

SSRI's/venlafaxine/duloxetine/vortioxetine + M 624 Tramadol

Effect: serotonerge toxiciteit

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Yates WR. Am J Psychiatry 2001;158:96.	fluoxetine + tramadol	serotoninesyndroom (nervus, 37.2°C, kippenvel en spiercontracties), 18 dagen na toevoeging tramadol 150 mg/dag bij vrouw (72) op fluoxetine 20 mg/dag. Symptomen weg na staken tramadol (dag 21), herstel na behandeld met olanzapine. Auteurs speculeren over mechanisme: remming CYP2D6 door fluoxetine, waardoor tramadolspiegels kunnen stijgen; óf additief serotonerg effect van tramadol en fluoxetine.	1C
Houlihan DJ. Ann Pharmacother 2004;38:411-3.	venlafaxine en mirtazapine + tramadol	serotoninesyndroom (agitatie, verward, trillen, zweten, myoclonus, hyperreflexia, mydriasis), 45 dagen na dosis-verhoging tramadol van 300 naar 400 mg/dag bij man (47) op venla 300 mg/dag en mirtazapine 30 mg/dag. Alle middelen gestaakt, na 4 uur tachycardie, 39.2° C. Herstel binnen 36 uur. Rechallenge met venlafaxine en mirtazapine, geen bijwerkingen. → WFG 8-5-07: mirtazapine <u>niet</u> koppelen, gaat om venlafaxine. Er is ontkrachtende informatie over mirtazapine: symptomen serotoninesyndroom bij vrouw op fluvoxamine 200 mg/dag, 4 dagen na start mirtazapine 30 mg/dag. In een commentaar gaat men er vanuit dat het een bijwerking van mirtazapine betreft. (Ann Pharmacother 2001;35:1217-20+1674-5) Mechanistisch is het onwaarschijnlijk dat mirtazapine het serotoninesyndroom veroorzaakt, omdat het een 5-HT2a-blokker is. Mirtazapine is wel toegepast als behandeling van serotoninesyndroom.	1C
Kesavan S. J Royal Society Med 1999;92:474-5.	fluoxetine + tramadol	serotoninesyndroom (tremor, agitatie, distress, koorts 37.9°C, zweten en twitches in gezicht), 4 weken na toevoeging tramadol (week 1+2 50 mg 4dd, vervolgens 100 mg 4dd) bij vrouw (31) op fluoxetine 20 mg/dag. Tramadol en fluoxetine gestaakt, na 7 dagen licht herstel. Volledig herstel na 2 maanden.	1C
Egberts ACG. Int Clin Psychopharmacol 1997;12:181-2.	paroxetine + tramadol	serotoninesyndroom (rillen, zweten, 36.2°C, myoclonus, subcoma), 12 uur na toevoeging tramadol 100 mg bij man (47) op paroxetine 20 mg/dag. Na staken tramadol en halveren dosis paroxetine patiënt na 1 dag weer bij bewustzijn, verder herstel in 1 week.	1C
Lantz MS. Int J Ger Psychiatry 1998;13:343-5.	paroxetine + tramadol paroxetine + tramadol	- casus 1: serotoninesyndroom; misselijkheid, zweten, 38.2°C en irritability na 3 dagen; spierzwakte, verwardheid, koorts, hartslag 110 slagen/min op dag 4 na toevoeging tramadol 50 mg 3dd bij vrouw (78) op paroxetine 20 mg/dag. Herstel binnen 4-5 dagen na staken beide middelen. - casus 2: serotoninesyndroom (misselijkheid, zweten, braken, verwardheid, insomnia, duizeligheid), 2-3 dagen na toevoeging tramadol (dag 1 50 mg 4dd, vanaf dag 2 50 mg 2dd) bij vrouw (88) op paroxetine 10 mg/dag. Na staken tramadol en paroxetine en start cyproheptadine 2 mg 3dd, herstel binnen 4-5 dagen.	1C 1C

Mason BJ. Ann Pharmacother 1997;31:175-7.	sertraline + tramadol	serotoninesyndroom (tachycardie, verwardheid, 36.9°C, zweten, tremor, psychose en agitatie), 3 weken na dosisverhoging tramadol van 150 naar 300 mg/dag bij vrouw (42) op sertraline 100 mg/dag. Na staken tramadol en halveren dosis sertraline herstel binnen 24-36 uur.	1C
Mittino D. Clin Neuropharmacol 2004;27:150-1.	sertraline + tramadol * CSF = cerebrospinal fluid	serotoninesyndroom (verwardheid, myoclonie) na eerste dosis sertraline 50 mg bij vrouw (75) 3 dagen op tramadol 50 mg/dag. CSF* spiegel 5-HT 38.5 ng/ml (normaal < 10 pg/ml). Herstel na staken sertraline in enkele dagen. →GIC: geen koorts	1C
Mahlberg R. Am J Psychiatry 2004;161:1129.	citalopram + tramadol	serotoninesyndroom (tremor, rusteloos, koorts, verward, visuele hallucinaties) na toevoeging tramadol 50 mg/dag bij vrouw (70) op citalopram 10 mg/dag. Symptomen verdwenen na staken tramadol. Rechallenge 1 jaar later met citalopram + tramadol 20 mg/dag leidt tot dezelfde klachten. Patiënte blijkt heterozygoot voor allelen die zorgen voor verminderde activiteit van CYP2D6/CYP2C19. Auteurs: metabole pathway voor beide middelen is verminderd, daarnaast remt ook citalopram CYP2D6 (metabolisme tramadol). → WFG 8-5-07: geen rechallenge gedaan met alleen tramadol, bijwerking van tramadol niet uit te sluiten.	1C
Anoniem. Presc Int 2004;13:57.	venlafaxine + tramadol	serotoninesyndroom (diarree, koorts, agitatie, praatzucht en desoriëntatie), 3 dagen na toevoeging tramadol 300 mg/dag bij vrouw (65) op venlafaxine 100 mg/dag. Herstel 3 dagen na staken venlafaxine en tramadol (eerst dosisverlaging 100 mg/dag, dag 1 en 2).	1C

Overig	Stof	Effect
Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 2001;21:14	sertraline en citalopram + tramadol.	serotoninesyndroom 2x gemeld op sertraline en citalopram + tramadol. → Projectgroep 2003: niet onderbouwend, informatie te summier om te kunnen beoordelen als zijnde een interactie.
Committee on safety of medicines/Medicines Control Agency.Current Problems 1996;22:11. <i>referentie niet in bezit</i>	SSRI's + tramadol	CSM (UK committee on safety of medicines) meldt 27 gevallen van convulsies op tramadol, 8 van 27 gebruikten tevens een tricyclisch antidepressivum, 5 van 27 een SSRI. Zowel tramadol, TCA's en SSRI's verlagen convulsiedrempel.
Lenzi A. Pharmacopsychiat 1993;26:100-1	fluvoxamine zonder tramadol	flauwte, bewegingen van de romp, insult en oppervlakkige ademhaling, 10 uur na inname 250 mg (!) fluvoxamine bij man op fluvoxamine 50 mg/dag. Hij had op eigen initiatief de dosis verhoogd naar 250 mg.
Gill M. Ann Emerg Med 1999;33:457-9.	fluvoxamine zonder tramadol	symptomen serotoninesyndroom bij een jongen 1-2 uur na 1-malig fluvoxamine 10 mg. 2 uur later ook progressieve hypertermie en rbdomyolyse. Neuromusculaire blokkade met rocuronium gedurende 24 uur en intubatie nodig. 48 uur na opname waren klachten verdwenen.
Verhoeven WMA. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:2073-5.	fluvoxamine zonder tramadol	symptomen serotoninesyndroom, 2 weken na bereiken dosering fluvoxamine 300 mg/dag bij man die in 4 weken in relatief snel opklimmende dosering was ingesteld op fluvoxamine. Symptomen verdwenen geleidelijk in de loop van 2 weken na staken.
SPC Tramadol	tramadol + serotonerge middelen	voorzichtigheid geboden bij combinatie met serotonerge middelen, zoals clomipramine, SSRI's en venlafaxine, wegens kans op insulten en serotoninesyndroom.
SPC SSRI's/venlafaxine	SSRI's, venlafaxine	voorzichtigheid geboden bij combinatie serotonerge middelen, zoals tramadol.

SPC clomipramine/imipramine/trazodon/mirtazapine	clomipramine, imipramine, trazodon, mirtazapine	geen melding mogelijke interactie.
---	--	------------------------------------

Effect: afname actieve metaboliet (+)-O-desmethyltramadol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Laugesen S. Clin Pharmacol Ther 2005;77:312-23.	tramadol + paroxetine	verminderd pijnstillend effect en afname AUC actieve metaboliet (+)-O-desmethyltramadol met 67% na toevoegen paroxetine aan tramadol; toename AUC (+)-tramadol 1.4x en (-)-tramadol 1.3x; afname AUC metaboliet (-)-O-desmethyltramadol met 40%. Regime: 16 personen (extensive metabolizers) op tramadol 150 mg kregen paroxetine 20 mg 1 dd gedurende 3 dagen of placebo. Ook paroxetine in combinatie met placebo gegeven: paroxetine had geen analgetisch effect.	3B

Overig	Stof	Effect
SPC Tramadol, Prozac, Seroxat	tramadol, fluoxetine, paroxetine	geen specifieke informatie over verminderd effect tramadol door remming CYP2D6.

Opmerkingen

WFG 10-10-2017: naar aanleiding van studie Laugesen 2005 in advies onderscheid maken in farmacokinetisch en farmacodynamisch effect van de interactie.

WFG 24-3-2015: vortioxetine koppelen, beschouwen als serotonergwerkend antidepressivum. Vortioxetine remt de serotonineheropnametransporter (SERT) en is daarnaast een agonist voor 5HT1A, een partiële agonist voor 5HT1B en een antagonist voor 5HT1D, 5HT3 en 5HT7 receptoren. In 2 studies was de gemiddelde SERT-bezetting in de raphe nuclei (serotonerge kernen in hersenstam) ongeveer 50% bij 5 mg vortioxetine/dag, 65% bij 10 mg/dag en steeg tot boven 80% bij 20 mg/dag. Bij SSRI's is in therapeutische doseringen de SERT-bezetting ongeveer 80-90%.

WFG 25-11-2014: duloxetine koppelen. Er is geen direct bewijs, maar het serotonerg effect is even sterk als dat van de SSRI's en venlafaxine.

WFG 25-1-2011: herbeoordeeld naar 1C (was 1F). Tot voor kort werd aan het serotoninesyndroom de score F toegekend onafhankelijk van de verschijnselen. Een score F lijkt echter te hoog als naar de verschijnselen van licht en matig serotoninesyndroom wordt gekeken. De klinische symptomen van het serotoninesyndroom zijn echter zeer variabel en kunnen variëren van licht tot zeer ernstig en levensbedreigend. Daarom is afgesproken bij het vaststellen van de ernstcode te graderen naar ernst van de symptomen. Met tramadol zijn er zo'n 10 casus van lichte/matige serotonerge toxiciteit en is géén van de casus dermate ernstig dat dit een F zou rechtvaardigen. Zie ook: Heersche A. Interacties met serotonerge toxiciteit. Gradatie naar ernst symptomen. Pharm Weekbl 2010;145(50):21.

→ WFG 2007: venlafaxine koppelen op basis van bewijs. Fluvoxamine ook koppelen op basis van groepseffect SSRI's. Mechanisme: waarschijnlijk is er sprake van additie, beide stoffen remmen serotonineheropname.

Hansten: 'consider the use of an analgesic that is not serotonergic (eg. an agent other than tramadol or meperidine) to minimize the risk of serotonin syndrome.'

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	10 oktober 2017