

## Tranylcypromine

### Inhoud

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

Tranlycypromine  
Fenelzine

## Synoniemen

Tracydal®  
Nardil®

## Toxische dosis

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

## Kinetiek

	Tranlycypromine	Fenelzine
<i>Absorptie</i>	Snelle absorptie na orale inname $T_{max}$ : 0.5-3.5 uur [1,2]	Snelle absorptie na orale inname $T_{max}$ : 2-4 uur [1]
<i>Verdelingsvolume</i>	Geschat op 1.1-5.7 l/kg [1-2]	Onbekend
<i>Eiwitbinding</i>	Onbekend	Onbekend
<i>Eliminatie</i>	Uitgebreide metabolisatie en uitscheiding in de urine voornamelijk in de vorm van metabolieten. <sup>[4]</sup> 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 tranlycypromine een SSRI te starten [1,2]	Uitgebreide metabolisatie in de lever en uitscheiding in de urine vrijwel volledig in de vorm van metabolieten. 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 toxische verschijnselen 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 symptomenvrij).<sup>[1,3]</sup> Na een initiële symptomenvrije periode kunnen symptomen ontstaan tot 7 dagen na inname.<sup>[3]</sup> In het geval van een ernstige intoxicatie

ontstaan de symptomen binnen 24 uur. Observatie gedurende een periode tot **minimaal 24 uur** na inname is essentieel om ernstige toxiciteit uit te sluiten

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 ontwenningssverschijnselen 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

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

Een initiële hypertensie kan overgaan in hypotensie

Bewegingsapparaat: spierrigiditeit, hyperthermie, rhabdomyolyse

Neurologisch: hyperreflexie, pathologische voetzoolreflexen, pupilafwijkingen, nystagmus

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

## Differentiaal diagnose

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 toxiciteit van een niet-selectieve MAO-remmer. Toevoeging van een SSRI aan therapeutische dosering tranylcypromine (of fenelzine) kan ook leiden tot vergelijkbare symptomatologie, met name serotonerge toxiciteit (tachycardie, hyperthermie, verhoogde spiertonus).

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

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.

Kwalitatief/semi-kwantitatief

	Tranylcypromine	Fenelzine
Medium	Serum	Serum
Methode	STIP HPLC-DAD	ITOX HPLC-DAD
Duur	2 uur	3 uur
Therapeutische waarden	Tot 0.15 mg/L	Circa 0.04 ml/L

Toxische warden	>0.15 mg/L	Onbekend
-----------------	------------	----------

## 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 effect vanwege 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: 1 mg/kg lichaamsgewicht i.v., afhankelijk van het klinisch beeld herhalen. 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 haloperidol wordt in het geval van een intoxicatie met MAO-remmers afgeraden. Dit geeft een verhoogd risico op (verergering van) rigiditeit en hypotensie.
  - Hypertensie: bij voorkeur behandelen met kort werkende middelen (zoals nifedipine of nitroprusside) omdat hypertensie snel kan overgaan in hypotensie.[7]
  - Hypotensie: in het geval van hypotensie die onvoldoende gecorrigeerd kan worden met vaatvulling dienen vasopressoren met een indirect sympathicomimetische werking (zoals dopamine) te worden vermeden,[8] gezien dit op theoretische gronden kan leiden tot het vrijkomen van grote hoeveelheden noradrenaline uit presynaptische zenuwuiteinden.[6] Noradrenaline lijkt wel veilig toegepast te worden in aanwezigheid van tranylcypromine [11].
4. Overig:  
In enkele casuïstische beschrijvingen is toediening van een 5-HT<sub>2</sub> antagonist (i.c. chloorpromazine) effectief geleden bij ernstige intoxicaties. Omdat de bewijslast gering is wordt dit niet geadviseerd. Daarnaast is er twijfelachtig bewijs voor de effectiviteit van de 5-HT<sub>2</sub> antagonist cyproheptadine.[9,10] Dit geneesmiddel is in Nederland echter niet beschikbaar.

## 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 31-03-2020
2. SmPC Tracydal©. Geraadpleegd via geneesmiddelinformatiebank.nl op 31-03-2020
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
8. Brent et al. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*, edition 1 2005. Pagina 485-94
9. Serotonin syndrome (serotonin toxicity) via [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) op 14-04-2020
10. Nguyen et al. An 11-year retrospective review of cyproheptadine use in serotonin syndrome cases reported to the California Poison Control System. *J Clin Pharm Ther.* 2019;1-8
11. 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

Revisie door: G. van den Elsen en A. Cox (Radboudumc) op 29-04-2020