

## SSRI's + Pethidine

M 801A

ST = serotonerge toxiciteit

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Tissot TA. Anesthesiology 2003;98:1511-2	fluoxetine + pethidine	serotonerge toxiciteit (agitatie, verwardheid, rusteloosheid, zweten, tachycardie (van 80 naar 130 slagen/minuut), tensie van 130/75 naar 180/100 mmHg, temp 98.4 °F (= 36.9 °C), misselijkheid, diarree), direct na eenmalige toediening pethidine 50 mg i.v. bij man (43) die tot 2 weken daarvoor fluoxetine om de dag gebruikte (exacte dosering niet gegeven). Verschijnselen verdwenen binnen enkele uren. Enkele maanden eerder pethidine probleemloos bij man toegediend, hij gebruikte toen geen fluoxetine. → GIC: fluoxetine was al 2 weken gestopt, maar kan gezien lange halfwaardetijd nog effect hebben gehad (t1/2 fluoxetine 4-6 dagen, t1/2 norfluoxetine (actieve metaboliet) 4-16 dagen). Gebruikte dosering pethidine normaal. Symptomen voldoen wel aan criteria Sternbach, maar niet aan criteria Hunter, kenmerkende spierbewegingen ontbreken.	1C

Overig	Stof	Effect
Altman EM. Psychosomatics 2007;48:361-3	citalopram + pethidine	serotonerge toxiciteit (agitatie, verwardheid, storingen in zintuigelijke waarnemingen, paranoia, temp 39.1°C, tachycardie (112 slagen/minuut), tensie 161/86 mmHg), 10 uur na toevoegen pethidine (230 mg in 8 uur) aan citalopram 40 mg/dag bij vrouw (44). Na staken pethidine verdwenen verschijnselen binnen 12 uur. Overige medicatie doorgebruikt, maar geen nieuwe aanval. Citalopram gestart 9 maanden voor optreden ST, 5 weken voor optreden ST was dosering verhoogd van 20 naar 40 mg/dag. Comedicatie: hydromorfon (zo nodig), hydrocodon (zo nodig), fentanyl (zo nodig), paracetamol, promethazine, zolpidem, lansoprazol, enoxaparine. → WFG: gebruik hydromorfon, hydrocodon en fentanyl waarschijnlijk geen invloed gehad, deze opioïden hebben geen serotonerge bijwerkingen. Gebruikte dosering pethidine is normaal. →GIC symptomen voldoen wel aan criteria Sternbach, maar niet aan criteria Hunter, kenmerkende spierbewegingen ontbreken. Comedicatie fentanyl, dit heeft waarschijnlijk ook een serotonerg effect. Wergroep IA 2025: niet onderbouwend.
Weiner AL. Acad Emerg Med 1999;6:156-8	SSRI's + pethidine	geen serotoninesyndroom bij 15 personen met combinatie pethidine en SSRI's. Gebruikte dosering pethidine 25-150 mg i.m of i.v.
SPC Seroxat	paroxetine + pethidine	voorzichtig bij combinatie met oa pethidine ivm risico op serotoninesyndroom.
SPC Prozac, Zolof, Lexapro, Fevarin	fluoxetine, sertraline, escitalopram, fluvoxamine	voorzichtig bij combinatie met andere serotonerge middelen, pethidine niet genoemd.
SPC Cipramil	citalopram	citalopram niet gelijktijdig toegepast met andere geneesmiddelen die serotonerge effecten hebben, zoals opioïden (pethidine niet genoemd).
SPC Pethidine Teva	SSRI's + pethidine	er zijn gevallen van serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die pethidine gelijktijdig gebruikten met

		serotonerge geneesmiddelen zoals SSRI's. Vanwege het risico op het serotoninesyndroom pethidine niet gebruiken in combinatie met serotonerge middelen.
--	--	--

**Opmerkingen**

Werkgroep Interacties 14-04-25: casuïstiek opnieuw beoordeeld, tijdsrelatie tussen inname geneesmiddelen en optreden symptomen is geen hard criterium, zowel criteria van Sternbach als Hunter gebruiken, blijft actie Ja.

Stockley: adverse interactions between SSRIs and the opioids named above seem rare, and there is little evidence to suggest that they cannot be used together safely and effectively. However, the possibility of serotonin syndrome or serotonin toxicity should be considered in patients experiencing altered mental status, autonomic dysfunction, and neuromuscular adverse effects while receiving these drugs.

Hansten: monitor for symptoms of serotonin toxicity.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WG IA	Ja	Ja	14 april 2025

# Venlafaxine/duloxetine/vortioxetine + Pethidine

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
Dougherty JA. Ann Pharmacotherapy 2002; 36:1647-8.	venlafaxine, (amitriptyline) + pethidine	<p>symptomen serotonerge toxiciteit (verwardheid, agitatie, angstig, spasmen/schudden van de extremiteiten, spierrigiditeit, tremor, rusteloosheid, lichaamstemperatuur 37.4°C), 6 dagen na toevoeging pethidine 400 mg/dag (op dag 0) en 2 dagen na toevoeging amitriptyline 10 mg/dag (dag 4) bij vrouw (21) op venlafaxine 37.5 mg/dag; opname op dag 0.</p> <p>Toename bloeddruk van 88/55-100/62 (dag 4) naar 114/76-135/78 (dag 6) mmHg en toename hartfrequentie van 100-106 (dag 4) naar 126-138 (dag 6) bpm.</p> <p>Patiënte herstelt na staken pethidine, venlafaxine en amitriptyline, op dag 14.</p> <p>→GIC: patiënte kreeg ook fluconazol, dit remt CYP-metabolisme van amitriptyline, heeft mogelijk bijgedragen aan optreden ST.</p> <p>→ WFG 22-06-2010: score ernst verlaagd van 1F naar 1C i.v.m. graduele score serotonerge toxiciteit.</p> <p>→ WFG 3 juli 2007: lastige casus gezien comedatie van amitriptyline en fluconazol, en complicaties; is wel degelijk serotoninesyndroom ondanks ontbreken hyperthermie. Maar is niet waarschijnlijk dat amitriptyline 10 mg/dag heeft bijgedragen, alsmede de fluconazol (remt CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4), venlafaxine wordt vooral gemetaboliseerd door CYP2D6 en 3A4.</p> <p>→GIC: symptomen voldoen aan Sternbach criteria, niet duidelijk of spasmen/schudden extremiteiten een clonus betreft, aannemende dat dit zo is dan voldoen symptomen ook aan Hunter criteria.</p> <p><b>Werkgroep IA: twijfel, maar lijkt niet onderbouwend. Zowel pethidine als amitriptyline zijn gestart, kan ook door amitriptyline komen.</b></p>
SPC Pethidine Teva	SNRI's + pethidine	er zijn gevallen van serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die pethidine gelijktijdig gebruikten met serotonerge geneesmiddelen zoals SNRI's. Vanwege het risico op het serotoninesyndroom pethidine niet gebruiken in combinatie met serotonerge middelen.
SPC Efexor, Cymbalta	venlafaxine, duloxetine + pethidine	bij combinatie met serotonerge middelen, zoals pethidine, kan serotoninesyndroom optreden. Als combinatie noodzakelijk is, observeer patiënt, met name tijdens instellen van de behandeling en bij verhogen van de dosis.
SPC Brintellex	vortioxetine	combinatie met serotonerge geneesmiddelen, bijvoorbeeld opioïden, kan leiden tot het serotoninesyndroom. Patiënt controleren op klachten/symptomen.

## Opmerkingen

WFG 24-3-2015: + vortioxetine, beschouwen als serotonergwerkend antidepressivum. Vortioxetine remt de serotonineheropnametransporter (SERT) en is daarnaast een agonist voor 5HT1A, een partiële agonist voor 5HT1B en een antagonist voor 5HT1D, 5HT3 en 5HT7 receptoren. In 2 studies was de gemiddelde SERT-bezetting in de raphe nuclei (serotonerge kernen in hersenstam) ongeveer 50% bij 5 mg vortioxetine/dag, 65% bij 10 mg/dag en steeg tot boven 80% bij 20 mg/dag. Bij SSRI's is in therapeutische doseringen de SERT-bezetting ongeveer 80-90%.

WFG 25-11-2014: duloxetine ook koppelen. Er is geen direct bewijs, maar het serotonerg effect is even sterk als dat van de SSRI's en venlafaxine.

Hansten p. 348c en 621 (citalopram resp. fluoxetine + pethidine): theoretically venlafaxine may also increase the risk of serotonin toxicity when combined with pethidine.

Pubmed: geen aanvullende resultaten.  
GIC: ook gekeken naar duloxetine; geen bewijs.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WG IA	als A		