

## **Dosering, werking en aandachtspunten bij starten van een SSRI**

### **Inleiding**

Oud-neuropsychiater Carla Rus en oud-verpleegkundige Idelette Nutma (beheerder van Sepsis en daarna) zijn in januari 2022 een samenwerking gestart om Long Covid patiënten van goede informatie te voorzien rond SSRI-medicatie voor de behandeling van hun klachten. Carla Rus heeft in haar lange loopbaan al veel ervaring opgedaan met de toepassing van SSRI-medicatie bij ME/CVS. Omdat er veel overlap is met de klachten bij Long Covid (hierna te noemen 'LC'), is zij ook bij een aantal LC patiënten gestart met SSRI medicatie om te zien of ook zij hier baat bij kunnen hebben. Rond de 70% van hen rapporteerde positieve effecten, resulterend van lichte tot grote verbetering. Sommige LC- patiënten konden hierna weer (gedeeltelijk) hun werk hervatten. Naar aanleiding daarvan besloot Carla Rus hier meer kenbaarheid aan te geven en tegelijkertijd op te roepen tot een groot onderzoek (een RCT) om deze effecten nader te onderzoeken en meer inzicht te krijgen in de vraag: voor welke LC-patiënten werkt het middel, op grond van welke werkingsmechanismen, en voor welke van hen werkt het niet?

Zolang er nog geen RCT is, besloten we een exploratief onderzoek te gaan doen als eerste opstapje naar een RCT. Dit is een deels kwalitatief en een deels kwantitatief onderzoek. Mensen krijgen hiervoor een vragenlijst voorgelegd met open, gestructureerde en semi-gestructureerde vragen.

Belangrijk is te vermelden dat SSRI-medicatie bij Long Covid-klachten niet wordt ingezet voor de indicatie 'depressieve klachten', maar i.v.m. andere werkingsmechanismen die zeer waarschijnlijk (af te leiden uit het effect en de kennis van SSRI-medicatie tot nu toe) invloed hebben op o.a. de ontstekingsreactie in het brein, de hormonale as in de hersenen die aanzet tot cortisol-productie in de bijnieren en de aansturing van het autonome zenuwstelsel. Carla Rus reikt de hypothese dat SSRI iets zou kunnen betekenen voor LC patiënten aan vanuit de wetenschappelijke literatuur en de inzichten die eerder al zijn opgedaan met de ontwikkeling en werking van deze medicatie.

Carla Rus en Idelette Nutma spannen zich in om duidelijke informatie en advies te geven waarmee Long Covid patiënten naar hun behandelend (huis)arts kunnen gaan. Patiënt en behandelend (huis)arts beslissen samen en de verantwoordelijkheid voor de behandeling ligt uiteraard bij de behandelend rts. Carla Rus staat altijd open voor overleg met laatstgenoemde als dat gewenst is.

## **Werking**

De werking treedt na 2 - 4 weken in, waarna het effect nog verder kan toenemen. Het effect kan ook langer op zich laten wachten; soms duurt het 6 - 8 weken. Wanneer de patiënt bij ophoging nog steeds verbetering ervaart, is (uiteraard voorzichtig) ophoging prima. Worden de bijwerkingen echter sterker en/of is er weinig verbetering meer, dan is het verstandig de dosis te handhaven op het niveau waarbij het effect een belangrijk verschil maakt voor de patiënt en hij/zij met zo min mogelijk medicatie toekan.

Bij een kleine minderheid van de patiënten die ons benaderen (zo'n 30 %) zien we geen effect. Bij zo'n 70% treedt echter na de start van SSRI medicatie (grote) verbetering op.

Het komt regelmatig voor dat patiënten na 2 jaar in een invaliderende situatie verkeerd te hebben, weer op de been komen.

De reacties van LC patiënten laten zien dat na starten met een SSRI de volgende verbetering zich voordoet (waarbij de mate waarin, per patiënt verschilt):

- Sterk afgenomen of verdwenen brainfog
- Sterke afname neurocognitieve klachten (problemen met geheugen/concentratie)
- Afname spierpijn en spierzwakte
- Toename energie
- Meer stabiliteit in stemming en energie
- Afname overprikkeling
- Ook de problemen met een overmatig verhoogde hartslag in rust nemen vaak af
- Vermindering hoofdpijn

## **Mogelijke werkingsmechanismen**

–1. Bij long covid is de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) gestoord. Hierdoor hebben mensen met long covid slechts 50% van hun normale cortisolspiegel. Het hebben van genoeg stresshormoon cortisol is nodig om overdag genoeg energie te hebben om te kunnen leven. Een SSRI herstelt deze HPA-as meer of minder.

– 2. Een SSRI vermindert bepaalde cytokinen in de hersenen (boodschappers tussen afweercellen) waarvan het niveau bij long covid verhoogd is. Het werkt

via de sigma-1 receptor (ontvangt neurologische boodschappers in de hersenen). Ook hierdoor gaan mensen met long covid die een SSRI krijgen zich beter voelen.

- 3. Een SSRI heeft een gunstig effect op de verstoringen in het autonome (onwillekeurige) zenuwstelsel. Zoals middels invloed op pontiene kernen als onderdeel van het reticular ascending system (formatio reticularis). Daarom kan een SSRI ook een rol spelen in de behandeling van dysautonomie bij PostCovid.
- 4. Een SSRI kan de overprikkeling verminderen. Die ontstaat namelijk door derealisatie (onderdeel van de depersonalisatiestoornis). Hierbij werken de unimodale (afzonderlijke) sensorische hersendelen (bijvoorbeeld de perceptie van een steen uit een muur) minder goed samen met de associatieve (samenhangende) sensorische hersendelen (waardoor de hele muur wordt waargenomen). In plaats van gelijk een muur, zie je dan eerst alle stenen apart. Dat is natuurlijk doodvermoeiend. Uit ervaring en onderzoek weten we dat een SSRI daar soms goed tegen kan helpen.
- 5. Een SSRI verlengt de stollingstijd (mogelijk potentieel goed om microclots op te lossen).

## Aandachtspunten

### Soorten SSRI en hun effect

Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamine, Fluoxetine en Venlafaxine kunnen allemaal gebruikt worden, maar Venlafaxine geeft bij sommige Long Covid patiënten in het begin sterkere bijwerkingen.

Belangrijk: Venlafaxine werkt op dezelfde manier maar in wat hogere dosering ook nog langs een andere weg, via de dopaminerge huishouding; daardoor heeft het een erg krachtige werking. Extra voorzichtig opbouwen.

#### Belangrijk

Wat betreft andere soorten SSRI medicatie is het goed onderscheid te maken tussen **antagonisten** en **agonisten** van de Sigma1 receptor.

Fluvoxamine is **agonist** van de Sigma1 receptor

- Sertraline is **antagonist**
  - Paroxetine geeft geen aanzienlijke werking op de Sigma1 receptor.
  - Citalopram, Escitalopram en Fluoxetine lijken op dit punt op Fluvoxamine.
- Venlafaxine is eigenlijk geen SSRI, maar een SNRI. Daarom stimuleert dit geneesmiddel de noradrenerge huishouding meer dan SSRI' s.

## **Belangrijk bij het opbouwen**

Als de Long Covid patiënt bij de startdosering of na 1 of 2 ophogingen nog bijna geen effect ervaart, is verdere ophoging zeker nog zinvol (afhankelijk uiteraard van de eventuele bijwerkingen). Als na een ophoging **na 6-8 weken** nog geen verandering merkbaar is, is de kans klein dat dit SSRI medicijn nog effect gaat laten zien. Een switch kan dan zeker overwogen worden (zie hieronder bij 'Switchen'). Als na een aanvankelijke verbetering op de startdosering, na een ophoging echt een terugval volgt, is het belangrijk terug te gaan naar de startdosering en hier even een paar weken op te blijven. Het kan zijn, met name bij overgevoeligheid voor medicatie, dat de startdosering soms al genoeg is. Overleg dan voor een volgende ophoging met de huisarts en/of Sepsis en daarna of direct via [rusvries@outlook.com](mailto:rusvries@outlook.com) met Carla Rus. Bij het middel Citalopram en Escitalopram zijn ook druppels mogelijk, zodat in kleinere stappen opgehoogd kan worden.

## **Bijwerkingen**

De bijwerkingen staan beschreven in de bijsluiter en kunnen bestaan uit vermoeidheid, verstoorde slaap, hoofdpijn, een droge mond, duizeligheid, maagdarfstoornissen. Ook mentale effecten kunnen voorkomen, zoals een gevoel van gejaagdheid en in enkele gevallen somberheid. [Zie ook het Farmacotherapeutisch kompas.](#)

De bijwerkingen treden over het algemeen vooral op in de eerste week, maar kunnen, afhankelijk van de gevoeligheid van de patiënt ook wat langer aanhouden. Zelden hebben we tot nu toe ernstige mentale bijwerkingen gezien. Wel kan het zijn dat de 'gewone bijwerkingen' soms in sterkere mate voorkomen en langere tijd aanhouden dan bij mensen die geen LC hebben.

Belangrijk: wanneer de patiënt eerder in hoge mate gevoelig is gebleken voor medicatie in het algemeen (of voor aanverwante medicijnen) is het mogelijk om een farmacogenetisch onderzoek te laten doen, zoals bijv. in het ErasmusMC. Een enkele keer hebben patiënten een tekort aan bepaalde enzymen om deze medicatie goed af te kunnen breken.

Belangrijk: 1e generatie anti-depressiva moeten bij voorkeur niet gecombineerd worden met 2e generatie anti-depressiva (bijv. liever geen amitriptyline, mirtazapine, etc. combineren met een SSRI) met eventuele kans op een serotonerg syndroom. In lagere doseringen en bij bovengenoemde SSRI's is het echter meestal geen probleem.

## **Gevoeligheid**

Is of blijkt de patiënt erg gevoelig, dan kan ook met een halve startdosering worden gewerkt.

Ook is het dan aan te raden de opbouw in een rustiger tempo te doen en die over langere tijd uit te spreiden.

### **Switchen**

Eventueel kan geswitcht worden wanneer de patiënt erg veel bijwerkingen ervaart van een bepaald middel en over wil stappen naar een (andere) SSRI.

In plaats van de switchtabel te gebruiken, kan de 'switch' ook zodanig plaatsvinden dat de LC- patiënt zo weinig mogelijk last heeft van 'afbouw'-bijwerkingen. Dit kan in principe door 1 dag de oude SSRI over te slaan en de volgende dag gelijk met de startdosering van de nieuwe SSRI te beginnen, een aantal dagen tot 1 week op deze dosering te blijven en dan gelijk (indien van toepassing) verder op te bouwen naar de beoogde dosis.

Belangrijk: bij tekenen van verwardheid, koorts, rillingen en of krampen, dient altijd contact op te worden genomen met een arts met het oog op een eventueel serotonerg syndroom.

### **Afbouwen**

Een SSRI is nadrukkelijk bedoeld als tijdelijk; het gaat erom het brein als het ware 'te trainen' om o.a. weer zelf de balans te brengen in 'de hormonale as'. Het brein moet het daarna weer zelf leren doen. Hoelang dat tijdelijk is, is voorlopig niet met zekerheid te zeggen. We houden nu twee jaar aan. Hetzelfde als bij een eerste depressie. Maar bij een depersonalisatiestoornis moet soms wel 4 a 6 jaar door worden gegaan, dus we moeten afwachten hoelang dit het geval is bij LC.

Belangrijk: afbouwen niet eerder dan na 1 (á 1,5) jaar, en bij langer bestaande klachten, na 2 jaar. Een SSRI is niet verslavend maar de hersenen moeten, in stapjes, hun taak weer goed over gaan nemen, daarom moet de afbouw in kleine stappen gebeuren. Wij raden aan bij de afbouw gebruik te maken van afbouwmedicatie zodat de LC patiënt zo min mogelijk last hoeft te hebben van de bijwerkingen. Dit kan in overleg met de apotheek nader afgesproken worden. 'Tapering-strips', waarin de dosering op maat wordt afgebouwd, zijn daarbij helpend.

### **Grenzen bewaken**

Het is belangrijk te benadrukken dat het verstandig is ook naast en ná het gebruik van een SSRI de energie goed te (blijven) doseren en de grenzen te bewaken. Een terugval is anders mogelijk. Ook voldoende aandacht voor ontspanning is belangrijk.

Voor overige tips die de patiënt kunnen helpen bij klachten, en ‘Veel gestelde vragen’, zie bij:

- [Kan SSRI helpen bij Long Covid klachten?](#)
- [De werking van een SSRI bij Long Covid klachten](#)

## Literatuur

### Eerder al verschenen rond vroeg-behandeling van COVID-19 met Fluvoxamine

- Reis et al. (jan. 2022), *Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: the TOGETHER randomized, platform clinical trial*, The Lancet, [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00448-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00448-4)
- Lee et al. (April 2022), *Fluvoxamine for Outpatient Management of COVID-19 to prevent hospitalization; a Systematic Review and Meta-Analysis*, JAMA, <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.6269>

### M.b.t. het helpen voorkomen van Post Covid klachten

- Sidky et al. (nov. 2022), *Assessing the Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in the Prevention of Post-Acute Sequelae of COVID-19*, in Pre-Print, <https://doi.org/10.1101/2022.11.09.22282142>

### M.b.t. de werkingsmechanismen bij Long Covid

#### Invloed op hypothalamus-hypofyse-bijnier-as

- Klein et al. (aug. 2022) *Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling*, in Pre-print, BMJ Yale: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.09.22278592v1.full.pdf>
- Handbook of Clinical Neurology, Vol. 106 (3rd series) Neurobiology of Psychiatric Disorders. T.E Schlaepfer and C.B. Nemeroff, Editors # 2012 Elsevier B.V. All rights reserved. Chapter 8 Neurotransmitters and neuropeptides in depression A.-M. BAO 1, 2 \*, H.G. RUHE 3, S.-F. GAO 1, AND D.F. SWAAB 21Department of Neurobiology, Institute of Neuroscience, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China

2Netherlands Institute for Neuroscience, Amsterdam, The Netherlands

3Program for Mood Disorders AMC/De Meren, Academic Medical Centre, University of Amsterdam

- <https://scholarlypublications.universiteitleiden.nl/access/item%3A2898055/view>

## Immunologisch

- *Fluvoxamine and long COVID-19; a new role for sigma-1 receptor (S1R) agonists* | Molecular Psychiatry: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01545-3>
- <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/sigma-1-opiate-receptor>
- Staedtke et al. (2018): *Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome*, Nature, <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0774-y>
- <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/sigma-1-opiate-receptor>

## Meer energie door positieve invloed op de mitochondriën

- Staedtke et al. (2018): *Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome*, Nature, <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0774-y>

## Invloed op het autonome zenuwstelsel

- Zie literatuur bij *Invloed op hypothalamus-hypofyse-bijnier-as*

## Vermindering overprikkeling door SSRI

- Simeon (2004): *Depersonalisation disorder: a contemporary overview*, in CNS, <https://doi.org/10.2165/00023210-200418060-00002>
- <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/dissociatieve-stoornissen>

## Verlenging van de stollingstijd

- Nakhaee et al. (okt. 2022), *The effect of antidepressants on the severity of COVID-19 in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis*, Plos One, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267423>

## **Een 'over all' artikel dat antidepressiva bij long covid kunnen helpen:**

- Bonnet and Juckel, (mei/juni 2022), *COVID-19 Outcomes: Does the Use of Psychotropic Drugs Make a Difference? Accumulating Evidence of a Beneficial Effect of Antidepressants-A Scoping Review*, J.Clin.Psychopharmacology, <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000001543>

## **Een recente review betreffende Long Covid**

- Davis et al. (jan. 2023), *Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations*, in Nature, <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>