

Gelijktijdig gebruik van tranlycypromine en trazodon kan leiden tot het serotoninesyndroom

Florence van Hunsel ^{a*} en Petra Zweers ^b

^a Apotheker-epidemioloog, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

^b Arts, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

* Correspondentie: f.vanhunsel@lareb.nl.

KERNPUNTEN

- Tranlycypromine remt monoamino-oxidase (zowel MAO-A als MAO-B) en wordt toegepast bij depressie die niet op conventionele therapie reageert.
- Slaapstoornissen komen veelvuldig voor bij gebruik van tranlycypromine. In de praktijk wordt dan regelmatig trazodon (*off label*) voorgeschreven.
- Geneesmiddeleninteracties waarbij twee of meer serotonerg aangrijpende middelen zijn betrokken, kunnen leiden tot ernstige serotonerge toxiciteit.
- Lareb ontving twee meldingen van het serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van tranlycypromine en trazodon.

Inleiding

Tranlycypromine (Parnate) is een remmer van monoamino-oxidase (zowel MAO-A als MAO-B) die wordt toegepast bij depressie die niet op conventionele therapie reageert [1]. Het middel is in Nederland niet officieel geregistreerd via het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), maar kan wel met een bewustzijnsverklaring worden voorgeschreven [2].

Indien tranlycypromine wordt gegeven tijdens of vlak na het staken van een behandeling met een serotonerg werkend antidepressivum (zoals selectieve serotonineheropnameremmers, clomipramine, duloxetine, imipramine en venlafaxine) kan serotonerge toxiciteit optreden [1]. De zeer diverse verschijnselen van serotonerge toxiciteit zijn in drie categorieën in te delen, namelijk autonome hyperactiviteit (onder andere diarree, zweten, hyperthermie, hypertensie, tachycardie), neuromusculaire hyperactiviteit (onder andere clonus, tremor, hyperreflexie (vooral aan de onderste extremiteiten) en rigiditeit) en psychiatrische symptomen (onder andere agitatie, acathisie en verwardheid) [3-5]. Van deze symptomen treedt clonus het frequentst op [3-5]. De symptomen kunnen variëren van lichte diarree, acathisie en tremor in milde gevallen, tot ernstige serotonerge toxiciteit waarbij delier, neuromusculaire rigiditeit en hyperthermie gezien kunnen worden en die tot levensbedreigende situaties kunnen leiden [3]. Ernstige serotonerge toxiciteit wordt ook wel serotoninesyndroom genoemd.

Serotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) is een derivaat van L-tryp-

ABSTRACT

Interaction between tranlycypromine and trazodone leading to a serotonin syndrome

The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb received two reports about patients who developed a serotonin syndrome after the combined use of trazodone and tranlycypromine. Patient A was a 60 year old man who used tranlycypromine for two years for depression. When trazodone was used once, a serotonin syndrome developed within hours. Patient B was a 68 year old man who used tranlycypromine for a psychotic depression. When trazodone was started for a sleep disorder, a serotonin syndrome developed after a day. Tranlycypromine is a non-selective monoamine oxidase (MAO) inhibitor which is indicated for depression not responding to conventional therapy. Sleep disorders are a common adverse drug reaction of tranlycypromine and are often treated (*off-label*) with trazodone. Trazodone is a non-selective serotonin reuptake inhibitor, officially indicated for depressive disorders with or without anxiety. The probable interaction mechanism is an additive serotonergic effect. Prescribers, pharmacists as well as patients should be aware that combining trazodone and tranlycypromine may lead to a serotonin syndrome.

van Hunsel F, Zweers P. Gelijktijdig gebruik van tranlycypromine en trazodon kan leiden tot het serotoninesyndroom. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1326.

tofaan. Serotonine speelt in de hersenen onder andere een rol bij aspecten van gedrag, eetlust en temperatuurregulatie. Buiten het centrale zenuwstelsel heeft het een regulerende werking op de darmmotiliteit en de vasculaire tonus [3]. Serotonerge toxiciteit kan optreden bij een sterk verhoogde intrasynaptische serotonineconcentratie in het centraal zenuwstelsel. Hierbij kunnen zowel de 5-HT_{2A}- als de 5-HT_{1A}-receptor betrokken zijn [3, 6]. Andere neurotransmitters, zoals norepinefrine en dopamine, zouden ook een rol kunnen spelen [3]. De ernst van de symptomen is afhankelijk van de mate waarin de hoeveelheid intrasynaptisch serotonine toeneemt [3]. Ernstige gevallen van het serotoninesyndroom worden bijna altijd veroorzaakt door intoxicaties met bepaalde serotonerge geneesmiddelen [5] of geneesmiddeleninteracties waarbij twee of meer serotonerg aangrijpende middelen zijn betrokken, waarvan er gewoonlijk minstens één een selectieve serotonineheropnameremmer of een MAO-remmer is [7]. Bij het gebruik van tranlycypromine komen regelmatig slaapstoornissen voor, zoals problemen met het in slaap vallen en een onderbroken slaap [8]. Een incidentie van 30% voor slaapstoornis-

sen wordt beschreven [9]. Als slaapmiddelen zijn benzodiazepinen hierbij slechts kortdurend of onvoldoende effectief en daarom niet geïndiceerd [8, 9]. Trazodon (Trazolan) in een relatief lage dosering ('s avonds 50-100 mg) wordt beschreven als een middel dat gebruikt kan worden bij de behandeling van slaapklachten als gevolg van tranlylcypromine [8-10]. Het inzetten van trazodon voor deze indicatie gebeurt *off label*. Trazodon wordt beschouwd als een niet-specifieke serotonineheropnameremmer. De officiële indicatie van het middel is toepassing bij depressieve stoornissen met of zonder angst [11].

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving tot oktober 2012 twee meldingen van een serotoninesyndroom dat optrad na combinatie van tranlylcypromine met trazodon.

Casusbeschrijvingen

De eerste melding betrof een man van 60 jaar die sinds twee jaar tweemaal daags 10 mg tranlylcypromine (Parnate) gebruikte ter behandeling van een depressie. Tranlylcypromine werd om 8:00 uur en 13:00 uur ingenomen. 100 mg trazodon (Trazolan) werd eenmalig om 23:00 uur ingenomen, tien uur na de laatste inname van tranlylcypromine. Binnen drie uur na inname van trazodon ontwikkelde de patiënt een serotoninesyndroom waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was. Het gebruik van trazodon werd gestaakt en de patiënt herstelde. Het gebruik van tranlylcypromine werd voortgezet, hierbij trad geen hernieuwd serotoninesyndroom op. Bij deze melding werd aangegeven dat zowel de psychiater als de apotheker bij het voorschrijven en afleveren van de combinatie was uitgegaan van een protocol voor het gebruik van klassieke MAO-remmers waarin de combinatie van tranlylcypromine en trazodon (toe te passen als slaapmedicatie, maximaal 100 mg 's avonds) als veilig wordt beschreven [12].

De tweede melding betrof een man van 68 jaar die tweemaal daags 30 mg tranlylcypromine (Parnate) gebruikte voor een psychotische depressie waaraan eenmalig 50 mg trazodon werd toegevoegd ter behandeling van een slaapstoornis bij het gebruik van de MAO-remmer. De dag na de eerste inname van trazodon trad het serotoninesyndroom op. Symptomen hierbij waren hyperreflexie, clonus, rigiditeit, verwardheid, maar geen temperatuurverhoging. Een ziekenhuisopname was noodzakelijk. Bij controle van laboratoriumwaarden bleek ook dat de bloedcreatinewaswaarde van de patiënt was verhoogd tot 8000 U/L (normaalwaarden <200 U/L). Het gebruik van tranlylcypromine werd gestaakt. Trazodon was na de eerste gift al niet meer gegeven. De comedatie bestond uit 7,5 mg darifenacine (Emselex), 1 mg lorazepam, 10 mg atorvastatine (Lipitor), 100 mg carbasalaatcalcium (Ascal Cardio), 1000 mg calciumcarbonaat + 800 IE colecalciferol (Calci-Chew D3), metoprolol, amlodipine en 10 mg isosorbidedinitraat. De comorbiditeit van de patiënt omvatte de ziekte van Parkinson, die eerder was behandeld met levodopa + carbidopa. De melder van deze casus gaf aan dat de combinatie van tranlylcypromine en trazodon tot 100 mg als veilig staat beschreven in het eerder genoemde protocol [12]. De melder had deze combinatie voor slaapproblemen voorheen zelf ook voorgeschreven en dit was de eerste keer dat er een serotoninesyndroom optrad. Deze tweede casus is door de melder gepubliceerd [10]. Uit deze publicatie blijkt dat de patiënt twee weken later nog steeds psychotisch depressief was, maar de

motoriek was soepel en er was geen rigiditeit meer. Het is niet duidelijk of de ziekte van Parkinson nog een rol heeft gespeeld bij het ontstaan van de klachten [10]. Darifenacine in de comedatie is een selectieve muscarine-M₃-receptorantagonist; voor deze receptoren is geen directe rol beschreven bij het serotoninesyndroom [3].

Literatuuronderzoek

In een aantal publicaties is het gelijktijdig gebruik van trazodon met een MAO-remmer beschreven, zonder dat daarbij een serotoninesyndroom optrad [13, 14]. Het ging hier echter om studies met kleine populaties. In de studie van Nierenberg en Keck [13] hadden 9 van de 12 patiënten die initieel baat leken te hebben bij de combinatie van deze twee geneesmiddelen, geen bijwerkingen van betekenis. Daarnaast wordt gecombineerd gebruik van tranlylcypromine en trazodon genoemd in een casusbeschrijving waarbij geen serotoninesyndroom optrad [15]. De Smidt en Spaans [10] melden dat de combinatie van tranlylcypromine en laag gedoseerd trazodon al jaren overwegend zonder veel problemen is voorgeschreven. Gebruikscijfers over deze combinatie waren voor ons echter niet te achterhalen.

Zowel in het Protocol *Gebruik van klassieke MAO-remmers* als in het *Informatorium Medicamentorum* wordt bij trazodon aangegeven dat dit middel kan worden toegepast bij slaapstoornissen bij gebruik van MAO-remmers (maximaal 100 mg 's avonds) [1, 12]. De officiële productinformatie van trazodon geeft echter aan dat er enkele mogelijke interacties met MAO-remmers zijn gemeld. Een combinatie van trazodon en MAO-remmers of toediening van trazodon binnen twee weken na het staken van een behandeling met MAO-remmers wordt volgens de officiële productinformatie niet aangeraden en dit geldt ook voor toediening van MAO-remmers binnen een week na het staken van trazodon [11].

Interactiemechanisme

Trazodon is chemisch niet verwant aan tricyclische, tetracyclische of andere antidepressiva. Het remt de heropname van serotonine aanzienlijk krachtiger dan de heropname van norepinefrine. Bij lage doses heeft het een serotonine-antagonistische werking, terwijl bij hoge doses de heropname van serotonine wordt geremd [11]. Trazodon is een sterke antagonist van de 5-HT_{2A}-receptor. Hoge doses trazodon zorgen ook voor blokkade van de serotoninetransporter (SERT). Trazodon is daarnaast een partiële agonist van de 5-HT_{1A}-receptor [16]. Het antagonisme van trazodon op muscarine- en histaminereceptoren is gering. Het antagonisme op deze receptoren gaat samen met uiteenlopende anticholinerge, cardiovasculaire en sederende bijwerkingen. De werking van trazodon als sedativum kan het gevolg zijn van blokkade van de α₁-adrenoceptor [11].

Wanneer trazodon wordt gebruikt als antidepressivum (aanvangsdosering 150 mg per dag, ophogen tot maximaal 400 mg per dag [11]) dan geeft dit een vrij hoge bezetting van de SERT-receptor en de 5-HT_{1A}-receptor, naast de 5-HT_{2A}-receptor [16]. In een lage dosering treedt vooral verzadiging van de 5-HT_{2A}-receptor op. Bij doseringen van 50-100 mg trazodon, die worden gebruikt bij slaapproblemen, zou men op basis van een serotonine-antagonistische werking wellicht niet verwachten dat het serotoninesyndroom

optreedt. De Smidt en Spaans [10] beschrijven echter een model van receptorbezetting waaruit blijkt dat bij deze lage dosering de SERT- en 5-HT_{1A}-receptoren toch een niet te verwaarlozen bezettingsgraad hebben. Deze bezettingsgraden van serotonerge receptoren zouden bij gevoelige patiënten in combinatie met een MAO-remmer tot het serotoninesyndroom kunnen leiden.

Conclusie

Tranlycypromine kan worden toegepast bij depressie die niet op conventionele therapie reageert. Bij tranlycypromine komen slaapstoornissen veelvuldig voor als bijwerking. In de praktijk wordt trazodon ingezet bij slaapstoornissen door tranlycypromine. Behoedzaamheid bij het gebruik van tranlycypromine, zeker in combinatie met mogelijk interagerende geneesmiddelen, is zeer wenselijk. Een zorgvuldige bewaking op interacties hoort hierbij. Het is belangrijk dat apothekers ervan op de hoogte zijn dat gecombineerd gebruik van tranlycypromine met trazodon soms kan leiden tot het serotoninesyndroom en dat zowel de voorschrijvers, het apothekerteam als patiënten alert zijn op de symptomen hiervan.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

LITERATUUR

- 1 Tranlycypromine. In: KNMP Kennisbank. <http://kennisbank.knmp.nl/index.aspx?IMS1107>. Geraadpleegd 2012 okt 11.
- 2 Verhoeven WMA, Bijl D. Antidepressiva bij depressie: een kritische beschouwing. *Geneesmiddelenbulletin*. 2002 mei 1;36(5):51-9.
- 3 Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005 mrt 17;352(11):1112-20.
- 4 Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003 sep;96(9):635-42.
- 5 Heersche A. Gradatie naar ernst symptomen. Interacties met serotonerge toxiciteit. *Pharm Weekbl*. 2010 dec 17;145(50):21. www.pw.nl/achtergrond/knmp/gradatie-naar-ernst-symptomen. Geraadpleegd 2013 mei 2.
- 6 Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2008 sep;7(5):587-96.
- 7 Bijl D. Het serotoninesyndroom. *Geneesmiddelenbulletin*. 2003 sep 1;37(7):82-5.
- 8 Nolen WA. Klassieke monoaminooxidaseremmers: niet geregistreerd, maar wel een plaats in de behandeling van depressies. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2003 okt 4;147(40):1940-3.
- 9 MAO-remmers. In: KNMP Kennisbank. <http://kennisbank.knmp.nl/index.aspx?IMS610>. Geraadpleegd 2013 apr 12.
- 10 de Smidt C, Spaans HP. Serotoninesyndroom bij tranlycypromine en lage dosis trazodon; 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, SERT en selectiviteit. *Psyfar*. 2011 sep 12;(3):50-3.
- 11 Samenvatting van de productkenmerken. Trazolan. Capelle aan den IJssel: Pfizer; 2011 jul 6. <http://db.cbg-meb.nl/1B-teksten/h09145.pdf>. Geraadpleegd 2012 okt 11.
- 12 Blom MJ, Nolen WA, red. Protocol Gebruik van klassieke MAO-remmers. Ensipijk: Daleco Pharma; 2009 mei. www.hulpqids.nl/files/mao_protocol.pdf. Geraadpleegd 2012 okt 10.
- 13 Nierenberg AA, Keck PE Jr. Management of monoamine oxidase inhibitor-associated insomnia with trazodone. *J Clin Psychopharmacol*. 1989 feb;9(1):42-5.
- 14 Jacobsen FM. Low-dose trazodone as a hypnotic in patients treated with MAOIs and other psychotropics: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 1990 jul;51(7):298-302.
- 15 Vos AM, Akkerhuis GW, Nolen WA. De behandeling van een therapieresistente bipolaire depressie. *Tijdschr Psychiatrie*. 2003 okt 30;45(11):703-8.
- 16 Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*. 2009 okt;14(10):536-46.

SmPC bevat onvolledige informatie over toepassing bij ouderen

Adrianne Faber

Omdat het aantal ouderen sterk toeneemt, is informatie met betrekking tot effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen voor deze specifieke patiëntengroep van groot belang. Artsen en apothekers zijn voor informatie hierover met name aangewezen op de bijsluitertekst (*Summary of Product Characteristics*, SmPC), want het officiële registratiedossier met informatie uit klinische studies is niet openbaar. Onderdelen van het registratiedossier worden echter wel overgenomen in het openbare beoordelingsrapport van de registratieautoriteiten, het *European Public Assessment Report* (EPAR).

In dit onderzoek is gekeken naar de beschikbaarheid van informatie over ouderen in de SmPC van 53 geneesmiddelen die door ouderen worden gebruikt en die recent zijn geregistreerd volgens de Europese procedure. Als uitgangspunt dienden de criteria uit de internationale richtlijn ICH E7, die voorschrijft op welke punten een geneesmiddel bij ouderen moet zijn onderzocht voor registratie.

Bij registratie van een geneesmiddel bevat het EPAR veel meer

specifieke informatie over de toepassing bij ouderen dan in de SmPC wordt weergegeven. In het EPAR was bijna 80% aanwezig van de volgens ICH E7 benodigde informatie, terwijl de SmPC slechts iets meer dan de helft van deze informatie bevatte. Met name gegevens over exclusie van ouderen op basis van leeftijd of voorkomen van comorbiditeit ontbrak veelal in de SmPC. Voor artsen en apothekers is daardoor niet duidelijk bij welke patiënten ervaring met het geneesmiddel is opgedaan en of de gegevens uit de SmPC wel van toepassing zijn op een oudere patiënt. Voor het veilig en effectief toepassen van geneesmiddelen bij ouderen zou in de SmPC meer specifieke informatie over ouderen beschikbaar moeten komen.

Beers E, Egberts TCG, Leufkens HGM, Jansen PAF. Information for adequate prescribing to older patients: an evaluation of the product information of 53 recently approved medicines. *Drugs Aging*. 2013 apr;30(4):255-62.

Faber A. SmPC bevat onvolledige informatie over toepassing bij ouderen. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2013;7:e1319.