

# **Pre en perioperatief gebruik van irreversibele MAO remmers**

## Opgesteld door:

I. Wilting, ziekenhuisapotheker,	<a href="mailto:i.wilting@umcutrecht.nl">i.wilting@umcutrecht.nl</a>	088-7557218
N.J. ter Pelkwijk, anesthesioloog.	<a href="mailto:nterpelkwijk@tsz.nl">nterpelkwijk@tsz.nl</a>	013-4655655
T. van der Hurk, anesthesioloog	<a href="mailto:t.vd.hurk@elisabeth.nl">t.vd.hurk@elisabeth.nl</a>	013-5391313
J.H.M. van Laarhoven, psychiater	<a href="mailto:j.v.laarhoven@elisabeth.nl">j.v.laarhoven@elisabeth.nl</a>	013-5392915
E.A.C. Collumbien, psychiater	<a href="mailto:ecollumbien@tsz.nl">ecollumbien@tsz.nl</a>	013-4655520

## **Begrippen:**

Non-selectieve MAOI: irreversibele non-selectieve (dwz: remt zowel MAO-A als MAO-B) monoamine-oxidase remmer (MAO-inhibitor).

## **Doel:**

1. voorkomen optreden hypertensieve crisis bij patiënten die non-selectieve MAOI gebruiken en die OK moeten ondergaan.
2. voorkomen inductie van relapse van de depressie door perioperatief staken van non-selectieve MAOI.

## **Voor wie:**

Anesthesiologen, anesthesieassistenten, (ziekenhuis)apothekers, verpleegkundigen, verkoovertkamer medewerkers, psychiaters, snijdend specialisten.

## **Geldigheid:**

Dit protocol is algemeen geldig en is van toepassing op patiënten die non-selectieve MAOI gebruiken en electieve chirurgie ondergaan en voorafgaand aan de opname een PPO afspraak hebben.

Voor patiënten die moclobemide (reversibele selectieve MAO-A remmer) of selegiline (reversibele selectieve MAO-B remmer) gebruiken is het protocol niet van toepassing.

## **Achtergrond:**

### Middelen

Middelen die tot de irreversibele, non-selectieve MAO remmers (MAOI) behoren en in Nederland beschikbaar zijn:

<b>Generiek</b>	<b>Merk</b>
tranylcypromine	(Parnate)
fenelzine/phenelzine	(Nardil)
isocarboxazide	(Marplan) (niet/nauwelijks in Nederland)
procarbazine	(Natulan) zwak non-selectieve MAOI (oncolyticum)

Tabel 1

## **Indicatie**

Non-selectieve MAOI worden gebruikt ter behandeling van therapieresistente depressie (m.u.v. procarbazine). De middelen zijn in Nederland niet geregistreerd en zijn uitsluitend op artsenverklaring verkrijgbaar. Wel komen ze als orphan drug voor vergoeding in aanmerking. In Nederland worden binnen de psychiatrie tranylcypromine en fenelzine voorgeschreven.

Bovenstaande geeft al aan dat de met non-selectieve MAOI behandelde populatie een zeer kwetsbare populatie vormt bij wie staken van de medicatie tot enorme terugval kan leiden (Fishman, 1996) (met als grootste risico suïcide).

#### MAO werking

het MAO-A is met name betrokken bij de afbraak van (nor)adrenaline en serotonine en tevens bij de afbraak van dopamine, het MAO-B is onder andere betrokken bij de afbraak van dopamine. Daarnaast remmen beide vormen de afbraak van tyramine

#### Werkingsduur na staken

Non-selectieve MAOI remmen zowel MAO-A als MAO-B op irreversibele wijze. Dit heeft vanwege een afgenomen vermogen om neurotransmitters af te breken tot gevolg dat er meer neurotransmitter intra- en interneuronaal aanwezig is. De werkingsduur na staken is afhankelijk van de nieuwvorming van MAO-A en MAO-B en kan dagen tot weken in beslag nemen.

Tevens kan langdurig gebruik van non-selectieve MAOI mogelijk een aantal functionele veranderingen op het gebied van alfa en bètareceptor niveau tot gevolg hebben waardoor effecten van behandeling met non-selectieve MAOI langer merkbaar blijven dan verwacht zou worden op basis van nieuwvorming van MAO-A en MAO-B. In geval van herstel van activiteit van MAO-A en MAO-B door tijdig staken van non-selectieve MAOI pre-OK kan door resterende afgenomen respons van alfa en bèta receptoren de patiënt zich presenteren met effecten gelijkend op het biochemisch en farmacodynamisch equivalent van een sympathectomie, resulterend in een relatieve ongevoeligheid voor catecholamines en een verhoogd risico op inadequate stress-respons en hypotensie (Sprung, 1996).

#### Dieet

Patiënten die non-selectieve MAO remmers gebruiken, krijgen een tyramine-arm dieet opgelegd. Tijdens opname moeten patiënten die MAOI gebruiken, een tyramine-vrij dieet hanteren. Tyramine kan door patiënten die worden behandeld met non-selectieve MAOI, niet worden afgebroken (maar wel door selectieve, reversibele MAOI zoals *moclobemide* en *selegiline*). Tyramine veroorzaakt snelle vrijzetting van noradrenaline (dat o.i.v. non-selectieve MAOI gebruik in grotere hoeveelheden intraneuronaal aanwezig is) met als mogelijk gevolg een ernstige hypertensieve crisis. Tyramine zit onder andere in gefermenteerde eiwitten, vlees, gist extracten, sommige buitenlandse kaassoorten (camembert), oude kaas, sommige wijnen, bier, niet vers vlees en visproducten.

In navolgend protocol wordt de keuze mogelijkheid van middelen rondom OK (onder algehele anesthesie, en onder niet-algehele anesthesie) beschreven voor patiënten bij wie wordt besloten dat de non-selectieve MAOI **niet (tijdig)** voor OK **gestaakt** kan worden.

## Complicaties bij pre- en perioperatief medicatiegebruik: (Tabel 2 met symptomen)

### Noradrenerg syndroom (hypertensieve crisis) (Tabel 2)

(Middelen die noradrenaline vrijzetten, kunnen aanleiding geven tot een hypertensieve crisis (diastolische bloeddruk > 130mmHg) (noradrenerg syndroom). Dat ontstaat doordat het lichaam niet langer in staat is om monoamines adequaat te metaboliseren en doordat er tevens meer noradrenaline opgeslagen is bij mensen die non-selectieve MAOI gebruiken.

#### Waarschuwingssymptomen bij patiënten met non-selectieve MAOI

Hypertensieve crisis gekenmerkt door bijkomende occipitale hoofdpijn, palpitations, nekstijfheid, nekpijn, misselijkheid, braken, zweten (vergezeld van koorts of juist koude klamme huid) fotofobie, tachycardie of bradycardie, hoge bloeddruk.

### Serotoninesyndroom (Tabel 2)

Middelen die (in)direct de beschikbaarheid van serotonine verhogen kunnen aanleiding geven tot het serotoninesyndroom.

#### Waarschuwingssymptomen bij patiënten met non-selectieve MAOI,

gekenmerkt door hyperthermie, extrapiramidale motorische symptomen, autonome functiestoornissen, bewustzijnsstoornissen

Tabel 2: differentiaaldiagnostische kenmerken

	delirium	maligne neurolepticum-syndroom	serotoninesyndroom
veranderd bewustzijn	+	+	+
tremoren	+	+	+
tachycardie	+	+	+
hypertensie	+	+	+
profuse transpiratie	+	+	+
repitieve bewegingen	+	-	-
perceptie- en denkstoornissen	+	-	-
acuut begin	+	-	-
fluctuerend beloop	+	-	-
veranderingen in slaap-/waakritme	+	-	-
goede reactie op neuroleptica	+	-	-
spierrigiditeit	-	+	+
hyperthermie	-	+	+
aspecifieke laboratoriumafwijkingen	-	+	+
verwardheid	+	-	+
rusteloosheid en agitatie	+	-	+
coördinatioestoornissen	+	-	+
hyperreflexie	-	-	+
myoclonieën	-	-	+
rillingen	-	-	+

+ = aanwezig; - = niet aanwezig

Werkwijze (bij vastgesteld gebruik MAOI bij electieve chirurgie) zie ook flowschema:

- Tijdens het PPO wordt door de anesthesioloog specifiek gevraagd of patiënten MAOI gebruiken (*MAOI moet komen op vragenlijst pre-operatief consult*).
- In overleg met de psychiater (i.o.) (en de patiënt) wordt allereerst besloten of de non-selectieve MAOI gestaakt kan worden voor OK. Eventueel kan deze worden vervangen door een selectieve MAO-A remmer (moclobemide), hoewel deze in werking zeker niet gelijkwaardig is aan een niet selectieve MAOI en de forse risico's (op terugval) van een dergelijke switch dus moeten worden afgewogen.
- In geval van staken dient de non-selectieve MAOI ten minste twee weken voor OK gestaakt te worden. Als ten minste twee weken voor OK staken niet kan, wordt de OK bij voorkeur uitgesteld. Als de OK niet kan worden uitgesteld, dient het protocol met betrekking van keuze van medicamenten verder gevolgd te worden.
- Indien wordt besloten tot continueren van de non-selectieve MAOI therapie, neemt de psychiater in het geval van een electieve ingreep ten minste 5 werkdagen tevoren contact op met de operator/anesthesioloog. In het geval van een spoedingreep wordt zo snel mogelijk contact opgenomen met de anesthesioloog/operator.
- De anesthesioloog/operator bekijkt of kan worden uitgekomen met de middelen die relatief als veilig beschouwd kunnen worden (Tabel 3).
- Indien de middelen uit Tabel 3 niet toereikend zijn, kan worden uitgeweken naar de middelen genoemd in Tabel 4. De middelen uit Tabel 4 dienen, in verband met een verhoogd risico op complicaties, voorzichtiger gedoseerd te worden.
- Middelen genoemd in Tabel 5 mogen **absoluut niet** worden gebruikt in combinatie met non-selectieve MAOI (absolute contra-indicatie). Indien niet kan worden uitgekomen met middelen uit Tabel 4 en Tabel 3 en gebruik van middelen uit Tabel 5 is noodzakelijk, dan kan de OK onder gebruik van non-selectieve MAOI **geen** doorgang vinden. Gebruik van medicatie en eventueel staken van non-selectieve MAOI (waarbij de periode van 14 dagen in acht moet worden genomen) dienen te worden heroverwogen.
- Uit de middelen genoemd in Tabel 3 (en eventueel Tabel 4) wordt een keuze gemaakt voor de toe te passen medicamenten.
- De anesthesioloog/operator controleert voorafgaand aan de OK op aanwezigheid van rescue medicatie op de OK (Tabel 6)
- De anesthesioloog doet melding van het gebruik van non-selectieve MAOI bij overplaatsing van de patiënt van de OK naar de verkoever IC of verpleegafdeling.

## Middelen

**Tabel 3: Middelen die relatief als veilig beschouwd kunnen worden bij gelijktijdig gebruik van MAOI**

<b>Groep</b>	<b>Generiek</b>	<b>Merk</b>
Opioïden	morfine i.v./ p.o. met morfine is de meeste ervaring opgedaan, morfine verdient dan ook de voorkeur.	MS Contin, Oramorph.
	codeïne	
	oxycodon	OxyContin, OxyNorm
	buprenorfine	Temgesic, Transtec
Opioïden van minder voorkeur (niet serotonerg werkzaam met fentanyl interactie met MAOI beschreven (Gillman, 2005))	fentanyl i.v. /transdermaal	Durogesic
	alfentanil	Rapifen
	remifentanyl	Ultiva
	sufentanil	Sufenta
<u>Inductie anesthesie:</u>	propofol	Diprivan
	barbituraten: meest gebruikt thiopental natrium	Pentothal
	etomidat	Hypnomidate
	benzodiazepinen: meest gebruikt midazolam diazepam	Dormicum Valium
<u>Spierverslappers</u>	niet depolariserende spierverslappers (bij voorkeur die waarvan het metabolisme onafhankelijk is van pseudocholine-esterase) atacurium rocuronium vecuronium	Tracrium Esmeron Norcuron
<u>Gassen</u>	enfluraan	Ethrane
	isofluraan	Aerrane, Forene
	sevofluraan	Sevorane
<u>Diversen</u>	atropine	
	benzodiazepinen	

**Tabel 4: Middelen waarbij voorzichtigheid is geboden (voorzichtiger doseren) bij gelijktijdig gebruik van MAOI.**

**Algemeen geldt dat vormen van anesthesie met een vergroot risico op hypotensie (epiduraal/spinaal), bij voorkeur vermeden dienen te worden**

<b>Groep</b>	<b>Generiek</b>	<b>Merk</b>
	lokaal anestetica met	

	adrenaline, zoals marcaine-adrenaline (vanwege de adrenaline)	
Direct werkende sympaticomimetica	norepinefrine/noradrenaline	
	isoprenaline/isoproterenol	
	epinefrine/adrenaline	
	dobutamine	Dobutrex
Opioïden		
Spierverslappers die door pseudocholinesterase worden afgebroken	(het niet-depolariserende mivacurium (het depolariserende) suxamethonium	Mivacuron Curalest

**Tabel 5: Middelen met absolute contra-indicatie bij gelijktijdig gebruik van non-selectieve MAOI:**

**Wanneer het gebruik van deze middelen vermeden wordt, hoeft de non-selectieve MAOI niet per se gestaakt te worden voor OK.**

<u>Groep</u>	<u>Generiek</u>	<u>Merk</u>	<u>Mechanisme</u>
Opioïden:	pethidine/meperidine	Demerol	vergroten de beschikbaarheid van serotonine (door blokkade van heropname)
	pentazocine	Fortral	
	tramadol	Tramal	
	methadon		
Spierverslappers	pancuronium	Pavulon	Vanwege beschikbaarheid alternatieven die geen noradrenaline vrijzetten gaat de voorkeur uit naar de andere middelen genoemd in Tabel 3
Lokaal anestetica	cocaïne		Remt heropname monoamines. Met name gebruikt door KNO artsen
Indirect werkende sympaticomimetica	dopamine	Dynatra Dopamine	Toename norepinefrine/noradrenaline, dopamine en serotonine vrijzetting uit intracellulaire voorraad
	ketamine/s-ketamine	Ketanest	
	Levodopa/carbidopa	Madopar, Sinemet	
	fenylefrine HCl (werkt deels indirect)	Boradrine, Visadron	
	methylidopa	Aldomet	
	efedrine HCl		

Onzeker:

Dipidolor dit middel is vermoedelijk niet serotonerg werkzaam dus waarschijnlijk relatief veilig. Echter geen publicaties in literatuur gevonden om dit vermoeden te onderbouwen.

**Rescue medicatie:**

In geval van complicaties bij de operatie van patiënten met een non-selectieve MAOI kunnen de volgende middelen gebruikt worden om symptomen te bestrijden.

**Tabel 6: middelen te gebruiken voor symptoom bestrijding: rescue medicatie**

<b><u>Symptoom</u></b>	<b><u>middel</u></b>	<b><u>Merk</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>
<u>Hypertensie</u> (Hypertensieve crisis)	nicardipine	Cardene	3-15mg i.v. per uur maximaal 15mg per uur in geval van hypertensieve crisis.
	fentolamine (niet geregistreerd voor indicatie)	Regitine, Vasomax	2-5 mg i.v. maximaal tot 15mg in geval van hypertensieve crisis
	nitroprusside		0.3 µg/Kg per minuut, op geleide van bloeddruk ophogen met 0.5µg/Kg per 5 minuten tot gewenste bloeddrukdaling is bereikt, tot maximaal 10µg/Kg per minuut gedurende maximaal 10 minuten, in geval van hypertensieve crisis. Maximaal 2µg/Kg per minuut bij langer gebruik
<u>Hypotensie</u>	volume expansie	NaCl 0.9% Elohaes, Gelofusine	
	norepinefrine=noradrenaline (direct werkende sympaticomimetica)		2-4 µg per minuut op geleide van effect, vervolgens zo snel mogelijk weer afbouwen. Cave: mogelijk versterkt effect

			t.g.v. gelijktijdig gebruik non-selectieve MAOI
<u>Hyperpyrexie</u>	externe koeling met kompressen en doeken, infusie koude vloeistof (8°C), NaCL 0.9% uit koelkast.		
	paracetamol		1g rectaal tot een maximum van 4 g (antipyretisch effect binnen 30 min)
	niet depolariserende spierverslappers (van welke het metabolisme onafhankelijk is van pseudocholineesterase)  atacurium rocuronium vecuronium	Tracrium Esmeron Norcuron	
	Dantroleen (werkt spierverslappend en daardoor antipyretisch)	Dantrium	1mg/kg i.v. zo nodig herhalen tot een maximum van 10mg/kg (i.h.a. 2-3mg/Kg bij maligne hyperthermie)
<u>Convulsies</u>	benzodiazepinen: diazepam midazolam	Stesolid Dormicum	10-20mg rectaal 10mg i.m.
<u>Verwardheid onrust hallucinaties</u>	haloperidol benzodiazepinen	Haldol	1-2mg oraal/ i.m.
<u>Te sterk effect morfine</u>	naloxon	Narcan	0.08-0.16mg zo nodig gevolgd door 0.04mg elke 2-3 minuten



## Referenties

1. Anseau VCM. Mental confusion due to administration of tramadol in patient treated with MAOI. *Revue Medicale de Liege* 1999;54(12):912-913.
2. Aunac S.; Veyckemans F PLB. médicaments et anesthésie, guide pour le praticien. *louvain med* 1998;117:75-84.
3. Beattie MHRJ. medication in the perioperative period. *The Pharmaceutical Journal* 2002;272:287-289.
4. Dawson J, Karalliedde L. Drug interactions and the clinical anaesthetist. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15(2):172-89.
5. Dawson JK, Earnshaw SM, Graham CS. Dangerous monoamine oxidase inhibitor interactions are still occurring in the 1990s. *J Accid Emerg Med* 1995;12(1):49-51.
6. el-Ganzouri AR, Ivankovich AD, Braverman B, McCarthy R. Monoamine oxidase inhibitors: should they be discontinued preoperatively? *Anesth Analg* 1985;64(6):592-6.
7. Fischer SP, Mantin R, Brock-Utne JG. Ketorolac and propofol anesthesia in a patient taking chronic monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Anesth* 1996;8(3):245-7.
8. Freese KJ. Can Patients Safely Undergo Electroconvulsive Therapy While Receiving Monoamine Oxidase Inhibitors? *Convuls Ther* 1985;1(3):190-194.
9. Huyse FJ, Touw DJ, van Schijndel RS, de Lange JJ, Slaets JP. Psychotropic drugs and the perioperative period: a proposal for a guideline in elective surgery. *Psychosomatics* 2006;47(1):8-22.
10. Janowsky EC, Risch C, Janowsky DS. Effects of anesthesia on patients taking psychotropic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1981;1(1):14-20.
11. Kooy A, Peters-Romeyn BM, van Gool AR. [Monoamine oxidase inhibitors: poisoning and interactions]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(38):1910-4.
12. Kroenke K, Gooby-Toedt D, Jackson JL. Chronic medications in the perioperative period. *South Med J* 1998;91(4):358-64.
13. Muwanga MJFCL, Anaphylaxis and monoamine oxidase inhibitors-the use of adrenaline. 1999:143-144.
14. Nolen WA. [Classical monoamine oxidase inhibitor: not registered for, but still a place in the treatment of depression]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147(40):1940-3.
15. online h. MAOI drug interactions.
16. Oostervink F, Bouvy PF, Touw DJ. [Elderly patients, classical monoamine oxidase inhibitors and intercurrent somatic diseases]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147(40):1937-40.
17. parnate. parnate prescribing information.
18. Pavy TJ, Kliffer AP, Douglas MJ. Anaesthetic management of labour and delivery in a woman taking long-term MAOI. *Can J Anaesth* 1995;42(7):618-20.
19. Schneck HJ, Ruprecht J. Central anticholinergic syndrome (CAS) in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Belg* 1989;40(3):219-28.
20. Sprung J, Distel D, Grass J, Bloomfield EL, Lavery IC. Cardiovascular collapse during anesthesia in a patient with preoperatively discontinued chronic MAO inhibitor therapy. *J Clin Anesth* 1996;8(8):662-5.
21. Stack CG, Rogers P, Linter SP. Monoamine oxidase inhibitors and anaesthesia. A review. *Br J Anaesth* 1988;60(2):222-7.
22. UpToDate. tranylcypromine: drug information. 2005.
23. Ure DS, Gillies MA, James KS. Safe use of remifentanyl in a patient treated with the monoamine oxidase inhibitor phenelzine. *Br J Anaesth* 2000;84(3):414-6.
24. Vink J, Nolen WA, Verbraak M. Is moclobemide bij therapieresistente depressie een alternatief voor tranylcypromine? *Tijdschrift voor Psychiatrie* 36 (1994) 9
25. Wells DG, Bjorksten AR. Monoamine oxidase inhibitors revisited. *Can J Anaesth* 1989;36(1):64-74.

## Flow chart patiënt met MAOI die OK moet ondergaan:

