

**Effect: serotonerge toxiciteit (ST)**

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Skop BP. Am J Emerg Med 1994;12:642-4.</p> <p>Harvey AT. Am J Emerg Med. 1995;13:605-7. Comment on Skop 1994.</p>	dextromethorfan + paroxetine	<p>serotonerge toxiciteit, oa verhoogde spiertonus en clonus, verward, zweten, tremor, tachycardie (122 slagen/min), hypertensie (202/110 mmHg), bij man (51) op paroxetine. Man gebruikte sinds 4 dagen hoestdrank met dextromethorfan, 2 dagen na start hoestdrank begonnen verschijnselen.</p> <p>Lichaamstemperatuur normaal (99°F = 37.2°C). Man had PTSS, depressie, hypertensie, recente TIA, hypercholesterolemie, angina pectoris.</p> <p>Na opname kreeg man spierrigiditeit en toename verwarring. Na toediening lorazepam i.v. verbeterden verschijnselen. Paroxetine gestaakt.</p> <p>Commentaar Harvey ea: verschijnselen zijn het gevolg van zowel farmacodynamische als farmacokinetische interactie tussen dextromethorfan en paroxetine. Risico op deze interactie is niet voor alle SSRI's hetzelfde, maar hangt af van mate CYP2D6-remming.</p>	2C
<p>Skop BP. Am J Emerg Med 1995;13:606-7. (Letter to ed)</p>	dextromethorfan + paroxetine	<p>symptomen van serotonerge toxiciteit enkele uren na inname hoestdrank met dextromethorfan bij meisje op paroxetine voor depressie. Opname op ICU, paroxetine en hoestdrank gestaakt, 1 dag later waren symptomen verdwenen.</p> <p>→GIC: symptomen niet beschreven, daarom niet goed te beoordelen of er inderdaad sprake was van serotonerge toxiciteit. Tijdsrelatie klopt wel, snelle verschijning symptomen na start en snelle verdwijning symptomen na staken serotonerge medicatie.</p>	1C

Overig	Stof	Effect
<p>Dy P. BMJ Case Rep 2017 Aug 7;2017. pii: bcr-2017-221486.</p>	dextromethorfan + escitalopram	<p>vrouw (63) op escitalopram 1 dd 10 mg, opname in ziekenhuis met induceerbare myoclonus in onderste extremiteiten, spiertrekkingen bovenste extremiteiten, rusteloosheid, temperatuur 36.6 °C. Vrouw was 2 weken daarvoor gestart met hoeststroop met dextromethorfan en promethazine ivm bovenste luchtweginfectie. Vanaf 5 dagen na start hoeststroop geleidelijk aan verschijnselen als lethargie, verlies eetlust, slecht slapen en mogelijk hallucinaties. Vrouw had depressie, angststoornis, hypertensie, historie alcoholmisbruik en optreden convulsies na staken alcohol.</p> <p>Bij opname escitalopram en hoeststroop gestaakt. Diagnoses: ST, bovenste luchtweginfectie, QTc-verlenging. Differentiaal diagnose: alcoholonttrekkingsverschijnselen. Lorazepam en levetiracetam gestart.</p> <p>Na 1 dag eerst verergering mentale toestand, daarna verbetering verschijnselen.</p> <p>→GIC: niet onderbouwend. Tijdsbestek is niet logisch (ST treedt doorgaans binnen enkele uren-dagen op en verdwijnt snel na staken serotonerge geneesmiddelen terwijl symptomen hier eerst verergeren). Er spelen ook andere mogelijke oorzaken voor de verschijnselen: luchtweginfectie, bijwerkingen promethazine, alcoholonttrekkingsverschijnselen.</p>

**Effect: toename dextromethorfan**

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Achamalla NS. Am J Psychiatry 1992;149:1406.	dextromethorfan + fluoxetine	visuele hallucinaties 2 uur na tweede inname hoestsiroop met dextromethorfan bij vrouw op fluoxetine. Hallucinaties hielden 6-8 uur aan, daarna stop. Fluoxetine 20 mg/dag sinds 18 dagen gebruikt. Gebruik van fluoxetine en dextromethorfan afzonderlijk gaf deze verschijnselen niet. →GIC: hallucinaties niet kenmerkend voor ST, wel gemeld als bijwerking / intoxicatieverschijnsel dextromethorfan. Waarschijnlijk remming metabolisme dextromethorfan door fluoxetine, daardoor ↑dextromethorfan en bijwerkingen.	1D
Amchin J. J Clin Pharmacol 2001;41:443-51.	dextromethorfan + fluoxetine	toename ratio dextromethorfan (DM)/dextromethorfan (DT) 17x door fluoxetine. Venlafaxine gaf toename ratio DM/DT 2x Regime: 26 gezonde personen, allen CYP2D6 EM. 12 personen kregen fluoxetine, 14 venlafaxine. Fluoxetine 20 mg/dag op dag 1-28, dextromethorfan 30 mg eenmalig op dag 0, 7, 28 en 42.	3A
Alfaro CL. Clin Pharmacol 2000;40:58-66.	dextromethorfan + fluoxetine, paroxetine	toename ratio DM/DT 17x door fluoxetine en 34x door paroxetine. Sertraline en venlafaxine gaven geen significante toename ratio DM/DT. Regime: studie onder 12 personen, allen CYP2D6 EM. Fluoxetine 60 mg 1 dd of paroxetine 20 mg 1 dd of sertraline 100 mg 1 dd of venlafaxine opgebouwd naar 75 mg 2x daags op dag 1 t/m 8. Dextromethorfan 30 mg eenmalig op dag 0 en dag 8.	3A
Liston HL. J Clin Psychopharmacol 2002;22:169-73.	dextromethorfan + fluoxetine, paroxetine, sertraline	toename ratio DM/DT 55x door fluoxetine, 9x door paroxetine, 16x door sertraline. Grote interindividuele variatie. Regime: 14 personen fluoxetine 20 mg/dag op dag 1 t/m 28, 12 personen sertraline opgebouwd tot 100 mg/dag op dag 1 t/m 10, 13 personen paroxetine 20 mg dag op dag 1 t/m 10. Alle personen CYP2D6 EM. Dextromethorfan 30 mg op baseline en dag 5, 10 (paroxetine, sertraline) of baseline, dag 7, 14, 21, 28 (fluoxetine).	3A
Wilner KD. Br J Clin Pharmacol 2000;49 Suppl 1:43S-47S.	dextromethorfan + paroxetine	toename ratio DM/DT 10x door paroxetine. Regime: 7 personen, paroxetine 20 mg eenmalig, dextromethorfan 30 mg.	3A

Overig	Stof	Effect
Kashuba AD. Clin Pharmacol Ther 1998;64:257-68.	dextromethorfan + fluvoxamine	toename ratio DM/DT 2x door fluvoxamine, niet significant. Regime: 20 personen. Fluvoxamine start 50 mg, daarna opgebouwd naar 150 mg/dag gedurende 28 dagen, dextromethorfan 30 mg.
SPC DARO Retard capsules	dextromethorfan	gelijktijdig gebruik CYP2D6-enzymremmers kan concentraties dextromethorfan verhogen tot waarden die vele malen hoger zijn dan normaal. Dit verhoogt risico op toxische effecten (agitatie, verwardheid, tremor, slapeloosheid, diarree en ademhalingsdepressie) en ontstaan van het serotoninesyndroom. Sterke CYP2D6-enzymremmers: o.a. fluoxetine, paroxetine.

**Opmerkingen**

WFG 27-06-2017: advies blijft combinatie vermijden ook al is er geen bewijs voor ernstige serotonerge toxiciteit. Dextromethorfan gebruik je sowieso liever niet en er zijn alternatieven, daarom moet je deze combinatie afraden.

Projectgroep 15-1-2002: fluoxetine ook koppelen, en naam wijzigen.

SPC Seroxat en Prozac noemen dextromethorfan niet bij interacties.

Mechanisme: dynamisch zowel SSRI's als dextromethorfan remmen heropname serotonine. Tevens kinetisch: dextromethorfan wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 ('modelstof'), paroxetine en fluoxetine remmen CYP2D6.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WFG	Ja	Ja	27 juni 2017