

# Stoppen met venlafaxine door omzetting naar fluoxetine

P.M. BET, I.O. KÖKTAŞ, M. BERGH

**SAMENVATTING** Stoppen met het gebruik van antidepressiva gaat soms gepaard met hevige onttrekkingsverschijnselen, met klachten zoals misselijkheid, braken, diarree, hoofdpijn en overmatig zweten. Deze kunnen patiënten ontmoedigen om de antidepressiva blijvend te stoppen. Bij een 48-jarige slechtziende vrouw werd venlafaxine, na een eerdere poging tot stoppen, met succes afgebouwd na omzetting naar fluoxetine. Fluoxetine is een eenvoudig, effectief en goedkoop middel voor patiënten die last hebben van onttrekkingsverschijnselen bij het afbouwen van antidepressiva.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)11, 782-785

**TREFWOORDEN** antidepressiva, fluoxetine, onttrekkingsverschijnselen, tapering, venlafaxine



In de multidisciplinaire richtlijn depressie is een belangrijk deel gewijd aan het starten of omzetten van de medicamenteuze therapie. Aan het afbouwen en stoppen wordt relatief weinig aandacht besteed (Multidisciplinaire Werkgroep 2013), terwijl juist op dat moment onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden. Onttrekkingsverschijnselen kenmerken zich door symptomen zoals duizeligheid, misselijkheid, hoofdpijn, lethargie, insomnia en oorsuizen, die ontstaan bij abrupt stoppen of verlagen van de dosering van een antidepressivum (Haddad & Anderson 2007).

Er zijn verschillende afbouwschema's die behandelaars kunnen gebruiken als leidraad; deze zijn echter niet algemeen toepasbaar (Ogle & Akkerman 2013; Warner e.a. 2006; Switchwiki). Bij het opstellen van een afbouwschema moet de behandelaar rekening houden met de persoonlijke situatie van de patiënt, het type antidepressivum, de dosering en duur van gebruik. Voorlichting aan de patiënt over mogelijke onttrekkingsverschijnselen en de verzekering dat deze symptomen van tijdelijke aard zijn, kan het succesvol stoppen ondersteunen.

Als er toch onttrekkingsverschijnselen optreden, dan kan een geleidelijke afbouw worden gerealiseerd met taperingstrips, een drankje of magistrale bereidingen van de apotheek. In de literatuur wordt ook wel geadviseerd om bij het afbouwen het serotonerg werkende antidepressivum om te zetten naar fluoxetine en vervolgens abrupt te stoppen (Hosenbocus & Chahal 2011; Wilson & Lader 2015). Er zijn echter geen studies waarin men een dergelijke

afbouw heeft onderzocht, alleen enkele gevalbeschrijvingen (Benazzi 1998). Wij beschrijven een patiënte bij wie venlafaxine met succes werd afgebouwd met fluoxetine.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 48-jarige slechtziende vrouw, kreeg vanaf haar 35e jaar venlafaxine voorgeschreven door de huisarts vanwege een persisterende aanpassingsstoornis met depressieve klachten. De klachten werden met name onderhouden door haar psychosociale situatie, waarin zij de zorg had voor twee veeleisende kinderen.

Na tien jaar gebruik van venlafaxine gaf patiënte aan hiermee te willen stoppen, omdat haar psychosociale situatie verbeterd was. De depressieklachten waren nagenoeg verdwenen. Zij meldde nog enige angst- en spanningsklachten, die gepaard gingen met overmatig zweten. Op dat moment gebruikte zij venlafaxine 75 mg/dag.

Afbouwen ging goed totdat de dosering van 37,5 mg/dag verlaagd werd naar 0 mg/dag. Patiënte kreeg last van hevige hoofdpijn. Ze gaf aan dat ze hier in het verleden ook last van had, wanneer ze een dosis vergeten had in te nemen. De hoofdpijn was zo hevig dat de psychiater venlafaxine 37,5 mg/dag herstartte, waarna de hoofdpijn verdween.

Er werd toen getracht om bij patiënte de dosering van 37,5 mg/dag om te zetten naar een lagere dosering met de hoop dat de onttrekkingsverschijnselen minder hevig zouden zijn. De openbare apotheek werd gevraagd om capsules

magistraal te bereiden met aflopende doseringen tussen 37,5 mg en 0 mg. De apotheker gaf aan dat dit mogelijk was, maar de kosten hiervan waren te hoog voor de patiënt. Van venlafaxine was geen drankje beschikbaar.

Vervolgens namen wij contact op met stichting Cinderella (<http://www.cinderella-tx.org>) voor venlafaxinetape-ringstrips. Deze waren echter destijds nog niet beschikbaar. Op advies van de geconsulteerde ziekenhuisapotheker werd toen in overleg met patiënte besloten de venlafaxine 37,5 mg/dag om te zetten naar fluoxetine 10 mg/dag gedurende twee weken, waarna abrupt gestopt kon worden. Na de omzetting van venlafaxine naar fluoxetine was ze minder angstig en gespannen, transpireerde minder, maar waren wel klachten van diarree ontstaan. Na het stoppen met de fluoxetine verdwenen de klachten van diarree.

Na een aantal maanden geen antidepressiva gebruikt te hebben startte patiënte met citalopram 20 mg/dag vanwege depressieve klachten.

## BESPREKING

### Antidepressiva-discontinueringssyndroom

Patiënten ervaren vaak problemen met het afbouwen en stoppen van antidepressiva vanwege de onttrekkingsverschijnselen die kunnen optreden. Dit heeft onlangs geleid tot een nieuwe DSM-5-diagnose: antidepressiva-discontinueringssyndroom. Er is een flinke diversiteit aan symptomen, die passen in het beeld van serotonerge onttrekkingsverschijnselen en hierover bestaat nog geen consensus. De symptomen kunnen we samenvatten met het Engelstalige ezelsbruggetje *FINISH*: griepachtige verschijnselen, slaapproblemen, misselijkheid, fysieke instabiliteit, gevoelsensaties en agitatie/agressie (*flu-like symptoms, insomnia, nausea, imbalance, sensory disturbances, hyperarousal*). Deze kunnen in 40% van de gevallen worden waargenomen bij abrupt stoppen (Warner e.a. 2006; Fava e.a. 2015; Bhat & Kennedy 2017).

Risicofactoren voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen zijn de gebruiksduur, de dagelijkse dosering en het type antidepressivum. Om de diagnose te kunnen stellen, moeten deze symptomen pas aanvangen na dosisverlaging of stoppen van het antidepressivum. Symptomen beginnen in het algemeen 2 tot 4 dagen na het stoppen en houden gedurende enige weken aan. Voor het meten van de ernst van de onttrekkingsverschijnselen is de *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale* ontwikkeld (Fava e.a. 2015). In geval van ondraaglijke symptomen kunnen deze direct worden behandeld en beëindigd door het herstarten van het antidepressivum in de eerder gebruikte dosering.

## AUTEURS

**PIERRE BET**, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, afd. Klinische Farmacologie en Apotheek, Amsterdam.

**OZAN KÖKTAŞ**, student master Farmacie, Universiteit van Utrecht.

**MARIANNE BERGH**, psychiater, Indigo Noord Holland, Parnassia Groep.

## CORRESPONDENTIEADRES

Dr. P.M. Bet, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, afd. Klinische Farmacologie en Apotheek, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.  
E-mail: PM.Bet@vumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-3-2018.

## Oorzaken

De oorzaak van de onttrekkingsverschijnselen is, in het geval van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), een abrupte afname van serotonineconcentraties. Vandaar dat onttrekkingsverschijnselen vaker voorkomen bij SSRI's met een korte halfwaardetijd (Renoir 2013). Bij andere typen antidepressiva spelen waarschijnlijk norepinefrine en acetylcholine eenzelfde rol bij het optreden van de klachten (Blier & Tremblay 2006; Renoir 2013). Venlafaxine en paroxetine zijn antidepressiva met een korte halfwaardetijd, waarbij onttrekkingsverschijnselen het meest worden gemeld (Harvey & Slabbert 2014; Hosencoccus & Chahal 2011). Vooral bij de laatste dosisverlaging tijdens het afbouwen, wanneer de dosering wordt verlaagd naar 0 mg/dag, kunnen er binnen 24 uur hevige onttrekkingsverschijnselen optreden.

Bij het afbouwen van paroxetine neemt de snelheid van eliminatie bij de laatste doseringen zelfs nog toe, doordat de remming van het eigen metabolisme via CYP2D6 bij lage plasmaconcentraties wegvalt. Het verminderen of voorkomen van onttrekkingsverschijnselen na de laatste stap in het afbouwen kan de patiënt motiveren om het antidepressivum blijvend te stoppen en niet te herstarten.

In tegenstelling tot venlafaxine en paroxetine zijn bij het stoppen van fluoxetinegebruik nauwelijks onttrekkingsverschijnselen gemeld. Dit komt waarschijnlijk door de zeer lange halfwaardetijd van fluoxetine en de actieve metaboliet norfluoxetine (Harvey & Slabbert 2014; Wilson & Lader 2015).

## Afbouwstrategieën

Er zijn verschillende strategieën beschikbaar voor het afbouwen van SSRI's, namelijk afbouwen met regulier beschikbare preparaten, taperingstrips, een drankje, magistrale bereidingen door de apotheek of omzetting naar fluoxetine (Switchwiki; Hosenbocus & Chahal 2011; Groot 2013; Harvey & Slabbert 2014). Voor onze patiënte werd een afbouwschema gehanteerd dat gebaseerd was op het venlafaxineafbouwschema van de webpagina Switching Antidepressant (wiki.psychiatrie.nl). Ondanks een langzame afbouw kreeg patiënte toch last van onttrekkingsverschijnselen.

Taperingstrips voor venlafaxine zijn sinds 29 oktober 2015 beschikbaar in Nederland (<http://www.cinderella-tx.org>). Een taperingstrip is een medicatierol voor een periode van 28 dagen waarmee de dosering van een middel langzaam wordt verlaagd. Een voordeel van de taperingstrips zou zijn dat de concentratie van een geneesmiddel in het bloed geleidelijk daalt (bijv. 1-2 mg/dag), in tegenstelling tot reguliere afbouwschema's, waarbij de concentratie sterk daalt na elke dosisverlaging (Groot 2013; 2014).

De taperingstrips voor venlafaxine waren nog niet beschikbaar toen onze patiënte wilde afbouwen; er werd toen gekozen om andere methoden te proberen. De vraag is echter of de taperingstrips überhaupt uitkomst zouden kunnen bieden vanwege de visuele beperking van patiënte. Daarnaast spelen de hoge kosten ook een rol, omdat taperingstrips niet zijn opgenomen in het Nederlandse Geneesmiddelenvergoedingssysteem. Uit coulance zijn sommige zorgverzekeraars wel bereid om (een deel van) de kosten te vergoeden.

In de literatuur wordt geadviseerd om bij patiënten die moeite hebben met het afbouwen van antidepressiva het gebruikte middel om te zetten naar fluoxetine. Fluoxetine geeft minder kans op onttrekkingsverschijnselen, waarschijnlijk vanwege de lange halfwaardetijd. Opvallend is dat, ondanks de adviezen in de literatuur, er geen onderzoeken over het omzetten van een SSRI naar fluoxetine te vinden zijn. Wel zijn er enkele gevalbeschrijvingen.

## LITERATUUR

- Bhat V, Kennedy SH. Recognition and management of antidepressant discontinuation syndrome. *J Psychiatry Neurosci* 2017; 42: E7-8.
- Benazzi F. Fluoxetine for serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. *J Psychiatry Neurosci* 1998; 23: 241-2.
- Blier P, Tremblay P. Physiologic mechanisms underlying the antidepressant discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(Suppl 4): 8-13.
- Cinderella Therapeutics. Taperingstrips voor venlafaxine 29 okt 2015. Bezocht op 14/02/2018. Beschikbaar via: <http://www.cinderella-tx.org/nl/2015/10/29/taperingstrips-voor-venlafaxine/>
- Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 72-81.
- Groot P. Consensusgroep tapering. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55: 789-94.

Benazzi (1998) beschrijft vier patiënten bij wie een SSRI met succes werd afgebouwd na omzetting naar fluoxetine. Bij alle vier was een eerdere poging tot afbouwen mislukt vanwege onttrekkingsverschijnselen. Vervolgens werd het antidepressivum weer gestart, waarna de onttrekkingsverschijnselen verdwenen. Een tweede poging tot afbouwen werd gedaan, ditmaal door bij de patiënten het gebruikte middel om te zetten naar fluoxetine. Bij drie patiënten werd het antidepressivum met succes afgebouwd, bij één patiënt werd na het stoppen met fluoxetine, clonazepam toegevoegd wegens lichte angstklachten. Vervolgens werd clonazepam zonder problemen gestaakt. Geen van de verschillende afbouwmethoden is tot nu toe onderbouwd met wetenschappelijk onderzoek. In de literatuur wordt geadviseerd om geleidelijk af te bouwen, maar de tijdsduur voor het afbouwen wordt overgelaten aan de behandelaar. Onderbouwing komt voornamelijk uit gevalbeschrijvingen of wordt gebaseerd op de halfwaardetijd van een geneesmiddel. Voor patiënten die moeite hebben met afbouwen van SSRI's vanwege onttrekkingsverschijnselen kan omzetting naar fluoxetine uitkomst bieden. De effectiviteit van het afbouwen met fluoxetine of taperingstrips zou in een goed opgezet vergelijkend onderzoek nader moeten worden onderzocht.

## CONCLUSIE

Bij het afbouwen van antidepressiva kunnen onttrekkingsverschijnselen optreden. Om de kans op onttrekkingsverschijnselen te verminderen moet de dosering geleidelijk verlaagd worden. Een zeer geleidelijke afbouw is mogelijk met taperingstrips, magistrale bereidingen of fluoxetine. Fluoxetine is een goedkoop en eenvoudig alternatief om het afbouwen en stoppen van antidepressiva goed te laten verlopen. Vanwege de lange halfwaardetijd is de kans op onttrekkingsverschijnselen het minst ten opzichte van andere antidepressiva.

- Groot P. Onttrekkingsverschijnselen voorkomen bij de afbouw van antidepressiva: het nut van taperingstrips. *Psyfar* 2014; 3: 18-26.
- Haddad P, Anderson I. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Adv Psychiatr Treat* 2007; 13: 447-57.
- Harvey B, Slabbert F. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29: 503-16.
- Hosenbocus S, Chahal R. SSRIs and SNRIs: A review of the discontinuation syndrome in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 60-7.
- Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie. Multidisciplinaire richtlijn depressie (3e rev.) versie 1.0. Utrecht: Trimbos-instituut; 2013. <https://www.ggzrichtlijnen.nl/depressie>
- Ogle N, Akkerman S. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults. *J Pharm Pract* 2013; 26: 389-96.
- Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol* 2013; 45: 1-10.
- Switchwiki. Switching antidepressants 2017. <http://wiki.psychiatrienet.nl/index.php/SwitchAntidepressants>
- Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician* 2006; 74: 449-56.
- Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5: 357-68.

## SUMMARY

# Discontinuing venlafaxine by switching to fluoxetine

P.M. BET, I.O. KÖKTAŞ, M. BERGH

Patients wanting to discontinue their antidepressant use may experience antidepressant discontinuation syndrome (ADS). This is characterized by symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea, headaches and sweating. Withdrawal symptoms can discourage patients from permanently discontinuing antidepressants. We present the case of a 48-year-old visually impaired woman where, after a first attempt failed, venlafaxine was successfully discontinued after a switch to fluoxetine. Fluoxetine mediated discontinuation is a simple, effective and inexpensive method for patients who suffer from withdrawal symptoms when tapering off antidepressants.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)11, 782-785

**KEY WORDS** antidepressants, discontinuation syndrome, fluoxetine, tapering, venlafaxine