

Starte opp og slutte med et antidepressivum – like lett?

Hvilket antidepressivum legen velger til en deprimert pasient, kan ha konsekvenser den dagen det skal seponeres. Antidepressivas farmakodynamiske og -kinetiske egenskaper har betydning for risiko for seponeringsreaksjoner.

TEKST: Børge Myrland Larsen og Kirsten Myhr, RELIS Sør-Øst, Oslo universitetssykehus HF, Ullevål sykehus, e-post: borge.myrland.larsen@ous-hf.no

BAKGRUNN

Globalt er antidepressiva den tredje mest solgte legemiddelgruppen i verdi (1). Ifølge det norske reseptregisteret hentet rundt 300 000 personer i Norge ut en resept på et antidepressivum i 2009 (2).

Antidepressiva er assosiert med flere alvorlige bivirkninger, inkludert økt risiko for suicid og suicidal tanker og voldshandlinger. Dette kom ikke minst frem i forbindelse med en dokumentarserie på BBCs Panorama der det også ble avslørt at produsenten av Seroxat® (paroksetin) hadde tilbakeholdt informasjon som var kjent allerede under utprøving av preparatet (3). I denne artikkelen settes det fokus på problemer relatert til seponering av antidepressiva.

Helt siden de første trisykliske antidepressiva (TCA) kom på markedet for over 50 år siden har det vært kjent at ulike seponeringsreaksjoner kan forekomme, men lenge trodde man at disse var sjeldne, milde og kortvarige (4). Etter introduksjon av selektive serotoninreopptakshemmerne (SSRI), som brukes i stadig økende grad, har det blitt bedre dokumentert at en stor andel pasienter opplever seponeringssymptomer når de skal slutte med et antidepressivum. Disse symptomene er samlet i betegnelsen seponeringssyndrom og omfatter gastrointestinale og andre generelle somatiske symptomer, sensoriske symptomer som parestesier og nummenhet, bevegelses-symptomer som parkinsonisme og akatisi og nevropsykiatrisk ubehag som søvnforstyrrelser, nedsatt kognisjon og aktivering eller mani (1, 4–7). De vanligste symptomene er presentert i tabell 1 som er hentet fra Castbergs artikkel fra 2004 (7). I tillegg er også psykose rapportert (5). Det er imidlertid viktig å skille seponeringsreaksjoner fra abstinensstilstand (f.eks. craving eller toleranse) eller residiv av depresjonen. Seponeringssyndrom inntreffer som nevnt typisk få dager etter

seponering av et antidepressivum, mens residiv oftest inntreffer etter et par uker (8).

Litteraturen er ikke entydig på forekomsten av seponeringsreaksjoner av antidepressiva. Tallene varierer fra 20 prosent til over 50 prosent (4–6). Forhold som kan spille inn er: dose, behandlingsvarighet, hvilket antidepressivum og seponeringsmetode. I tillegg er rapportering av seponeringssyndromer generelt for flere legemiddelgrupper mangelfull. Symptomene ses oftest ved brå seponering, er vanligvis milde og varer noen dager, men hos enkelte pasienter kan symptomene vedvare over måneder. Ny oppstart med full dose vil i løpet av få dager fjerne seponeringssymptomene (4–7).

PASIENTHISTORIE

Kvinne i 50-årene hadde brukt Efexor® depot (venlafaksin) 225 mg daglig i knapt ett år. Under nedtrapping som anbefalt av legen opplevde hun seponeringssymptomer som influensaliknende symptomer de første ukene, deretter på enkelte dager dysfori og alvorlig diaré som også kunne gi magekramper, kvalme og oppkast, kontinuerlig følelse av elektriske støt i hodet (parestesier) og disorientering. De første ukene opplevde hun bare influensaliknende symptomer; de alvorligste symptomene kom da hun skulle trappe ned til 75 mg annenhver dag og altså ikke tok Efexor® depot de andre dagene. Hun beskriver at dette gjorde henne ute av stand til å jobbe eller ta seg av familien. Sammenhengen med venlafaksin ble av RELIS vurdert som sannsynlig.

DISKUSJON

Denne kvinnen opplevde etter hvert, under gradvis seponering av venlafaksin, gastrointestinale og sensoriske reaksjoner. Sensoriske reaksjoner, ikke minst følelsen av elektriske støt i hodet, er spesielt knyttet til serotonerge antidepressiva som SSRI og SNRI. Seponeringssyndromet har hyppigst

vært rapportert på antidepressiva med kort halveringstid, som paroksetin og venlafaksin. Symptomene ble hos pasienten kasuistikken referert til verre et stykke ut i nedtrappingen. Det er sannsynligvis ikke uvanlig at siste del av nedtrappingen er verst; problemstillingen er f.eks. kjent fra nedtrapping av benzodiazepiner. Flere preparatomtaler for antidepressiva anbefaler gradvis seponering og ved problematiske seponeringsreaksjoner kan gjeninnsetting av antidepressivum og langsommere nedtrapping forsøkes. I det aktuelle tilfelle ble det foreslått å bytte fra venlafaksin til fluoksetin, som har lang halveringstid og som finnes i mikstur (godkjenningsfritak), for en langsommere nedtrapping.

Risiko for serotonerge seponeringssymptomer krever at den antidepressive behandlingen har vart i minst fem uker som synes å være den tiden som trengs for at synaptiske endringer skal manifestere seg (4, 6). Vanligvis kommer seponeringssymptomer innen tre dager etter seponering, men det er også rapportert symptomer i løpet av timer dersom pasienten har glemt eller utsatt en dose (5). Fagan rapporterte to pasienter fra egen praksis, begge brukte paroksetin. Den ene fikk symptomer dersom han glemte å ta medisinen om morgenen, den andre etter å ha glemt å hente ut medisin på apoteket (9). Ubehandlet er symptomene vanligvis milde og forbigående og opphører spontant innen en til to uker. Imidlertid viser det seg at enkelte, som kvinnen i kasuistikken, sliter svært med å bli restituert og kan ha til dels alvorlige symptomer i lang tid dersom de ikke begynner med antidepressiv behandling igjen. I sjeldne, men mer alvorlige tilfeller er det rapportert psykoser, katatoni eller alvorlig kognitiv svikt som kan trenge behandling (5).

Den patofysiologiske mekanismen for seponeringssyndromet er uavklart. Det er rapportert seponeringsreaksjoner på flere

ulike typer antidepressiva. Imidlertid ses dette hyppigst på stoffer med serotonerg virkning, spesielt paroksetin og venlafaksin. I tillegg er seponeringsreaksjoner også kjent på antidepressiva med annen reseptorprofil. Symptombildet vil variere mellom antidepressiva med ulike farmakologiske virkninger og har også sammenheng med hvor raskt stoffet skiller ut av kroppen og om det er aktive metabolitter med annen eliminering (5, 7). Seponeringssymptomer som synes spesifikke for serotonerge stoffer som SSRI, men som også kan forekomme på andre stoffer med svakere serotonerg virkning, er parestesier opplevd som nummenhet og/eller «elektriske støt» i hodet, svimmelhet og ataksi, se tabell 1 (7). Paroksetin og venlafaksin, som begge har sterk serotonerg virkning og kort halveringstid, er hyppigst rapportert å forårsake problemer mens det er svært sjelden at fluoksetin med lang halveringstid (ca. 10 ganger paroksetins) oppleves som problematisk. Dette, sammen med tilgang på preparatformuleringer som gjør det lettere å trappe ned gradvis, har ført til at det anbefales å bytte til gradvis seponering med fluoksetin hos de pasientene som har problemer med å slutte med andre SSRI og SNRI, eventuelt også med TCA.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) som (es)citalopram, fluoksetin, paroksetin og sertralin, serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) som venlafaksin og duloksetin, alfa2-reseptorantagonister som mianserin og mirtazapin og enkelte trisykliske (TCA) som amitriptylin og trimipramin har alle serotonerg virkning (6).

I tillegg har enkelte av disse, spesielt TCA som amitriptylin og klomipramin, antikolinerge effekter via muskarin1-blokade. Brå seponering etter langtidsbruk av antikolinerge medikamenter kan gi en tilbakeslagseffekt («rebound») med symptomer som svimmelhet, kvalme, diaré, søvnløshet og rastløshet. For slike medikamenter er det også beskrevet parkinsonliknende symptomer (5, 7).

Antidepressiva med noradrenerge effekter omfatter SNRI som venlafaksin og duloksetin, noen TCA (nortriptylin), selektive noradrenalinreopptakshemmere som reboksetin og stoffer med virkning på noradrenalin og dopamin (bupropion). Disse kan gi et plutselig fall i noradrenalin som kan føre til økt gastrointestinal motilitet og inkontinens (10).

For reboksetin finner vi ingen publiserte kasuistikker på seponeringsreaksjoner. En oversiktsartikkel fra 2000 sier at rappor-

Tabell 1. Oversikt over symptomer som er rapportert etter seponering av antidepressiva (7). Symptomene er rangert etter hyppighet, med de vanligste øverst.

Gjelder hovedsakelig SSRI-preparater		Gjelder aller antidepressiva (inkl. SSRI)			
Sensoriske	Andre	Generelle / somatiske	Søvnforstyrrelser	Gastrointestinale	Affektive
Parestesier Nummenhet «Elektriske støt»	Svimmelhet Ataksi	Hodepine Kraftløshet Tremor Svette Anoreksi	Insomni Mareritt	Kvalme Oppkast Diaré	Irritabilitet Angst Agitasjon Dysfori

teringsfrekvens på seponeringsreaksjoner i kliniske studier ikke var signifikant forskjellig fra placebo, men seponeringsproblemer oppdages sannsynligvis ikke i slike studier av kort varighet (11). Dataene for reboksetin er dessuten svært mangelfulle da store deler av materiale fra kliniske studier ikke er publisert (12). Dette illustrerer problemet med at helsepersonell ikke alltid får kjennskap til et legemiddels reelle nytte-/risikoprofil pga. publikasjonsbias.

Bupropion skiller seg fra andre aktuelle antidepressiva ved å virke på noradrenalin og dopamin. Det er publisert to kasuistikker på henholdsvis akutt dystoni og mani som seponeringsreaksjoner etter brå seponering av bupropion (13, 14).

MAO-hemmere (moklobemid) gir endring i alfa2-adrenerge og dopaminerge reseptorer, seponering av disse kan gi agitasjon og psykose (5).

PRAKTISKE RÅD

God informasjon til pasienten om hvorfor symptomene oppstår og varighet er ofte nok. Dessverre reflekterer ikke godkjente preparatomtaler hvor alvorlig dette kan være for enkelte og hvor vanskelig det kan være for disse å slutte med antidepressiva. Lege og pasient må derfor skaffe seg informasjon fra andre kilder. Alle antidepressiva uansett klasse, som har vært brukt i minst fem uker, anbefales det å trappe gradvis ned over minst fire uker (7). Hvis det ikke er tilstrekkelig, kan det bli nødvendig å gjeninnsette legemidlet og starte på en enda langsommere nedtrapping enn før, eller bytte til et antidepressivum med lang halveringstid (som fluoksetin) eller til et med mindre serotonerg eller antikolinerg virkning enn det pasienten brukte (15). (En mer omfattende anbefaling er beskrevet i en tidligere RELIS sak (16)).

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

- Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C et al. Illness risk following rapid versus gradual

- discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 934–941.
- Nasjonalt folkehelseinstitutt. www.lege-middelforbruk.no (01.09.2010).
- Myhr K. Legemidler ute av kontroll? Antidepressiva og en konspirasjon av velvilje. *Utposten* 2004; nr. 7: 16–8.
- Healy D. *Psychiatric drugs explained* 2009; 5th ed.: 66–7.
- Warner CH, Bobo W, Warner C et al. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician* 2006; 74:449–56.
- Lingjærde O. *Psykofarmaka* 2006; 5. utg.: 183, 227–8.
- Castberg I. Seponeringssyndrom etter behandling med antidepressiver. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2493–4.
- Andersen CL, Videbech P. Seponering af serotonin antidepressiv medisin. *Ugeskr Læger* 2010; 172: 296–8.
- Fagan M. Seponeringssyndrom etter bruk av selektive serotoninreopptakshemmere. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 913–4.
- Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs. Part 2: Antidepressant drugs. *J Psychosoc Nurs* 2010; 48: 9–12.
- Tanum L. Reboxetine: tolerability and safety profile in patients with major depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 402: 37–40.
- McGauran N, Wieseler B, Kreis J et al. Reporting bias in medical research – a narrative review. *Trials* 2010; 11: 1–15.
- Wang H-Y, Chou W-J, Huang T-Y et al. Acute dystonia resulting from abrupt bupropion discontinuation. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr* 2007; 31: 766–8.
- Michael N, Erfurth A, Arolt V. A case report of mania related to discontinuation of bupropion therapy for smoking cessation. *J Clin Psychiatr* 2004; 65: 277.
- Nyere antidepressiva og «electric shock sensations». RELIS database 2004; spm.nr. 866, RELIS Øst. (<http://www.relis.no/database>).
- Seponeringssymptomer etter paroksetin – behandling. RELIS database 2007; spm.nr. 2131, RELIS Øst (<http://www.relis.no/database>).

Manuskriptet ble mottatt 17. september 2010 og godkjent 26. januar 2011. ■