

'Onder stroom' door duloxetine

Pathofysiologie van bijwerking nog niet helder

door Florence van Hunsel en Linda Härmark - 07-06-2013

Het gevoel hebben onder stroom te staan: dit kan optreden als bijwerking van duloxetine. Ook bij de SSRI's, venlafaxine en mirtazapine kan dit voorkomen. Dat blijkt uit meldingen die bij Lareb zijn binnengekomen.

Duloxetine (Cymbalta) is geregistreerd voor de behandeling van depressieve stoornissen, gegeneraliseerde angststoornissen en tevens voor de behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn [1]. Als Yentreve is duloxetine ook geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige stress-urine-incontinentie bij vrouwen [2].

Duloxetine is een gecombineerde serotonine (5-HT)- en norepinefrine (NA)-heropnameremmer. Het remt de heropname van dopamine in zwakke mate en heeft geen significante affiniteit voor histaminerge, dopaminerge, cholinerge en adrenerge receptoren. Duloxetine verhoogt op dosisafhankelijke wijze de extracellulaire spiegels van serotonine en norepinefrine in verscheidene hersengebieden bij dieren. Het pijnremmend vermogen van duloxetine zou gebaseerd zijn op versterking van de afdalende remmende pijnbanen in het centraal zenuwstelsel [1].

'Elektrische schok'-sensaties

'Elektrische schok'-sensaties kunnen worden opgevat als een soort 'centrale paresthesie'. De sensaties zijn van korte duur, tot een paar seconden [3]. In de literatuur en op het internet zijn de symptomen (in het Engels) ook beschreven als *brainzaps*, *electrical zaps* of *fireworks*

exploding in my head [4]. In zeldzame gevallen zijn de 'elektrische schok'-sensaties waargenomen in de ledematen of in het hele lichaam. De frequentie varieert van een paar keer per minuut naar een keer per uur. De totale duur varieert van dagen tot weken. De schokken gaan niet gepaard met motorische spieractiviteit [3, 5].



Sensorische stoornissen zoals 'elektrische schok'-sensaties zijn eerder

beschreven bij selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en venlafaxine [3, 5-8]. Ze worden in de literatuur beschreven zowel als bijwerking tijdens behandeling als mogelijk ontwenningverschijnsel [3, 6, 9]. De pathofysiologie van het optreden van 'elektrische schok'-sensaties is nog niet helemaal uitgekristalliseerd. In sommige gevallen kunnen de 'elektrische schok'-sensaties lijken op het teken van Lhermitte [3, 6]. Dat is een sensatie van elektrische ontladingen, veroorzaakt door hoofdbewegingen naar voren. Deze ontladingen geven lichte, mechanische prikkelingen van het halsmerg bij vers gedemyeliniseerde ruggemergsbanen, wanneer er een beschadiging en/of een functiestoornis is van de beschermlaag om het axon heen [10]. Het teken van Lhermitte hangt samen met overprikkeling van de oplopende neuronen [6]. Bij SSRI's spelen twee zaken mogelijk een rol: downregulatie van serotonine-5-HT₂-receptoren en desensitisatie van zowel het 5-HT₂-transmembraansignaleringsysteem als de 5-HT-autoreceptoren [8].

Gevoelsstoornissen

Paresthesie is een bekende bijwerking van duloxetine. De geschatte incidentie is volgens de officiële productinformatie $\geq 1/100$, $< 1/10$. De productinformatie geeft tevens aan dat stoppen met duloxetine, met name als dit abrupt gebeurt, vaak leidt tot onthoudingsverschijnselen. Mogelijke onthoudingsverschijnselen zijn gevoelsstoornissen [1]. 'Elektrische schok'-sensaties worden in de productinformatie van duloxetine niet specifiek genoemd als ontwenningverschijnsel of bijwerking. Dit is wel het geval in de productinformatie uit de USA [11] en in de literatuur. Twee artikelen beschrijven 'elektrische schok'-sensaties na staking van duloxetine [12, 13]. De ontwenningverschijnselen bij plotseling stoppen van duloxetine zijn vergelijkbaar met die van de SSRI's, zo geven Perahia et al. aan [12]. In 2011 heeft Lareb over deze associatie een bericht geschreven aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) [14].

Tot nog toe kreeg Lareb drie meldingen over 'elektrische schok'-sensaties bij duloxetine binnen als spontane melding. Duloxetine is tussen 1 november 2006 en 30 april 2008 ook gevolgd met het Lareb Intensive Monitoring (LIM)-systeem. LIM is een non-interventioneel prospectief observationeel cohort, waarin gebruikers van vooraf geselecteerde geneesmiddelen gedurende een bepaalde periode worden gevolgd. In het duloxetinecohort, dat uit 398 patiënten bestond, werden twee gevallen van 'elektrische schok'-sensaties vastgesteld [15].

De tabel beschrijft vijf meldingen van 'elektrische schok'-sensaties bij duloxetine die naar voren kwamen via het LIM-systeem en het spontane meldsysteem.

Tintelingen

Bij twee meldingen traden de 'elektrische schok'-sensaties op nadat duloxetine werd gestaakt, bij twee meldingen na de start van de behandeling. Eén patiënt had zowel last van de klachten na het starten als bij het vergeten van een dosis. De patiënten omschreven de klachten onder meer als

'tintelingen in ledematen, gevoel onder stroom te staan', 'elektrische schokjes door het hoofd bij afbouwen/stoppen medicatie' en 'korte elektrische stroomstootjes'. Patiënt C had gelijksoortige klachten bij het afbouwen van paroxetine. Geen van de patiënten gebruikte duloxetine in een dosering die hoger was dan was aanbevolen in de productinformatie [1]. Dat 'elektrische schok'-sensaties afkomstig zouden zijn van comedatie is niet waarschijnlijk, aangezien van deze medicamenten niet bekend is dat ze deze bijwerkingen ook kunnen geven.

In de meldingen bij Lareb traden de 'elektrische schok'-sensaties op zowel tijdens het gebruik van duloxetine als na het staken hiervan (ontwenningverschijnsel). Lareb ontving veertig meldingen van 'elektrische schok'-sensaties bij het gebruik van SSRI's, venlafaxine en mirtazapine. Bij het merendeel van de meldingen traden deze klachten op na dosisreductie of stoppen. Bij enkele meldingen traden de symptomen op tijdens het gebruik [6, 16].

De meldingen over de 'elektrische schok'-sensaties bij duloxetine zijn op één na afkomstig van patiënten. In een studie die het Engelse meldsysteem voor patiëntmeldingen evalueerde, gaven patiënten die 'elektrische schok'-sensaties ervoeren bij SSRI-gebruik aan dat informatie uit andere patiëntmeldingen voor hen erg waardevol was. Deze meldingen gaven namelijk meer informatie over de intensiteit en hevigheid van de klachten dan de meldingen afkomstig van zorgverleners [4]. Bij Lareb werden de meldingen uit het spontanerapportagesysteem en het Lareb Intensive Monitoring gecombineerd om deze bijwerking duidelijker naar voren te laten komen. Dit laat zien dat de systemen complementair zijn aan elkaar en samen kunnen worden gebruikt bij de identificatie van nieuwe bijwerkingen.

De meeste meldingen zijn afkomstig van patiënten

melding, melder	geslacht, leeftijd	geneesmiddel, indicatie	comedicatie	bijwerking	latentietijd, actie met geneesmiddel, herstel patiënt
A, spontane melding, apotheekmelding	vrouw, 23 jaar	duloxetine 60 mg/dag, indicatie onbekend	geen	'elektrische schok'-sensatie (' <i>tintelingen in ledematen, gevoel onder stroom te staan</i> ')	drie weken na dosisreductie van 60 naar 30 mg per dag, patiënt niet hersteld
				'elektrische schok'-	een dag na

B, spontane melding, patiëntmelding	vrouw, 30 jaar	duloxetine 60 mg/dag, depressie	geen	sensatie (<i>elektrische schokjes door hoofd bij afbouwen/stoppen medicatie</i>)	een dag na dosisreductie van 60 naar 45 mg per dag, patiënt herstellende na drie dagen
C, spontane melding, patiënt-melding	vrouw, 21 jaar	duloxetine 60 mg/dag, angststoornis	oxazepam, mebeverine, melatonine	'elektrische schok'-sensatie (<i>shocklike paresthesie</i>)	na starten behandeling en als dosering per ongeluk werd vergeten, niet hersteld
D, LIM, patiënt-melding	vrouw, 39 jaar	duloxetine 120 mg/dag, depressie	oxazepam, amitriptyline, ethinylestradiol met gestodeen	'elektrische schok'-sensatie (<i>stroom in de hersenen bij hoofdbewegingen</i>)	enkele dagen na start, herstellende na dosisreductie
E, LIM, patiënt-melding	man 39 jaar	duloxetine 60 of 120 mg/dag, depressie	lormetazepam, losartan / hydrochloorthiazide	'elektrische schok'-sensatie (<i>elektrische schok-sensatie in het hoofd</i>)	drie dagen na start, herstellende

Dr. Florence van Hunsel en dr. Linda Härmark zijn beide apotheker-epidemioloog en werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Correspondentie kan gericht worden aan Florence van Hunsel, f.vanhunsel@lareb.nl of 073-6469708.

Literatuur

- 1 Samenvatting van de productkenmerken Cymbalta. <http://bit.ly/1173uDG>, geraadpleegd 8 april 2013.
- 2 Samenvatting van de productkenmerken Yentreve. <http://bit.ly/10RkybQ>, geraadpleegd 8 april 2013.
- 3 Berigan TR, Cannard AW, Cannard KR. Transient, paroxysmal, shock-like paresthesias associated with paroxetine initiation. J Clin Psychiatry 1997;58(4):175-6.
- 4 Avery AJ, Anderson C, Bond CM, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. Health Technol Assess 2011;15(20):1-iv
- 5 Frost L, Lal S. Shock-like sensations after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. Am J Psychiatry 1995;152(5):810.
- 6 De Graaf L, Van Puijenbroek EP. Serotonin reuptake inhibitors and shocklike

paresthesia. J Clin Psychiatry 2003;64(8):969-71.

7 Prakash O, Dhar V. Emergence of electric shock-like sensations on escitalopram discontinuation. J Clin Psychopharmacol 2008;28(3):359-60.

8 Feth N, Cattapan-Ludewig K, Jaquenoud SE. Electric sensations: neglected symptom of escitalopram discontinuation. Am J Psychiatry 2006;163(1):160.

9 Samenvatting van de productkenmerken Seroxat. <http://bit.ly/10Jcau2>, geraadpleegd 8 april 2013.

10 Luyendijk W. Het teken van Lhermitte. Ned Tijdschr Geneeskd 1972;116(26):1077-80.

11 Samenvatting van de productkenmerken Cymbalta (versie USA). <http://1.usa.gov/1183zRz> , geraadpleegd 8 april 2013.

12 Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, et al. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. J Affect Disord 2005;89(1-3):207-12.

13 Pitchot W, Ansseau M. Shock-like sensations associated with duloxetine discontinuation. Ann Clin Psychiatry 2008;20(3):175.

14 The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Duloxetine and electric shock-like sensations. <http://bit.ly/11TKSsk> , geraadpleegd 8 april 2013.

15 Harmark L, van Puijenbroek E, Van Grootheest K. Intensive monitoring of duloxetine: results of a web-based intensive monitoring study. Eur J Clin Pharmacol 2013;69(2):209-15.

16 The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Serotonin reuptake inhibitors and shock-like paraesthesias: an update. <http://bit.ly/YVSI64> , geraadpleegd 8 april 2013.

U kunt hieronder een reactie plaatsen van maximaal 300 woorden. Deze moet voldoen aan de richtlijnen, zie disclaimer. De redactie modereert uw reactie.

 [@PWnieuws](#)

- [Belangrijke info voor inloggen!](#)
- [Meld u aan voor de nieuwsbrief](#)