
Seponeringssyndrom etter bruk av selektive serotoninreopptakshemmere

KLINIKK OG FORSKNING

MARK FAGAN

Kommunelegekontoret i Froland
4820 Froland

Bruken av antidepressiver har økt betydelig med introduksjonen av selektive serotoninreopptakshemmere. Det er velkjent at seponering av trisykliske antidepressiver kan gi ubehagelige symptomer. Seponeringsproblemer ved bruk av selektive serotoninreopptakshemmere er et mindre kjent fenomen. Seponeringssyndromet består av fysiske og psykologiske symptomer som oppstår innen kort tid etter seponering. Disse forsvinner raskt ved nytt inntak av medikamentet. Selektive serotoninreopptakshemmere med kort halveringstid er oftere rapportert å gi seponeringssymptomer enn preparater med lengre halveringstid.

To pasienter som fikk symptomer etter seponering av paroxetin presenteres sammen med en gjennomgang av litteraturen.

Med utgangspunkt i to pasienthistorier beskrives syndromet som oppstår ved seponering av selektive serotoninreopptakshemmere, patofysiologiske teorier og klinisk relevans hos pasienter behandlet med disse medisinene. Behandling av depresjon ble mindre problematisk med introduksjonen av de nye antidepressivene fordi de er like effektive som trisykliske antidepressiver, er mindre toksiske og har gitt færre bivirkninger (1). Dette har ført til en dramatisk økning i salget av antidepressiver fra 17,8 DDD/1 000 i 1994 til 31,8 DDD/1 000 i 1998 (2). Økt omsetning av selektive serotoninreopptakshemmere er årsaken til dette. Fordelen med disse mindre toksiske preparatene er at flere behandlingstrengende deprimerte pasienter blir adekvat behandlet. Ulempen er at de kan bli forskrevet unødig.

Økt forbruk av preparatene har gitt mer kunnskap om de vanligste bivirkninger, og om sjeldne, livstruende tilstander som serotonergt syndrom (3, 4). Jeg vil i denne artikkelen sette søkelys på det ubehagelige kliniske

fenomenet som oppstår ved brå seponering av selektive serotoninreopptakshemmere, hovedsakelig midler med kort halveringstid.

Pasient 1. Mann, 40 år med klinisk depresjon. Han ble behandlet med paroxetin (Seroxat) 20 mg daglig i 15 måneder, noe som gav svært god effekt. Dersom han glemte å ta medisinen om morgenen, begynte han å merke symptomer som minnet om elektriske støt utover ettermiddagen. Disse symptomene minnet ham på å ta tablettene. Etter ca. 15 måneder seponerte han medikamentet brått. Han fikk støt som strålte ut i armene og opp i hodet, spesielt ved bevegelser. Når han holdt seg helt i ro, var han ikke plaget av dette. I tillegg var han svimmel og følte en økt indre spenning. Etter fem dager med disse symptomene begynte han på nytt med paroxetin i samme dosering som før. Symptomene forsvant i løpet av få timer. Han trappet deretter ned medikamentdosen forsiktig, hver uke over en måneds tid, uten seponeringssymptomer.

Pasient 2. Kvinne, 39 år, behandlet for depresjon med paroxetin 20 mg daglig i 13 måneder. Hun glemte å fornye resepten, og gikk i fire dager uten medikamenter. Hun ble da plaget av uttalt irritasjon, raseriutbrudd og gråtetokter. Hun fikk sjokkliknende strømmer i hodet, som varte få sekunder, når hun beveget hodet eller øyne. Hun begynte med medisinen igjen, og symptomene forsvant i løpet av få timer. Etter ca. en måned seponerte pasienten paroxetin og begynte med fluoxetin (Fontex) 20 mg daglig, uten å få liknende symptomer. Hun har siden seponert fluoxetin brått uten å få problemer av noe slag.

Disse to pasienter fikk raskt innsettende symptomer etter at de seponerte paroxetin uten nedtrapping. At støtsymptomene ble utløst i begge tilfeller, er merkelig, men liknende kasuistikker er publisert tidligere (5, 6). Symptomer opptod 24 timer etter seponering og forsvant raskt ved gjenopptakelse av paroxetinbehandling.

Abstinens og en seponeringsreaksjon er ulike fenomener. Abstinens er en reaksjon som oppstår hos alle som er avhengige av et stoff eller medikament. Det er ofte misbruk av og toleranseutvikling til det aktuelle stoffet. Seponeringsreaksjoner derimot oppstår hos enkelte pasienter, men ikke hos alle. Reaksjonene er ikke forbundet med toleranseutvikling eller misbruk.

Schatzberg foreslo følgende diagnostiske kriterier for dette seponeringssyndromet i en oversiktsartikkel fra 1997 (7). Først må symptomene være forårsaket av seponering. Kliniske tilstander som abstinens, stoffmisbruk, somatisk sykdom eller andre psykiske sykdommer må utelukkes. Syndromet kjennetegnes av at symptomene er kortvarige og milde, men ubehagelige. Symptomene forsvinner ved reintroduksjon av serotoninreopptakshemmere og minimaliseres med gradvis nedtrapping.

Både somatiske og psykiske symptomer er rapportert som en del av dette seponeringssyndromet. De hyppigst rapporterte somatiske symptomene er svimmelhet, kvalme, hodepine, slapphet og parestesier (8). De vanligste psykologiske symptomer er uro, gråteepisoder, og irritabilitet (7). Symptomene oppstår som regel innen to dager etter seponering, men kan også forekomme ved nedtrapping. Hos pasienter som er behandlet i mindre enn fem uker,

oppstår det sjelden eller aldri seponeringsproblemer (9). Begge kasuistikker beskriver pasienter som oppfyller Schatzbergs kriterier for seponeringssyndromet.

Insidens av dette syndromet er vanskelig å si noe sikkert om av flere grunner. Symptomene er ubehagelige, men ikke livstruende, noe som sannsynligvis innebærer underreportering. Syndromet er ikke velkjent blant leger, noe som også bidrar til underreportering (10). I en dansk artikkel blir insidens anslått å være 2 – 3% blant 22 – 44-åringer (11). I enkelte studier har man undersøkt insidens av syndromet blant de forskjellige selektive serotoninreopptakshemmere. Metodiske forskjeller mellom studiene gjør sammenlikning noe usikker. Likevel er preparater med kort halveringstid og ingen aktiv metabolitt, f.eks. paroxetin, fluvoxamin og venlafaxin, de som oftest gir seponeringssymptomer. Produkter med lengre halveringstid og aktive metabolitter, f.eks. fluoxetin og i mindre grad sertralin, gir sjeldnere slike symptomer (12 – 13). Lite er publisert på engelsk om citalopram, men i en dansk artikkel fra 1998 beskrives seponeringssymptomer forbundet også med dette medikamentet (11).

Mekanisme

På det synaptiske nivå forårsaker selektive serotoninreopptakshemmere en økt serotoninkonsentrasjon ved å hemme reopptak av serotonin i presynaptiske nevroner. Man kan tenke seg at det etter en tid oppstår desensitivisering av nevrotransmitterreseptorene som resultat av endret synaptisk serotoninkonsentrasjon (7, 14). Ved seponeringen kan serotoninmangel oppstå i synapsen, spesielt for preparater med kort halveringstid. Denne adaptive desensitivisering tar tid. Det forklarer hvorfor man bare ser syndromet hos pasienter som har brukt slike antidepressiver i minst fem uker. Brå seponering av selektive serotoninreopptakshemmere med kort halveringstid og uten aktive metabolitter, vil føre til et raskt fall av serotoninkonsentrasjonen i synapsen. Selektive serotoninreopptakshemmere med lang halveringstid og aktive metabolitter, vil gi et gradvis fall, og gir derfor mindre risiko for seponeringssymptomer. Begynner pasienten å ta medisin på nytt eller begynner med en annen serotoninreopptakshemmer, øker den synaptiske serotoninkonsentrasjonen og seponeringssymptomene forsvinner.

Individuelle faktorer kan også spille en rolle. Terskelen for å rapportere bivirkninger varierer fra pasient til pasient. Man kan heller ikke se bort fra at individuelle genetiske faktorer kan spille en rolle for hvem som utvikler seponeringssymptomer. Forskjeller i cytokrom p450-systemet vil føre til forskjeller i metabolisme av selektive serotoninreopptakshemmere (7). Det er også rapportert genetiske forskjeller i et serotonintransportgen (16).

Klinisk relevans

Det er flere grunner til å være på vakt overfor seponeringssymptomer forårsaket av selektive serotoninreopptakshemmere. Hos pasienter som ikke er samarbeidsvillige kan symptomene mistolkes som en underbehandlet depresjon. De somatiske symptomene kan føre til unødvendig diagnostikk og henvisninger. Hos pasienter som er ferdig behandlet for depresjon, kan symptomene mistolkes som residiv, med unødige lang behandlingstid som følge. Enkelte pasienter får symptomer i nedtrappingsfasen. Det er derfor viktig å forklare pasientene at disse symptomene er midlertidige, ufarlige, og ikke tegn på at vedkommende er blitt avhengig av antidepressiver.

Konklusjon

Selektive serotoninreopptakshemmere har færre bivirkninger og et større terapeutiske vindu enn de antidepressiver man brukte tidligere og har vært et betydelig fremskritt i behandlingen av depresjon. Det er likevel viktig å være oppmerksom på både bivirkninger og seponeringsproblemer forbundet med disse medikamentene.

Jeg takker Christian F. Borchgrevink for god veiledning.

LITTERATUR

1. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. The Pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-hill, 1996.
2. Øydvin K. Legemiddelforbruket i Norge 1994 – 1998, Oslo: Norsk Medisinaldepot, 1999.
3. Apelland T, Gedde-Dahl T, Dietrichson T. Serotonergt syndrom med dødelig utgang utløst av selektiv serotoninreopptakshemmer. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 647 – 50.
4. Dilsaver SC, Greden JF, Snider RM. Antidepressant withdrawal syndromes: phenomenology and pathophysiology. Int Clin Psychopharmacol 1987; 2: 1 – 19.
5. Torseng K. Seponeringsproblemet etter bruk av serotonin-reopptakshemmere (SSRI). Nytt om Legemidler 1996; 3: 50 – 1.
6. Frost L. Shock-like sensations after discontinuation of selective serotoninreuptake inhibitors. Am J Psychiatry 1995; 5: 810.

7. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum JF, Young AH et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 7): 5 – 10.
 8. Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Clin Psychopharmacology* 1998; 12: 305 – 13.
 9. Coupland NJ, Bell C, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacology* 1996; 16: 356 – 62.
 10. Young AH, Currie A. Physicians' knowledge of antidepressant withdrawal effects: a survey. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 7): 28 – 30.
 11. Gram L. Seponeringssymptom ved anvendelse av selektive serotoningenoptagelseshæmre (SSRI). *Ugeskr Læger* 1998; 50: 7291 – 3.
 12. Zajeca J, Tracy KA, Mitchell S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 291 – 7.
 13. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum J. Possible biological mechanisms of the serotoninreuptake inhibitor discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 7): 23 – 7.
 14. Stahl MMS, Lindquist M, Pettersson M, Edwards IR, Sanderson JH, Taylor NFA et al. Withdrawal reaction with selective serotoninreuptake inhibitors as reported to the WHO system. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 163 – 9.
 15. Barr LC, Goodman WK, Price LH. Physical symptoms associated with paroxetine discontinuation. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 289.
 16. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog S, Ascroft RC, Krebs W. Selective reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 77 – 87.
-

Publisert: 30. mars 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 20. februar 2026.