

SSRI (Selectieve Serotonine Heropnameremmers)

Laatst bijgewerkt:

woensdag 10 oktober 2018 14:22:00

Synoniemen

Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline, Cipramel, Cipralex, Lexapro, Prozac, Fevarin, Seroxat, Zolof

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Geldt voor Volwassenen

Indicatiegebied Depressie en angststoornissen

Monstermateriaal Bepaling in serum of plasma

Afnametijdstip 10-24 uur na laatste inname

Bewaarcondities Stabiel gedurende 3 dagen bij kamertemperatuur, tenminste 3 dagen bij 2-8 °C en tenminste 6 maanden bij -20 °C (1)

Inzending Klinisch Farmaceutisch laboratorium / Klinisch Chemisch Laboratorium

Interpretatie Therapeutische concentratie en toxiciteit: zie tabel (2-4)

SSRI	Referentiewaarden in µg/l*	Potentieel toxische waarde in µg/l
Citalopram	50-200	400-600
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

* NB Dit zijn gemiddelde concentraties bij een gebruikelijke dosering (voor een gebruikelijke dosering wordt verwezen naar referentie 4).

Inleiding

Tot de groep van de selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) behoren citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline. Het antidepressieve en anxiolytische effect van de SSRI's komt tot stand door remming van de heropname van serotonine uit de synapsspleet.

SSRI's worden toegepast bij depressie (in het bijzonder die met vitale kenmerken), paniekstoornis, sociale angststoornis, gegeneraliseerde angststoornis, obsessieve compulsieve stoornis en posttraumatische stress stoornis. Ook vindt toepassing plaats bij een aantal niet geregistreerde indicaties zoals, chronische depressie, dysthyme stoornis, acute behandeling niet psychotische bipolaire depressie, (diabetische) polyneuropathie, premenstrueel syndroom, postnatale depressie, premature ejaculatie en in combinatie met 'ecstasy', eetstoornissen en autismespectrumstoornissen (4-6).

Doseringsrichtlijnen

Depressie

De antidepressieve werking is pas na 2-4 weken waarneembaar en maximaal na 6 weken. Bijwerkingen treden vaak al eerder op. De dosering van SSRI's dient individueel te worden ingesteld. De behandeling wordt begonnen met een lage dosis, die geleidelijk wordt verhoogd tot een optimale dosis. Het therapeutische effect van een optimale dosis kan pas na ten minste 4 weken worden beoordeeld. Indien het effect na 4 weken onvoldoende is, kan verhoging van de dosis worden overwogen. Treedt na 4-6 weken (tot max. 10 weken) geen enkel effect op, dan kan een ander antidepressivum worden geprobeerd.

Bij het staken van de antidepressieve therapie wordt aanbevolen de SSRI voorzichtig uit te sluisen (per maand 25% dosisverlaging) in verband met de kans op onttrekkingsverschijnselen (5).

Angststoornissen

Een SSRI moet worden ingeslopen om bijwerkingen te verminderen. Vaak treden tevens aan het begin van de behandeling versterkte angstverschijnselen op. Afhankelijk van het type angststoornis is het effect na 3-12 werken waarneembaar. Aanbevolen wordt ten minste 1 jaar met de SSRI te behandelen en daarna in stappen van 3 maanden de dosering zo mogelijk te verlagen (5).

Relatieve contra-indicatie: kinderen tot 18 jaar

Indien depressie bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt behandeld met geneesmiddelen heeft fluoxetine de voorkeur boven TCA's, omdat de effectiviteit en de veiligheid beter zijn. Bij de behandeling van obsessieve compulsieve stoornis worden in ernstige gevallen fluoxetine, fluvoxamine en sertraline bij kinderen toegepast (5).

Therapeutic Drug Monitoring

Op populatieniveau is een duidelijk verband tussen plasmaconcentratie en klinische effect van SSRI's niet aangetoond, ook is er geen duidelijke grens voor toxische concentraties (2,3,7-12). Een waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat een minimale effectieve dosis al leidt tot 70-85% inhibitie van serotonine heropname remming, met verder weinig additioneel effect bij hogere doseringen (10). Veel onderzoeken tonen geen spiegel effect relatie aan bij citalopram. Er is echter één studie waarbij patiënten met een concentratie van > 50 ug/L 1 week na behandeling een significante reductie hadden op de Hamilton depressieschaal en eerder ontslagen werden uit de kliniek. Dit onderzoek suggereert dat spiegelbepalingen in het begin van de therapie van toegevoegde waarde zijn (13).

Kosteneffectiviteit

Bij ouderen kan, op basis van de bloedspiegel, regelmatig de dosering worden verlaagd. Dit resulteerde in een kostenbesparing van 10% (14). Mogelijk is de toepassing van TDM bij citalopram tevens kosteneffectief (15).

Spiegelbepalingen van SSRI's kunnen toch van belang zijn.

Indicaties voor TDM van SSRI's (2,3, 7-14)

- Controle therapietrouw
- Gebrek aan of onvoldoende response bij adequate dosering (is de onvoldoende response gerelateerd aan inadequate spiegels door bijvoorbeeld therapie-ontrouw, ultra rapid metabolisme, geneesmiddelinteracties)
- Verdenking op overdosering
- Bijwerkingen bij therapeutische dosering
- Geneesmiddelinteracties
- Bepaalde patiëntgroepen, zoals kinderen en ouderen (>65 jaar)
- Verminderde leverfunctie
- Zwangerschap

Verder kan het zinvol zijn om TDM in te zetten voor het vinden van de juiste dosering voor een individuele patiënt en zo het geleidelijk verhogen of verlagen van de dosering in maat en getal weer te geven.

Referentiewaarden

Voor de SSRI's is er geen therapeutisch venster aangetoond. In de tabel op pagina 1 zijn **gemiddelde concentraties** vermeld die bereikt worden bij een gebruikelijke dosering. De referentiewaarden in deze TDM monografie zijn gebaseerd op populatiedata, zie tabel 1.

Tabel 1: Populatiedata SSRI's

	Citalopram	Escitalopram	Fluoxetine (+ norfluoxetine)	Fluvoxamine	Paroxetine	Sertraline
Hiemke 2017 (7)	50-110 ug/l Alert: 220 ug/l	15-80 ug/l Alert: 160 ug/l	Som: 120-500 ug/l Som: Alert 1000 ug/l	60-230 ug/l Alert: 500 ug/l	20-65 ug/l Alert: 120 ug/l	10-150 ug/l Alert: 300 ug/l
Waade 2012 (23)	Dosis 10-40mg: 38-60 ug/l	Dosis 10-20mg: 14-22 ug/l	Dosis 20-50mg: Fluoxetine: 102-195 ug/l Som: 227-395 ug/l	Dosis 30-250mg: 33-389 ug/l	Dosis 15-60mg: 32-69 ug/l	Dosis 30-200mg: 17-22 ug/l
Reis 2009 (11)	Dosis 2,5-200mg: 17-121 ug/l	Dosis 2,5-120mg: 6-37 ug/l	Dosis 10-120mg Fluoxetine:43-360 ug/l	Dosis 25-200mg: 10-281 ug/l	Dosis 5-120mg: 10-142 ug/l	Dosis 12,5-600mg: 6- 56 ug/l

Wille 2008 (2)	20-200 ug/l, toxisch: 500 ug/l	-	Fluoxetine:150-500ug/l Toxiciteit: 1000 ug/l Norfluoxetine: 100-500ug/l Toxiciteit: 900 ug/l	50-250 ug/l Toxiciteit >650ug/l	10-75 ug/l Toxiciteit: 350-400 ug/l	50-250 ug/l Toxiciteit: 290-1600 ug/l
Rasmussen 2000 (3)	Dosis 20-60mg: 9-200 ug/l	-	Dosis 20-60mg: Fluoxetine: 60-453 ug/l Norfluoxetine: 54-362 ug/l	Dosis 100-300mg: 20-500 ug/l	Dosis 20-60mg: 1-188 ug/l	Dosis 100-300mg: 20-309 ug/l
Baumann 1996 (8)	Dosis 5-80mg: 6-289 ug/l	-	Dosis 20-120mg: Fluoxetine: 47-632 ug/l Norfluoxetine: 54-362 ug/l	Dosis 200-300mg: 20-417 ug/l	Dosis 20-60mg: 3-188 ug/l	Dosis 100mg: 20-48 ug/l
SPC (6)	Dosis 40mg: 100 ug/l	Dosis 10mg: 7-42 ug/l	-	-	-	-

Spiegelafname

Een spiegel kan 10-24 uur na de laatste inname worden afgenomen. Bloedspiegels kunnen bepaald worden na het bereiken van de steady state concentratie, voor de SSRI's betekent dit dat de dosis ca 1 week constant moet zijn geweest (12). Uitzondering is fluoxetine, waarvoor ca. 4 weken moet worden aangehouden ivm de lange halfwaardetijd.

Indien herhaalde bloedspiegelbepalingen plaatsvinden heeft het voor het vinden van de juiste dosering voor een patiënt de voorkeur om iedere keer op hetzelfde moment na inname bloed af te nemen.

Interpretatie resultaten

Het verband tussen plasmaconcentratie en werkzaamheid en toxiciteit is onduidelijk. Fluoxetine wordt gemetaboliseerd in een actieve metaboliet, norfluoxetine. Deze wordt tevens gemeten. Voor de interpretatie dienen de concentratie van fluoxetine en norfluoxetine bij elkaar opgeteld te worden. De resultaten moeten geïnterpreteerd worden als zijnde resultaten passend bij de gebruikte dosering. Zijn de spiegels hoger of lager dan de referentiewaarden bij een normale dosering dan kunnen hiermee ineffectiviteit, onverklaarbare bijwerkingen, therapie-ontrouw of mogelijk genetisch polymorfisme verklaard worden (2,3, 7-14).

Toxiciteit

Zie de monografie SSRI's op www.toxicologie.org (<http://www.toxicologie.org/>)

Achtergrondinformatie

Absorptie

In het algemeen worden SSRI's goed uit het maag-darm kanaal geresorbeerd. SSRI's zijn onderhevig aan "first-pass" metabolisme in de lever. Bij het metabolisme spelen de microsomale leverenzymen (CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19) een rol (zie metabolisme).

De biologische beschikbaarheid ligt tussen de 40 en 100% voor de verschillende SSRI's. Voedsel vermindert de absorptiesnelheid van fluoxetine, niet de totaal geabsorbeerde hoeveelheid.

De maximale plasmaconcentratie van de verschillende SSRI's wordt bereikt na 2-8 uur. Zie tevens tabel klinische parameters (2-6,17-19).

Distributie

Alle SSRI's binden aan plasma-eiwitten en hebben een groot verdelingsvolume. Zie tevens tabel klinische parameters.

Metabolisme

Citalopram en escitalopram worden via CYP2C19 omgezet in desmethylcitalopram en desmethylescitalopram. Desmethylcitalopram en desmethylescitalopram worden via CYP2D6 omgezet in de didesmethylmetaboliet. De metabolieten zijn minder actief en de bijdrage aan de therapeutische effectiviteit is verwaarloosbaar.

Fluoxetine wordt via CYP2D6 omgezet in het actieve norfluoxetine. Fluvoxamine wordt via CYP2D6 omgezet in inactieve metabolieten. Paroxetine wordt deels via CYP2D6 omgezet in niet actieve metabolieten. Het metabolisme van fluoxetine, paroxetine en fluvoxamine vertoont niet lineaire kinetiek (de halfwaardetijd stijgt bij stijgende spiegel) en het metabolisme van citalopram en sertraline vertoont lineaire kinetiek bij therapeutische doseringen.

Sertraline wordt via CYP3A4 en CYP2C19 omgezet in het veel minder actieve desmethylsertraline waarvan de bijdrage aan de effectiviteit verwaarloosbaar is (2-6, 17-19, 21).

De SSRI's remmen tevens de werking van verschillende cytochroom P450 enzymen. Hierdoor kunnen interacties met andere geneesmiddelen ontstaan. CYP2D6 wordt sterk geremd door fluoxetine en paroxetine. Citalopram, escitalopram en sertraline remmen CYP2D6 in mindere mate. CYP3A4 wordt geremd door fluoxetine en fluvoxamine. CYP2C9 wordt geremd door sertraline en fluvoxamine en CYP2C19 door fluvoxamine en fluoxetine. Tenslotte is fluvoxamine een sterke remmer van CYP1A2 (2-6, 17-19).

Voor CYP2D6 en CYP2C19 bestaan genetische polymorfismen waardoor mogelijk het SSRI's kan veranderen, zie tabel 2.

Tabel 2: Dosisadvies bij SSRI's op basis van het genetisch polymorfisme (5).

Genetisch polymorfisme		Poor metabolizer	Intermediate metabolizer	Ultrarapid metabolizer
2D6	Paroxetine	Plasmaconcentratie kan verhoogd zijn, klinisch niet relevant	Plasmaconcentratie kan verhoogd zijn, klinisch niet relevant	Kies een alternatief
	Fluoxetine	Verhouding fluoxetine/norfluoxetine neemt toe. Geen effect op respons/bijwerkingen	Verhouding fluoxetine/norfluoxetine neemt toe. Geen effect op respons/bijwerkingen	Verhouding fluoxetine/norfluoxetine neemt af. Geen effect op respons/bijwerkingen
	Fluvoxamine	Plasmaconcentratie kan verhoogd zijn, klinisch niet relevant	Plasmaconcentratie kan verhoogd zijn, klinisch niet relevant	Plasmaconcentratie kan verlaagd zijn, klinisch niet relevant
2C19	(Es)citalopram	Verlaag de dosis tot 50% van de standaarddosis	Verlaag de dosis tot 75% van de standaarddosis	Plasmaconcentratie kan verlaagd zijn, klinisch niet relevant
	Sertraline	Max. 50mg per dag + monitoring	Max. 100mg per dag +monitoring	Plasmaconcentratie kan verlaagd zijn, klinisch niet relevant

Naast TDM kan het kan zinvol zijn om CYP2D6 en CYP2C19 polymorfisme screening in te zetten bij de optimalisatie van de individuele behandeling met SSRI's.

Eliminatie

Citalopram wordt voornamelijk (85%) via de lever en gedeeltelijk (15%) ook via de nieren, grotendeels in onveranderde vorm, uitgescheiden. Escitalopram wordt grotendeels in de vorm van metabolieten uitgescheiden met de urine.

Fluoxetine wordt, hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten, voor ong. 60% met de urine en voor ong. 16% met de feces uitgescheiden.

Fluvoxamine wordt in de lever voornamelijk door oxidatieve demethylering door CYP2D6 omgezet in ten minste 9 inactieve metabolieten die met de urine worden uitgescheiden.

Paroxetine wordt grotendeels in de vorm van metabolieten uitgescheiden, voor ongeveer 64% in urine en voor ongeveer 36% in de feces, vermoedelijk via de gal.

Sertraline wordt voornamelijk in de vorm van metabolieten met de urine en feces uitgescheiden (2-6, 17-19).

Variatie in kinetiek

Kinderen

Fluoxetine: Bij kinderen en adolescenten is de 'steady state'-plasmaconcentratie afhankelijk van het lichaamsgewicht; de plasmaconcentratie van fluoxetine is bij kinderen ong. 2x zo hoog als bij adolescenten en die van norfluoxetine ong. 1.5x zo hoog

Fluvoxamine: De 'steady state'-plasmaconcentratie is bij kinderen van 6-11 jaar 2x zo hoog als bij adolescenten van 12-17 jaar en volwassenen.

Sertraline: Bij kinderen van 6-12 jaar is de klaring verminderd (5, 7).

Ouderen:

Citalopram en Escitalopram: Bij ouderen is de plasmahalfwaardetijd verlengd door een vertraagd metabolisme (5, 7).

Verminderde nierfunctie:

Verminderde nierfunctie resulteert niet in aantoonbaar hoger plasmaspiegels (5, 6).

Verminderde leverfunctie:

Citalopram: De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. De plasma-halfwaardetijd van citalopram is ongeveer tweemaal zo lang en de steady-state plasmaconcentratie is ongeveer tweemaal zo hoog in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie

Escitalopram: Bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen was de halfwaardetijd van escitalopram ongeveer twee keer zo lang, en de blootstelling was ongeveer 60% hoger, dan in personen met een normale leverfunctie.

Fluvoxamine: Het metabolisme is verminderd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Fluoxetine: In geval van leverinsufficiëntie (alcoholische cirrose) worden de halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine verlengd tot respectievelijk 7 en 12 dagen.

Een lagere of minder frequente dosering moet dan worden overwogen.

Paroxetine: een lagere of minder frequente dosis moet overwogen worden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat de AUC en halfwaardetijd significant verhoogd zijn.

Sertraline: Bij patiënten met leverbeschadiging is de halfwaardetijd van sertraline verlengd en is de AUC drievoudig verhoogd (2, 3, 6).

Zwangerschap en lactatie:

SSRI's passeren de placenta. SSRI's en hun metabolieten gaan tevens over in de moedermelk. De SSRI-dosis die de zuigeling binnenkrijgt, ligt tussen de 0,5-9% van de dosis die de moeder binnen krijgt (2-6, 17-19).

Interacties

SSRI's remmen het metabolisme van geneesmiddelen door remming van CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 en CYP2C19 (afhankelijk van de SSRI), bijvoorbeeld TCA's, diverse antipsychotica, anti-aritmica, calciumantagonisten, midazolam/alprazolam en metoprolol.

Anti-epileptica als carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne kunnen het metabolisme van SSRI's induceren (afhankelijk van SSRI).

Risico op serotoninesyndroom bij combinatie met niet selectieve MAO-remmer, tramadol, sumatriptan, TCA's, oxycodon, linezolid en Sint Janskruid.

In combinatie met een NSAID is het risico op gastro-intestinale toxiciteit verhoogd, mogelijk kunnen zelfs maagbloedingen optreden.

In combinatie met acenocoumarol is het risico verhoogd op verlengde bloedingsneiging.

Fluvoxamine remt het metabolisme van clozapine, olanzapine en theophylline door remming van CYP1A2. Ook fluoxetine, sertraline en paroxetine kunnen de clozapinespiegel doen stijgen. SSRI's remmen de omzetting van tamoxifen in de actieve metaboliet endoxifen (5, 6, ,21).

PK parameters

Kinetische parameters

Volwassenen, normale nierfunctie (2, 3, 5, 7)

	F (%)	V (l/kg)	T _{1/2} (uur)	% eiwit	T _{max} (uur)
Citalopram	80	12-17	ca. 36	< 80	ca. 3
Escitalopram	80	12-26	ca. 30	< 80	ca. 4
Fluoxetine	> 60	20-40	4-6 dagen	95	6-8
Norfluoxetine			4-16 dagen		
Fluvoxamine	53	25	17-22	80	3-8
Paroxetine	50	3-28	ca. 24	95	3-7
Sertraline	40	> 20	26	98	4-8

Populatiemodellen

-

Literatuur

- Ansermot N. *et al.* Simultaneous quantification of selective serotonin reuptake inhibitors and metabolites in human plasma by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry for therapeutic drug monitoring. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012 Feb 15;885-886:117-30.
- 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
- 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.
- Moleman P. *Praktische psychofarmacologie*. 5^{de} herziene druk
- Informatorium Medicamentorum 2010
- SPC teksten (www.cbg-meb.nl (<http://www.cbg-meb.nl/>))
- Hiemke C. *et al.* Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018 Jan;51(1-02):e1
- Baumann P, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31 (6): 444-469
- Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2003; 27: 85-102
- Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C *et al.* Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 354-359
- Reis M, Aamo T *et al.* Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 42-56
- Baumann P, Ulrich S *et al.* The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: focus on therapeutic monitoring of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7; 231-247
- Ostad Haji E. *et al.* Association between citalopram serum levels and clinical improvement of patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2011 Jun;31(3):281-6.
- Lundmark J. *et al.* Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2000 May;101(5):354-9.
- Ostad Haji E. *et al.* Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for depressed patients treated with citalopram. *Ther Drug Monit.* 2013 Jun;35(3):396-401.
- Nordeng H, Spigset O. Treatment with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in the Third Trimester of Pregnancy. *Drug Safety* 2005; 28 (7): 565-581
- Commentaren medicatiebewaking 2009/2010
- Micromedex 2010
- Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, eighth edition
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M *et al.* Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Molecular Psychiatry* 2004; 9: 442-473
- Flockhart DA. *Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table.* Indiana University School of Medicine (2007). <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp>. Accessed 10-08-2010 (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp.%20Accessed%2010-08-2010/>)
- Waade R.B. *et al.* Serum concentrations of antidepressants in the elderly. *Ther Drug Monit.* 2012 Feb;34(1):25-30.

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: I.R.F. van Berlo, ziekenhuisapotheker en M.M. Groothedde, apotheker psychiatrie. Onder auspiciën van de Commissie Analyse en Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, oktober 2010.

Bijlage

Revisie

S. Wilkes, AIOS ziekenhuisfarmacie en I. R. F. van Berlo, ziekenhuisapotheker. Onder auspiciën van de Werkgroep TDM, Toxicologie en Farmacogenetica van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, juni 2018.