

Protocol

Gebruik van klassieke MAO-remmers¹

VERSIE september 2013 / alle verschenen aanvullingen / wijzigingen zijn in dit protocol opgenomen

De basis van dit protocol is gelegd door Dr. M.B.J. Blom, psychiater, verbonden aan het PsyQ te Den Haag, waarna deze verder is uitgebouwd met hulp van de expertise van onderstaande (behandel) deskundigen, onder leiding van Prof. Dr. W.A. Nolen.

Dr. T.K. Birkenhäger, psychiater, verbonden aan het Erasmus MC te R'dam,

Dr. W. van den Broek, psychiater, verbonden aan het Erasmus MC te R'dam,

Dr. G.W.K. Hugenholtz, zkhs-apotheker, verbonden aan het Diaconessenhuis Utrecht-Zeist-Doorn,

Dr. R.M. Kok, psychiater, verbonden aan Parnassia Klinisch Centrum Ouderen te Den Haag,

Prof. Dr. W.A. Nolen, psychiater, Emeritus hoogleraar UMC Groningen,

Mw. Drs. P. Kölling, psychiater, verbonden aan het Ruwaard van Putten zkhs te Spijkenisse,

Dr. J.P. van der Post, psychiater, Klin. Farmacoloog, verbonden aan GGZ Rivierduinen te Leiden.

Dr. P.F.J. Schulte, psychiater, voorzitter geneesmiddelencommissie GGZ-NHN.

Daleco Pharma b.v. heeft bij het tot stand komen van dit protocol een faciliterende rol vervuld en heeft er vervolgens zorg voor gedragen dat dit protocol onder de aandacht van belanghebbenden is gebracht, o.a. via haar website www.dalecopharma.nl

¹ Waar in dit protocol gesproken wordt over een MAO-remmer, wordt in alle gevallen een klassieke, d.w.z. niet-selectieve, irreversibele MAO-remmer (tranylcypromine of fenelzine) bedoeld.

Inleiding	3
Indicatie	3
Contra-indicatie MAO-remmers	3
Onderzoek vooraf (somatisch):	3
Informatie vooraf	4
Interacties	4
Bijwerkingen:	6
Instelfase	7
Hoe lang behandelen?	8
Onderhoudsfase	8
Stoppen van de therapie	8

Inleiding

- Dit protocol is geschreven voor het veilig gebruik van klassieke, d.w.z. niet-selectieve irreversibele MAO-remmers tranylcypromine (Parnate®) en fenelzine (Nardil®).
- Het protocol geldt NIET voor de in Nederland verkrijgbare reversibele MAO-remmers moclobemide (Aurorix®) en selegiline (Eldepryl®).
- Waar aangegeven zijn speciale voorzorgsmaatregelen voor het ambulant, d.w.z. poliklinisch instellen opgenomen.
- Met dit protocol hopen de opstellers dat het gebruik van MAO-remmers zal toenemen bij indicaties die zich daartoe lenen.

Indicaties

- Therapieresistente depressie (zie Multidisciplinaire richtlijn depressie, 2005).
- Atypische depressie.
- Depressieve episode van een bipolaire stoornis (zie NVvP Richtlijn bipolaire stoornissen, 2008).
- Angststoornissen bij resistentie voor andere middelen (zie Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen, 2004).

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- Feochromocytoom.
- Gelijktijdig gebruik van sommige medicamenten (zie onder interacties).

Relatieve contra-indicaties

- Hypertensie, hypotensie en cardiovasculaire stoornissen; advies is deze eerst goed te behandelen alvorens in te stellen op MAO-remmer.
- Niet ingestelde hyperthyreoidie, leverziekten, nierziekten en niet goed ingestelde diabetes mellitus. Hierbij is extra voorzichtigheid geboden.

Zwangerschap en borstvoeding

- Over het gebruik van MAO-remmers tijdens de zwangerschap is helaas weinig bekend. Van tranylcypromine zijn geen teratogene effecten bekend. Bij dierexperimenteel onderzoek van fenelzine zijn teratogene effecten gezien. Er is geen onderzoek bekend bij mensen (Friedman & Polifka (1998)). Vanwege de onbekendheid dient in ieder geval zeer terughoudend opgetreden te worden tijdens de zwangerschap. In de meeste overzichten wordt het gebruik van MAO-remmers ontraden.
- Beide MAO-remmers gaan over in de moedermelk. Onduidelijk is wat hiervan de consequenties zijn. Borstvoeding wordt hierom afgeraden.

Onderzoek vooraf (somatisch)

- Somatische anamnese, met daarin vooral aandacht voor cardiovasculaire problemen, schildklierproblemen, leverziekten, nierziekten en diabetes mellitus.
- Pols en tensie: De tensie dient liggend (na 5 min) te worden gemeten en staand (na 5 min staan i.v.m. orthostase).
- Laboratoriumonderzoek: Leverfuncties, nierfuncties, schildklier (TSH en T4), nuchter glucose. Bij twijfel: zwangerschapstest.

Indien somatische problemen geconstateerd worden dient patiënt **niet ambulant** ingesteld te worden.

Ambulante instelling is goed mogelijk onder de volgende voorwaarden:

- Geen ernstige somatische problemen, met name bij cardiale problemen is terughoudendheid vereist.
 - Niet psychotisch.
 - Zelf in staat de bloeddruk te meten.
 - Ervaring behandelaar moet voldoende zijn.
 - Bereikbaarheid behandelaar moet geregeld zijn.
 - Gezin of partner moet goed geïnformeerd en gemotiveerd zijn.
-
- Voor relatief weinig geld kan de patiënt zelf een bloeddrukmeter aanschaffen. Ook is het mogelijk deze te huren bij een Kruisvereniging. De arts moet zich ervan verzekeren dat de patiënt op de hoogte is van het goede gebruik van de bloeddrukmeter.
 - Indien de patiënt een eigen of gehuurde bloeddrukmeter heeft dient deze voorafgaande aan de start van de behandeling geijkt te worden met de tensiometer van de behandelend arts.

Informatie vooraf

- Indien men overgaat tot het gebruik van een MAO-remmer dient dit in het behandelplan opgenomen te zijn.
- De patiënt dient uitgebreid mondeling en schriftelijk geïnformeerd te worden over het gebruik en de risico's van het middel.
- Vermeldt dat tranylcypromine (Parnate®) of fenelzine (Nardil®) een niet-geregistreerd geneesmiddel is. Deze voorlichting dient in het dossier genoteerd te worden.
- Schriftelijke informatie wordt aan patiënt meegegeven. De huisarts wordt extra geïnformeerd via het NTvG-artikel van Nolen (2003).
- Bij ambulante instelling dient de patiënt ermee akkoord te gaan tijdens de instelfase ten minste 3 x per week, 2 maal per dag de bloeddruk te (laten) meten (liggend en staand). Dit kan door de patiënt zelf of door (de doktersassistent van) de huisarts gebeuren.
- Laboratorium onderzoek en eventueel aanvullend somatisch onderzoek dient voorafgaande aan het instellen te hebben plaatsgevonden.
- Patiënt dient met het **dieet** te beginnen voorafgaande de start van de MAO-remmer. Hiertoe dient men een ter zake kundige diëtist bezocht te hebben, voorafgaande aan de instelfase.

Interacties

Diverse medicamenten kunnen een interactie geven en zijn daarom tijdens het gebruik van een MAO-remmer (relatief) gecontra-indiceerd. Let op dat hierbij ook middelen zijn die bij de drogist (dus zonder recept) verkrijgbaar zijn. Tranylcypromine is een relatief sterke remmer van het CYP 2C19 isoenzym. Theoretisch zou dat een interactie kunnen geven met medicijnen die via dat systeem worden afgebroken. Fenelzine bevordert de afbraak van pyridoxine (vit. B6) en kan een pyridoxine tekort veroorzaken.

Absoluut gecontra-indiceerd

- Alle SSRIs (NB fluoxetine 6 weken wash-out!), venlafaxine, duloxetine, clomipramine, imipramine, L-tryptofaan, moclobemide, hypericum (St. Janskruid). Bij gelijktijdig gebruik van een MAO-remmer en een ander serotonerg werkend middel kan het serotonine syndroom ontstaan. Dit syndroom kan ernstig verlopen. De voornaamste en meest gevaarlijke interactie van een MAO-remmer is die met een serotonerg werkend middel. Het zogenaamde 'serotonine syndroom' kan bijzonder ernstig verlopen (1). Het wordt gekenmerkt door de volgende symptomen: bewustzijnsverandering, opwindings, myoclonus, hyperreflexie, koorts, tremor, transpireren, ataxie, diarree en soms hypertermie. De afloop kan dodelijk zijn.
- Buspiron

De volgende middelen kunnen een hypertensieve crisis uitlokken:

- Sympaticomimetica zoals amfetaminen, cocaïne, noradrenaline, adrenaline methylfenidaat (Ritalin®, Concerta®, Equasym®), dopamine, isoprenaline, sympaticomimetische anti-asthmamiddelen. **N.B. Ook geen vasoconstrictor bij verdoving bij de tandarts.**
- Sommige antihypertensiva: methyldopa, guanethidine, reserpine. Overige antihypertensiva kunnen veilig gebruikt worden al is soms dosis aanpassing nodig vanwege het antihypertensieve effect van de MAO-remmer en treedt orthostatische hypotensie vaker op.
- Opioiden, met name pethidine, buprenorfine, dextromethorfan (zit onder andere in hoeststroop) en tramadol. (morfine en codeïne zijn mogelijk minder gevaarlijk).
- Middelen tegen verkoudheid/verstopte neus en hoestdranken, indien ze dextromethorfan of sympaticomimetica bevatten: bijvoorbeeld xylometazoline (Otrivin®, Allergodil®).
- Hydralazine

Relatief gecontra-indiceerd. Hierbij is extra voorzichtigheid geboden

- Antipsychotica en benzodiazepinen (i.v.m. toegenomen kans op orthostatische hypotensie).
- Levodopa/carbidopa, vermoedelijk is het combinatiepreparaat (Sinemet® en Madopar®) veilig
- Anticholinergica (kunnen hypertensie induceren)
- Antihistaminica (middelen als azelastine neusspray kunnen zonder problemen gebruikt worden)
- Disulfiram (combinatie kan een delier-achtig beeld veroorzaken)
- TCA's (anders dan de serotonerg werkende die verboden zijn)
- Bij voorkeur geen benzodiazepinen ivm (versterken van de) kans op orthostatische hypotensie
- Trazodon: kan toegepast worden als slaapmiddel bij gebruik van een MAO-remmer, maar recent is twee keer een serotonerg syndroom gerapporteerd bij oudere patiënten, (wetenschappelijk platform 2013:7(6)). Daarom wordt geadviseerd deze combinatie alleen zeer voorzichtig te proberen, en te starten met de laagst mogelijke dosering (50mg).

Veilig

- Lithium.
- Anticonvulsiva: carbamazepine, valproaat, lamotrigine.

Voor adviezen over de afbouw van andere antidepressiva vooraf aan de start met een klassieke MAO-remmer ga naar: http://wiki.psychiatrienet.nl/index.php/Main_Page

Hypertensieve crisis

De meest ernstige en potentieel zelfs levensbedreigende bijwerking is de hypertensieve crisis die kan optreden als er tyraminerijk voedsel wordt gegeten. Omdat de voornaamste bron van tyramine in gerijpte kaas zit, wordt deze reactie ook wel de 'kaas-reactie' genoemd. Patiënten dienen om deze reden een tyramine-beperkt dieet te volgen. Een hypertensieve crisis kan echter ook optreden als interactie met sympaticomimetica.

Definitie: Bloeddruk systolisch > 220 mmHg, diastolisch > 130 mmHg.

Er moet een onderscheid gemaakt worden tussen een **hypertensieve urgentie** (situatie waarin het wenselijk is de bloeddruk binnen enkele uren te verlagen) en een **hypertensief spoedgeval** (situatie waar onmiddellijk bloeddrukverlaging noodzakelijk is om orgaanschade te beperken).

Klachten die wijzen op **orgaanschade** zijn:

- Cardiovasculair: thoracale/rug pijn:, myocardischemie, aortadissectie.
- Pulmonaal: dyspnoe: longoedeem, congestief hartfalen.
- neurologisch: hoofdpijn, braken, motorische onrust/uitval, delier, cognitieve stoornissen, insulden, bewustzijnsdaling tot coma.
- oculair: visusstoornissen, gezichtsvelddefecten

Beleid

Bij een **hypertensief spoedgeval** dient de patiënt **onmiddellijk** ingestuurd te worden naar spoed eisende hulp (SEH) omdat directe bloeddrukverlaging noodzakelijk is met intraveneuze middelen (fentolamine 10 mg/ml)

Bij een **hypertensieve urgentie** (wel klachten (hoofdpijn, misselijkheid, nekpijn, onrust) maar geen tekenen van orgaanschade **en** bloeddruk diastolisch tussen 120-140 mmHg):

- Labetalol 200 mg per os.
- Vervolgens iedere 15 min. de bloeddruk meten.
- Klachten zouden na 15-30 min. moeten verminderen en de bloeddruk zou moeten dalen.
- Indien onvoldoende effect na 1 uur nogmaals labetalol 200mg per os..
- Bij onvoldoende effect of geen verandering na opnieuw 15-30 min.: insturen SEH.
- Totale monitoringduur 4 uur na elke dosis/toediening van labetalol.

Nota bene

Bij een goed geïnformeerde patiënt die in het bezit is van een eigen bloeddrukmeter, kan het handig zijn om deze labetalol capsules mee te geven

- Bij matig tot ernstige bloeddrukstijging, 200 mg oraal in nemen met water.
- Indien sprake is van sick-sinussyndroom, tweede en derdegraads-AV-blok, hypotensie, cardiogene shock, klinisch relevante sinusbradycardie, astma of andere obstructieve longaandoeningen, onbehandeld hartfalen, geen labetalol toedienen.

Bijwerkingen

Bijwerking	Behandeling
Orthostatische hypotensie. - Definitie: Daling systolische bloeddruk ≥ 20 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 10 mmHg na 3 minuten staan nadat de patiënt tenminste 5 minuten heeft gelegen.	<ul style="list-style-type: none">- Let op gebruik van andere middelen die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken (diuretica, antihypertensiva, antipsychotica).- Vergrote vochtinname (2 liter/dag).- Meer zout gebruiken (bijvoorbeeld bouillon).- Meer bewegen.- Verdelen van de dagdosering over meerdere doseringen, bijvoorbeeld op 8, 12 en 15 uur.- Steunkousen- Fludrocortison na overleg met een internist (Florinef® 0,2 mg/dag). Bij gebruik K controleren ivm kans op hypokaliemie.
Niet door tyramine veroorzaakte lichte hypertensie.	<ul style="list-style-type: none">- Betablokker.
Oedeem (benen).	<ul style="list-style-type: none">- Probeer dosis te verlagen.- Soms helpt diureticum (cave hypotensie).
Slapeloosheid.	<ul style="list-style-type: none">- Let op goede slaaphygiëne, o.a. cafeïnebeperking.- Dosis vervroegen, laatste dosis 12 uur of eerder.- Na instelfase kan de dosis eventueel in een keer gegeven worden.- Als dit niet helpt:<ul style="list-style-type: none">- zolpidem 10 mg of zoplicon 1 dd 7,5 mg (helpt echter vaak niet afdoende)- trazodon 50-100 mg (er bestaat hierbij een kleine kans op een serotonerg syndroom, daarom bij instellen hier alert op zijn)
Gewichtstoename.	<ul style="list-style-type: none">- Beperking calorie-intake.
Paraesthesieën (tintelingen), pijn in gewrichten, vingers.	<ul style="list-style-type: none">- Hiervoor is geen therapie.
Spierschokken.	Pyridoxine (100 mg/dg) (bij gebruik van fenelzine) of

Bijwerking	Behandeling
	Propranolol (10-40 mg/dg).

Dieet

Tyramine wordt afgebroken door het enzym monoamine oxydase. Omdat na orale toediening tyramine niet meer afgebroken kan worden in het maag-darmstelsel, dient de inname van deze stof beperkt te blijven. De gevoeligheid voor een hypertensieve crisis na inname van tyramine verschilt zeer van persoon tot persoon. In het verleden zijn erg restrictieve diëten voorgesteld. Meer recent onderzoek laat echter zien dat de concentratie van tyramine in veel voorheen verboden voedsel meevalt. Het is verstandig om zo min mogelijk restricties op te leggen omdat dit de compliance verhoogt. Ook is een meer restrictief dieet gevaarlijk omdat patiënten dan vaker zullen merken dat bepaald voedsel wel kan en vervolgens kan leiden tot het minder strikt toepassen van de voorschriften.

Tyramine is een stof die vrij komt bij de (bacteriële) afbraak van eiwitten. Voedsel dient dus goed gekoeld bewaard te worden. Een goed functionerende koelkast is dus essentieel. Gevaarlijk kunnen zijn: aangebroken blikjes vis (tonijn) of voedsel dat op straat geconsumeerd wordt en niet goed gekoeld is (Koningsdag).

Er is geen voedsel bekend waar de tyramine concentratie zo hoog is dat 50 gr. of minder niet gegeten kan worden, met uitzondering misschien van Marmite.

Absoluut verboden zijn

- Oude kaas.
- Bewerkt en gerijpt vlees.
- Bananenschil.
- Niet goed bewaarde of bedorven vlees(producten), vis of gevogelte.
- Marmite®.
- Zuurkool.
- Soya sauzen.
- Tap bier.
- Bier met gist (bijvoorbeeld zware of Belgische bieren).
- Gefermenteerde vissaus (Thais).

Met mate

- Rode en witte wijn.
- Bier uit fles of blik.(2)

Zie verder de uitgebreide voedingsadviezen in bijlage of op www.dalecopharma.nl

Operaties

- Er zijn twee risico's verbonden aan het gebruik van een MAO-remmer tijdens een operatie: (1) kans op een serotonerg syndroom bij het gelijktijdig gebruik van middelen die de heropname van serotonine remmen en (2) kans op hemodynamische instabiliteit door (de kans op) interactie met vasoactieve medicatie (3).
- Indien enigszins mogelijk dient voorafgaande aan de operatie overleg te zijn tussen de anesthesist en de behandelend psychiater. In dat overleg moeten de somatische risico's afgezet worden tegen de psychiatrische. Er lijken geen redenen te zijn om de medicatie vooraf te staken. Zie ook het protocol voor anesthesiologen en het recente artikel van van Haelst (4)

Instelfase

- Tijdens instelfase minimaal 3x per week/2x per dag liggend en staand de bloeddruk controleren, bij voorkeur dagelijks. Indien de patiënt de bloeddruk zelf meet, wordt daarvan (door de patiënt) een lijst bijgehouden.
- Men start met een testdosis van 10 mg tranylcypromine of 15 mg fenelzine.
- Indien er geen ernstige bijwerkingen optreden, verhoogt men vervolgens op geleide van effect en bijwerkingen naar een standaarddosis van 40 mg tranylcypromine of 60 mg fenelzine. Over

het algemeen is het te verkiezen een langzaam opbouwschema te kiezen, bijvoorbeeld 1 tablet meer per 3 à 4 dagen.

- Bij onvoldoende werking kan men tot maximaal 100 mg tranylcypromine of 90 mg fenelzine verhogen. Hogere doseringen zijn wellicht zinvol en soms klinisch mogelijk, maar niet goed onderzocht.
- Meten van MAO activiteit heeft geen zin.

Hoe lang behandelen in de acute fase?

Omdat MAO-remmers meestal gegeven worden bij een therapieresistente en daarom ook vaak chronische depressie zal het over het algemeen langer duren voordat effect optreedt. Daarom kan het langer duren alvorens er respons optreedt.

- Geadviseerd wordt om na bereiken van de maximaal getolereerde dosering, minimaal 4 weken wachten voor beoordeling van het effect.
- Bij de toepassing bij angststoornissen kan het zelfs tot 12 weken duren voordat effect optreedt.
- Bij partiële respons na deze 4 weken wordt geadviseerd om dan nog een 6-10 weken te wachten voor beoordeling van het definitieve effect.

Hoe lang behandelen in de onderhoudsfase?

Omdat het meestal om een recidiverende en/of chronische depressie gaat wordt is na respons een onderhoudsbehandeling geadviseerd.

- Bij respons wordt geadviseerd de onderhoudsbehandeling langdurig voort te zetten: veelal gedurende vele jaren.
- Over het algemeen wordt dezelfde dosering aangehouden als waarmee herstel bereikt is. Indien de bijwerkingen aanhouden en voldoende ernstig zijn om het risico van terugval te nemen, kan men trachten de dosering na verloop van tijd te verminderen.
- De bloeddruk hoeft dan alleen nog incidenteel gecontroleerd te worden.

Stoppen van de therapie

Wanneer met de behandeling gestopt wordt, wordt geadviseerd dit geleidelijk te doen

- Bij een noodzaak tot stoppen (dringende operatie, zwangerschap) met 20 mg/week of 10 mg/3-4 dagen.
- Bij een noodzaak te stoppen (maar om te proberen of het zonder kan) met 20 mg/maand.
- Zes weken na stoppen is de MAO-activiteit op het uitgangsniveau. Twee weken na stoppen is er echter al weer voldoende MAO-activiteit terug. Het tyramine-beperkt dieet dient daarom nog 2 weken na het stoppen van de MAO-remmer voortgezet te worden.

Literatuur

1. Nolen WA. [Classical monoamine oxidase inhibitor: not registered for, but still a place in the treatment of depression]. Ned Tijdschr Geneesk. 2003;147:1940-1943.
2. Rapaport MH. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: the state of the art. J Clin Psychiatry. 2007;68 Suppl 8:42-46.
3. Huyse FJ, Touw DJ, Strack van Schijndel RJ, de Lange JJ, Slaets JP. [Measures for patients taking psychotropic drugs who undergo elective surgery]. Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:353-357.
4. van Haelst IM, van Klei WA, Doodeman HJ, Kalkman CJ, Egberts TC, Group MS. Antidepressive treatment with monoamine oxidase inhibitors and the occurrence of intraoperative hemodynamic events: a retrospective observational cohort study. J Clin Psychiatry. 2012;73:1103-1109.

Bijlagen

- Patiënten informatie, via www.dalecopharma.nl
- Voedingsadviezen, via www.dalecopharma.nl
- Stroom diagram instellen klassieke MAO-remmer,
- Artikel NtvG Prof. Dr. W.A. Nolen uit 2003, via www.dalecopharma.nl