

# Selectieve serotonineheropnameremmers en onttrekkingsverschijnselen

## Een overzicht van de literatuur en haar klinische relevantie

A.C.M. VERGOUWEN, A. BAKKER

**SAMENVATTING** In de afgelopen jaren zijn er diverse publicaties, zowel gevalbeschrijvingen als klinische onderzoeken, over onttrekkingsverschijnselen tijdens de afbouw en na het stoppen van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) verschenen. In deze bijdrage worden deze publicaties besproken, waarbij vooral aandacht wordt besteed aan de klinische betekenis ervan. Geconcludeerd wordt dat onttrekkingsverschijnselen bij alle SSRI's kunnen optreden en dat behandelaar en patiënt zich hiervan bewust moeten zijn. Vaak kunnen deze verschijnselen met eenvoudige maatregelen worden behandeld.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 11, 845-949]

**TREFWOORDEN** bijwerkingen, onttrekkingsverschijnselen, SSRI's

De eerste meldingen van onttrekkingsverschijnselen bij het staken van antidepressiva verschenen eind jaren vijftig (Mann & MacPherson 1959). Het betrof hier imipramine. Later verschenen er ook meldingen van onttrekkingsverschijnselen bij andere tricyclische antidepressiva en monoamine-oxidaseremmers. Aanvankelijk werd gedacht dat onttrekkingsverschijnselen zich niet zouden voordoen bij selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's). Het belang van zorgvuldige afbouw van deze antidepressiva werd daarom aanvankelijk niet onderkend (Zajacka e.a. 1997). De eerste publicatie over mogelijke onttrekkingsverschijnselen na het staken van een SSRI verscheen pas in 1993, toen deze groep middelen al jaren op de markt was (D'Arcy 1993). Sindsdien zijn onttrekkingsverschijnselen van SSRI's steeds meer in de belangstelling gekomen. Recent nog verschenen in de Nederlandstalige vakliteratuur vrijwel gelijktijdig twee interessante gevalbeschrijvingen over patiënten met

ernstige onttrekkingsverschijnselen bij respectievelijk het afbouwen en staken van een SSRI (Peeters & Zandbergen 1999; Meesters & Neeleman 1999). De bedoeling van deze artikelen was om dit belangrijke klinische verschijnsel onder de aandacht te brengen. Het komt frequenter voor dan men in het algemeen veronderstelt en wordt onvoldoende herkend: onder een groep psychiaters meldde 72% zich bewust te zijn van de mogelijkheid dat er onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden bij het gebruik van antidepressiva; onder de ondervraagde huisartsen was dit percentage slechts 30% (Young & Currie 1997). Onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden in verschillende omstandigheden: niet alleen bij het staken of afbouwen van de behandeling met het antidepressivum, maar ook tijdens of na de omzetting van het ene naar het andere antidepressivum, of bij al dan niet bewuste medicatieontrouw.

De meest gehanteerde definitie van het ont-

trekkingssyndroom is afkomstig van Lader (1983): 'a predictable onset, duration, and offset of action containing psychological and bodily symptoms not previously complained of by the patient'. De symptomen die vaak optreden in het kader van onttrekking van een SSRI zijn: duizeligheid, paresthesieën, levendige dromen, slaapstoornissen, een griepachtig syndroom, angst, stemmingsdaling en prikkelbaarheid (Lejoyeux & Adès 1997).

Doel van dit artikel is een overzicht te geven van de relevante literatuur, waarbij naast de methodologische tekortkomingen van de onderzoeken vooral aandacht zal worden besteed aan de klinische betekenis ervan.

#### METHODE

Er werd een search in Medline verricht van januari 1988 tot augustus 1999 met als trefwoorden: 'serotonin inhibitors' en 'discontinuation'. Gezocht werd naar combinaties van deze trefwoorden. Ook werden relevante literatuurreferenties uit aldus gevonden relevante artikelen opgezocht. Gevalsbeschrijvingen werden niet apart geselecteerd. Wel werden overzichtsartikelen betreffende gevalsbeschrijvingen en onttrekingsverschijnselen na staken van een SSRI, gegeven in behandelstudies, geselecteerd, evenals alle prospectieve onderzoeken over het voorkomen van onttrekingsverschijnselen bij SSRI's.

#### BESPREKING

Er werden drie overzichtsartikelen (Haddad 1997; Lejoyeux & Adès 1997; Zajecka e.a. 1997), één retrospectief onderzoek (Coupland e.a. 1996) en twee prospectieve onderzoeken (Rosenbaum e.a. 1998; Zajecka e.a. 1998) gevonden.

Opvallend is dat de literatuur vooral bestaat uit ziektegeschiedenissen en overzichtsartikelen, waarvan alleen bij de onderzoeken van Coupland e.a. (1996) en Zajecka e.a. (1997) geen sponsoring door een farmaceutische fabrikant wordt gemeld.

De drie overzichtsartikelen bespreken ge-

valsbeschrijvingen en meldingen van onttrekingsverschijnselen na de afbouw van SSRI's, gegeven in behandelstudies (Haddad 1997; Lejoyeux & Adès 1997; Zajecka e.a. 1997). Hieruit blijkt duidelijk dat de gerapporteerde percentages van patiënten die onttrekingsverschijnselen vertonen, zeer uiteenlopen (bijvoorbeeld voor fluvoxamine: 14-86%). Een ander opvallend gegeven is dat in twee besproken onderzoeken geen enkele patiënt onttrekingsverschijnselen ontwikkelde na het staken van fluoxetine, terwijl in een ander onderzoek 14% van de patiënten bij wie de behandeling met placebo werd afgebouwd, onttrekingsverschijnselen meldde. De gegevens moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd. De methodologische tekortkomingen van de onderzoeken die in de overzichtsartikelen worden besproken, worden in de discussie vermeld.

Het onderzoek van Coupland e.a. (1996) wordt vaak aangehaald. Daarom zal hierop uitgebreider worden ingegaan. Coupland e.a. vonden voor verschillende antidepressiva verschillende percentages voor het optreden van onttrekingsverschijnselen: clomipramine 30,8%, fluvoxamine 14,0%, paroxetine 20,0%, sertraline 2,2%, en fluoxetine 0%. Op dit onderzoek is methodologisch veel aan te merken: het vaststellen van onttrekingsverschijnselen gebeurde retrospectief en niet op een gestandaardiseerde wijze, waardoor er waarschijnlijk een onderrapportage is opgetreden; de omvang van de patiëntengroepen die clomipramine of fluoxetine gebruikten, was beperkt (respectievelijk 13 en 20 patiënten), de afbouwschema's verschilden en de periode waarover bepaald werd of er onttrekingsverschijnselen waren opgetreden, bedroeg ten hoogste vier weken. Dit laatste is gezien de lange halfwaardetijd van fluoxetine mogelijk aan de korte kant (Pollock 1998).

Een recent, prospectief onderzoek (Rosenbaum e.a. 1998) liet geen verschil tussen paroxetine en sertraline zien in het optreden van een 'SSRI discontinuation syndrome' bij het abrupt staken van het middel gedurende 5-8 dagen (respectievelijk 66% en 60%). Alleen patiënten die

waren behandeld met fluoxetine, hadden duidelijk minder onttrekkingsverschijnselen. Van hen rapporteerde 14% een dergelijk syndroom. De klinische betekenis van dit onderzoek zou gelegen zijn in het verkrijgen van een relevant beeld van de gevolgen van therapieontrouw. De periode van onderbreking is nogal arbitrair en de resultaten zeggen weinig over de mogelijke complicaties van het afbouwen en geheel staken van SSRI's.

In een methodologisch goed onderzoek naar terugvalpreventie werd gekeken naar de effecten van het staken van fluoxetine (Zajecka e.a. 1998). Het betrof een grote patiëntengroep (n = 395) en het staken van fluoxetine geschiedde placebo-gecontroleerd en dubbelblind. Alle 'adverse events' (inclusief verkoudheden, chirurgische ingrepen en dergelijke) werden op een gestandaardiseerde wijze geregistreerd over een periode van zes weken. Dit is een redelijke termijn voor het vinden van onttrekkingsverschijnselen van fluoxetine, hoewel deze verschijnselen zijn beschreven tot acht weken na het staken van dit middel (Pollock 1998). Omzetting van fluoxetine naar placebo bleek nauwelijks een toename van 'adverse events' te veroorzaken in vergelijking met het continueren van fluoxetine. De significante verschillen die werden gevonden (duizeligheid), hadden volgens de auteurs weinig klinische relevantie.

Het ontbreekt tot op heden aan gecontroleerde, prospectieve data over onttrekkingsverschijnselen bij het uitsluipen en vervolgens staken van de andere SSRI's (fluvoxamine, paroxetine, sertraline en citalopram).

## DISCUSSIE

De belangrijkste methodologische tekortkomingen van de besproken onderzoeken zijn:

- De onderzoeken zijn veelal retrospectief.
- Het zijn vooral gevalbeschrijvingen.
- De SSRI's worden voor wisselende periodes gestaakt en vaak niet lang genoeg om middelen met een lange halfwaardetijd (fluoxetine) goed te beoordelen.

- De onderzoeken zijn zelden placebogecontroleerd en dubbelblind opgezet.
- Een vaste definitie van een onttrekkingsyndroom ontbreekt, waardoor onttrekkingsverschijnselen niet eenduidig kunnen worden vastgesteld. De onderzoeken zijn hierdoor moeilijk vergelijkbaar.
- De duur van de behandeling en de dosering voorafgaand aan het afbouwen dan wel stoppen van de medicatie worden niet in de beoordeling betrokken.
- Gegevens over comediatie ontbreken.
- Onderscheid met terugval of restverschijnselen wordt bijna nooit gemaakt.
- Onderscheid met bijwerkingen van het antidepressivum, die nog kunnen voorkomen na het staken, wordt niet gemaakt.

Voor de klinische praktijk zou het van groot belang zijn om te weten of de snelheid van afbouw van invloed is op de incidentie van onttrekkingsverschijnselen. Ook is het van belang om te weten wat de ernst ervan is, omdat deze in de praktijk vooral het beleid zal bepalen. Er is nog nooit onderzoek gedaan naar de invloed van uitvoerige voorlichting over mogelijke onttrekkingsverschijnselen noch van het motiveren van patiënten deze als een hinderlijk, maar tijdelijk gegeven te doorstaan. De bewering dat onttrekkingsverschijnselen frequenter optreden bij SSRI's met een korte halfwaardetijd wordt niet vergezeld van een duidelijk beeld wat hiervan de praktische gevolgen zijn. Het onderzoek van Zajecka e.a. (1998) laat duidelijk zien dat staken van de behandeling met fluoxetine zonder klinisch relevante 'adverse events' kan geschieden, maar de vergelijking met een SSRI met een korte halfwaardetijd ontbreekt.

De boodschap voor de clinicus is vooralsnog beperkt: hinderlijke, maar goed behandelbare onttrekkingsverschijnselen kunnen bij alle SSRI's optreden, en er is weinig wetenschappelijk valide onderbouwing van de veel gebezigde veronderstelling dat deze vooral bij SSRI's met een relatief korte halfwaardetijd optreden.

De claim dat er relatief weinig onttrekkingsverschijnselen worden gezien bij het staken van fluoxetinebehandeling is op grond van de beschikbare data goed te verdedigen, hoewel deze ook hier bij een niet te verwaarlozen deel (één op de zeven patiënten) van de behandelingen optreden. Dit mogelijke voordeel van fluoxetine ten opzichte van de andere SSRI's dient daarbij wel afgezet te worden tegen de nadelen, die gepaard kunnen gaan met de lange halfwaardetijd. Vooral de onmogelijkheid snel te 'stoppen' bij ongewenste bijwerkingen en interacties kan de clinicus parten spelen. Om te kunnen komen tot duidelijke richtlijnen voor de afbouw van antidepressiva in de alledaagse klinische praktijk, zijn gecontroleerde prospectieve onderzoeken nodig waarin ook wordt gekeken naar interventies die de frequentie van het optreden van onttrekkingsverschijnselen en de ernst daarvan kunnen verminderen.

Vanuit klinisch oogpunt is het belangrijk om onttrekkingsverschijnselen goed te onderscheiden van terugval- of restverschijnselen van de stoornis waarvoor het antidepressivum was voorgeschreven. In het algemeen kan het onderscheid worden gemaakt op grond van het specifieke symptomenbeeld en het feit dat terugval na het staken van de SSRI over het algemeen niet in de eerste weken, maar later en sluipender optreedt (Peeters & Zandbergen 1999). Wanneer de patiënt onttrekkingsverschijnselen heeft na het staken van de SSRI in het kader van therapieontrouw en het antidepressivum nog geïndiceerd is, kan worden volstaan met het hervatten van de SSRI. De onttrekkingsverschijnselen zullen dan in het algemeen binnen 24 uur zijn verdwenen. Bij een gepland staken van de SSRI kan bij lichte onttrekkingsverschijnselen worden volstaan met uitleg en geruststelling. Bij ernstige onttrekkingsverschijnselen daarentegen zal het gebruik van de SSRI hervat moeten worden en zal langzamer moeten worden afgebouwd. Zelden zal het voorkomen dat benzodiazepinen moeten worden gegeven voor ernstige angst, onrust of slaapproblemen als gevolg van de ont-

trekking van de SSRI (Rosenbaum & Zajecka 1997; Peeters & Zandbergen 1999).

De auteurs danken M.C.Z. Arendsen voor de bibliothecaire ondersteuning.

#### LITERATUUR

- Coupland, N.J., Bell, C.J., & Potokar, J.P. (1996). Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 356-362.
- D'Arcy, P.F. (1993). Dystonia and withdrawal symptoms with paroxetine (letter). *International Pharmacology Journal*, 7, 140.
- Haddad, P. (1997). Newer antidepressants and the discontinuation syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, supplement 7, 17-22.
- Lader, M. (1983). Benzodiazepine withdrawal states. In M.R. Trimble (red.), *Benzodiazepines divided* (pp. 17-31). New York: John Wiley & Sons.
- Lejoyeux, M., & Adès, J. (1997). Antidepressant discontinuation: A review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, supplement 7, 11-16.
- Mann, A.M., & MacPherson, A.S. (1959). Clinical experience with imipramine (G22355) in the treatment of depression. *Canadian Psychiatric Association Journal*, 4, 38-47.
- Meesters, Y., & Neeleman, J. (1999). Staken van een antidepressivum (fluvoxamine): soms problematisch. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 41, 543-545.
- Peeters, F.P.M.L., & Zandbergen, J. (1999). Heftige onttrekkingsverschijnselen met koorts bij afbouw van paroxetine. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 143, 1429-1431.
- Pollock, B.G. (1998). Discontinuation symptoms and SSRI's. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 535-536.
- Rosenbaum, J.F., Fava, M., Hoog, S.L., e.a. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized clinical trial. *Biological Psychiatry*, 44, 77-87.
- Rosenbaum, J.F., & Zajecka, J. (1997). Clinical management of antidepressant discontinuation. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, supplement 7, 37-40.
- Young, A.H., & Currie, A. (1997). Physicians knowledge of antidepressant withdrawal effects: A survey. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, supplement 7, 28-30.
- Zajecka, J., Tracy, K.A., & Mitchell, S. (1997). Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: A literature review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 291-297.

Zajecka, J., Fawcett, J., Amsterdam., e.a. (1998). Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: A randomized, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18, 193-197.

Psychiatrie van het Leids Universitair Medisch Centrum en de vakgroep Klinische en Gezondheidspsychologie, Faculteit der Sociale Wetenschappen, Universiteit Leiden.

Correspondentieadres: A.C.M. Vergouwen, GGZ Meerkanten, locatie Veldwijk, Postbus 1000, 3850 BA Ermelo.

E-mail: [avergouw@euronet.nl](mailto:avergouw@euronet.nl).

AUTEURS

T. VERGOUWEN, psychiater, is werkzaam bij GGZ Meerkanten, locatie Veldwijk, in Ermelo.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

B. BAKKER, psychiater, is verbonden aan de afdeling

Het artikel werd geaccepteerd voor publicatie op 10-2-2000.

## SUMMARY

Selective serotonin reuptake inhibitors and discontinuation symptoms: A literature review and its clinical relevance – A.C.M. Vergouwen, A. Bakker – Discontinuation symptoms during tapering off and after abrupt stoppage of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI's) have been reported recently in case reports and clinical studies. These publications will be discussed with special emphasis on their clinical relevance. It is concluded that tapering off is associated with discontinuation reactions in all SSRI's. Knowledge of discontinuation symptoms is important for clinicians and patients. These symptoms often can be managed with simple interventions.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 11, 845-849]

**KEYWORDS** adverse events, discontinuation symptoms, SSRI's