

## Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva

J.J.D.Vlaminck, I.M.van Vliet en F.G.Zitman

Zie ook de artikelen op bl. 677 en 708.

- Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva doen zich voor bij zowel de klassieke antidepressiva, te weten tricyclische antidepressiva en monoamine-oxidaseremmers, als de moderne antidepressiva, te weten selectieve serotonineheropnameremmers, en nieuwere antidepressiva zoals venlafaxine en mirtazapine.
- De symptomen die gerapporteerd worden bij deze middelen kunnen ingedeeld worden in 8 groepen, te weten griepachtige verschijnselen, psychische symptomen, gastro-intestinale symptomen, slaapstoornissen, evenwichtsstoornissen, sensorische stoornissen, extrapiramidale verschijnselen en overige verschijnselen.
- Kenmerkend voor deze verschijnselen is dat ze binnen 1-4 dagen na de verlaging of laatste inname van de dosering optreden. Ook kunnen ze vóórkomen bij baby's van moeders die tijdens de laatste fase van de zwangerschap een antidepressivum hebben gebruikt.
- Van belang bij de start en de beëindiging van de behandeling met een antidepressivum is een goede en zorgvuldige voorlichting.
- Ter preventie is het aan te raden om bij het staken van de behandeling de dosering zo mogelijk langzaam af te bouwen.

Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:698-701

Antidepressiva behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen.<sup>1</sup> Artsen die antidepressiva voorschrijven, dienen goed op de hoogte te zijn van de werkingen en bijwerkingen die tijdens de behandeling met deze middelen te verwachten zijn. Eveneens dienen zij kennis te hebben van de onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. Onttrekkingsverschijnselen worden gedefinieerd als lichamelijke en psychische verschijnselen die optreden na beëindiging, onderbreking of te snelle reductie van de dosis van een geneesmiddel.

Kennis van onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva is om een aantal redenen van belang. Ten eerste kan het niet herkennen daarvan op korte termijn leiden tot onjuiste diagnostiek en behandeling. Het komt niet zelden voor dat ze worden gezien als symptomen van een recidief van de stemmings- of angststoornis en dat de behandeling vervolgens onnodig (langdurend) wordt hervat. Ten tweede is kennis hierover nodig om patiënten te kunnen informeren. Aandacht voor mogelijke onttrekkingsverschijnselen kan voorkómen dat patiënten zich onnodig ongerust maken. Ten derde kan het niet herkennen ervan een negatief effect hebben op de therapietrouw. Tot slot hebben patiënten volgens de Wet op de Geneeskundige Behandeloovereenkomst

(WGBO) het recht op volledige informatie over de gevolgen en risico's van de aangeboden behandeling.

Hieronder volgt een overzicht van de relevantste gegevens uit de literatuur omtrent onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. Het betreft onderzoek waarbij de primaire uitkomstmaat het optreden van onttrekkingsverschijnselen is. De literatuur is gezocht via PubMed en in de referentielijsten van gevonden artikelen.

### SYMPTOOMBEELD

De onttrekkingsverschijnselen van de verschillende antidepressiva zoals die beschreven zijn in de literatuur, komen in grote mate overeen en zijn grofweg in de volgende symptoomgroepen in te delen (tabel).

De evenwichtsklachten en sensorische stoornissen, zoals 'elektrische schok'-sensaties, komen frequenter voor bij selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en venlafaxine. Ook agressie en impulsiviteit treden beduidend meer op na het staken of onderbreken van een behandeling met SSRI's en venlafaxine dan met tricyclische antidepressiva (TCA's).<sup>2</sup>

Uit enkele gevalsbeschrijvingen krijgt men de indruk dat de onttrekkingsverschijnselen van klassieke irreversibele monoamine-oxidase(MAO)-remmers ernstiger zijn dan die van TCA's en SSRI's. Gerapporteerd zijn: paranoïde wanen, hallucinaties, cognitieve stoornissen, agitatie, agressiviteit, ataxie en catatonie.<sup>3,4</sup> De onttrekkingsverschijnselen van de selectieve reversibele MAO-A-remmers lijken geringer te zijn. In een gevalsbeschrijving wordt

GGZ-Groep Europoort Ensis, Rotterdam.  
Hr.dr.s.J.J.D.Vlaminck, psycholoog.  
Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Psychiatrie B1-P, Postbus 9600,  
2300 RC Leiden.  
Mw.dr.I.M.van Vliet en hr.prof.dr.F.G.Zitman, psychiaters.  
Correspondentieadres: mw.dr.I.M.van Vliet.

melding gemaakt van geringe griepverschijnselen nadat een behandeling met moclobemide werd gestaakt.<sup>5</sup>

## PREVALENTIE

**Tricyclische antidepressiva.** De in de literatuur gerapporteerde percentages van patiënten die onttrekkingsverschijnselen vertonen nadat de behandeling met een TCA wordt beëindigd of onderbroken, lopen uiteen. In een studie had 80% van de patiënten die stopten met het gebruik van amitriptyline last van onttrekkingsverschijnselen.<sup>6</sup> Voor imipramine betreft dit 55%.<sup>7</sup> Bij clomipramine wordt 30% gerapporteerd<sup>8</sup> en bij nortriptyline 16%.<sup>9</sup> Omdat er geen studies uitgevoerd zijn waarbij de onttrekkingsverschijnselen van de verschillende TCA's met elkaar vergeleken zijn, blijft het de vraag of en in hoeverre de verschillen in frequentie berusten op werkelijke verschillen of worden veroorzaakt door verschillen in studieopzet en meetmethode.

**Selectieve serotonineheropnameremmers.** Het onderzoek naar de onttrekkingsverschijnselen van SSRI's is in vergelijking met dat van TCA's beter wat betreft studieopzet en meetmethode. Een aantal prospectieve studies heeft zich gericht op het voorkomen van het zogenaamde onttrekkingsyndroom bij verschillende SSRI's. Echter, ook deze onderzoeken hebben methodologische tekortkomingen.<sup>10-12</sup> Ze zijn niet dubbelblind opgezet, maar volgen een zogenaamd

'interruption design' werd in een behandelstudie de medicatie op enig moment gestopt, dubbelblind, en werden optredende verschijnselen genoteerd; gegevens over comedicaatie ontbreken en er wordt niet gecorrigeerd voor de duur van de behandeling en de uitgangsdosering.<sup>13</sup> Het merendeel van de systematische studies was gesponsord door de farmaceutische industrie.

In de prospectieve studies is het onttrekkingsyndroom gedefinieerd als het optreden van tenminste 4 nieuwe klachten, zoals gemeten met behulp van de 'Discontinuation emergent signs and symptoms'. Deze checklist bestaat uit 43 verschijnselen die in de literatuur omtrent de onttrekkingsverschijnselen van SSRI's vaak gerapporteerd worden.<sup>10</sup>

Bij de SSRI's worden in verschillende studies de volgende percentages van patiënten met een onttrekkingsyndroom genoemd: paroxetine (42, 66 en 100), citalopram (70), sertraline (59 en 60) en fluoxetine (9, 14 en 77).<sup>10-12</sup> Het is niet systematisch onderzocht in hoeverre het onttrekkingsyndroom bij fluvoxamine optreedt. Wel is uit de praktijk bekend dat onttrekkingsverschijnselen ook hierbij vaak voorkomen. In een studie vertoonden 12 van de 14 patiënten met een paniekstoornis onttrekkingsverschijnselen nadat zij de behandeling met fluvoxamine staakten.<sup>14</sup>

**Monoamine-oxidaseremmers.** Er is geen systematisch onderzoek verricht naar de frequentie van onttrekkingsverschijnselen bij MAO-remmers.

**Nieuwere antidepressiva.** In een klein, gecontroleerd onderzoek kwamen onttrekkingsverschijnselen statistisch significant vaker voor na de behandeling met venlafaxine dan na een behandeling met placebo (78 versus 22%).<sup>15</sup> Over de frequentie van onttrekkingsverschijnselen bij mirtazapine zijn geen gegevens bekend.

## Onttrekkingsverschijnselen bij antidepressiva

<b>griepachtige verschijnselen</b>	<b>psychische symptomen</b>
hoofdpijn	agitatie
lethargie	prikkelbaarheid
zweeten	stemmingsdaling
rillingen	huilbuien
moeheid	angst
eetlustvermindering	manie
spierpijn	hypomanie
	hallucinaties
<b>gastro-intestinale symptomen</b>	delirium
buikpijn	agressiviteit
nausea	paranoïde wanen
vomitus	
diarree	<b>slaapstoornissen</b>
anorexie	inslaapstoornis
	nachtmerries
<b>evenwichtsstoornissen</b>	excessief dromen
duizeligheid	levendige dromen
coördinatiestoornissen	
	<b>sensorische stoornissen</b>
<b>extrapiramidale stoornissen</b>	'elektrische schok'-sensaties
parkinsonisme	paresthesiën
acathisie	
catatonie	<b>overige verschijnselen</b>
tremoren	cognitieve stoornissen
dystonie	hartritimestoornissen
ataxie	

## RISICOFACTOREN

Van een aantal kenmerken van de behandeling met antidepressiva is bekend dat deze een verhoogd risico op het ontstaan van onttrekkingsverschijnselen met zich brengen. Deze zijn: een hoge dosering, een korte halfwaardetijd, een lange gebruiksduur en abrupte beëindiging.

Uit de klinische praktijk blijkt dat onttrekkingsverschijnselen vaker optreden bij hoge dan bij lage doseringen. Hiernaar is geen systematisch onderzoek gepubliceerd. Wel is veelvuldig aangetoond dat antidepressiva met een korte halfwaardetijd, zoals paroxetine en fluvoxamine, vaker leiden tot onttrekkingsverschijnselen dan antidepressiva met een lange halfwaardetijd, zoals fluoxetine.<sup>4 10 12</sup> De gebruiksduur is waarschijnlijk ook een risicofactor voor de onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva.<sup>7 8</sup> In een retrospectief Amerikaans onderzoek leidde een gebruiksduur van langer dan 2 maanden vaker tot onttrekkingsverschijnselen.<sup>8</sup> Dat abrupte beëindiging van een behandeling met een antidepressivum frequenter onttrekkingsverschijnselen

geeft dan graduele afbouw, wordt veelvuldig gesuggereerd in de literatuur.<sup>8-13</sup> Dit is echter niet aangetoond in onderzoek waarbij verschillende afbouwschema's met elkaar worden vergeleken.

#### FARMACOLOGISCHE EN NEUROBIOLOGISCHE VERKLARINGEN

Tot op heden zijn er nog geen eenduidige verklaringen voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen na het staken van antidepressivagebruik. Wel zijn er enkele hypothesen die het verschijnsel zouden kunnen verklaren.

Zo wordt gesuggereerd dat de onttrekkingsverschijnselen van TCA's symptomen zijn van een cholinerge 'rebound' of overstimulatie ('overdrive').<sup>16</sup> De chronische toediening van TCA's zou leiden tot overgevoelige perifere en centrale muscarinereceptoren. Wanneer het gebruik van een TCA wordt gestaakt, is er gedurende enige tijd overmatige prikkeling van deze receptoren. Een argument dat voor deze hypothese pleit, is dat de onttrekkingsverschijnselen van anticholinerge middelen overeenkomen met die van TCA's. Deze hypothese gaat echter niet op voor de andere groepen antidepressiva, omdat deze nauwelijks of geen anticholinerge werking hebben. Ook bij noradrenerge en de serotonerge reboundhypothesen wordt gesteld dat het staken van het gebruik van een antidepressivum leidt tot overmatige stimulatie van de overgevoelige noradrenerge respectievelijk serotonerge receptoren.<sup>17</sup>

Sommige auteurs postuleren dat de onttrekking van antidepressiva leidt tot de reactivering van het stress-responsstelsel van depressieve patiënten.<sup>18</sup> Deze reactivering uit zich in een aantal functionele en neurochemische veranderingen in het brein. Zo laat een preklinisch onderzoek een samenhang zien tussen de onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva en een toename van de hippocampale N-methyl-D-aspartaatreceptor-dichtheid.<sup>18</sup> Een andere studie toont een toename in de activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras.<sup>19</sup>

Samenvattend is de houdbaarheid van bovengenoemde hypothesen onvoldoende gebleken. Verder onderzoek is nodig naar de biologische of neurochemische veranderingen die optreden na het staken van antidepressiva.

#### BELOOP

Voor alle antidepressiva geldt dat de meeste onttrekkingsverschijnselen binnen 1-4 dagen na de verlaging of laatste inname van de dosering optreden. De duur van onttrekkingsverschijnselen kan variëren van 1 dag tot 3 weken. Als het oorspronkelijke antidepressivum opnieuw wordt toegediend of een antidepressivum met hetzelfde werkingsmechanisme wordt ingesteld, verdwijnen de meeste onttrekkingsverschijnselen binnen anderhalve dag.

#### NEONATEN

Ook bij neonaten van moeders die tijdens de laatste fase van de zwangerschap een antidepressivum hebben gebruikt kunnen onttrekkingsverschijnselen optreden. Bij de partus stopt de blootstelling aan het farmacacon via de placenta en dit kan leiden tot symptomen zoals irritabiliteit, huilen, slecht drinken, bibberen, hypertonie en (zelden) convulsies. Dit is met name in gevalbeschrijvingen van SSRI's en venlafaxine gemeld.<sup>20-22</sup> In de enige prospectieve gecontroleerde studie waren er verschijnselen bij 17/20 baby's van wie de moeder tijdens de zwangerschap fluoxetine of citalopram gebruikte, en bij 9/20 baby's van wie de moeders geen antidepressivum gebruikten.<sup>23</sup> De symptomen traden in de eerste 4 dagen post partum op en verdwenen binnen 2-3 weken.

#### ADVIEZEN VOOR DE PRAKTIJK

De volgende adviezen zijn gebaseerd op eerder genoemde onderzoeksgegevens en ervaringen uit de praktijk.

**Voorlichting.** Het is van belang dat patiënten bij de start van de behandeling met antidepressiva worden voorgelicht over het mogelijk optreden van onttrekkingsverschijnselen bij het onderbreken of staken van de medicatie. Hierbij dient tenminste aan bod te komen wanneer de onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden en wat de aard van de symptomen is.

De patiënt moet weten dat onttrekkingsverschijnselen niet alleen kunnen optreden na het abrupt staken van het antidepressivumgebruik, maar ook bij een te snelle afbouw. Om de patiënt niet onnodig te verontrusten is het nuttig om te vermelden dat de meeste onttrekkingsverschijnselen gering en van voorbijgaande aard zijn.

Aan het begin van de behandeling is het tevens belangrijk dat nagegaan wordt in hoeverre patiënten zich zorgen maken over de vermeende verslavende werking van antidepressiva. Uitgelegd dient te worden dat het optreden van onttrekkingsverschijnselen op zichzelf niet betekent dat er afhankelijkheid bestaat. In dat kader is het zinnig te wijzen op de andere criteria voor afhankelijkheid, zoals de aanwezigheid van tolerantie, het langer of meer gebruiken van het middel dan is voorgeschreven en de negatieve invloed van het gebruik op het sociaal en beroepsmatig functioneren. Bij voorkeur wordt de informatie ook op schrift meegegeven.

**Preventie.** Wanneer in overleg wordt besloten de behandeling met het antidepressivum te beëindigen, is het goed om opnieuw voorlichting te geven over mogelijke onttrekkingsverschijnselen. Indien het antidepressivum in kwestie een korte halfwaardetijd heeft, er een hoge uitgangsdosering was en de patiënt langdurig met het antidepressivum is behandeld, is er extra risico op het optreden van onttrekkings-

verschijnselen en dient men te streven naar een geleidelijke afbouw in de loop van weken tot maanden.

**Behandeling.** Indien er, ondanks het geleidelijk afbouwen, geringe onttrekkingsverschijnselen optreden, volstaat het om de patiënt gerust te stellen en te wijzen op de voorbijaande aard daarvan. Ernstige onttrekkingsverschijnselen kunnen eventueel behandeld worden door het oorspronkelijke antidepressivum voor een korte tijd te herintroduceren en vervolgens de dosis in een langzamer tempo te reduceren. In ernstige gevallen kan bovendien kortdurend een benzodiazepine worden voorgeschreven.

## CONCLUSIES

Het optreden van onttrekkingsverschijnselen na het staken of onderbreken van een behandeling met antidepressiva is geen zeldzaam fenomeen. Onttrekkingsverschijnselen kunnen bij alle antidepressiva voorkomen. Ze dienen structureel aan bod te komen bij de voorlichting over de werking en bijwerkingen van antidepressiva, bij de start van de behandeling alsook bij de beëindiging daarvan. Ter voorkoming van de verschijnselen is het aan te raden om de medicatie, zeker bij een hogere dosering, lange gebruiksduur en korte halfwaardetijd, langzaam af te bouwen over een periode van weken tot maanden.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 17 december 2004

---

## Literatuur

- 1 Gebruik van antidepressiva 1996-2001. Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP). GIP-signaal nr 4. Diemen: College voor zorgverzekering; 2003.
- 2 Haddad P. Newer antidepressants and the discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 7:17-21.
- 3 Dilsaver SC. Monoamine oxidase inhibitor withdrawal phenomena: symptoms and pathophysiology. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:1-7.
- 4 Lejoyeux M, Adès J, Mourad L, Solomon J, Dilsaver S. Antidepressant withdrawal syndrome: recognition, prevention and management. *Drug Ther* 1997;5:278-91.
- 5 Curtin F, Berney P, Kaufmann C. Moclobemide discontinuation syndrome predominantly presenting with influenza-like symptoms. *J Psychopharmacol* 2002;16:271-2.
- 6 Bialos D, Giller E, Jatlow P, Docherty J, Harkness L. Recurrence of depression after discontinuation of long-term amitriptyline treatment. *Am J Psychiatry* 1982;139:325-9.
- 7 Kramer JC, Klein DE, Fink M. Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy. *Am J Psychiatry* 1961;118:549-50.
- 8 Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:356-62.
- 9 Geller B, Cooper TB, Carr LG, Warham JE, Rodriguez A. Prospective study of scheduled withdrawal from nortriptyline in children and adolescents. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:252-4.

- 10 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.
- 11 Hindmarch I, Kimber S, Cockle SM. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:305-18.
- 12 Bogetto F, Bellino S, Revello RB, Patria L. Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical investigation. *CNS Drugs* 2002;16:273-83.
- 13 Vergouwen AC, Bakker A. Selectieve serotonineheropnameremmers en onttrekkingsverschijnselen. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2000;42: 845-9.
- 14 Black DW, Wesner R, Gabel J. The abrupt discontinuation of fluvoxamine in patients with panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1993;54: 146-9.
- 15 Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1997;154:1760-2.
- 16 Dilsaver SC, Greden JF. Antidepressant withdrawal syndromes: evidence for supersensitivity of cholinergic system as an etiologic factor. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3:330.
- 17 Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum JF, Young AH, et al. Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. Discontinuation Consensus Panel. *J Clin Psychiatry* 1997;58:23-7.
- 18 Harvey BH, McEwen BS, Stein DJ. Neurobiology of antidepressant withdrawal: implications for the longitudinal outcome of depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:1105-17.
- 19 Michelson D, Amsterdam J, Apter J, Fava M, Lundborg P, Tamura R, et al. Hormonal markers of stress response following interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:169-77.
- 20 Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reik A van. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001;90:288-91.
- 21 Moor RA de, Mourad L, Haar J ter, Egberts ACG. Onthoudingsverschijnselen bij een neonatus na blootstelling aan venlafaxine tijdens de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1370-2.
- 22 Dahl ML, Olhager E, Ahlner J. Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate. *Br J Psychiatry* 1997;171:391-2.
- 23 Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:720-6.

---

## Abstract

### Withdrawal symptoms of antidepressants

- Withdrawal symptoms are encountered with both the classical antidepressants, i.e. the tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors, the modern antidepressants, i.e. the selective serotonin re-uptake inhibitors, and the new antidepressants such as venlafaxine and mirtazapine.
  - The symptoms that are reported following the withdrawal of these drugs can be classified into 8 groups: influenza-like symptoms, psychic symptoms, gastrointestinal symptoms, sleep disorders, equilibrium disorders, sensory disturbances, extrapyramidal symptoms and other symptoms.
  - It is characteristic of these symptoms that they appear 1-4 days after reduction of the dose or the last administration of the drug. They may also appear in the infants of mothers who used an antidepressant during the last phase of the pregnancy.
  - It is important that the patient be informed accurately and carefully at the start and termination of any treatment with an antidepressant.
  - In order to prevent withdrawal symptoms, it is advisable to reduce the dosage slowly if possible when the treatment is to be terminated.
- Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:698-701