

**MAO-remmers + Overige antidepressiva**
**MFB 582A**

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			
Overig	Stof	Effect	
Thomas SJ. Pharmacotherapy 2015;35:433-49.	selegiline + mirtazapine	serotoninesyndroom (symptomen niet beschreven) en delier bij man (67) met bipolaire stoornis na 3 maanden gebruik van de combinatie fenelzine 90 mg en mirtazapine 15 mg. Opname in ziekenhuis en stop fenelzine. Serotoninesyndroom was mogelijk ook gerelateerd aan suprathérapeutische doseringen fenelzine en mirtazapine. GIC: niet onderbouwend, te weinig details casus om goed te kunnen beoordelen. Verder werd combinatie al bijna 3 maanden gebruikt op moment vaststellen serotoninesyndroom. Kenmerkend voor serotoninesyndroom is dat verschijnselen snel (vaak binnen 48 uur) na start van de combinatie optreden. Ook waren verschijnselen mogelijk gekoppeld aan suprathérapeutische spiegels van beide geneesmiddelen.	
Graham PM. Br J Psychiatry 1988;153:415-7.	tranylcypromine + mianserine	combinatie mianserine 60 mg 1dd en tranylcypromine 10 mg 2dd was effectief en veilig in onderzoek onder 39 patiënten met depressie. Na afloop studie 1x <i>overlijden</i> bij vrouw (65) met hypertensie en co-medicatie methyl dopa, reden overlijden niet bekend. → WFG 10-05-2011: niet onderbouwend, te weinig gegevens om overlijden te relateren aan gebruik combinatie	
Bottlender R. Nervenarzt 1997;68:591-2.	tranylcypromine + mianserine	verhoging bloeddruk (van 130/90 naar maximaal 180/125 mmHg) en verhoging pols (van 76 naar 80-92 slagen/min) enkele dagen na start mianserine (eerste dag 30 mg 1dd, daarna 20 mg 1dd) bij vrouw (64) met depressie en dilatieve cardiomyopathie. Co-medicatie tranylcypromine 15 mg/dag was twee weken voor start mianserine gestopt. Na staken mianserine lag bloeddruk binnen 2 dagen weer op normale waarden. → WFG 10-05-2011: niet onderbouwend, tranylcypromine al 2 weken gestaakt, onwaarschijnlijk dat dit nog effect heeft gehad.	
Isbister GK. Br J Clin Pharmacol 2003;56:441-50.	moclobemide + doxepine	serotonerge toxiciteit bij patiënt op moclobemide + doxepine, verder geen details gegeven. Studie onder 106 patiënten met moclobemide overdosis, 21 daarvan hadden serotonerge co-medicatie, onder wie 1 patiënt met doxepine. → WFG 10-05-2011: niet onderbouwend, overdosis moclobemide gebruikt en geen details bekend.	
Hinds NP. J Neurol 2000;247:811	selegiline + nortriptyline	verwarring, tremor bovenste ledematen, hyperreflexie, rigiditeit, tachycardie (110 beats/min), pyrexie (temp niet gegeven) en bewustzijnsverlies, 48 uur na start selegiline 10 mg 1dd bij vrouw (47) op nortriptyline 75 mg/dag. Na staken beide middelen eerst verslechtering toestand, patiënt bleef 14 dagen buiten bewustzijn, daarna geleidelijke verbetering. Pas na 5 maanden geheel hersteld. → WFG 10-05-2011: niet onderbouwend, ongebruikelijk dat patiënt na staken nog zo lang buiten bewustzijn is en pas na 5 maanden herstelt, bovendien lage doses gebruikt.	
König F. Pharmacopsychiat 1997;30:125-7	moclobemide + maprotiline	geen significante stijging maprotilinespiegel na combinatie met moclobemide bij 6 patiënten met therapieresistente depressie. Regime: maprotiline gem. 139 mg/dag gedurende aantal weken, daarna toevoegen moclobemide.	

Kahn D. J Clin Psychopharmacol 1989;9:198-202	MAO + TCA (niet gespecificeerd)	geen bijwerkingen of andere problemen bij 63 patiënten met combinatie TCA en MAO-remmer. Patiënten werden overgezet van TCA naar MAO-remmer, eerst werd dosis TCA gehalveerd, daarna MAO-remmer in lage dosis toegevoegd, daarna TCA verder afgebouwd terwijl MAO-remmer werd opgebouwd.
Nolien WA. Protocol 'Gebruik van klassieke MAO-remmers' 2010		- absolute contra-indicatie: combinatie met imipramine en clomipramine - relatieve contra-indicatie: overige TCA's, hierbij is extra voorzichtigheid geboden.

### Opmerkingen

WFG 11-5-2011: een zoektocht naar toxiciteit op basis van noradrenerge eigenschappen van TCA's heeft niets opgeleverd.

Stockley: some general empirical guidelines have been suggested so that it can, as far as possible, be avoided if concurrent treatment is thought appropriate. 1) treatment with both types of drugs should be only undertaken by those well aware of the problems and who can undertake adequate supervision, 2) only patients refractory to all other types of treatment should be considered, 3) giving clomipramine with tranylcypromine is particularly dangerous; amitriptyline is possibly safer, 4) drugs should be given orally, not parenterally, 5) it has been suggested that small doses should be given initially, increasing levels of each drugs, on at a time, over a period of 2 to 3 weeks to levels generally about half those used for each one individually.

Hansten: some TCA's and nonselective MAOIs can be given together safely if the following precautions are observed: 1) avoid large doses, 2) give the drugs orally, 3) avoid clomipramine and imipramine, and 4) monitor patients closely.

SPC Eldepryl: gecombineerde gebruik met tricyclische antidepressiva wordt ontraden.

SPC Azilect (rasagiline): ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik tricyclische antidepressiva, tetracyclische antidepressiva en MAO remmers. Daarom antidepressiva met voorzichtigheid toedienen.

SPC Aurorix: het gelijktijdig toedienen van verschillende antidepressiva is gecontra-indiceerd, niet verder gespecificeerd.

SPC Prothiaden (dosulepine), Sinequan (doxepine), maprotiline (ratiopharm), Tolvon (mianserine), Remeron, Nortrilen: niet combineren met MAO-remmers ivm gevaar op ernstige bijwerkingen / interacties.

Multidisciplinaire richtlijn depressie (<http://www.cbo.nl>, geraadpleegd maart 2011): geen info

<http://www.psychotropical.com> (geraadpleegd maart 2011): TCAs that are essentially only noradrenaline reuptake inhibitors, which is in fact most of them, are quite safe when combined with MAOIs. So adding a small dose of amitriptyline, nortriptyline or doxepin to improve sleep in a patient on MAOIs is most unlikely to cause any major side effect problems and does not give rise to any risk of serotonin syndrome.

The irony is that mixing a TCA (one which is not also an SRI) with an MAOI makes it safer! This is because the 'cheese' reaction (potentially catastrophic hypertension) requires that the provoking dietary component (the amino acid tyramine) must first enter the pre-synaptic nerve, from whence it displaces noradrenaline which then mediates the hypertension. Tyramine is actively moved into the pre-synaptic nerve by the very same 'reuptake' mechanism that is blocked by TCAs, which are 'NRIs'.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Nee	Nee	10 mei 2011

# MAO-remmers + Amitriptyline

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
Heyland D. Can Med Assoc J 1991;145:817-9.	fenelzine + amitriptyline	verwarring, koorts, 6 uur later gevolgd door desoriëntatie, agitatie, tachycardie (158 beats/min), temp 41.4 °C, diaforese, tremor en rigiditeit bij vrouw (56) op combinatie fenelzine en amitriptyline. Na staken medicatie hielden verschijnselen nog even aan, daarna geleidelijke verdwijning, na 4 dagen was patient koortsvrij. Fenelzine en amitriptyline samen gestart 6 weken voor optreden verschijnselen, geleidelijk opgehoogd tot resp. 45 en 125 mg/dag. Spiegelens amitriptyline 450 nmol/l (ther: 540-590 nmol/l), nortriptyline (actieve metaboliet van amitriptyline) 490 nmol/l, fenelzine niet gemeten. → WFG 10-05-2011: niet onderbouwend, amitriptyline en fenelzine samen gestart en gestaakt, kan ook een bijwerking van een van beiden zijn.
Teas GA. Am J Psychiatry 1981;138:1127	fenelzine + amitriptyline	diaforese, agitatie, myoclonische schokken, verwarring, hyperreflexie met enkelclonus, tachypneu en tachycardie (120 beats/min), 1 uur na inname 75 mg fenelzine bij man (50) op amitriptyline 100 mg/dag en fenelzine 30 mg/dag. Man had de 75 mg fenelzine ingenomen na ruzie met zijn vrouw. Binnen 48 uur herstel. Combinatie amitriptyline 100 mg en fenelzine 30 mg gedurende 5 weken probleemloos gebruikt. → WFG 10-05-2011: niet onderbouwend, verschijnselen lijken te worden veroorzaakt door extra inname 75 mg fenelzine
Kuisma MJ. Ann Emerg Med 1995;26:108	moclobemide + amitriptyline / clomipramine	spasmen in onderste extremiteiten, 1 uur later gevolgd door hevige convulsies, verstijving, trismus, hartstilstand en overlijden een half uur na inname 300 mg moclobemide oraal bij vrouw (26) op amitriptyline en clomipramine. Bloedconcentratie moclobemide 5 mg/l (ther: 1-3 mg/l), amitriptyline 0.2 mg/l (ther: tot 0.2 mg/l), clomipramine 1.8 mg/l (ther: tot 0.14 mg/ml). → WFG 10-05-2011: niet onderbouwend, er is tevens clomipramine gebruikt waarbij dosering clomipramine veel hoger was.
Jarecki HG. Am J Psychiatry 1963;120:189 <i>niet in bezit GIC</i>	fenelzine + amitriptyline	toxische reactie met milde verschijnselen (temp niet boven 37.8 °C) na inname fenelzine 180 mg en amitriptyline 800 mg bij patiënt op amitriptyline 150 mg/dag. → WFG 10-05-2011: niet onderbouwend, hoge doseringen gebruikt, daarnaast op hetzelfde moment fenelzine toegevoegd en dosering amitriptyline verhoogd.
O'Brien S. J Clin Psychopharmacol 1992;12:104-9.	tranylcypromine + amitriptyline	geen effect op bloeddruk en hartslag t.o.v. baseline door combinatie tranylcypromine + amitriptyline, dit gold eveneens voor monotherapie amitriptyline. Monotherapie tranylcypromine gaf daling staande bloeddruk van -5.5 mmHg, overige waarden geen verschil. Wel 2 patiënten met combinatie studie voortijdig verlaten i.v.m. ernstige hypotensie, maar was niet significant t.o.v. andere groepen. Duizeligheid bij 76,5% patiënten met combinatie, 57,9% amitriptyline en 44,4% tranylcypromine, verschil niet significant. Regime: studie onder 61 patiënten, 21 met monotherapie tranylcypromine opgebouwd naar gem. 18.5 mg in 2 doses, 21 met monotherapie amitriptyline opgebouwd naar gem. 114.3 mg 1 dd, 19 met combinatie tranylcypromine 19.7 mg in 2 doses en amitriptyline 108.7 mg 1 dd. Medicatie gedurende 6 weken gebruikt.

Korn A. Psychopharmacol 1986;88:153-7.	moclobemide + amitriptyline	- geen verandering bloeddruk, hartslag en lichaamstemp bij 10 vrouwen met depressie na combinatie amitriptyline 50 mg 3 dd en moclobemide 50 mg 3 dd gedurende 4 weken. - 1x verhoging bloeddruk van 120 naar 145 mm Hg, 90 minuten na inname amitriptyline 25 mg. Moclobemide 100 mg 3 dd gedurende 14 dagen gebruikt en sinds enkele dagen gestaakt. Verhoging hield 30 min aan, daarna niet teruggekeerd bij verder gebruik amitriptyline. Bij 6 andere patiënten die amitriptyline 25-75 mg 3 dd gebruikten 0-3 dagen na staken moclobemide 100 mg 3 dd geen verandering bloeddruk, hartslag en lichaamstemp.
Dingemans J. J Clin Psychopharmacol 1995;15:41-8	moclobemide + amitriptyline	geen verschil bloeddruk en lichaamstemperatuur tussen patiënten op moclobemide of placebo, bij start hiervan 24 uur na staken amitriptyline. Studie onder 12 patiënten. Regime: 15 dagen amitriptyline start 25 mg/dag, opgehoogd naar 75 mg/dag, daarna staken en 24 uur later over op moclobemide gedurende 4 dagen (n=8) dag 1 150 mg/dag, daarna 300 mg/dag of placebo gedurende 4 dagen (n=4).
Noien WA. Protocol 'Gebruik van klassieke MAO-remmers' 2010		- absolute contra-indicatie: combinatie met imipramine en clomipramine - relatieve contra-indicatie: overige TCA's, hierbij is extra voorzichtigheid geboden

### Opmerkingen

WFG 10-5-2011: discussie over de mate van serotonerge eigenschappen van amitriptyline, dit is in ieder geval veel minder dan clomipramine en imipramine. Theoretisch zou amitriptyline problemen kunnen geven, echter alle bekende cases zijn beoordeeld als zijnde niet-onderbouwend.

SPC Tryptizol: niet combineren met MAO-remmers ivm gevaar op ernstige bijwerkingen / interacties.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		