

Tricyclische antidepressiva

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	2
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Kinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek	5
Therapie.....	5
Auteurs	5
Literatuur.....	8
Bijlagen	8
Revisie	8

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 synapsspleet. 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.

Preparaten

amitriptyline	Tryptizol [®] , Sarotex [®]	doxepine	Sinequan [®]
clomipramine	Anafranil [®]	imipramine	Tofranil [®]
desipramine	Pertofran [®]	maprotiline	Ludiomil [®]
dibenzepine	Noveril [®]	nortriptyline	Nortrilen [®]
dosulepine	Prothiaden [®]	trimipramine	Surmontil [®]

Synoniemen

Geen opmerkingen.

Toxische dosis

Toxische effecten kunnen verwacht worden bij doseringen vanaf 4 mg/kg. Ernstige toxische verschijnselen treden op vanaf 7 mg/kg. De grenswaarden in mg/kg lichaamsgewicht voor een mogelijke matige of ernstige intoxicatie gelden ook voor kinderen. Kinderen kunnen wel al bij een lagere dosering (1,5 mg/kg) dan volwassenen lichte klachten (slaperigheid, tachycardie, onrust) ontwikkelen. Bij patiënten die gepredisponeerd zijn (bv cardiaal belast), kunnen bij lagere doseringen reeds cardiale klachten ontstaan.

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. Bij vertraagde afgifte preparaten (clomipramine) is de Tmax later. 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. De enzymen betrokken bij de hydroxylering van tricyclische antidepressiva kunnen verzadigd raken, met als gevolg een verhoogde absorptie (verminderd first-pass effect) en verminderde metabole omzetting. Verminderde activiteit van CYP2D6 kan hierdoor relevanter worden. Acidose, regelmatig gezien bij patiënten met een ernstige TCA-intoxicatie, kan resulteren in een verhoging van de vrije fractie TCA, waardoor gemakkelijker effecten kunnen optreden, Zie onderstaande tabel voor kinetische parameters.

Tabel 1. Kinetische parameters tricyclische antidepressiva

	Eiwitbinding	t _{1/2} (uren)	t _{1/2} (uren) actieve metaboliet(en)	Vd (l/kg)
Amitriptyline	90% 95%	12-25 25 (16-40)	36-100 (=nortriptyline)	10-22
Clomipramine	98%	21 (12-36)	36 (=desmethyloclopiamine)	10-40 12-17
Desipramine	90%	10-100 *		10-59
Dibenzepine	96%	4	4	~20

TOXICOLOGIE.ORG

Dosulepine	~85%	14-24	35-50 (=desmethyldosulepine)	10-70 11-78
Doxepine	68-95% 76%	17 (8-24)	51 (33-84) (=desmethyldoxepine)	9-33
Imipramine	75-95%	8-20	10-100 (=desipr.) 10-35	10-40 30-60
Maprotiline	88-90%	43-45		22 23-27
Nortriptyline	92% 93%	36-100 *		11-57 17-25
Trimipramine	95%	24		10-50

* bij trage metaboliseerders 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
Bij een daling van het bewustzijnsniveau is de kans op een ernstig beloop groter. De afwezigheid van hersenstamreflexen is waargenomen na grote overdosering

Anticholinerg: droge mond, mydriasis, urineretentie, obstipatie, hyperthermie

Cardiovasculair: De volgende ECG-veranderingen kunnen mogelijk optreden na een overdosering met tricyclische antidepressiva: sinus tachycardie, verlengde PR-, QRS-, QTc-intervallen, veranderingen in ST-T golven, bundeltakblok (vooral rechter bundeltakblok: de rechter bundeltak heeft een langere refractoire periode, waardoor het effect op de rechter bundeltak geprononceerder is), tweede- of derde-grads AV blok, supraventriculaire aritmieën (zoals atriale en atrioventriculaire tachycardie, atriumfibrilleren, atriumflutter en bradycardie), ventriculaire aritmieën (zoals premature ventriculaire contracties, idioventriculair ritme, ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren, torsade de pointes), asystolie, cardiale shock (m.n. de eerste 24 uur)

Gastrointestinaal: acute darmischemie (zelden)/-obstructie/-perforatie

Rhabdomyolyse (zelden)

Non-cardiogeen longoedeem/ARDS

Er zijn grofweg 3 stadia te onderscheiden:

- 1^e 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^e De fase met tachycardie en hypertensie.
- 3^e 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.

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).

Clomipramine is een meer potente serotonine heropnameremmer vergeleken met de overige TCA's en kan mogelijk ook bij een mono-intoxicatie het serotonine-syndroom veroorzaken

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. Het bewustzijnsniveau (daling GCS score) en de breedte

TOXICOLOGIE.ORG

van het QRS-complex zijn een betere indicator voor het voorspellen van de mogelijke ernst van een intoxicatie. Bij een QRS-complex >100 msec en/of een verlengde QTc-tijd van >450 msec, is de kans op het ontstaan van complicaties, zoals cardiotoxiciteit en convulsies, groter.

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

QRS > 100 ms: kans op convulsies

QRS > 160 ms: kans op aritmieën

N.B. Een normaal ECG sluit het ontstaan van een ernstige intoxicatie niet uit.. Ook het optreden van hyperthermie en coma voorspelt het optreden van aritmie.

Differentiaal diagnose

Geen opmerkingen.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

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

TOXICOLOGIE.ORG

Imipramine Desimipramine	150 - 300 µg/l tezamen	tezamen > 500 µg/l	2 ml
Maprotiline Desmethylmaprotiline	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

ECG monitoring, pH, bloedgas, temperatuur

Therapie

Patiënten met een TCA intoxicatie en een stabiel beeld, kunnen toch snel verslechteren,

1. Observatie van de vitale functies, inclusief ECG-monitoring (QRS/QT-geleidingsvertragingen). Gedurende de eerste 6 uur* is ECG monitoring noodzakelijk omdat ernstige cardiale effecten zonder voorafgaande verschijnselen kunnen optreden. Indien na 6 uur* het ECG normaal gebleven is en er geen symptomen opgetreden zijn, kan verdere monitorbewaking en observatie achterwege blijven. Bij ECG afwijkingen dient na het normaliseren van het ECG, de patiënt nog tenminste 12 uur geobserveerd te worden in verband met eventueel risico van opnieuw optredende hartritmestoornissen.
* bij een preparaat met vertraagde afgifte (clomipramine) 12 uur
2. Zonodig ondersteuning van vitale functies (bijv. respiratoire insufficiëntie, hypotensie, coma). Controle van de vocht- en electrolytenbalans en de nierfunctie.
3. *Absorptievermindering*
Maagspoelen met toediening actieve kool en natriumsulfaat is zinvol tot 1-4 uur na het vermoedelijke ingestietijdstip.

Overweeg na ingestie van preparaten met vertraagde afgifte ('retard') om laagdrempelig totale darmlavage uit te voeren.

4. *Eliminatieversnelling*
Hemoperfusie of hemodialyse heeft bij TCA-intoxicaties nauwelijks effect vanwege het grote verdelingsvolume en de hoge mate van eiwitbinding.
5. *Symptoombestrijding*
Bij hartritmestoornissen en hypotensie: alkaliseren 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 wordt de kans op ritmestoornissen en hypotensie verkleind. Let op: bij een te hoge pH (> 7,6) neemt de kans op ritmestoornissen weer toe.
Indien hypotensie aanhoudt dan voor vaattvulling (NaCl 0,9%) zorgen (bolus iv vloeistof), Als laatste optie kan voor een vasopressor (noradrenaline) worden gekozen. In zeer ernstige situaties kunnen

dopamine, en/of dobutamine
geïndiceerd zijn.

Refractaire ritmestoornissen

- Het toedienen van natriumbicarbonaat staat centraal bij de behandeling van cardiale aritmieën, zie hierboven.
- Lidocaïne is het middel van tweede keus. Als **lidocaïne-dosering** wordt genoemd: een langzame intraveneuze bolus van 1-1,5 mg/kg. Zonodig elke 3-5 minuten herhalen tot een maximum van 300 mg.
- Bij zeer ernstige aritmieën eerst cardioversie uitvoeren, indien dit onvoldoende blijkt te zijn kunnen anti-aritmica worden gebruikt
- Anti-aritmica dienen niet of zeer terughoudend toegepast te worden, omdat bij latere progressie van de intoxicatie door de combinatie van antidepressiva met anti-aritmica de prikkelvorming helemaal geblokkeerd kan worden.
- Gecontraïndiceerd zijn klasse IA-, klasse IC- en klasse 3 (zoals amiodaron)-anti-aritmica. Kinidine, procaïnamide en disopyramide (klasse IA) zijn gecontraïndiceerd vanwege hun synergistische membraanstabilerende werking. Ook beta-blokkers en calcium-kanaalblokkers zijn gecontraïndiceerd.^[bre1,gol,dar] In principe wordt het gebruik van beta-blokkers afgeraden, omdat zij een ernstige daling in de bloeddruk kunnen veroorzaken.
- Het is onwaarschijnlijk dat Torsades de Pointes optreden.^[tox1] Indien dit toch het geval is bestaat de behandeling uit intraveneuze toediening van 1-2 g (4-8 mmol) magnesium, indien noodzakelijk herhalen. N.B: intoxicatieverschijnselen door een te hoge magnesiumconcentratie treden op boven 3 mmol/L.^[dij] Indien correctie van de Mg²⁺ en K⁺ concentraties onvoldoende is, tijdelijke cardiale pacing overwegen (hartfrequentie >70/min).

Convulsies (vooral bij maprotiline) kunnen met diazepam bestreden worden (zie tabel 3), of een ander benzodiazepine conform lokaal protocol. 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 (flumazenil is een competitieve benzodiazepine-antagonist) bestreden worden. Fenytoïne is gecontraïndiceerd.

Fysostigmine als behandeling voor centrale anticholinerge effecten is gecontraïndiceerd.

Bij levensbedreigende cardiovasculaire en/of neurologische effecten die niet reageren op de aanbevolen therapieën, kan toediening van intraveneuze lipidenemulsie overwogen worden. De meeste case reports beschrijven toepassing bij amitriptyline intoxicaties. Voor de andere TCA's wordt geadviseerd om nog terughoudender te zijn, wel zijn case reports beschreven waarbij behandeling met ILE na imipramine- of dosulepine-overdosering succesvol was. Raadpleeg "Protocol: toedienen intraveneuze lipidenemulsie" voor meer informatie over de effectiviteit, de mogelijke risico's en de dosering van intraveneuze lipidenemulsie.

TOXICOLOGIE.ORG

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.

Doseerschema

Tabel 3. doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	
	< 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 ₃ ⁻ , 1-2 mmol/kg lichaamsgewicht → 50 ml NaHCO ₃ 8,4% (HCO ₃ ⁻ 1 mmol/ml) iv in 5 min.; zo nodig te herhalen (50 ml in 10 min.) afhankelijk van lichaamsgewicht en effect op arteriële pH. Vervolgens op geleide van de arteriële pH (streefwaarde 7.45 - 7.55) en de urine pH (boven 7.5) continue infusie NaHCO ₃ 1,4% 2000 ml/24 uur of tot aan herstel van het ECG	Cave: hypokaliëmie Toediening moet altijd plaats vinden op geleide van het ECG, de vitale kenmerken, én de pH in serum (streef pH is 7,45- 7,55). Wanneer sprake is van een hypokaliëmie, dient deze eerst gecorrigeerd te worden.
	< 12	HCO ₃ ⁻ , 0,5-1 mmol/kg lichaamsgewicht → 0,5-1 ml NaHCO ₃ 8,4% per kg lichaamsgewicht (HCO ₃ ⁻ 1 mmol/ml) iv in 5 min	

Auteurs

FGA Jansman, ziekenhuisapotheker, Isala klinieken, Zwolle

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

Dr EA Wammes - van der Heijden, ziekenhuisapotheker (revisie)

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
7. Medical Toxicology. R.C. Dart, 3rd Ed. 2004, Lippincott Williams&Wilkins
8. <https://www.uptodate.com/contents/tricyclic-antidepressant-poisoning>. Laatst geraadpleegd maart 2021.
9. <https://www.vergiftigingen.info>. Laatst geraadpleegd maart 2021.
10. <https://kennisbank.knmp.nl>
11. Winia VL, Horn J, Van den Bogaard B. Loss of brainstem reflexes: not always an ominous sign. Neth J Crit Care 2018;26(6):221-4.
12. Webster D, Datar P, Waddy S. Full neurological recovery following tricyclic overdose associated with absent brainstem reflexes. J Intensive Care Soc. 2018;19(4):365-7
13. Zuidema X, Dünser MW, Wenzel V, Rozendaal FW, de Jager CP. Terlipressin as an adjunct vasopressor in refractory hypotension after tricyclic antidepressant intoxication. Resuscitation 2007;72(2):319-23.
14. Barry JD, Durkovich DW, Williams SR. Vasopressin treatment for cyclic antidepressant overdose. J Emerg Med 2006;31(1):65-8

Bijlagen

Geen bijlagen.

Revisie

Versie 2: Therapie – doseerschema: Natriumbicarbonaat aangepaste dosering

Versie 3: tabel 2 therapeutische en toxische spiegels aangepast

Versie 4: Algehele herziening met oa plaats van NaHCO₃ en isotone vloeistoffen bij hypotensie.

Behandeling van refractaire ritmestoornissen. Plaats van intraveneuze lipiden emulsie.