

Modelterugkoppeling: SSRIs en onttrekkingsverschijnselen

Na het stoppen met de behandeling met een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI) kunnen onttrekkingsverschijnselen optreden. SSRIs zijn onder andere geïndiceerd voor de behandeling van depressie en angst. De geneesmiddelen die tot de SSRIs worden gerekend zijn citalopram, escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, venlafaxine (in dosering tot 150 mg) en sertraline.(1)

De geschatte incidentie van onttrekkingsverschijnselen varieert sterk in de literatuur. Voor fluvoxamine bijvoorbeeld zijn incidentiepercentages bekend variërend van 14 - 86%.(2) Er worden verschillende klachten beschreven die geassocieerd worden met het stoppen van SSRIs. Op basis van deze literatuur hebben Rosenbaum *et al.* de "discontinuation-emergent signs and symptoms" (DESS)-checklist ontwikkeld. De meest voorkomende klachten, die bij meer dan 10% van de patiënten optraden die stopten met een SSRI, zijn stemmingstoornissen zoals irritatie en agitatie, duizeligheid, verwardheid, hoofdpijn en nervositeit. Ook kunnen slaapstoornissen, emotionele labiliteit, misselijkheid en zweten optreden.(3)

In een retrospectief onderzoek, uitgevoerd door Van Geffen *et al.* hebben patiënten na het stoppen met de SSRI de DESS-checklist ingevuld. Hieruit blijkt dat patiënten die abrupt stopten significant meer onttrekkingsverschijnselen hadden dan patiënten die de therapie afbouwden.(4)

Niet iedereen krijgt last van onttrekkingsverschijnselen. Leeftijd en geslacht lijken niet van invloed te zijn; de gebruikte SSRI speelt wel een rol in het optreden van onttrekkingsverschijnselen.(5)

Chronisch gebruik van een SSRI leidt tot downregulatie en desensitisatie van de serotonine heropnamereceptor, waardoor een relatief hoge serotoninespiegel ontstaat. Abrupt stoppen van de SSRI leidt tot een verlaging van de serotoninespiegel, waardoor onttrekkingsverschijnselen kunnen ontstaan.(4;6)

Tijdsrelatie

De latentietijd tussen stoppen van de medicatie en het optreden van onttrekkingsverschijnselen is afhankelijk van de halfwaardetijd van de betreffende SSRI. Voor de meeste SSRIs geldt een halfwaardetijd van gemiddeld een tot anderhalve dag.(7) en treden de klachten op binnen enkele dagen na staken.(5;6)

Bij ruim de helft van de patiënten met onttrekkingsverschijnselen verdwijnen de klachten spontaan, vaak binnen een week. Bij andere patiënten duurt het langer voordat de klachten verdwijnen.(5;6) Wanneer naar aanleiding van onttrekkingsverschijnselen de SSRI weer wordt gestart, zijn de symptomen over het algemeen binnen 24 uur weer verdwenen. Drie dagen na hervatting met de SSRI mag volledig herstel verwacht worden.(5)

Verschillen tussen de SSRIs

Uit de literatuur blijkt dat stoppen met paroxetine de meeste kans op onttrekkingsverschijnselen geeft, en fluoxetine de minste. De overige SSRIs zitten hier tussenin.(8;9)

Een verklaring hiervoor kan liggen in de kinetiek. Fluoxetine heeft een langere halfwaardetijd dan paroxetine, enerzijds door de eigen halfwaardetijd van fluoxetine zelf (4-6 dagen), anderzijds doordat fluoxetine wordt omgezet in de actieve metaboliet norfluoxetine, waardoor de halfwaardetijd varieert van 4-16 dagen.(3;5;7-9)

Daarnaast is er bij paroxetine en fluoxetine sprake van autoïnhibitie. Beide remmen het cytochroom P450 systeem via isoenzym 2D6, maar worden ook door dit enzym gemetaboliseerd. Op deze manier remmen deze middelen hun eigen klaring. Na het stoppen met paroxetine of fluoxetine, zal de klaring versnellen wanneer dit remmende effect wegvalt. Hierdoor kunnen onttrekkingsverschijnselen ontstaan.(8;9) Bij fluoxetine is deze non-lineaire eliminatie waarschijnlijk minder belangrijk door de lange halfwaardetijd van dit middel.(9)

Naast deze kinetische aspecten kan ook de farmacodynamiek een rol spelen in de hogere incidentie van onttrekkingsverschijnselen bij gebruik van paroxetine. Paroxetine bezit, naast serotonerge, ook cholinerge activiteit.(3;5;6;8) Hierdoor kan er bij staken een cholinerge rebound ontstaan. Symptomen hiervan zijn malaise, misselijkheid, diarree, rusteloosheid en slapeloosheid.(3;5;8)

In een review artikel worden diverse studies beschreven waarin paroxetine de meeste klachten van onttrekkingsverschijnselen gaf. Dit zou volgens de auteurs mede kunnen worden verklaard doordat paroxetine het meest frequent wordt voorgeschreven.(5)

Rosenbaum *et al.* benoemen diverse studies die kritiek leveren op eerdere onderzoeken naar de incidentie van onttrekkingsverschijnselen bij het stoppen van SSRIs. Deze eerdere studies waren namelijk retrospectief van aard en hadden geen goede verzamelmethode, zoals de DESS-checklist, om bijwerkingen te kunnen beoordelen.(3)

Onttrekkingsverschijnselen worden ook beschreven na het stoppen van tricyclische antidepressiva (TCA), mirtazapine(10) en MAO-remmers.(2)

Lareb databank

Op 1 januari 2008 bevatte de databank van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb 76 meldingen van onttrekkingsverschijnselen als vermoede bijwerking van een SSRI. Meldingen van onttrekkingsverschijnselen bij neonaten waarbij de moeder tijdens de zwangerschap een SSRI gebruikte zijn hierbij niet meegenomen. Bijna vijftig van de meldingen betroffen onttrekkingsverschijnselen naar aanleiding van het stoppen met paroxetine. Omdat paroxetine de meest voorgeschreven SSRI is(11), speelt dit mogelijk een rol in het aantal meldingen. De meest gemelde symptomen na staken zijn duizeligheid, paresthesie, emotionele labiliteit, hoofdpijn, misselijkheid en slaapstoornissen. Dit komt overeen met de literatuur.

Tot slot

Onttrekkingsverschijnselen na stoppen met SSRIs zijn hinderlijk en kunnen bij alle SSRIs optreden, maar de symptomen zijn (symptomatisch) goed behandelbaar.(2) Het kan lastig zijn om onderscheid te maken tussen bepaalde onttrekkingsverschijnselen veroorzaakt door SSRIs en terugval- of restverschijnselen van een depressie. Een belangrijk verschil is dat terugvalverschijnselen niet in de eerste weken, maar later en sluipender optreden.(6) Bij gepland staken van de SSRI kan men bij lichte onttrekkingsverschijnselen volstaan met uitleg en geruststelling. Bij ernstigere onttrekkingsverschijnselen zal opnieuw met de SSRI gestart moeten worden, waarna een langzamer afbouwschema moet worden overwogen.(6)

Het mogelijke voordeel van SSRIs met een lange halfwaardetijd moet goed worden afgewogen tegen de mogelijke nadelen. Wanneer een bijwerking of interactie optreedt, kan er ingegrepen worden door te stoppen met de medicatie, maar kan het effect langer op zich laten wachten vanwege de lange halfwaardetijd.

De Proeftuin Farmacie Groningen (PFG) heeft een duidelijke patiëntenfolder uitgegeven over het stoppen en afbouwen met antidepressiva. Deze kunt u vinden via onderstaande link.(12)

Literatuur

- (1) WINAp. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP; 2008.
- (2) Vergouwen ACM, Bakker A. Selectieve serotonineheropnameremmers en onttrekkingsverschijnselen. Tijdschrift voor psychiatrie 2000;42(11):845-9.
- (3) Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. Biol Psychiatry 1998 Jul 15;44(2):77-87.
- (4) van Geffen EC, Hugtenburg JG, Heerdink ER, van Hulten RP, Egberts AC. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. Eur J Clin Pharmacol 2005 Jun;61(4):303-7.
- (5) Black K, Shea C, Dursun S, Kutcher S. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria. J Psychiatry Neurosci 2000 May;25(3):255-61.
- (6) Bhanji NH, Chouinard G, Kolivakis T, Margolese HC. Persistent tardive rebound panic disorder, rebound anxiety and insomnia following paroxetine withdrawal: a review of rebound-withdrawal phenomena. Can J Clin Pharmacol 2006;13(1):e69-e74.
- (7) CVZ. Farmacotherapeutisch Kompas. 2007.
- (8) Judge R, Parry MG, Quail D, Jacobson JG. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. Int Clin Psychopharmacol 2002 Sep;17(5):217-25.
- (9) Haddad P. Newer antidepressants and the discontinuation syndrome. J Clin Psychiatry 1997;58 Suppl 7:17-21.
- (10) Kleinsman ACM, Bijl AMH. Onttrekkingsyndroom ook bij mirtazapine relevant: Geleidelijk uitsluipen helpt. Pharm Weekbl 2005 Jun 17;143(24):812-3.
- (11) CVZ. GIPdatabank. www.gipdatabank.nl 2008
- (12) Proeftuin Farmacie Groningen. Afbouwen en stoppen met antidepressiva? <http://proeftuinfarmaciegroningen.tmade.nl/qmfiles/folder%20antidepressiva%20okt06.pdf> 2006 October 20 [cited 2008 Jan 11]