

SSRI's monografie

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	1
Toxische dosis	2
Kinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	3
Overige diagnostiek	4
Therapie.....	4
Auteurs	4
Literatuur.....	5
Bijlagen	5
Revisie	5

Algemeen

SSRI's zijn moderne antidepressiva. Ze remmen specifiek de heropname van serotonine in het neuron. Deze middelen winnen steeds meer terrein op de klassieke tricyclische antidepressiva, omdat ze niet (veel) onder doen voor deze middelen voor wat betreft werkzaamheid, maar wel minder bijwerkingen hebben en minder toxisch zijn in het geval van overdosering. Indicaties zijn depressie (vooral die met vitale kenmerken), boulimia nervosa, angststoornissen en obsessieve compulsieve stoornis. Daarnaast zijn er niet geregistreerde indicaties, zoals: premature ejaculaties, (diabetische) polyneuropathie, opvliegers, narcolepsie en verschillende klachten in de palliatieve fase. SSRI's kunnen in de eerste weken van de behandeling depressieve klachten verergeren en kunnen risico op suicide verhogen met name bij jongere patiënten (< 30 jaar) met ernstige depressie.

Naast SSRI's zijn er ook SNRI's (heropnameremmers van serotonine en noradrenaline) zoals venlafaxine en duloxetine. Van venlafaxine is een separate monografie beschikbaar.

Preparaten

Stofnaam	Merknaam
Citalopram	Cipramil®
Dapoxetine	Priligy®
Escitalopram	Lexapro®

TOXICOLOGIE.ORG

Fluoxetine	Prozac®
Fluvoxamine	Fevarin®
Paroxetine	Seroxat®
Sertraline	Zoloft®

Synoniemen

Geen opmerkingen.

Toxische dosis

Toxische spiegels

SSRI	Referentiewaarden in µg/l*	Potentieel toxische waarde in µg/l
Citalopram	50-200	400-600
Dapoxetine	Onbekend	Onbekend
Escitalopram	10-100	200-300
Fluoxetine	100-450	
Norfluoxetine	50-350	
Som fluoxetine + Norfluoxetine	Tot 500	1500-2000
Fluvoxamine	50-250	650
Paroxetine	20-200	300
Sertraline	50-300	300

*Dit zijn gemiddelde concentraties bij een gebruikelijke dosering.

Op populatieniveau is er geen duidelijk verband tussen plasmaconcentraties en het klinisch effect. Er is geen duidelijke grens voor toxische concentraties.

Kinetiek

Tabel 1. Kinetische parameters SSRI's.

Zoals bij alle intoxicaties is de toxicokinetiek (die zich voordoet bij eenmalige inname van een grote hoeveelheid pillen) anders dan de farmacokinetiek (in deze tabel). Na inname van grote hoeveelheid pillen is de T_{max} later en de halfwaardetijd langer, hetgeen tot consequentie heeft dat het langer duurt voordat het maximale toxische effect bereikt wordt en de het toxische effect langer aanhoudt.

Farmacokinetiek volwassenen, normale nierfunctie

	F (%)	V (l/kg)	T 1/2 (uur)	% eiwit	T _{max} (uur)
Citalopram	80	12-17	ca. 36	< 80	ca. 3
Dapoxetine	42	2,1	ca. 19	> 99	1-2
Escitalopram	80	12-26	ca. 30	< 80	ca. 4
Fluoxetine	100	20-40	4-6 dagen	95	6-8

TOXICOLOGIE.ORG

Norfluoxetine			4-16 dagen		
Fluvoxamine	53	25	13-22	80	3-8
Paroxetine	50	3-28	ca. 24	95	3-8
Sertraline	40	> 20	26	98	4-8

Klinisch beeld

Over het algemeen verlopen intoxicaties met SSRI's mild. Overlijden aan een mono-intoxicatie is zeer zeldzaam. In combinatie met alcohol of centraal dempende stoffen kan de intoxicatie ernstiger verlopen. In zeldzame gevallen (maar vooral in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen zoals MAO remmers of TCA's) kan een intoxicatie aanleiding geven tot het serotoninesyndroom, hetgeen ernstig kan verlopen en zich kenmerkt door wisselend bewustzijn, onrust, maagdarmstoornissen, tachycardie, hypertensie, hyperreflexie, tremoren, rhabdomyolyse en hyperthermie. Bij het stellen van de diagnose kunnen de Hunter criteria behulpzaam zijn. Klinische parameters die bij de Hunter criteria gescoord worden zijn aanwezigheid van een (induceerbare) clonus, oculaire clonus, agitatie, zweten, tremor, hyperreflexie en een lichaamstemperatuur van > 38°C. In combinatie met centraal dempende stoffen kan het serotoninesyndroom ook nog in een latere fase optreden, doordat dempende stoffen (in praktijk vooral de benzodiazepines) het optreden van het serotoninesyndroom initieel maskeert.

Cardiovasculair: sinustachycardie, bradycardie, hypertensie of hypotensie, verlengde QT-tijd en QRS verbreding (m.n. bij (es)citalopram) en torsade de pointes.

CZS: mydriasis, slaperigheid, agitatie, rusteloosheid, hypomanie, tremor. Zelden: ataxie, insulten, coma en onwillekeurige spiercontracties.

Gastro-intestinaal: misselijkheid, braken en diarree.

Overig: hypokaliëmie en metabole acidose (m.n. bij (es)citalopram)

Differentiaal diagnose

Toxicologisch: o.a. alle middelen die serotonine toxidroom kunnen uitlokken,, alcohol, benzodiazepine, barbituraten, antihistaminica, TCA's intoxicatie.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Spiegelbepaling heeft geen plaats in het bepalen van het beleid, maar kan ondersteunen ter bevestiging van de diagnose. Bij sommige casus kan dit erg behulpzaam voor de behandelend arts.

Benodigd voor het bepalen van de serumconcentratie:

medium : 1 ml serum/plasma
methode : HPLC
bepalingsduur : ca. 1 uur.

Overige diagnostiek

ECG (met name bepaling van QT-tijd)

Naast eventuele routinediagnostiek Elektrolyten (Na, K, Ca, Mg) bloedgas, CK.

Therapie

1. Zorgen voor een adequate ventilatie en oxygenatie (luchtwegen moeten vrij zijn).
Absorptievermindering
In ieder geval geactiveerde kool en laxans toedienen. Maagspoelen tot 1-2 uur na ingestie alleen te overwegen bij massale intoxicaties of na co-inname met andere serotonerge middelen of centraal dempende middelen.
2. *Eliminatieversnelling*
Er is geen plaats voor eliminatie versnellende therapie, gezien het grote verdelingsvolume en de hoge plasma-eiwitbinding van SSRI's.
3. *Symptoombestrijding*
Bij ernstige symptomen kan bewaking van vitale functies (bijvoorbeeld hartritme) nodig zijn. Evt. kunstmatig ventileren.
Bij serotonine syndroom: koelen, natriumchloride infusen, ademhalingsupport, diazepam en eventueel cyproheptadine geven. Cyproheptadine is niet in Nederland beschikbaar. Als alternatief zijn chlorpromazine (CAVE optreden van hypotensie, niet bij maligne antipsychotica syndroom; niet als er ook middelen ingenomen zijn die convulsies kunnen uitlokken), olanzapine, risperidon en dexmedetomidine genoemd. Voor geen van deze middelen is overtuigend bewijs van werkzaamheid.. Dantroleen wordt niet aanbevolen. Cave rhabdomyolyse (nierfunctie controleren), er is een casus beschreven waarbij dit dagen na intoxicatie ontstond.
4. Bij zeer ernstige casus (een zogenaamde rug tegen de muur situatie) zou er vanuit theoretische overwegingen intralipid toegediend kunnen worden. Het gaat namelijk over vetoplosbare geneesmiddelen, die door toediening van intralipid opgelost worden in het vet en daardoor biologische activiteit verliezen.

Doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	dosering	bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natrium sulfaat	> 12	30 g (bijv. in 100 ml water)	concentratie drank
	< 12	1 g per levensjaar (Kompas) 0,5 g/kg (Inform. Medic.)	1 g = 10 ml
Diazepam	Volwassenen	i.v. 0,15 – 0,25 mg/kg (max. 100 mg/dag)	max. 5 mg/min
	Kinderen	i.v. 0,1 – 1 mg/kg (0,25 mg/kg/dosis, max. 10mg/dosis)	

TOXICOLOGIE.ORG

Intralipid:

Intralipid 20% 1.5 ml/kg in 1 min (patiënt van 70 kg: 100 ml), gevolgd door Intralipid 20% 0,25 ml/kg per minuut gedurende 5 minuten (patiënt van 70 kg: 100 ml in 5 min).

Evalueer effect. Daarna ofwel 1 a 2 bolussen 1,5 ml/kg (patiënt van 70 kg 100 ml) met 5 minuten interval ofwel continu infuus 0,5 ml/kg/minuut (patiënt van 70 kg: 35 ml/min).

Geef maximaal 10 ml/kg in totaal. (patiënt van 70 kg: maximaal 700 ml in totaal)

Auteurs

M. Hengeveld, internist i.o.

A.Keyany, apotheker, klinisch farmacoloog i.o.

C.Kramers, internist-klinisch farmacoloog

Revisie dec 2022: Jolanda Vogelzang, ziekenhuisapotheker

C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog

Literatuur

1. Ellenhorn MJ. Medical Toxicology. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:648-650.
2. Farmacotherapeutisch kompas 2003, blz 107-129
3. IB teksten, geraadpleegd via www.cbg-meb.nl
4. Q J Med 2003; 96:369-74
5. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, ninth edition 1996
6. Wille SMR, Cooreman SG, Neels HM et al. Relevant issues in the monitoring and toxicology of antidepressants. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 2008; 45(1): 25-89
7. Rasmussen BB, Brøsen K. Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? Ther Drug Monit 2000 Apr; 22(2): 143-54.
8. Moleman P. Praktische psychofarmacologie. 5^{de} herziene druk
9. [Kraus JE](#), et al. Clinical features of patients with treatment-emergent suicidal behavior following initiation of paroxetine therapy. [J Affect Disord](#). 2010 Jan;120(1-3):40-7.
10. Edward W. Boyer, M.D., Ph.D., and Michael Shannon, M.D., M.P.H. The Serotonin Syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20.
11. TDM monografie SSRI. Geraadpleegd op maart 2021
12. Vergiftiging.info
13. Andersson KE, Mulhall JP, Wyllie MG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of dapoxetine, a novel drug for 'on-demand' treatment of premature ejaculation. BJU Int. 2006 Feb;97(2):311-5.
14. Lee-Kelland R, Zehra S, Mappa P. Fluoxetine overdose in a teenager resulting in serotonin syndrome, seizure and delayed onset rhabdomyolysis. BMJ Case Rep. 2018 Oct 8;2018:bcr2018225529.

Bijlagen

Geen bijlagen.

Revisie

20061001:

- ▲ Juiste literatuur toegevoegd
- ▲ Bloedspiegelbepaling:
 - Toxische concentratie toegevoegd bij:
 - Citalopram
 - Desmethylcitalopram
 - en
 - Fluoxetine
 - Norfluoxetine

20150601:

- ▲ Literatuur toegevoegd
- ▲ Inleiding: toegevoegd niet-geregistreerd indicaties en suïcidepogingen aan begin van behandeling.
- ▲ Tabel toxische spiegels aangepast naar microg/L en escitalopram toegevoegd
- ▲ Toegevoegd variatie in de kinetiek
- ▲ Klinisch beeld: toegevoegd bij verlengde QT-tijd escitalopram
- ▲ Toegevoegd differentiaaldiagnose
- ▲ Gewijzigd bij therapie: dantroleen wordt niet aangeraden. Toegevoegd koelen.
- ▲ Doseerschema geneesmiddelen: gewijzigd diazepam dosering bij kinderen

20210323

- ▲ Literatuur toegevoegd
- ▲ Inleiding: toegevoegd niet-geregistreerd indicaties.
- ▲ Preparaten: dapoxetine toegevoegd.
- ▲ Tabel referentiewaarden: dapoxetine, toxische concentratie sertraline toegevoegd
- ▲ Klinisch beeld: aangevuld en verduidelijkt
- ▲ Spiegelbepalingen: tabel verwijderd
- ▲ Therapie: verkrijgbaarheid en evaluatie cyproheptadine toegevoegd/aangevuld