

Legemidler i praksis

Seponeringssyndrom etter behandling med antidepressiver

Ved akutt seponering av antidepressiver vil en av tre pasienter oppleve plagsomme og karakteristiske symptomer. De biologiske mekanismene som ligger til grunn for seponeringssyndromet, er ikke fullstendig klarlagt. Iblant oppfattes symptomene som somatisk sykdom. Det er derfor viktig med god informasjon til pasienten.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Ingrid Castberg

ingrid.castberg@legemidler.no
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Antidepressiver brukes i større omfang og på flere indikasjoner enn tidligere. Forbruket av denne typen medikamenter ble tredoblet fra 1992 til 2001 (1).

De første rapportene om symptomer etter seponering av trisykliske antidepressiver kom for mer enn 40 år siden. Etter hvert ble man klar over at denne problematikken også er aktuell for monoaminoksidase (MAO)-hemmere og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-preparater). Symptomene gir seg vanligvis etter få dager. Allikevel kan tilstanden oppleves som plagsom for pasienten og utløse unødig bekymring, somatisk utredning og feilbehandling dersom lege og pasient ikke er kjent med årsaken til symptomene (ramme 1) (2).

Pasientene er ikke avhengig av medikamentet etter ICD-10-definisjonen for avhengighetssyndrom. Kriteriet om fysiologiske reaksjoner ved seponering er det eneste som oppfylles. Toleranseutvikling og unnlattelse av andre aktiviteter og forpliktelser til fordel for et ukontrollert bruk av medikamentet er ikke beskrevet for antidepressive medikamenter.

Forekomst

Forekomsten av seponeringssyndromet etter behandling med antidepressiver er usikker (3). Det ser ut til at ved akutt seponering vil en av tre pasienter oppleve ett eller flere symptomer. Rask dosereduksjon etter bruk av høy dose og uregelmessig inntak kan også være problematisk. Ved gradvis nedtrapping av medikamentet er slike symptomer sjeldne, men kan også da forekomme. Syndromet forekommer relativt hyppig hos dem som har brukt et medikament i mer enn åtte uker, og sjeldnere ved behandlingsperioder kortere enn fem uker (3). Medikamenter med kort halveringstid ser ut til å øke risikoen for syndromet (4). Av nyere antidepressiver ser det ut til å være paroxetin, sertralin og venlafaxin som hyppigst gir problemer. Av SSRI-preparatene er problemet minst for fluoksetin. Dette skyldes trolig medikamentets (og den aktive metabolittens) svært lange halveringstid (3).

Symptomer

De vanligste symptomene beskrives i tabell 1 (3, 5, 6). Ved seponering av trisykliske antidepressiver har man i tillegg sett hypomani, akatisi og parkinsonisme. Hypomani og ekstrapyramidale symptomer er også rapportert ved seponering av SSRI-preparater, men dette er sannsynligvis sjelden.

Symptomene kan debutere fra noen timer til inntil tre uker etter at medikamentet er seponert. Median tid til symptomene oppstår er rapportert å være ca. to døgn (3). For 93 % av pasientene vil eventuelle symptomer vanligvis ha oppstått innen en uke etter seponering (3). Seponeringssymptomer vil vanligvis vare fra ett døgn og opptil tre uker etter seponering, men det finnes også enkeltstående rapporter om pasienter som har hatt symptomer av mange måneders varighet. Ved reintroduksjon av medikamentet opphører symptomene som oftest innen 24 timer (3, 5, 6).

Mekanismer

De biologiske mekanismene som ligger til grunn for seponeringssyndromet er ikke fullstendig klarlagt. Et plutselig fall i serotoninkonsentrasjon i synapsene, kombinert med nedregulerte serotoninreseptorer, kan være en mulig forklaringsmodell (2). Noe som støtter denne teorien, er at man ikke har effekt av å sette inn reboxetin, som er en selektiv noradrenerg reopptakshemmer, når en pasient har symptomer etter seponering av et SSRI-preparat (3). Et medikaments antiko-

linerge aktivitet er også blitt foreslått å være av betydning (7). Det er sannsynlig at en brå endring i konsentrasjonen av andre neurotransmittere, som dopamin og smørsyre (GABA), også kan spille en rolle.

En del pasienter angir karakteristiske sensoriske symptomer i form av «elektriske støt» ved seponering av medikamenter i SSRI-gruppen og venlafaxin (8). Man har forsøkt å forklare disse med å vise til den rollen serotonin spiller i koordineringen av sensoriske og autonome funksjoner med motorikk (9). Serotonin undertrykker sensoriske stimuli ved bevegelse. En forbigående ubalanse i serotonin-nivået i synapsene kan således tenkes å føre til slike symptomer. Dette støttes av at disse symptomene gjerne oppstår i forbindelse med bevegelse.

Differensialdiagnoser

Iblant oppfattes symptomene på seponeringssyndrom som somatisk sykdom. Dette kan utløse unødvendig og ressurskrevende somatisk utredning (9, 10). Pasientens presentasjon av symptomene kan også tolkes som bivirkninger, med påfølgende dosereduksjon. Eventuelt kan symptomene oppfattes som forverring av grunnsykdommen, spesielt hvis det er insomni, tiltaksløshet og lett dysfori som preger symptom bildet. Dette kan medføre unødvendig doseøkning, forlenget behandling med et medikament pasienten bare har delvis effekt av, eller utskifting av et medikament som i utgangspunktet var det mest hensiktsmessige. Det er imidlertid fysiske symptomer som dominerer bildet, med kvalme og svimmelhet som setter inn raskt etter seponering. Dette er ikke typisk for utvikling av en ny depressiv epi-



Hovedbudskap

- Akutt seponering av antidepressiver kan medføre unødig bekymring, utredning og feilbehandling
- Pasienter som presenterer nyoppståtte symptomer som parestesier, «elektriske støt», svimmelhet, hodepine, insomni, kvalme og irritabilitet, bør spørres om de nylig har seponert, har redusert dosen eller har glemt å ta en eller flere doser av et antidepressivt legemiddel
- Før seponering anbefales nedtrapping over minst fire uker

Ramme 1

Definisjon av seponeringssyndrom etter behandling med antidepressiver (2)

- Karakteristiske symptomer som vanligvis er milde og kortvarige, men likevel opphav til bekymring
- Forholdsvis raskt innsettende etter seponering, ved uregelmessig inntak eller ved dose-reduksjon
- Kan reverseres ved reintroduksjon av det opprinnelige medikamentet eller et annet med liknende farmakologiske egenskaper
- Ulik tilgrunnliggende sykdom
- Ingen andre åpenbare årsaker til symptomene

Tabell 1 Symptomer som er rapportert etter seponering av antidepressiver. Symptomene er rangert etter hyppighet, med de vanligste øverst

Gjelder hovedsakelig SSRI-preparater		Gjelder alle antidepressiver (inkl. serotoninreopptakshemmere)			
Sensoriske	Annet	Generelle somatiske	Søvnforstyrrelser	Gastro-intestinale	Affektive
Parestesier	Svimmelhet	Hodepine	Insomni	Kvalme	Irritabilitet
Nummenhet	Ataksi	Kraftløshet	Mareritt	Oppkast	Angst
«Elektriske støt»		Tremor		Diaré	Agitasjon
		Svette			Lett dysfori
		Anoreksi			

sode. Dessuten gir seponeringssymptomene seg innen et døgn etter reintroduksjon av medikamentet.

Praktiske råd

Siden symptomene oftest er milde og forbigående, kan man som regel avvente situasjonen. God informasjon til pasienten om hvorfor symptomene oppstår, og deres varighet, vil vanligvis være tilstrekkelig. I de tilfellene hvor pasienten er alvorlig plaget, kan man vurdere reintroduksjon av legemidlet, med en mer forsiktig nedtrapping etterpå. Det kan i noen tilfeller være hensiktsmessig å gå over til et medikament i miksturformulering for å få til en tilstrekkelig langsom nedtrap-

ping. En annen mulighet er å sette inn et annet medikament i samme gruppe med lengre halveringstid, for eksempel fluoksetin, og så trappe dette gradvis ned. Bare i sjeldne tilfeller er det nødvendig med symptomatisk behandling i form av smerte- eller kvalmestillende medikamenter (11).

Man har foreløpig ingen sikre data på hvor lang tid nedtrappingen bør ta, men pasienter som har brukt det aktuelle legemidlet i mer enn fem uker, trenger sannsynligvis en nedtrapping over minst fire uker (3). Dette gjelder særlig for de medikamentene som har kortest halveringstid (3, 11).

Dersom en pasient tidligere har brukt et antidepressiv og fått problemer ved avslut-

ning av behandlingen, bør man vurdere å velge et legemiddel med lang halveringstid. Pasienter som får forskrevet et antidepressiv for første gang, bør få informasjon om de symptomene som kan melde seg ved seponering eller uregelmessig inntak, samt en forklaring på forskjellen mellom dette og det å være «avhengig» av et medikament. Denne kunnskapen kan være et av tiltakene for å bedre etterlevelse. Det er også viktig at pasienten får klar informasjon om hvor lenge en regner med at behandlingen skal vare.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt reisestøtte til møter og kongresser fra Organon, Lilly, Lundbeck, GlaxoSmithKline og Pfizer.

Litteratur

1. Nasjonalt folkehelseinstitutt. <http://www.legemiddelforbruk.no> (27.8.2004).
2. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM et al. Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 7): 23–7.
3. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf* 2001; 24: 183–97.
4. Stahl MMS, Lindquist M, Petterson M et al. Withdrawal reactions with selective SSRI's as reported to the WHO system. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 163–9.
5. Bogetto F, Bellino S, Revello RB et al. Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *CNS Drugs* 2002; 16: 273–83.
6. Judge R, Parry MG, Quail D et al. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 217–25.
7. Hindmarch I, Kimber S, Cockle SM. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effect on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 305–18.
8. Reeves RR, Mack JE, Beddingfield JJ. Shock-like sensations during venlafaxine withdrawal. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 678–81.
9. Haddad PM, Devarajan S, Dursun SM. Antidepressant discontinuation (withdrawal) symptoms presenting as «stroke». *J Psychopharmacol* 2001; 15: 139–41.
10. Haddad PM, Qureshi M. Misdiagnosis of antidepressant discontinuation symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 466–8.
11. Rosenbaum JF, Zajecka J. Clinical management of antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 7): 37–40.