

Heftige onttrekkingsverschijnselen met koorts bij afbouw van paroxetine

f.p.m.l.peeters en j.zandbergen

De beëindiging van een behandeling met een antidepressivum krijgt over het algemeen minder aandacht dan de start ervan; de meeste aandacht van patiënt en arts gaan uit naar het al dan niet optreden van een therapeutisch effect en naar bijwerkingen. Onttrekkingsverschijnselen na het staken van het gebruik van antidepressiva zijn een minder bekend fenomeen, dat echter, zoals de volgende casus illustreert, voor de betrokken patiënt grote consequenties kan hebben.

ziektegeschiedenis

Patiënt A, een 30-jarige man, werd door zijn huisarts succesvol behandeld met paroxetine (Seroxat) 20 mg per dag, vanwege een depressieve stoornis. De patiënt was niet bekend wegens lichamelijke afwijkingen, gebruikte geen andere medicatie en er was geen sprake van alcohol- of drugsgebruik. Ongeveer een jaar later werd besloten de medicatie af te bouwen en werd de dagelijkse dosering verlaagd naar 10 mg. Na ongeveer een dag ontwikkelde de patiënt symptomen van agitatie, prikkelbaarheid, klachten van duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd, en koorts tot 40°C. Nooit eerder had hij deze klachten in deze combinatie gehad. Na ongeveer 4 dagen verminderden de symptomen in intensiteit. Twee weken na de verlaging werd besloten de medicatie te stoppen. Hierop kwamen de genoemde symptomen in verhevigde mate terug. Patiënt werd zeer prikkelbaar en geagiteerd en zo duizelig dat hij op handen en voeten rond moest kruipen; hij was misselijk, had hoofdpijn en had het gevoel 'gek te worden'. Wederom had hij koorts. Zijn huisarts vond de klachten te ernstig om ze te kunnen toeschrijven aan de afbouw van de paroxetine en hij schreef betahistine voor om de duizeligheid te bestrijden, maar het gewenste effect bleef uit. Hierop werd toch de behandeling met paroxetine hervat in een dosering van 10 mg per dag, waarna 2 dagen later de klachten geheel in remissie gingen. Na een maand werd wederom een poging gedaan de medicatie te stoppen, maar opnieuw traden dezelfde symptomen op. Hervatting van medicatie (nu weer 20 mg per dag) leidde wederom binnen 2 dagen tot remissie van de klachten. Inmiddels had de patiënt zijn werk moeten staken, was hij onzeker en twijfelachtig geworden aangaande zijn toestand en had hij angst zijn werk te hervatten. Daarnaast werd hij gehinderd door ejaculatio retardata, een bijwerking die hij steeds had gehad als gevolg van het paroxetinegebruik.

Vanwege onduidelijkheid over diagnostiek en behandeling werd patiënt door zijn huisarts naar onze instelling verwezen. Bij psychiatrisch onderzoek stelden wij geen psychopathologische veranderingen vast en concludeerden wij dat er bij patiënt

samenvatting

Een 30-jarige man die wegens depressie werd behandeld met paroxetine (Seroxat) kreeg na afbouw en staken van de medicatie heftige onttrekkingsverschijnselen in de vorm van agitatie, prikkelbaarheid, duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd, en had daarbij koorts tot 40°C. De klachten verdwenen na herintroductie van de medicatie en verschenen weer na opnieuw afbouwen. Na zeer geleidelijk uitsluipen traden ze in slechts geringe mate op. De depressie recidiveerde niet. Dergelijke onttrekkingsverschijnselen treden het meest op bij afbouw en staken van paroxetinegebruik, doch kunnen voorkomen bij alle selectieve serotonineheropnameremmers. De verschijnselen omvatten zowel lichamelijke als psychiatrische klachten en dienen onderscheiden te worden van een recidief van de psychiatrische stoornis. Goede voorlichting en graduele afbouw van het antidepressivum na langdurig gebruik zijn adequate preventieve maatregelen.

sprake was geweest van heftige onttrekkingsverschijnselen bij afbouw en staken van paroxetine. Na goede uitleg werd met hem een plan gemaakt om de medicatie geleidelijker af te bouwen. In eerste instantie werd de dagelijkse dosis verlaagd van 20 mg per dag naar een alternerend schema van 20 mg en 10 mg. Na deze verlaging traden wederom klachten op: agitatie, duizeligheid, hoofdpijn en koorts tot 40°C. Dit waren dezelfde klachten als bij eerdere afbouw, maar in verminderde mate. Bovendien waren de klachten voor de patiënt nu bekend en begrijpelijk, hetgeen ze voor hem acceptabeler maakten. De koorts werd symptomatisch bestreden met paracetamol. Na ongeveer 4 dagen verdwenen de klachten volledig. Een week nadien werd besloten de medicatie te verlagen tot 10 mg per dag, ditmaal zonder klachten. Twee weken later werd overgegaan op capsules met 5 mg paroxetine. Dit gaf aanleiding tot lichte duizeligheidsklachten. Na tweeënhalve week werd de medicatie geheel gestaakt, wat wederom lichte duizeligheidsklachten tot gevolg had, die nog 2 weken voortduurden. Hierna was patiënt geheel klachtenvrij. De depressieve stoornis recidiveerde niet.

beschouwing

In deze casus traden bijna elke keer dat de dosering van paroxetine werd verminderd dezelfde symptomen op. Hierdoor werd patiënt in zijn psychisch en sociaal functioneren ernstig belemmerd, zonder dat er sprake was van een terugval in depressieve klachten. Omdat het hier een patiënt betrof die geen andere medicatie gebruikte en hij niet bekend was wegens een somatische aandoening, en omdat het voornoemde klachtenpatroon steeds optrad na verlaging van de dosering paroxetine, concludeerden wij dat het ging om onttrekkingsverschijnselen. Deze conclusie wordt verder ondersteund, doordat de symptomen steeds verdwenen na verhoging van de dosering.

Universiteit Maastricht, vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

F.P.M.L.Peeters, psychiater (tevens: Regionale Instelling voor Ambulante Geestelijke Gezondheidszorg (RIAGG), Maastricht).

RIAGG, Maastricht.

Dr.J.Zandbergen, assistent-geneeskundige.

Correspondentieadres: F.P.M.L.Peeters.

Onttrekkingsverschijnselen dienen overigens goed onderscheiden te worden van afhankelijkheidsverschijnselen. Voor de diagnose 'afhankelijkheid van een middel' zijn een aantal additionele symptomen noodzakelijk, zoals het optreden van tolerantie, het langer of meer gebruiken van het middel dan voorgenomen, het spenderen van tijd en energie om aan het middel te komen en continuering van het gebruik ondanks kennis van negatieve consequenties.¹

Onttrekkingsverschijnselen. De nieuwere antidepressiva, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), worden over het algemeen beschouwd als veilige geneesmiddelen met, zeker in vergelijking met oudere (bijvoorbeeld tricyclische) antidepressiva, relatief weinig bijwerkingen tijdens het gebruik. Onttrekkingsverschijnselen bij het staken van klassieke antidepressiva zijn al lange tijd bekend.² De laatste jaren wordt in toenemende mate duidelijk dat ook bij het staken van SSRI-gebruik onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden. Aanvankelijk betrof het casuïstische mededelingen in de literatuur,³⁻⁸ meer recentelijk zijn er enkele onderzoeken verschenen waarin men zich specifiek heeft gericht op incidentie en aard van dergelijke onttrekkingsverschijnselen.⁹⁻¹¹ De meest voorkomende zijn opgesomd in de tabel.

In de literatuur vonden wij slechts één andere melding van het optreden van koorts na het staken van een SSRI.⁶ Hoewel er een duidelijke overlap is met onttrekkingsverschijnselen die kunnen optreden na het gebruik van klassieke antidepressiva, lijken met name de bewegingsstoornissen en sensorische stoornissen en de gevoelens van duizeligheid en licht gevoel in het hoofd kenmerkender voor de SSRI's. Duidelijke verschillen in aard van de symptomen tussen de SSRI's zijn er niet.^{9,12} Over het algemeen zijn de onttrekkingsverschijnselen mild. Ze treden meestal op binnen 1 tot 4 dagen na staken van het antidepressivumgebruik. De duur van de symptomen kan variëren van 1 dag tot 3 weken.^{9,10} Risicofactoren zijn een hogere dosering en een gebruiksduur van meer dan 8 weken.¹²

Er zijn aanmerkelijke verschillen in incidentie van onttrekkingsverschijnselen tussen de verschillende SSRI's gerapporteerd. Ze treden het meest op na gebruik van paroxetine, in veel mindere mate bij sertraline, fluvoxamine en citalopram; de minste onttrekkingsverschijnselen worden gezien bij staken van het fluoxetinegebruik.⁹⁻¹¹

Onttrekkingsverschijnselen na staken van het gebruik van een selectieve serotonineheropnameremmer

griepachtige symptomen (spierpijn, malaise, hoofdpijn)
 duizeligheid/licht gevoel in het hoofd
 zweten
 bewegingsstoornissen (tremor, ataxie)
 sensorische problemen ('elektrische schok', paresthesieën)
 slaapstoornissen (insomnia, levendige dromen, nachtmerries)
 gastro-intestinale symptomen (nausea, braken, anorexie, diarree)
 psychiatrische symptomen (angst, agitatie, prikkelbaarheid, verwardheid, stemmingsveranderingen, hallucinaties)

Een voor de hand liggende verklaring voor deze bevindingen zijn de verschillen in farmacokinetiek tussen de antidepressiva. Allereerst zijn er aanzienlijke verschillen in halfwaardetijd. Ten tweede is het van belang of het betreffende middel, op grond van auto-inhibitie (remming van de eigen omzetting), een lineair of niet-lineair metabolisme heeft; zowel paroxetine als fluoxetine vertoont auto-inhibitie, fluvoxamine nauwelijks, sertraline en citalopram helemaal niet. Paroxetine remt bij hogere doseringen in sterke mate het eigen metabolisme door inhibitie van het leverenzym P450(CYP)2D6; vermindering van deze inhibitie na abrupt staken, leidt tot een versnelling van de metabolisering van paroxetine waardoor de plasmaspiegel snel daalt, resulterend in een hoge incidentie van onttrekkingsverschijnselen.^{13,14} Dit mechanisme is voor fluoxetine en de actieve metaboliet echter klinisch minder relevant vanwege de lange halfwaardetijd.

Klinisch belang, preventie en behandeling. Aandacht voor het eventueel optreden van onttrekkingsverschijnselen is om een aantal redenen van belang:¹⁵

– Hoewel de verschijnselen meestal mild van aard zijn, kunnen ze dramatische vormen aannemen met aanzienlijke consequenties voor de patiënt, zoals in de beschreven casus.

– Niet herkennen kan onjuiste diagnostiek en behandeling tot gevolg hebben. Allereerst bestaat er het risico op niet-geïndiceerde somatische diagnostiek en behandeling. Daarnaast kunnen onttrekkingsverschijnselen ten onrechte worden aangezien voor een terugval op psychiatrisch gebied, met als gevolg een niet-geïndiceerde continuering van het antidepressivumgebruik. Naast het feit dat een dergelijke foutieve conclusie leidt tot onnodige kosten, heeft dit tevens tot gevolg dat er een verkeerde inschatting wordt gemaakt van de prognose van de psychiatrische stoornis, met verstrekking van de betrokken patiënt. Indien de verschijnselen optreden na niet door de patiënt gerapporteerd (tijdelijk) staken van het middel, kan dat tot de onjuiste conclusie leiden dat een hogere dosering of een ander middel geïndiceerd is. Onttrekkingsverschijnselen kunnen overigens gemakkelijk worden onderscheiden van een terugval op grond van het specifieke symptomenbeeld en het feit dat terugval na het staken van het gebruik van een antidepressivum over het algemeen niet peracut in de eerste week, maar veel gradueler en later optreedt. Wel kunnen op onttrekkingsverschijnselen gelijkende psychische klachten veroorzaakt worden door onzekerheid en angst voor terugval bij het staken van de behandeling.

– Miskennen van de verschijnselen kan in de toekomst leiden tot therapieontrouw, zeker bij patiënten die zelf wel de terechte relatie leggen met het staken van het antidepressivumgebruik.

Het verdient aanbeveling bij iedere patiënt die het gebruik van een SSRI gaat staken aandacht te besteden aan het optreden van onttrekkingsverschijnselen. Allereerst dient de patiënt voorgelicht te worden over mogelijkheid, aard en waarschijnlijke duur van deze verschijnselen. Naar onze ervaring is een dergelijke uitleg

voor veel patiënten uitermate geruststellend. Ter voorkoming van de verschijnselen verdient het aanbeveling om bij patiënten die langer dan 2 maanden een SSRI hebben gebruikt, de dosering langzaam af te bouwen over een periode van 4 weken. Indien er dan alsnog heftige verschijnselen optreden, kan de dosering weer verhoogd worden; de verschijnselen verdwijnen dan meestal binnen een dag.¹⁶ Verdere afbouw kan daarna gecontinueerd worden in graduelere en kleinere stappen; door een apotheek vervaardigde capsules met een geringere hoeveelheid van het betreffende antidepressivum dan gebruikelijk kunnen hierbij zinvol zijn. Symptomatische behandeling van angst, agitatie en slaapproblemen met benzodiazepinen is, behoudens in zeer ernstige gevallen, niet geïndiceerd.

abstract

Violent withdrawal symptoms with fever while tapering off paroxetine. – A 30-year-old man with depression who was treated with paroxetine (Seroxat) developed severe withdrawal symptoms when the medication was gradually diminished and stopped: agitation, irritability, vertigo, lightheadedness and fever up to 40°C. The symptoms disappeared after the medication was reintroduced but recurred after rediscontinuation. When the dosage was diminished very gradually the symptoms were mild. The depression did not recur. Such withdrawal symptoms are most prevalent after discontinuation of paroxetine but can occur after use of all selective serotonin reuptake inhibitors. The withdrawal syndrome includes both physical and psychiatric symptoms and needs to be distinguished from a relapse of the psychiatric disorder. Good information and gradual discontinuation of the antidepressant after long-term use are adequate measures to prevent severe withdrawal symptoms.

Literatuur

- 1 American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, D.C.: APA; 1994.
- 2 Dilsaver SC, Greden JF. Antidepressant withdrawal phenomena. *Biol Psychiatry* 1984;19:237-56.
- 3 Koopowitz L, Berk M. Paroxetine induced withdrawal effects. *Human Psychopharmacology* 1995;10:147-8.
- 4 Kasantikul D. Reversible delirium after discontinuation of fluoxetine. *J Med Assoc Thai* 1995;78:53-4.
- 5 Fava G, Grandi S. Withdrawal syndromes after paroxetine and sertraline discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:374-5.
- 6 Leiter FL, Nierenberg AA, Sanders KM, Stern TA. Discontinuation reactions following sertraline. *Biol Psychiatry* 1995;38:694-5.
- 7 Frost L, Lal S. Shock-like sensations after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors [letter]. *Am J Psychiatry* 1995;152:810.
- 8 Dahl ML, Olhager E, Ahlner J. Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate [letter]. *Br J Psychiatry* 1997;171:391-2.
- 9 Price JS, Waller PC, Wood SM, Mackay AV. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:757-63.
- 10 Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:356-62.
- 11 Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998;44:77-87.
- 12 Haddad P. Newer antidepressants and the discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 7:17-21.
- 13 Preskorn SH. Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. *J Clin Psychiatry* 1993;54 Suppl 9:14-34.
- 14 Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry* 1996;153:311-20.
- 15 Haddad P, Lejoyeux M, Young A. Antidepressant discontinuation reactions. *BMJ* 1998;316:1105-6.
- 16 Lejoyeux M, Adès J, Mourad I, Solomon J, Dilsaver S. Antidepressant withdrawal syndrome; recognition, prevention and management. *CNS Drugs* 1996;5:278-92.

Aanvaard op 10 mei 1999

Brieven aan de redactie

Het Koningin Wilhelmina Fonds en de Houtsmuller-therapie bij kanker

c.n.m.renckens en f.s.a.m.van dam

De verleiding om naast de gewone medische behandeling ook een alternatieve behandelwijze te kiezen, is het grootst bij aandoeningen waarvoor de geneeskunde geen genezing kan bieden of waarbij die genezing (enige tijd) onzeker is. Volgens cijfers van het Werkverband Chronisch Ziekten maakt bijvoorbeeld 75% van de lijders aan het post-whiplash-syndroom en 83% van de patiënten met myalgische encefalomyelitis (ME) gebruik

Zie ook de artikelen op bl. 1408, 1414 en 1421.

van alternatieve genezers.¹ Bij kankerpatiënten ligt dat percentage volgens de recentste cijfers duidelijk lager: 13% van de patiënten maakt gebruik van een alternatief dieet en nog eens 17% maakt gebruik van andere alternatieve behandelwijzen, zoals met het maretakpreparaat Iscador, vitaminen of paranormale behandelwijzen.² Vergeleken met een onderzoek dat 10 jaar geleden werd uitgevoerd, blijkt er een sterke toename in het gebruik te zijn.³ Wij schatten dat het aantal kankerpatiënten dat in leven is, in ons land 250.000 bedraagt, zodat vele duizenden patiënten een alternatief dieet tot zich nemen.

C.N.M.Renckens, vrouwenarts, voorzitter van de Vereniging tegen de Kwakzalverij (secretariaat: Jister 17-19, 8446 CD Heerenveen).
Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, afd. Psychosociaal Onderzoek en Epidemiologie, Amsterdam.
Prof.dr.F.S.A.M.van Dam, psycholoog.
Correspondentieadres: C.N.M.Renckens, Ramen 32, 1621 EL Hoorn.