

Combineren van klassieke monoamine-oxidaseremmer en tricyclisch antidepressivum bij therapieresistente depressie: gevalbeschrijving en literatuuroverzicht

P. SCHIPPER, L. VANMOLKOT, F.P.M.L PEETERS

- ACHTERGROND** Het combineren van een klassieke monoamineoxidaseremmer (MAOI) met een tricyclisch antidepressivum (TCA) wordt gecontra-indiceerd geacht vanwege het risico op het ontstaan van een serotoninesyndroom. Een toevallige ervaring stimuleerde ons tot een literatuurstudie naar de effectiviteit en risico's van de combinatie van deze typen antidepressiva.
- DOEL** Literatuurstudie naar de effectiviteit en complicaties van de behandeling van therapieresistente depressie met de combinatie van een MAOI en een TCA.
- METHODE** Zoekactie in PubMed met nazoecken van referenties in gevonden artikelen.
- RESULTATEN** Het risico op het ontstaan van een serotoninesyndroom en andere complicaties als gevolg van het combineren van een MAOI en een TCA lijkt te zijn overschat als gevolg van foute interpretaties van gevalbeschrijvingen. In de literatuur zijn er beperkte aanwijzingen voor effectiviteit van de combinatiebehandeling bij patiënten bij wie monotherapie met een van beide middelen onvoldoende werkzaam is gebleken. De combinatiebehandeling lijkt, met inachtneming van gebruikelijke voorzorgsmaatregelen, veilig indien de MAOI wordt toegevoegd aan een TCA met geringe serotonerge affiniteit of indien deze beide middelen gelijktijdig in langzaam oplopende dosering worden voorgeschreven.
- CONCLUSIE** Een combinatiebehandeling van een MAOI met een TCA is bij patiënten met een ernstig therapieresistente depressie een optie indien monotherapie met deze middelen niet werkzaam is gebleken.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)12, 886-890

TREFWOORDEN combinatie, depressie, MAOI, TCA, veiligheid



ARTIKEL



Unipolaire depressies vormen wereldwijd een aanzienlijk gezondheidsprobleem waarvan patiënten met een therapieresistente depressie (TRD) een groot deel voor hun rekening nemen (Greden 2001). Naar schatting reageert 10-33% van alle behandelde patiënten onvoldoende op achtereenvolgende behandelingen (Hollon e.a. 2014). Behandeling met een klassieke monoamineoxidaserem-

mer (MAOI) wordt in veel richtlijnen beschreven als een alternatief wanneer andere behandelingen in de huidige episode niet hebben geleid tot voldoende verbetering (Spijker e.a. 2013). Helaas blijkt ook een deel van de patiënten die met MAOI's wordt behandeld, eventueel met additie van lithium, niet voldoende te verbeteren.

Voor klinici is deze groep patiënten, alvorens elektroconvulsivetherapie (ECT) te overwegen, een uitdaging aangezien farmacotherapeutische interventies dan vrijwel uitgeput zijn. In behandeladviezen voor TRD wordt de combinatie van een MAOI met een tricyclisch antidepressivum (TCA) óf niet genoemd (Shelton e.a. 2010), óf ontraden (Nelson 2000) óf gecontra-indiceerd geacht (www.farmacotherapeutischkompas.nl) vanwege het grote risico op het ontstaan van een serotoninesyndroom (Otte e.a. 1997).

Naar aanleiding van een toevallige positieve ervaring in een casus, beschrijven we in dit artikel op grond van een literatuuroverzicht mogelijke risico's en effectiviteit van de combinatie van een MAOI met een TCA. Tot slot beschrijven we op grond van onze conclusies aanbevelingen voor de klinische praktijk.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 59-jarige vrouw, werd door haar behandelend psychiater verwezen naar ons centrum vanwege een jarenlange therapieresistente depressie. Zowel uitgebreide farmacotherapeutische als psychotherapeutische behandeling gaf geen klachtverbetering. Patiënte werd succesvol behandeld met elektroconvulsivetherapie (ECT), waarna ze werd ingesteld op 100 mg tranylcypromine per dag, in combinatie met de reeds door haar gebruikte olanzapine (5 mg/dag). Patiënte werd hierop terugverwezen naar verwijzer.

Na een aantal maanden verslechterde haar toestand in aansluiting op een aantal psychosociale stressoren. Zij deed hierop een suïcidepoging door inname van een combinatie van 100 mg nortriptyline (die ze nog van een eerdere behandeling in voorraad had) en 100 mg tranylcypromine. Ze werd teleurgesteld wakker, maar was vanaf dat ogenblik, vanwege ons niet bekende reden, 25 mg nortriptyline bij de 100 mg tranylcypromine blijven gebruiken. Ze merkte dat zij zich na enkele dagen 'lichter en blijer' was gaan voelen en ervoer meer zin om dingen te ondernemen.

Enige dagen hierna vertelde ze haar psychiater over het gebeurde en gaf aan toenemend last te hebben van een tremor, duizeligheid en concentratieproblemen. De psychiater stelde bij lichamenlijk onderzoek een grove tremor aan beide handen, tandradfenomeen in de armen en fasciculaties vast. De bloeddruk bleek 147/89 mmHg, de polsfrequentie was 79 slagen/min. De behandelend psychiater verlaagde de tranylcypromine naar 80 mg per dag, staakte de nortriptyline, continueerde de olanzapine en verwees haar opnieuw naar ons centrum door. Na overleg met patiënte, die gezien het resultaat graag het gebruik van zowel nortriptyline als tranylcypromine wilde voortzetten, werd afgesproken wellicht een dergelijke behandeling uit te gaan voeren na literatuurstudie.

AUTEURS

PIM SCHIPPER, psychiater in opleiding, universitaire opleiding psychiatrie zuid.

LEO VANMOLKOT, psychiater, Oirsbeek.

FRENK PEETERS, psychiater, afd. Psychiatrie en Psychologie, MUMC+ Maastricht, en bijzonder hoogleraar Behandeling van stemmingsstoornissen, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Universiteit Maastricht, en afd. Stemningsstoornissen, Virenze-Riagg Maastricht.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof.dr. F.P.M.L. Peeters, afd. Psychiatrie en Psychologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.
E-mail: f.peeters@maastrichtuniversity.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-5-2016.

De tranylcypromine werd uitgesloten en patiënte werd behandeld met aanvankelijk 75 mg nortriptyline (serumspiegel 124 µg/l), waarna de tranylcypromine langzaam in stappen van 20 mg per 2 weken opnieuw werd verhoogd naar een dosering van 80 mg per dag. Ze meldde opnieuw een aanmerkelijke verbetering in haar stemming en het volledig verdwijnen van suïcidedachten. De eindscore op de *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) was 12, passend bij een lichte depressie (scores in het afgelopen jaar waren tussen 26-33). Als bijwerkingen meldde patiënte een tremor aan de handen en concentratieproblemen.

LITERATUUROVERZICHT

Wij verrichtten een literatuurstudie in PubMed. Zoektermen waren: 'depressive disorder', 'treatment resistant depression', 'refractory depression', 'MAO inhibitor', 'tricyclic antidepressant', 'addition', 'augmentation', 'combination'. Referenties in gevonden artikelen werden nagezocht.

Effectiviteit combinatietherapie

In de jaren 60-70 ontstond er in de klinische praktijk en de literatuur enthousiasme voor het combineren van MAOI's met TCA's (Davies 1963; Sargant 1963; Randell 1965; Sargant 1965), in het bijzonder bij patiënten die niet goed reagerden op monotherapie met deze middelen en/of ECT. Naar schatting bestond 4-5% van de medicamenteuze behandelingen in het Verenigd Koninkrijk (VK) in die jaren uit een combinatie van deze middelen (Marks 1965), waarbij melding werd gemaakt van goede behandelresultaten en

lichte bijwerkingen bij honderden patiënten. De beschreven combinaties betroffen alle indertijd beschikbare MAOI's (tranylcypromine, fenelzine en isocarboxazide) en uiteenlopende TCA's.

Complicaties

Wel ontstond er discussie over de veiligheid van de combinatie naar aanleiding van gevalsbeschrijvingen waarin ernstige complicaties zoals ernstige stijging van lichaamstemperatuur, agitatie, bloeddrukswelingen, insulpen en coma, in sommige gevallen zelfs leidend tot de dood, werden beschreven. Heden ten dage zouden dergelijke gevallen als het optreden van een serotoninesyndroom worden beschouwd. Deze complicaties werden toegeschreven aan deze combinatie en leidden uiteindelijk ertoe dat men deze combinatie als gecontra-indiceerd beschouwde bij de behandeling van patiënten met een depressieve stoornis. Dit standpunt is tot op heden terug te vinden in het *Farmacotherapeutisch Kompas*.

Diverse auteurs hebben in de jaren hierna alle gevalsbeschrijvingen onderzocht en kwamen tot de slotsom dat de beschreven complicaties in veel gevallen niet aan het gebruik van de combinatie konden worden toegeschreven (Schuckit e.a. 1971; Ananth & Luchins 1977; White & Simpson 1981). Problemen leken eerder te kunnen worden toegeschreven aan overdoseringen in het kader van suïcidopogingen, gebruik van comedatie, alcoholintoxicaties en overtredingen van het tyraminebeperkt dieet. Daarnaast wezen deze auteurs erop dat de beschreven complicaties ook bij monotherapie met een MAOI of TCA kunnen optreden. Toeschrijving aan de combinatie is daarom niet goed te onderbouwen.

Deze conclusie wordt ondersteund door een studie waarin de combinatietherapie niet méér bijwerkingen opleverde dan monotherapie met een MAOI of TCA (Spiker & Pugh 1976). Een uitzondering vormt wellicht een grotere gewichtstoename bij patiënten die met de combinatie worden behandeld (Winston & McCann 1972). Wel vonden deze auteurs, die alle gevalsbeschrijvingen onderzochten, enige aanwijzingen voor het risico van combineren van imipramine, met name parenteraal, met een MAOI. Het deels serotonerge profiel van dit middel is waarschijnlijk verantwoordelijk voor het ontstaan van een serotoninesyndroom in combinatie met een MAOI.

Dit sluit nauw aan bij een studie van Amsterdam e.a. (1997), waarin zij het gebruik van een MAOI samen met ofwel clomipramine ofwel een TCA met minder of geen serotonerge werking (desipramine, amitriptyline of nortriptyline) vergeleken. Van de 9 patiënten in de MAOI-clomipraminegroep ervoeren 6 patiënten ernstige bijwerkingen passend bij een serotoninesyndroom. Dergelijke problemen traden bij geen van de 7 patiënten in de vergelij-

kingsgroep op. Het risico op ontstaan van een serotoninesyndroom lijkt dus zeer aanzienlijk bij het combineren van een MAOI met een TCA met ook serotonerge werking. In diverse overzichtsartikelen (Schuckit e.a. 1971; Ananth & Luchins 1977; White & Simpson 1981) wordt op grond van analyse van ongeveer 40 gevalsbeschrijvingen geconcludeerd dat er aanwijzingen zijn dat het toevoegen van een (met name serotonerg) TCA aan een reeds gebruikte MAOI aanzienlijke risico's voor het optreden van een serotoninesyndroom oplevert, de omgekeerde volgorde nauwelijks leidt tot problemen en dat het wellicht het veiligst is om beide middelen gelijktijdig in lage dosering te starten en deze geleidelijk op te voeren. Al deze aanbevelingen worden onbedoeld geïllustreerd in een recente gevalsbeschrijving waarin een patiënt, die reeds 100 mg tranylcypromine gebruikte, overleed aan een serotoninesyndroom na het per abuis gebruiken van 225 mg imipramine (Otte e.a. 2003).

Meerwaarde van combinatietherapie?

Los van het veiligheidsvraagstuk staat vanzelfsprekend de eventuele meerwaarde van het combineren van een MAOI met een TCA bij de behandeling van depressies in vergelijking met monotherapie met deze middelen. Nagenoeg alle artikelen die op dit gebied zijn verschenen, zijn meer dan 30 jaar oud en doorstaan de toets der kritiek van hedendaags farmacologisch onderzoek niet. Het recentste overzicht van de effectiviteit wordt gegeven door Ponto e.a. (1977). Er zijn geen placebogecontroleerde studies en in geen van de studies wordt systematisch informatie gegeven over de mate waarin deelnemers voldeden aan criteria voor TRD.

In open studies met in totaal honderden patiënten meldden de auteurs responspercentages van 54 tot 100% (Schuckit e.a. 1971; Winston 1971; Sethna 1974; Schmauss e.a. 1988; McGrath e.a. 1994; Berlanga & Ortega-Soto 1995; Amsterdam e.a. 1997). Er bestaan vijf vergelijkende studies waarin de combinatie niet effectiever bleek dan monotherapie met een van de middelen (Young e.a. 1979; White e.a. 1980; Razani e.a. 1983; Schmauss e.a. 1988; O'Brien e.a. 1993). In deze studies rapporteerde men ook dat er, behoudens meer gewichtstoename en orthostatische hypotensie in de studie van O'Brien e.a. (1993), bij de combinatie niet significant meer bijwerkingen optraden dan bij behandeling met de antidepressiva afzonderlijk.

Wel moet worden opgemerkt dat in enkele van deze studies de doseringen in de combinatiebehandeling lager waren dan in de monotherapiecondities (Razani e.a. 1983; O'Brien e.a. 1993). Het is niet duidelijk wat hiervan de gevolgen zijn voor de aard en ernst van bijwerkingen en effectiviteit van de combinatiebehandeling. In een andere studie bleek de combinatie van amitriptyline en fenelzine

in lage dosering minder effectief dan bilaterale ECT (Davidson e.a. 1978).

Er bestaan twee studies waarin patiënten met de combinatie werden behandeld nadat ze bij monotherapie met een TCA en MAOI afzonderlijk geen baat hadden gehad. Sethna (1974) rapporteerde aanzienlijke verbeteringen bij 9 van 12 patiënten en Berlanga e.a. (1995) meldden een (niet gedefinieerde) respons bij 17 van 25 patiënten. In beide studies werden geen andere bijwerkingen dan gebruikelijk bij beide klassen middelen geobserveerd. Deze beide studies zijn ook de enige met follow-upgegevens waaruit blijkt dat continuering gedurende 2-3 jaar zowel veilig als effectief is.

Praktische overwegingen en conclusie

Op basis van de in dit artikel aangehaalde gevalbeschrijving en literatuurstudie concluderen wij dat er bij therapieresistente depressie een combinatiebehandeling met een MAOI en een TCA overwogen kan worden. Deze combinatiebehandeling dient te worden gereserveerd voor patiënten die geen baat hadden bij behandeling met een TCA, een MAOI (beide eventueel geaugmenteerd met meer gebruikelijke middelen zoals lithium) of ECT. Er zijn namelijk onvoldoende aanwijzingen dat de combinatiebehandeling effectiever is dan monotherapie met een TCA, MAOI of ECT. Indien men overgaat tot de combinatiebehandeling geeft de literatuur duidelijke aanwijzingen.

De twee in Nederland meest voorgeschreven klassieke MAOI's (tranylcypromine en fenelzine) komen beide in aanmerking; uit de literatuur komen geen aanwijzingen dat een van deze middelen de voorkeur verdient. TCA's met een duidelijk serotonerg werkingsprofiel zijn gecontra-indiceerd vanwege het risico op het ontstaan van een serotoninesyndroom. TCA's met een noradrenerg profiel zoals nortriptyline zijn het veiligst in de MAOI-TCA-combinatie.

Men dient patiënten eerst in te stellen op het TCA, waarna men in een lage dosering de MAOI start en langzaam opvoert. Een optimaal tempo van doseringsverhoging is in de literatuur niet terug te vinden. In onze gevalbeschrijving is dit gedaan over een 8 weken durende periode. Een alternatief is het gelijktijdig starten van beide middelen in een lage dosering, om vervolgens deze doseringen geleidelijk op te titreren naar reguliere of iets lagere doseringen (Goldberg & Thornton 1978).

Men dient parenterale toediening te vermijden. Voeg het TCA niet toe aan een reeds gebruikte MAOI, omdat dit het risico op een serotoninesyndroom vergroot. Vanzelfsprekend dient men, naast de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen bij het gebruik van de middelen afzonderlijk, nauwlettend te controleren op het optreden van symptomen passend bij een serotoninesyndroom.

Wellicht heeft een beperkt aantal patiënten, bij wie de mogelijkheden voor farmacologische behandeling lijken uitgeput, baat bij deze nagenoeg vergeten farmacotherapeutische combinatie.

LITERATUUR*

- Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Rosenzweig M. Clomipramine augmentation in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 1997; 5: 84-90.
- Ananth J, Luchins D. A review of combined tricyclic and MAOI therapy. *Compr Psychiatry* 1977; 18: 221-30.
- Berlanga C, Ortega-Soto HA. A 3-year follow-up of a group of treatment-resistant depressed patients with a MAOI/tricyclic combination. *J Affect Disord* 1995; 34: 187-92.
- Davidson J, McLeod M, Law-Yone B, Linnoila M. A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 639-42.
- Goldberg RS, Thornton WE. Combined tricyclic-MAOI therapy for refractory depression: a review, with guidelines for appropriate usage. *J Clin Pharmacol* 1978; 18: 143-7.
- McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EN, Quitkin FM. Treatment response of depressed outpatients unresponsive to both a tricyclic and a monoamine oxidase inhibitor antidepressant. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 336-9.
- O'Brien S, McKeon P, O'Regan M. The efficacy and tolerability of combined antidepressant treatment in different depressive subgroups. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 363-8.
- Ponto LB, Perry PJ, Liskow BI, Seaba HH. Drug therapy reviews: tricyclic antidepressant and monoamine oxidase inhibitor combination therapy. *Am J Hosp Pharm* 1977; 34: 954-61.
- Schmauss M, Kapfhammer HP, Meyr P, Hoff P. Combined MAO-inhibitor and tricyclic antidepressant treatment in therapy resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988; 12: 523-32.
- Schuckit M, Robins E, Feighner J. Tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 24: 509-14.
- White K, Simpson G. Combined MAOI-tricyclic antidepressant treatment: a reevaluation. *J Clin Psychopharmacol* 1981; 1: 264-82.

* De volledige literatuurlijst is verkrijgbaar bij prof. dr. Peeters.

SUMMARY

Combining a classic monoamine oxidase inhibitor with a tricyclic antidepressant in therapy-resistant depression: a case report and literature review

P. SCHIPPER, L. VANMOLKOT, F.P.M.L. PEETERS

- BACKGROUND** Combining a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) with a tricyclic antidepressant (TCA) is considered to be contra-indicated because there is a risk that the recipient develops a serotonin syndrome. An accidental clinical observation motivated us to search and study publications relating to the risk and effectivity of combining these two types of antidepressants.
- AIM** To search and study articles on the risks and effectivity of combining the use of MAOIs and TCAs in the treatment of therapy-resistant depression.
- METHOD** We searched in PubMed and also studied relevant articles that papers referred to in the database.
- RESULTS** Because many case-reports have been misinterpreted, the patients' risk of developing a serotonin syndrome and other complications as a result of the combined use of MAOIs and TCAs is overestimated. The literature provides some evidence that the combination therapy may be effective for some patients who have not responded to TCA or MAO-I monotherapy. Combination therapy seems to be safe if monitored carefully and if TCAs with marked serotonergic affinity are avoided. To enhance safety, the MAOI should be added to a TCA or both the TCA and MAOI should be started simultaneously and titrated slowly.
- CONCLUSION** The combination of a MAOI and a TCA can be a possible treatment for patients with treatment resistant depression when monotherapy with either a TCA or a MAOI has failed.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)12, 886-890

KEY WORDS combination, depression, MAOI, safety, TCA