

Trazodon in lage dosering veilig bij MAO-remmer

Het Centraal Medisch Tuchtcollege verwerpt het hoger beroep waarin een patiënt zijn apotheker verwijt dat die had moeten waarschuwen voor het mogelijk optreden van het serotoninesyndroom. De klager kreeg klachten na inname van trazodon als slaapmiddel, terwijl hij ook tranylcypromine gebruikte.



20 Auteur **Cindy Reinders**

Pharm weekbl 31 oktober 2014; 149-44

“Middel is toegestaan bij Parnategebruik vanwege slaapproblemen.” Dat staat op het recept Trazolan 100 mg, eenmaal per dag een halve tablet, dat een patiënt in juni 2010 bij zijn apotheek inlevert. De psychiater verwijst daarbij naar het protocol MAO-remmers, te vinden op de website dalecopharma.nl. Deze patiënt is al ingesteld op de MAO-remmer tranylcypromine (Parnate).

Wanneer hij een eerste gift trazodon (Trazolan) inneemt, ontwikkelt de patiënt het serotoninesyndroom. Hierop dient hij in maart 2013 bij het Regionaal Tuchtcollege een klacht in tegen zijn apotheker. Volgens de klager heeft de apotheker:

- verzuimd om bij de aflevering het apotheek-informatiesysteem (AIS) te raadplegen, hij deed dat pas veel later;
- de verkeerde informatie geraadpleegd, namelijk die van Stichting Health Base en niet die van de KNMP;
- de bijsluiter niet nagekeken.

Het college meent dat de apotheker het AIS op de dag van aflevering heeft geraadpleegd en dat dit een deugdelijk systeem is: het gaf een medicatiebewakingssignaal en omschreef 50 mg trazodon als veilig. Volgens het college was het wel beter geweest als de apotheker de patiënt mondeling had ingelicht over de interactie vanaf 100 mg trazodon.

Het college vindt deze nalatigheid onvoldoende voor een tuchtrechtelijke veroordeling en wijst de klacht af. Ook het Centraal Medisch Tuchtcollege verwerpt het hoger beroep [1].

Het is niet bekend welke klachten de patiënt kreeg. Daarom valt niet te beoordelen of er sprake was van een serotoninesyndroom. Als dit inderdaad het geval was, is het de vraag of de patiënt een serotoninesyndroom ontwikkelde door een interactie, of dat hij last had van bijwerkingen van trazodon. Dat zegt apotheker Annemarie Heersche van het Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP. “In de G-Standaard bewaken wij niet op de combinatie MAO-remmers en trazodon.”

Vermijd de combinatie van

Het serotoninesyndroom ofwel serotonerge toxiciteit kan optreden door een overschot van de neurotransmitter serotonine in het centraal zenuwstelsel. De symptomen die passen bij een serotoninesyndroom zijn: bewegingsstoornissen (zoals clonus, hyperreflexie, myoclonus en rigiditeit), autonome hyperactiviteit (zoals hyperthermie en tachycardie) en psychiatrische symptomen (zoals agitatie en verwardheid). Kenmerkend is dat deze binnen enkele uren optreden na inname van het middel dat de serotoninespiegel verhoogt of een combinatie van serotonerge geneesmiddelen.

Er is veel variatie in aard en ernst van de symptomen. Afhankelijk daarvan wordt

**G-STANDAARD
BEWAAKT
NIET OP DE
COMBINATIE
TRAZODON
EN TRANYL-
CYPROMINE**

De interactie is onlangs besproken in de Werkgroep voor Farmacotherapie en Geneesmiddelinformatie, vertelt Heersche. Aanleiding hiervoor was een artikel in het *PW Wetenschappelijk Platform* over twee casussen met het serotoninesyndroom, mogelijk door de combinatie [2]. “Maar de werkgroep ziet onvoldoende reden om op de combinatie te gaan bewaken. De casussen bevatten onvoldoende informatie om vast te stellen of het daadwerkelijk om een serotoninesyndroom ging en of de symptomen optraden door het gebruik van trazodon en tranylcypromine.”

Onderbouwen

Daarbij komt, zo vervolgt Heersche, dat de interactie mechanistisch nauwelijks is te onderbouwen. “Het serotoninesyndroom ontstaat waarschijnlijk met name door overstimulatie van de $5HT_{2A}$ -receptor en trazodon is in lage doseringen vooral een antagonist van deze receptor.” Daarnaast blokkeert het de H_{1} -receptor, waarop het off-labelgebruik als slaapmiddel is gebaseerd. In hogere doseringen blokkeert trazodon ook de presynaptische serotoninetransporter, wat leidt tot hogere concentraties serotonine in de synaps [3]. Opmerkelijk, vindt Heersche, dat de klager vond dat de apotheker de G-Standaard had moeten raadplegen. Waarop hij zich baseerde, is onduidelijk.

De klager bestempelde het apotheekinformatiesysteem waaraan Stichting Health Base de medicatiebewaking levert, als ‘foutief’. En dat terwijl dit systeem wel een signaal gaf. In het boek *Commentaren Medicatiebewaking* uit 2010/2011 (de tijd waarin de casus speelde) staat, net als in de huidige editie, dat trazodon tot 100 mg veilig is met tranylcypromine en fenelzine. De auteurs baseren zich, net als de psychiater, op het behandelprotocol van het gebruik van klassieke MAO-remmers [4]. De nieuwste editie vermeldt er nu wel bij dat twee casussen gerapporteerd zijn waar ook in lage dosering serotonerge toxiciteit is opgetreden [5]. Dit betreffen dezelfde patiënten als naar wie Heersche verwees. ■

HET SEROTONINESYNDROOM ONTSTAAT WAARSCHIJNLIJK MET NAME DOOR OVERSTIMULATIE VAN DE $5HT_{2A}$ -RECEPTOR.

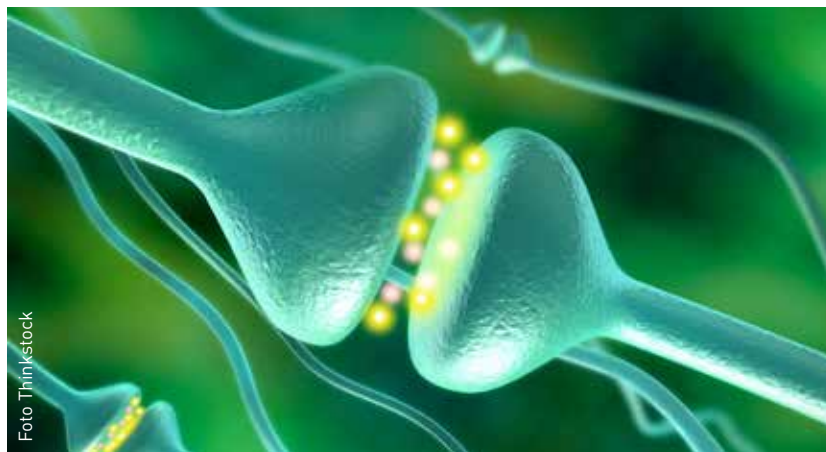


Foto Thinkstock

een MAO-remmer met een serotonineheropnameremmer

onderscheid gemaakt in drie gradaties van toxiciteit:

- milde: induceerbare clonus, hyperreflexie, angst, hypertensie en tachycardie. Deze toxiciteit kan bijvoorbeeld ontstaan door het gebruik van de partydrug ecstasy;
- matige: oculaire en spontane clonus, myoclonus, tremor, agitatie, mydriasis, blozen, zweten en koorts (< 38,5 graden). Deze klachten kunnen optreden na een overdosering van een serotonineheropnameremmer en soms na het verhogen van een therapeutische dosering;
- ernstige: rigiditeit, ademhalingsproblemen, coma, verwardheid en ernstige hyperthermie. Dit treedt vooral op bij combinaties van twee of meer serotonerge

werkende geneesmiddelen (ook in therapeutische doseringen), die op een verschillende manier de concentratie van serotonine in de synaps verhogen. Dat houdt in dat de combinatie van MAO-remmers met serotonineheropnameremmers potentieel gevaarlijk is en moet worden vermeden.

De klachten verdwijnen meestal binnen een tot drie dagen na stoppen van de serotonerge middelen. Bij ernstige toxiciteit is medische ondersteuning noodzakelijk om hyperthermie en multi-orgaanfalen te voorkomen. Sedatie met midazolam of diazepam, en koelen met koeldekens of ijspakkingen, kunnen worden toegepast [6].

Zie voor de literatuurreferenties en de volledige uitspraak in deze tuchtzaak: pw.nl.

Literatuur

1. Uitspraak Centraal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg, Staatscourant 18 juli 2014, <http://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2014-20368.pdf>.
2. Van Hunsel F, Zweers P. Gelijktijdig gebruik van tranylcypromine en trazodon kan leiden tot het serotoninesyndroom. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1326.
3. Stahl, SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. CNS Spectrums 2009; 14(10): 536-546. www.cnsspectrums.com/asp/articleDetail.aspx?articleid=2373
4. Protocol Gebruik van klassieke MAO-remmers, versie september 2013, www.dalecopharma.nl.
5. Commentaren Medicatiebewaking 2014/2015, Stichting Health Base, 29e jaargang, mei 2014.
6. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. BMJ 2014; 348: g1626.



Uitspraak Centraal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg

Nr. C2013.488

Beslissing in de zaak onder nummer C2013.488 van:

A., wonende te B., appellant, klager in eerste aanleg,
tegen

C. apotheker, werkzaam te B., verweerder in beide instanties,
gemachtigde: mr. J.C.C. Leemans, als jurist verbonden aan DAS Rechtsbijstand te Amsterdam.

1. Verloop van de procedure

A. – hierna klager – heeft op 18 maart 2013 bij het Regionaal Tuchtcollege te Eindhoven tegen apotheker C. – hierna de apotheker – een klacht ingediend. Bij beslissing van 23 oktober 2013, onder nummer 1358 heeft dat College de klacht afgewezen.

Klager is van die beslissing tijdig in hoger beroep gekomen. De apotheker heeft een verweerschrift in hoger beroep ingediend.

De zaak is in beroep behandeld ter openbare terechtzitting van het Centraal Tuchtcollege van 17 juni 2014, waar zijn verschenen klager alsmede de apotheker, bijgestaan door mr. J.C.C. Leemans. Partijen hebben de zaak over en weer bepleit.

2. Beslissing in eerste aanleg

2.1 De in eerste aanleg vastgestelde feiten.

"2. De feiten

Het gaat in deze zaak om het volgende:

Klager gebruikt al jaren Parnate. Op 8 juni 2010 kreeg klager van zijn behandelend psychiater een receptbriefje voor het medicijn Trazolan 100mg, een half tablet, 50 mg, per dag, 's avonds in te nemen. Op het recept staat vermeld: "N.B. middel is toegestaan bij Parnategebruik ivm slaapproblemen volgens protocol MAO-remmers (www.dalecopharma.nl)".

Op 9 juni 2010 (ter zitting stelde klager 8 juni 2010) heeft klager het recept bij verweerder aangeboden en verweerder heeft het middel aan klager geleverd, met een apothekersbijsluiter. 's Avonds na aflevering heeft klager volgens voorschrift een halve tablet ingenomen en kreeg klager het serotoninesyndroom."

2.2 De in eerste aanleg ingediende klacht en het daartegen gevoerde verweer houden het volgende in.

"3. Het standpunt van klager en de klacht

Verweerder heeft zonder controle op risicovolle interactie met andere medicijnen (Parnate) Trazolan verstrekt, als gevolg waarvan patiënt een serotoninesyndroom heeft gekregen.

Verweerder heeft verzuimd bij de aflevering het AIS-systeem te raadplegen; hij heeft dat pas later gedaan. Daaruit kwam de melding: kans op serotoninesyndroom, niet afleveren, overleg met apotheker. Verweerder heeft klager daarvan niet op de hoogte gebracht. Hij heeft, later, het foutieve medicatiebewakingsstelsel van Health Base geraadpleegd; hij had echter het stelsel van KNMP moeten raadplegen; deze systemen spreken elkaar tegen. Verder heeft hij de bijsluiter niet nagekeken, waarin wordt aangegeven dat deze combinatie van medicijnen niet verantwoord is.

De klacht met betrekking tot de Larebmelding betreft niet verweerder.

4. Het standpunt van verweerder

Verweerder heeft de medicatie afgeleverd op 9 juni 2010. Hij heeft wel degelijk het AIS geraadpleegd. Dit stelsel is gebaseerd op gegevens van de Stichting Health Base. Ongeveer de helft van de Nederlandse apothekers hanteert dit stelsel. Daarnaast is er een vanwege de KNMP bijgehouden kennisbank waar achtergronden van medicatiebewakingsignalen geraadpleegd kunnen worden; het AIS-systeem geeft in dit geval een beter en gedetailleerder afhandelingsadvies.

Mogelijk is de fabrieksbijsluiter niet bijgevoegd, maar dan wordt een bijsluiter uit het AIS-systeem bijgevoegd.

De producent van het middel Parnate heeft een protocol opgesteld, waar vermeld staat dat Trazolan in de voorgeschreven dosering veilig kon worden gebruikt.

Verweerder herinnert zich niet meer of hij bij aflevering van het medicijn met klager over de interactie heeft gesproken. Het zou kunnen zijn dat hij dat niet heeft gedaan."

2.3 Het Regionaal Tuchtcollege heeft aan zijn beslissing de volgende overwegingen ten grondslag gelegd.

"5. De overwegingen van het college



Nadat klager bij klaagschrift nog stelde dat de aflevering van het recept op 9 juni plaatsvond, heeft hij ter zitting betoogd dat deze aflevering op 8 juni zou hebben plaatsgevonden. Het college gaat uit van de ook door verweerder bevestigde datum 9 juni 2010, nu de (aanvankelijk door beide partijen genoemde) datum van 9 juni wordt bevestigd doordat deze datum staat vermeld op de bij het verweerschrift overgelegde kopie van het etiket van de verstrekking van Trazolan.

Op het door klager meegebrachte recept had de voorschrijver reeds vermeld dat het middel volgens het genoemde protocol was toegestaan, maar dat ontsloeg verweerder niet van een zelfstandige beoordeling van de veiligheid van het recept door inzage te nemen in zijn systeem.

Het college is van oordeel dat het AIS-systeem dat verweerder gebruikt, een deugdelijk systeem is dat de interactie van Trazolan met Parnate ook juist weergaf door verwijzing naar het protocol Gebruik van Klassieke MAO-remmers. Er was volgens dit protocol wel interactie, maar een dosis van maximaal 100 mg per dag werd als veilig omschreven.

Het college gaat ervan uit dat verweerder het AIS-systeem op 9 juni heeft geraadpleegd; hij moet op deze datum in het systeem zijn geweest voor het aanmaken van het etiket, voordat hij de medicatie met etiket meegaf. Dat is, uitgaande van de afleveringsdatum 9 juni 2010, niet te laat. Verweerder mocht, gelet op de toelichting op het recept door de voorschrijver en zijn eigen bevindingen, ervan uitgaan dat het middel voor klager veilig was.

Voor het college staat vast dat verweerder over de interactie bij inname vanaf 100 mg per dag klager niet mondeling heeft voorgelicht. Dat was, hoewel van interactie bij de door klager in te nemen dosis (50 mg per dag) geen sprake was, beter geweest. Maar gelet op de ruime veilige marge en gelet op de op het recept geplaatste mededeling van de voorschrijver van het recept, is dit nalaten van onvoldoende gewicht voor een tuchtrechtelijke veroordeling.

De conclusie is dat de klacht moet worden afgewezen."

3. Vaststaande feiten en omstandigheden

Voor de beoordeling van het hoger beroep gaat het Centraal Tuchtcollege uit van de feiten en omstandigheden zoals weergegeven in de beslissing in eerste aanleg, welke weergave in hoger beroep niet, althans onvoldoende, is bestreden.

4. Beoordeling van het hoger beroep

- 4.1 Klager beoogt de zaak in volle omvang aan het Centraal Tuchtcollege ter beoordeling voor te leggen. Hetgeen hij daartoe heeft aangevoerd in beroep komt in essentie neer op een herhaling van de stellingen die hij reeds in eerste aanleg heeft geuit. Hij concludeert – zakelijk weergegeven – tot gegrondheid van zijn klacht en tot oplegging van de maatregel van waarschuwing.
- 4.2 De apotheker heeft in beroep gemotiveerd verweer gevoerd. Hij concludeert tot ongegrondverklaring van het beroep.

Beoordeling

- 4.3 De behandeling van de zaak in beroep heeft het Centraal Tuchtcollege geen aanleiding gegeven tot de vaststelling van andere feiten en tot andere beschouwingen en beslissingen dan die van het Regionaal Tuchtcollege in eerste aanleg. Het Centraal Tuchtcollege voegt hieraan nog toe dat het feit dat de aflevering van het recept door de apotheker niet op 8 juni maar op 9 juni 2010 heeft plaatsgevonden, tevens wordt bevestigd door de aan klager verstrekte apothekersbijsluiter "Trazolan tablet 100 mg" die op laatstgenoemde datum (09-06-2010) is gedateerd. Gelet op het bovenstaande moet het beroep worden verworpen.
- 4.4. Om redenen aan het algemeen belang ontleend, zal de publicatie van deze beslissing worden gelast.

5. Beslissing

Het Centraal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg:

verwerpt het beroep;

bepaalt dat deze beslissing op de voet van artikel 71 Wet BIG zal worden bekendgemaakt in de Nederlandse Staatscourant, en zal worden aangeboden aan het Tijdschrift voor Gezondheidsrecht, het Pharmaceutisch Weekblad, Gezondheidszorg Jurisprudentie en Medisch Contact met het verzoek tot plaatsing.

Deze beslissing is gegeven door: mr. E.J. van Sandick, voorzitter, mr. A. Smeeïng-van Hees en mr. A.R.O. Mooy, leden-juristen en drs. E.C. Smakman-Nossbaum en drs. P.B. Roth, leden-beroepsgenoten



en mr. H.J. Lutgert, secretaris, en uitgesproken ter openbare zitting van 8 juli 2014.

Voorzitter w.g.

Secretaris w.g.