg/l tezamen	tezamen > 500 µg/l	2 ml
Clomipramine Desclomipramine	200-400 µg/l tezamen	- tezamen >600 µg/l	2 ml
Dosulepine Desmethyldosulepine	-100-200 µg/l tezamen	tezamen > 750 µg/l	3 ml
Doxepine Desmethyldoxepine	100 - 250 µg/l tezamen	tezamen > 500 µg/l	3 ml
Imipramine Desimipramine	-150 - 300 µg/l tezamen	tezamen > - 500 µg/l	2 ml
Maprotiline Desmethyldmaprotiline	75 - 350 µg/l 100 - 400 µg/l	>500 µg/l >750 - 1000 µg/l	3 ml
Nortriptyline	50 - 150 µg/l	>500 µg/l	2 ml
Trimipramine	70 -170 µg/l	>500 µg/l	3 ml



## Overige diagnostiek

Geen opmerkingen.

## Therapie

1. Observatie van de vitale functies, inclusief ECG-monitoring (QRS/QT-geleidingsvertragingen). Als in de eerste 6 uur na inname geen QRS-afwijkingen optreden is monitoring niet langer noodzakelijk.
2. Zonodig ondersteuning van vitale functies (bijv. respiratoire insufficiëntie, hypotensie, coma). Controle van de vocht- en electrolytenbalans en de nierfunctie.
3. *Absorptievermindering*  
Maagspoelen is zinvol tot 1-2 uur na het vermoedelijke ingestietijdstip. Herhaald toedienen van actieve kool en natriumsulfaat is zinvol i.v.m. het doorbreken van de entero-hepatische kringloop. Toediening van actieve kool en natriumsulfaat dient om de 4-6 uur herhaald te worden.
4. *Eliminatieversnelling*  
Hemoperfusie of hemodialyse heeft bij TCA-intoxicaties nauwelijks effect vanwege het grote verdelingsvolume en de hoge mate van eiwitbinding.
5. *Symptoombestrijding*  
Alkaliniseren met een natriumbicarbonaatinfuus tot een pH van 7.45-7.55 (zie tabel 3), m.n. bij een verlenging van de QRS-tijd (> 100 msec). Hierdoor neemt het percentage serumeiwitgebonden amitriptyline toe en wordt de kans op ritmestoornissen verkleind. Let op: bij een te hoge pH (> 7,6) neemt de kans op ritmestoornissen weer toe. Het gebruik van klasse 1A en 1C anti-aritmica (kinidine, procainamide, disopyramide) wordt ontraden daar deze de ventriculaire ritmestoornissen juist kunnen versterken. Fenytoïne zou een gunstig effect hebben op aritmieën door verhoging van de cardiale geleiding en de contractiliteit. Aan de andere kant kan fenytoïne ook ventriculaire tachycardieën induceren. Dit maakt toepassing bij intoxicaties met tricyclische antidepressiva controversieel.  
Bij shock is, naast bicarbonaatinfusie, het gebruik van inotropica en vasopressoren geïndiceerd, waarbij het direct werkende noradrenaline de voorkeur geniet boven het indirect werkende dopamine wegens de noradrenaline-depletie op synaps-niveau. In zeer ernstige situaties kunnen dopamine, isoprenaline en/of dobutamine geïndiceerd zijn.

Convulsies (vooral maprotiline) kunnen met diazepam bestreden worden (zie tabel 3). Bij een mengintoxicatie met benzodiazepines geen flumazenil (Anexate) geven, omdat door het wegvallen van de benzodiazepinewerking de toxiciteit van tricyclische antidepressiva (convulsies) sterker naar voren komt. Convulsies door de TCA's kunnen dan mogelijk slechter (is een competitieve benzodiazepine-antagonist) bestreden worden.

## NB:

Als de intoxicatie onder controle lijkt, kan een hernieuwde intoxicatie optreden als gevolg van (her-)activatie van het maagarmkanaal en absorptie van nog achtergebleven TCA's in het maagarmkanaal. Ontslag van de patiënt kan plaatsvinden nadat voldoende zwarte defaecatie door geabsorbeerde kool zichtbaar is en het QRS-complex gedurende tenminste 6 uur normaal is.

## Doseerschema



Tabel 3. doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	Evt. om de 6 uur 20 g
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natriumsulfaat	> 12	30 g	Concentratie drank 1 g = 10 ml
	< 12	1 g per levensjaar	
Diazepam	> 16	0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max 20 mg/dag)	Maximaal 5 mg/min evt. om de 4 uur
	5 - 16	0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max 10 mg/dag)	
	< 5	0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max 5 mg/dag)	
Natriumbicarbonaat (verlengde QRS-duur > 100 ms)	> 12	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , 1-2 mmol/kg lichaamsgewicht → 50 ml NaHCO <sub>3</sub> 8,4% (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 1 mmol/ml) iv in 5 min.; zo nodig te herhalen (50 ml in 10 min.) afhankelijk van lichaamsgewicht en effect op arteriële pH gevolgd door NaHCO <sub>3</sub> 1,4% 2000 ml/24 uur of tot aan herstel van het ECG	Daarna op geleide van de arteriële pH (pH 7,45- 7,55) en de urine pH (> 7,5) Cave: hypokaliëmie
	< 12	NaHCO <sub>3</sub> 8,4% (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 1 mmol/ml) 0,5-1 mmol/kg iv in 5 min	

### Auteurs

FGA Jansman, ziekenhuisapotheker, Isala klinieken, Zwolle

Dr H Kieft, internist-intensivist, Isala klinieken, Zwolle

### Literatuur

1. WINAp. Informatorium Medicamentorum 1999. Den Haag: KNMP, 1999:716-726
2. Van der Wildt JJ, Diepeveen SHA, Brink HS, Neef C. De therapieresistente aritmieën zijn berucht. Auto-intoxicatie door nortriptyline. Pharm Weekbl 1999; 134(41):1439-1443
3. Van der Meer YG, van Aken J. Letale auto-intoxicatie met doxepine. Pharm Weekbl 1996; 131(11):304-6
4. Vrijlandt PJWS, Bosch TM, Zijlstra JG, Tulleken JE, Ligtenberg JJM, Van der Werf TS. Natriumbicarbonaatinfusie bij intoxicatie met tricyclische antidepressiva: aanbevolen ondanks gebrek aan wetenschappelijk bewijs. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:1686-9
5. Meulenbelt J. Behandeling van acute vergiftigingen. Bohn Stafleu van Loghum, Houten 1996
6. Ellenhorn's Medical Toxicology. M.J. Ellenhorn, 2nd Ed. 1997, Williams & Wilkins, p. 123, 624-39



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

## Bijlagen

Geen bijlagen.

## Revisie

Versie 2: Therapie - doseerschema: Natriumbicarbonaat aangepaste dosering

Versie 3: tabel 2 therapeutische en toxische spiegels aangepast