

TCA (Tricyclische Antidepressiva)

Synoniemen

Amitriptyline, Tryptizol, Clomipramine, Anafranil, Dosulepine, Prothiaden, Doxepine, Sinequan, Imipramine, Nortriptyline, Nortrilen, Desmethyramitriptyline, Trimipramine, Maprotiline

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

maandag 5 januari 2015 14:40:00

Geldt voor volwassen patiënten met depressie, angststoornissen

Indicatiegebied depressie, angststoornissen

Monstermateriaal Serum (stolbuis), plasma

Afnametijdstip 10-16 uur na laatste inname

Bewaarcondities -20°C. 2-8°C gedurende 24 uur. Na centrifugeren 7 dagen in de koelkast en vriezer. Bewaring gedurende enkele uren bij kamertemperatuur kan invloed hebben op de stabiliteit van de verbinding.

Inzending Klinisch Farmaceutisch Laboratorium

Interpretatie therapeutische concentratie en toxiciteit: zie tabel (1,2,3)

Tricyclisch antidepressivum	Referentiewaarden in µg/l 1,2, 3,4,5	(Potentieel) toxische waarde in µg/l	Normale ratio moederstof/ metaboliet
Amitriptyline	> 50 amitriptyline 50-150 nortriptyline 100-300 som E-OH amitriptyline > amitriptyline E-OH nortriptyline > nortriptyline	> 400 som > 40 Z-OH amitriptyline > 40 Z-OH-nortriptyline	ami:nor 1:1*
Clomipramine Depressie	> 50 clomipramine > 100 desmethyldomipramine 200-400 som	> 600 som	clomi:desm 1:2- 3 ⁺⁺

Clomipramine Angsstoornis	± 100 clomipramine < 200 desmethylclomipramine		clomi:desm 1:2 ⁺⁺
Clomipramine OCD	>200 clomipramine desmethylclomipramine zo laag mogelijk		clomi:desm 1:2 ⁺⁺
Dosulepine	50-150 dosulepine 100-200 desmethyldosulepine 100-300 som	> 500 som	dosu:desm 1:2
Doxepine	50-150 doxepine 50-100 desmethyldoxepine 100-250 som	> 400 som	dox:desm 1:1
Imipramine	50-150 imipramine > 75 desipramine 150-300 som	> 500 som	imi:desm 1:1
Nortriptyline	50-150 E-OH nortriptyline > nortriptyline	> 250 nortriptyline > 40 Z-OH-nortriptyline	E:Z metaboliet 8:1
Maprotiline Desmethylmaprotiline	150-300 100-400 som	500 750-1000 som	

* verhouding blijft gelijk bij dosisverhoging

⁺⁺ verhouding neemt af bij dosisverhoging

Inleiding

Tot de groep van de tricyclische antidepressiva (TCA's) behoren amitriptyline, clomipramine, dosulepine, doxepine, imipramine, nortriptyline en de tetracyclische verbinding

maprotiline. Het antidepressieve effect van de TCA's komt tot stand door remming van de heropname van voornamelijk noradrenaline en/of serotonine uit de synapsspleet. Clomipramine is een TCA met een relatief sterke serotonine-heropname remmende werking en werkt daardoor anxiolytisch. Nortriptyline, maprotiline en doxepine remmen voornamelijk de noradrenaline heropname. Amitriptyline, dosulepine en imipramine grijpen op zowel noradrenaline als serotonine aan (1).

Doseringsrichtlijnen

De dosering van TCA's dient individueel, op geleide van spiegels, te worden ingesteld. Om de ernst van de bijwerkingen te minimaliseren, wordt met een zo laag mogelijke dosering begonnen. Bijwerkingen kunnen al bij subtherapeutische doseringen optreden. Iedere 2-3 dagen kan de dosering geleidelijk worden verhoogd.

Bij ouderen wordt aanbevolen om bij depressie 1/3-1/2 van de dosering voor volwassenen aan te houden. Nortriptyline verdient bij ouderen de voorkeur in verband met een minder anticholinerg bijwerkingenprofiel. Bij het staken van de antidepressieve therapie wordt aanbevolen het TCA voorzichtig, in ten minste vier weken, uit te sluiten om terugkeer van de depressie en onthoudingsverschijnselen te voorkomen (1).

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Een spiegel kan 10-16 uur (ideaal 12 uur) na de laatste inname worden afgenomen, dit geldt ook voor retard preparaten. Nortriptyline kan 10-24 uur na inname worden afgenomen.

Wanneer er meerdere malen per dag wordt gedoseerd kan de spiegel het best voor de ochtendgift bepaald worden (met een minimaal tijdsinterval van 10 uur). Na ongeveer één week wordt de steady state bereikt (3). Let op dat bloedafname niet plaats vindt in gelbuizen in verband met adsorptie van tricyclische antidepressiva aan de gel.

Interpretatie resultaten

Therapeutic drug monitoring (TDM) van TCA's heeft een grote klinische waarde en is kosteneffectief. Vanwege grote interindividuele spreiding in metabolisme (o.a. door CYP polymorfisme) zijn spiegelbepalingen van belang bij het instellen van de juiste therapie. TCA's hebben een sterke spiegel respons relatie en een smal therapeutisch venster. Omdat het klinisch effect pas na enkele weken intreedt, kan met een spiegel bepaald worden of er juist wordt gedoseerd. Spiegels worden bepaald tijdens het instellen van de patiënt, bij slechte respons, te verwachten interacties, of bij vermoeden van intoxicatie of therapie-ontrouw.

Een sterke relatie tussen bloedspiegels en een klinisch effect is aangetoond voor nortriptyline en imipramine, gevolgd door amitriptyline. Voor clomipramine is deze bewijslast minder sterk. Voor nortriptyline is een therapeutisch venster aangetoond, bij spiegels hoger dan de bovengrens neemt de kans op respons af.

Tijdens onderhoudstherapie zijn spiegelbepalingen over het algemeen niet nodig, een uitzondering hierop is clomipramine, ook bij een constante dosering zijn spiegels zinvol omdat clomipramine het eigen metabolisme remt en de spiegel hierdoor kan stijgen (4,6).

De ratio tussen de moederstof en de metaboliet geeft informatie over het juiste tijdstip van afname, comedatie en het CYPmetabolisme. Een traag metabolisme, door een mutatie in het 2D6-gen of door remming van 2D6 door co- medicatie, leidt bij de secundaire amines (nortriptyline, maprotiline, desipramine) tot een verlenging van de halfwaardetijd door afname van de hydroxylering en zodoende tot een spiegelverhoging. Dit is zichtbaar in de vorm van een hogere ratio moederverbinding/hydroxy-metaboliet. Bij de tertiaire amines ziet men daarentegen een verhoging van de spiegels van de farmacologisch werkzame desmethyl-metabolieten: de hydroxylering van het TCA door CYP2D6 is afgenomen waardoor de alternatieve afbraakroute, de demethylering een grotere rol gaat spelen.

Mutaties in het 2C19 gen leiden tot een afname van de demethylering van de tertiaire amines. Dit is zichtbaar in de vorm van een hogere ratio tertiair amine/secundair amine (11-12).

Bij het gebruik van clomipramine bij obsessief compulsieve stoornissen en angststoornissen dient de clomipraminespiegel (vooral serotonerg) hoger te zijn dan de desmethylclomipramine spiegel (vooral noradrenerg) (10). Indien de desmethylclomipraminespiegel te hoog is kan fluvoxamine, een CYP2C19 remmer, toegevoegd worden in een poging de ratio aan te passen (1).

Toxiciteit

Overdosering met TCA's kunnen letaal verlopen. De plasmaconcentratie geeft geen goed beeld over de ernst van de intoxicatie. Symptomen zijn anticholinerge verschijnselen, ernstige hypotensie, koorts, ademhalingsdepressie, ernstige aritmieën, cardiale shock en coma (15).

Achtergrondinformatie

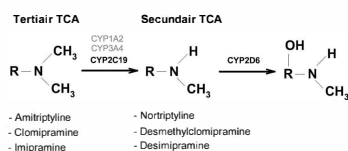
Farmacokinetiek

In het algemeen worden TCA's snel uit het maag-darm kanaal geresorbeerd. Een aantal stoffen is onderhevig aan "first-pass" metabolisme in de lever. Bij het metabolisme spelen de microsomale leverenzymen (CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2) een rol. De hydroxylering van de secundaire amines wordt gekatalyseerd door CYP2D6. De demethylering van de tertiaire aminen, de belangrijkste omzettingroute, vindt plaats onder invloed van meerdere enzymen: CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2 (zie afbeelding 1). Bij de tertiaire tricyclische antidepressiva moet naast de moederstof tevens de desmethylmetaboliet worden bepaald. Deze secundaire aminen (nortriptyline, desipramine, desmethylclomipramine) zijn eveneens, door heropnameremming van noradrenaline, antidepressief werkzaam. Bij de interpretatie van de spiegel wordt daarom veelal gebruik gemaakt van de somspiegel.

Amitriptyline en nortriptyline worden tevens gemetaboliseerd tot hydroxymetabolieten via CYP2D6: de E-OH-metaboliet en Z-OH-metaboliet. Beide metabolieten hebben tevens een antidepressieve werking. De tricyclische hydroxymetabolieten, met name de Z-OH metaboliet, worden mogelijk geassocieerd met cardiotoxiciteit (7-9).

Door inductie van CYP1A2 is bij rokers de plasmaconcentratie van clomipramine een factor twee lager dan bij niet-rokers, dit geldt niet voor desmethylclomipramine (1).

Afbeelding 1: Kinetiek tricyclische antidepressiva (3).



Farmacogenetica

CYP2D6 en CYP2C19 spelen een belangrijke rol bij de omzetting van de TCA's. Door de betrekkelijk geringe concentratie van 2D6 in de lever is het gemakkelijk verzadigbaar. Remming van 2D6 leidt snel tot duidelijke afwijkingen in het omzettingsspatroon. Tevens zijn er van 2D6 genetische polymorfismen mogelijk die het metabolisme van de TCA's veranderen: bij trage metaboliseerders (Poor Metabolisers, PM, circa 7% van het Kaukasische ras) ontbreekt een functioneel CYP2D6-gen, terwijl bij de snelle metaboliseerders (Ultra Rapid Metabolisers, URM, circa 3% van het Kaukasische ras) een meervoudig 2D6-gen aanwezig is (13, 14).

Bij trage metaboliseerders (poor en intermediate metabolizers) van CYP2D6 dienen nortriptyline, amitriptyline, doxepine, imipramine en clomipramine lager te worden gedoseerd. Snelle metaboliseerders starten met een hogere dosering. Bij poor metabolizers van CYP2C19 dient imipramine lager gedoseerd te worden, zie tabel (1).

	CYP	PM	IM	UM
Amitriptyline	2D6	50%	60%	125%
Clomipramine	2D6	50%*	70%	150%
Doxepine	2D6	40%	80%	200%
Imipramine	2D6	30%	70%	170%
	2C19	70%	Geen aanpassing	Geen aanpassing
Nortriptyline	2D6	40%	60%	160%

Percentages van de standaarddosering

* Bij angststoornissen heeft een alternatief middel de voorkeur

Interacties

Duloxetine en SSRI's verhogen de plasmaconcentratie van TCA's. Elvitegravir, lopinavir en ritonavir remmen het metabolisme. De combinatie van een serotonerg werkend TCA met een MAO remmer kan een serotoninesyndroom veroorzaken.

Carbamazepine, fenobarbital, primidon en rifampicine verlagen de spiegel van amitriptyline en nortriptyline. De plasmaconcentratie van amitriptyline en nortriptyline stijgt door gebruik van cimetidine, kinidine en terbinafine. De doxepinespiegel stijgt door carbamazepine en daalt door cimetidine. Carbamazepine, fenobarbital en primidon verlagen de imipraminespiegel. Cimetidine, darifenacine, kinidine en terbinafine doen de imipraminespiegel stijgen (1).

PK parameters

Volwassenen, normale nierfunctie (1, 16-17)

	F (%)	Cl (l/kg/uur)	V (l/kg)	T 1/2 (uur)	% eiwit	Tmax (uur)
Amitriptyline	40	0,37 +/- 0,10	14	10-50 36 (metaboliet)	90 95	2-4 2-12
Clomipramine	50	0,17-0,86	12-17	20 (12-36) 35 (metaboliet)	98	1,5-4 2-6
Dosulepine	30	0,6-1,2	45	14-24 35-50 (metaboliet)	84	2-4
Doxepine	13-45	0,84 +/- 0,18	20	8-24 33-80 (metaboliet)	75	2-4 2-10
Imipramine	29-77	0,80-0,88	21	8-20 12-76 (metaboliet)	80-95	1-2
Maprotiline	66-70	-	23-27	27-58	88-90	8-24
Nortriptyline	50	0,43 +/- 0,11	18 +/- 4	36 (20-90)	92	5

Populatiemodellen

-

Literatuur

1. Informatarium Medicamentorum 2014

2. Veefkind et al. Serumspiegels van psychofarmaca: Spiegelbeeld, wat vertel je me nou?. Tijdschrift voor Psychiatrie 1993/4; 35: 242-53.
3. R. Vis et al. Tricyclische antidepressiva en plasmaspiegels bij depressie: een praktische leidraad. Tijdschrift voor psychiatrie 55 (2013) 9 p. 695-705
4. van Soest, M. Therapeutic drug monitoring bij psychofarmaca: een update. Psyfar 2014 (3)1:10-20.
5. Hiemke C. et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. Pharmacopsychiatry. 2011 Sep;44(6):195-235.
6. Birkenhäger, T.K. et al. Bloedspiegels bij klassieke antidepressiva. Psyfar 2007; 2(1):13-16
7. Franssen et al. Toxicokinetics of Nortriptyline and Amitriptyline: Two Case Reports. Ther Drug Monit 2003;25:248-51.
8. Pollock et al. Comparative Cardiotoxicity of Nortriptyline and its Isomeric 10-Hydroxymetabolites. Neuropsychopharm 1992;6(1):1-10.
9. Micromedex, nortriptyline. Geraadpleegd september 2014
10. Mavissakalian et al. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder: clinical response and plasma levels. J Clin Psychopharmacol 1990 Aug;10(4): 261-8
11. Shimoda K. et. al. The impact of CYP2C19 and CYP2D6 Genotypes on metabolism of amitriptyline in Japanese psychiatric patients. J Clin Psychopharmacol 2002; 22: 371-8.
12. Morita S. et. al. Steady-state plasma levels of nortriptyline and its hydroxylated metabolites in japanese patients: impact of CYP2D6 genotype on the hydroxylation of nortriptypyline. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 141-9.
13. Arranz et al. Pharmacogenetics for the Individualization of Psychiatric Treatment. Am J Pharmacogenomics 2001;1(1):3-10.
14. Poolsup et al. Pharmacogenetics and Psychopharmacotherapy. J Clin Pharmacy and Therapeutics 2000;25:197-220.
15. Toxicologie.org, monografie tricyclische antidepressiva. Geraadpleegd 22-09-2014
16. Goodnick et al. Pharmacokinetic optimisation of therapy with newer antidepressants. Clinical Pharmacokinetics 1994; 27 (4): 307-30.
17. Goodman and Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics.

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: M.J. de Roo, apotheker; drs. W.J. Broekema, ziekenhuisapotheker, I.R.F. van Berlo, ziekenhuisapotheker, M. van Soest, ziekenhuisapotheker en dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Onder auspiciën van de Commissie Analyse en Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, mei 2005.

Laatste herziening: 6 november 2014: S. Wilkes, ziekenhuisapotheker io en I. van Berlo, ziekenhuisapotheker

Bijlage

Revisie