

Tranylcypromine

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

Algemeen

In deze monografie worden de niet-selectieve en irreversibele monoamine oxidase (MAO) inhibitors, tranylcypromine en fenelzine, besproken. Deze MAO-remmers kunnen worden toegepast bij therapieresistente depressie. Bij het gebruik gelden strikte leefregels waarbij vermijden van tyramine rijk voedsel het voornaamste is [1]. Remming van de afbraak van tyramine door een MAO-remmer kan leiden tot een hypertensieve crisis en heeft in de jaren zestig meerdere doden veroorzaakt. Deze reactie is toen de 'kaasreactie' genoemd. Sinds eind 2015 is tranylcypromine in Nederland geregistreerd voor bovengenoemde indicatie onder de handelsnaam Tracydal® [2], welke het niet geregistreerde Parnate® heeft vervangen. Fenelzine (Nardil®) kan alleen off label en met een artsenverklaring worden voorgeschreven.

Voor tranylcypromine 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 10 mg) [1].

Voor fenelzine geldt tevens een maximale dagdosis van 60 mg (en tot 3x daags 30 mg in klinische setting) [1].

Preparaten

Tranylcypromine
Fenelzine

Synoniemen

Tracydal®
Nardil®

Toxische dosis

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

Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

	Tranylcypromine	Fenelzine
<i>Absorptie</i>	Snelle absorptie na orale inname T_{max} : 0.5-3.5 uur [1-2,11]	Snelle absorptie na orale inname T_{max} : 2-4 uur [1,11]
<i>Verdelingsvolume</i>	Geschat op 1.1-5.7 l/kg [1-2, 11]	Onbekend
<i>Eiwitbinding</i>	50% [10,12]	50% [10,12]
<i>Eliminatie</i>	Uitgebreide metabolisatie in de lever en uitscheiding in de urine voornamelijk in de vorm van inactieve metabolieten [4,13]. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 2,5 uur. De biologische halfwaardetijd is vanwege irreversibele MAO remming 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 tranylcypromine een SSRI te starten [1,2].	Uitgebreide metabolisatie in de lever en uitscheiding in de urine vrijwel volledig in de vorm van inactieve metabolieten [4,13]. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 11.6 uur. De biologische halfwaardetijd is vanwege irreversibele MAO remming 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 fenelzine een SSRI te starten [1].

Klinisch beeld

Er is geen directe relatie tussen de T_{max} en symptomatologie. De verschijnselen bij een intoxicatie of overdosering van niet-selectieve MAO-remmers treden in de regel vertraagd op (gemiddeld pas 4 uur na inname) en kunnen meerdere dagen aanhouden (gemiddeld 3,2 dagen tot symptoomvrij) [1,3]. Na een initiële symptoomvrije periode kunnen symptomen ontstaan vanaf 7 uur na inname [3, 10]. In het geval van een ernstige intoxicatie ontstaan de symptomen binnen 24 uur. Observatie gedurende een periode tot **minimaal 24 uur** na een matige of ernstige intoxicatie is essentieel.

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 ontwenningsverschijnselen zoals angst, rusteloosheid, slapeloosheid, slaperigheid of delirium [2,5]. Na uitblijven van ernstige toxiciteit gedurende de eerste 24 uur zou de MAO-remmer weer hervat kunnen worden in de therapeutische dosering.

Centrale effecten: verminderd bewustzijn, delier, hoofdpijn, misselijkheid, braken, diaforese, speekselvloed.

Cardiovasculair: tachycardie, hypertensie (bij therapeutische doseringen juist (orthostatische) hypotensie).

Een initiële hypertensie kan overgaan in hypotensie.

Bewegingsapparaat: spierrigiditeit, hyperthermie, rhabdomyolyse, tremoren, fasciculaties.

Neurologisch: hyperreflexie, pathologische voetzoolreflexen, pupilafwijkingen, nystagmus, convulsies.

Zeer ernstige intoxicatie: coma, circulatoire collaps, multi-orgaanfalen gekenmerkt door diffuse intravasale stolling, longoedeem, myoglobininurie en nierinsufficiëntie.

Differentiaal diagnose

Toxicologisch:

Symptomatologie kan ook deels passen bij amfetaminen intoxicaties, serotonine syndroom of het maligne neuroleptica syndroom. De kans op het serotonine syndroom is dan ook verhoogd bij combinatie met andere middelen met een serotonerge werking zoals SSRI's en tricyclische antidepressiva.

Overige:

Het niet opvolgen van de dieetadviezen tijdens behandeling met een irreversibele MAO-remmer 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 van tranylcypromine [2].

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Een 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 (data betreft tranylcypromine). Bij onduidelijkheid oorzaak symptomen, op basis van een verslechterend klinisch beloop, kan besloten worden tot een semi-kwantitatieve bepaling. Indien het wordt aangetoond, geeft het een richting in verder te nemen stappen. Indien het niet wordt aangetoond, is het belangrijk om te weten dat er wel sprake kan zijn van een intoxicatie want het is het effect van de MAO-remming die de toxiciteit veroorzaakt.

Overige diagnostiek

Controle trombocytengetal. MAO-remmers kunnen trombocytopenie veroorzaken waarschijnlijk door verkorting levenscyclus trombocyten als gevolg van MAO remming in trombocyten.

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 intoxicaties met MAO-remmers geen vooraanstaande rol gezien de grote eigen klaring (geschat 14 ml/min/kg voor tranylcypromine) en het feit dat de irreversibele remming van het mono-amine oxidase niet wordt opgeheven [4].
3. Symptoombestrijding
- Hyperthermie: als gevolg van de toegenomen spiertonus. Indien actieve koeling onvoldoende bijdraagt kan hyperthermie (behandeld worden met dantroleen (oplaaddosis: 2,5 mg/kg lichaamsgewicht i.v. [11], afhankelijk van het klinisch beeld herhalen waarbij het doel is om een temperatuur van kleiner dan 39 graden te bereiken [16]. Echter de totale dagdosering van 10 mg/kg

niet overschrijden. Voor kinderen geldt dezelfde dosering.

- Agitatie of convulsies: benzodiazepinen kunnen veilig worden toegepast. Het gebruik van klassieke antipsychotica zoals haloperidol wordt in het geval van een intoxicatie met MAO-remmers afgeraden. Dit geeft een verhoogd risico op (verergering van) rigiditeit en hypotensie. Dit geldt in mindere mate ook voor atypische antipsychotica zoals clozapine (alhoewel de laatste groep niet als absolute contra-indicatie wordt genoemd) [11].

- Hypertensie (ernstig vanaf 180/100 mmHg [14]): bij voorkeur behandelen met kort werkende middelen (nifedipine bij milde tot matige hypertensie en nitroglycerine, clevidipine of nitroprusside bij ernstige hypertensie met orgaanschade) omdat hypertensie snel kan overgaan in hypotensie [10].

- Hypotensie: Vermijd indirect/gemengd sympathicomimetica (zoals efedrine, dopamine en mogelijk ook dobutamine) [7, 15] vanwege het risico op massale noradrenaline-vrijzetting [6] en paroxismale hypertensie. Gezien de irreversibele binding geldt dit advies tot enkele dagen na de intoxicatie, afhankelijk van de mate van overdosis. Bij direct werkende sympathicomimetica zoals noradrenaline en adrenaline is dat niet het geval maar dient rekening gehouden te worden met een verlengde klaring. Bij refractaire hypotensie na adequate vulling heeft een direct werkende vasopressor zoals noradrenaline derhalve de voorkeur, gestart in lage dosis, langzaam getitreerd en onder hemodynamische bewaking. Vasopressine kan als niet-adrenerg alternatief of als add-on vroegtijdig worden overwogen.

Auteurs

Dr. E.M.W. van de Garde, ziekenhuisapotheker-epidemioloog, St. Antonius Ziekenhuis

Dr. V.H.M. Deneer, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, St. Antonius Ziekenhuis

Prof. dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, UMC St. Radboud

Literatuur

1. Informatorium Medicamentorum via kennisbank.knmp.nl op 27-11-2025.
2. SmPC Tracrydal®. Geraadpleegd via geneesmiddelinformatiebank.nl op 26-11-2025.
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 Scandinavica 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. Brent et al. Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient, edition 1 2005. Pagina 485-94.
8. Serotonin syndrome (serotonin toxicity) via www.uptodate.com op 14-04-2020.
9. Nguyen et al. An 11-year retrospective review of ciproheptadine use in serotonin syndrome cases reported to the California Poison Control System. J Clin Pharm Ther. 2019;1-8.
10. UMC Utrecht, Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (vergiftigingen.info) op 17-12-2025.
11. Farmacotherapeutisch Kompas op 17-12-2025.
12. Brent J et al. Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Elsevier Mosby. Inc.. 2005; 1st ed.
13. IBM Micromedex® POISINDEX®. POISINDEX® System (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> Onderwerp: Monoamine Oxidase Inhibitors (MAO). Geraadpleegd: 26-11-2025.

- 14. Bijsluiter informatie voor de patiënt, geneesmiddelen informatie bank op 17-12-2025.
- 15. KNMP kennisbank op 17-12-2025.
- 16. Federatie medisch specialisten, behandeling hyper-/hypothermie intoxicaties op 13-01-2026.

Bijlagen

Revisie

Op 17-03-2026 door Drs. N.N. Hamid (Amsterdam UMC), Ziekenhuisarts^{KNMG} en klinisch farmacoloog in opleiding onder supervisie van Prof. Dr. C. Kramers, Internist-klinisch farmacoloog (Radboudumc).