

# SRI's + Fentanyl

SRI's: SSRI's /venlafaxine/duloxetine/vortioxetine

MFB 1041

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Ailawadhi S. J Clin Pharmacol Ther 2007;32:199-202.	citalopram + fentanyl	serotonerge toxiciteit (verwardheid, agitatie, tachycardie (toename van 82 naar 110-120 bpm), tremoren bovenste extremiteiten, hyperreflexie, myoclonische schokken en instabiele loop), 24 uur na toevoegen fentanyl (pleister 25 µg/h) bij vrouw (65) met myeloproliferatieve ziekte op citalopram (dosering niet gegeven). Geen koorts. Comedicatie o.a. hydrocodon. Na staken fentanyl verdwenen verschijnselen binnen 24-36 uur. Start oxycodon zonder problemen. → WFG 2011: voldoet aan Sternbach en Hunter criteria; medicatie hydrocodon is zwak punt casus, echter combinatie citalopram + hydrocodon lange tijd probleemloos gebruikt en goede tijdsrelatie klachten – starten/staken fentanyl.	1C

Overig	Stof	Effect
Kirschner R. J Emerg Med 2010;38:477-80.	sertraline + fentanyl	casus 1: vrouw (46) op sertraline 50 mg/dag kreeg operatie ivm carpale-tunnel syndroom, met toediening van fentanyl 50 µg i.v., propofol en midazolam. Postoperatief werd flumazenil toegediend. Daarna rusteloosheid en rillen, overgaand in agitatie, diaforese, verwarring, hyperactieve knieschijf reflexen, induceerbare bilaterale clonus van de enkels, bloeddruk 146/86 mm Hg, hartslag 144 slagen/min, lichaamstemperatuur 37.9°C. Vrouw kreeg over periode 8 uur diazepam 70 mg i.v. en lorazepam 24 mg i.v., maar bleef geagiteerd met hyperreflexie, aanhoudende clonus van de enkels en rigiditeit onderste extremiteiten. Daarna intubatie en infuus met propofol. Op de tweede dag verbeterden symptomen, op de derde dag was vrouw alert en georiënteerd en werd ontslagen uit ziekenhuis. Auteurs: casus voldoet aan criteria Hunter en Sternbach: patiënt had induceerbare clonus, diaforese en agitatie nadat zij een additioneel serotonerg middel had gekregen. → WG IA 2021: twijfelachtige casus, oa door gebruik flumazenil (onttrekkingsverschijnselen?); symptomen als rillen en rusteloosheid zijn lastig te interpreteren.
	citalopram + fentanyl	casus 2: vrouw (59) met ovariumcarcinoom op oa citalopram, trazodon, gabapentine en oxycodon kreeg operatie ivm omenectomie, met toediening i.v. fentanyl 250 µg, etomidaat, vecuronium, morfine en cefazoline. Postoperatief kreeg ze oa midazolam en morfine infusie. Volgende ochtend werden deze afgebouwd. 's Middags ontwikkelde vrouw tachycardie (120 slagen/minuut) en kon geen opdrachten uitvoeren. 's Avonds agitatie, diaforese, hyperreflexie van de knieschijven en bilaterale induceerbare clonus van de enkels. Temperatuur 36.7°C. Vrouw kreeg lorazepam en cyproheptadine (5HT2A-antagonist). Hierop verbeterden verschijnselen. Auteur: casus voldoet aan criteria Hunter en Sternbach: patiënt had induceerbare clonus, diaforese en agitatie nadat zij een additioneel serotonerg middel had gekregen. → WG IA 2021: niet onderbouwend, vrouw gebruikte ook oxycodon en trazodon (dat is oa 5HT2A-antagonist).

<p>Gaffney RR. Case Rep Gastroenterol 2015;9:132-6. doi: 10.1159/000382069.</p>	<p>duloxetine + fentanyl</p>	<p>vrouw (59), sinds enkele jaren op o.a. duloxetine 60 mg/dag en trazodon 100 mg 's avonds, kreeg fentanyl 50 µg + 2x 25 µg iv ivm postoperatieve pijn na percutane leverbiopsie. 5 min na toediening fentanyl ontwikkelde vrouw agitatie, diaforese, hypertensie (198/106 mm Hg), milde rigiditeit alle 4 de extremiteiten en toegenomen darmgeluiden. Geen koorts. Toediening lorazepam 2 mg iv gaf verbetering verschijnselen binnen 24 uur. Herstart duloxetine en trazodon zonder problemen. Auteurs: serotoninesyndroom door interactie fentanyl met duloxetine en trazodon. → WG IA 2021: niet onderbouwend, beschreven symptomen voldoen <u>niet</u> aan de criteria Hunter en Sternbach, typerende spierbewegingen ontbreken. Ook gebruik trazodon, maar wel lage dosis.</p>
<p>Armitage MC. Emerg Med Australas 2016;28:119-20. doi: 10.1111/1742-6723.12521.</p>	<p>citalopram + fentanyl</p>	<p>vrouw (19) op citalopram 60 mg/dag en amitriptyline 25 mg/dag, kreeg ivm operatie voor kiesextractie o.a. fentanyl 75 µg i.v. Na ingreep ontwikkelde vrouw trismus van de kaak, tachycardie (111 slagen/min), hypertensie (172/83mmHg) en hypoxie. Daarna intubatie met toediening fentanyl 100 µg iv, propofol en rocuronium, later nogmaals fentanyl 80 µg. Vrouw ontwikkelde aanhoudende clonus van de enkels, hyperreflexie bij de knieën en toegenomen tonus van onderste ledematen. EEG liet encefalopathie zien. Na intensive care zorg verbeterden verschijnselen, volgende dag werd vrouw ontslagen uit ziekenhuis. Auteurs: serotonerge toxiciteit door combinatie citalopram, amitriptyline en fentanyl. → WG IA 2021: niet onderbouwend; symptomen voldoen aan de criteria Hunter mits het om een spontane clonus ging maar dat is niet vermeld. Comdicatie zowel amitriptyline (lage dosis) als citalopram. Er is niet beschreven wanneer antidepressiva zijn toegediend.</p>
<p>Alkhatib AA. Dig Dis Sci 2010;55:215-6. doi: 10.1007/s10620-009- 0711-x.</p>	<p>sertraline + fentanyl</p>	<p>vrouw (39) op sertraline 100 mg/dag kreeg ivm gastroscopie fentanyl 50 µg en midazolam. Na ingreep ontwikkeling somnolentie en hoge mate van rigiditeit in alle 4 de extremiteiten. Vrouw werd geïntubeerd, daarna verdere verergering rigiditeit, diaforese, horizontale heen en weer gaande oogbewegingen, temperatuur 40.6 °C, CK 2800 E/l. Toediening lorazepam hielp niet. Daarna toediening cyproheptadine en propofol, in de 3 dagen daarna normalisatie temperatuur en CK naar 400 E/l. Auteurs: serotoninesyndroom door combinatie sertraline en fentanyl. → WG IA 2021: niet onderbouwend; symptomen lijken niet te voldoen aan criteria Hunter en Sternbach, typerende spierbewegingen ontbreken.</p>
<p>Takata J. JA Clin Rep 2019;5:55. doi: 10.1186/s40981-019-0275-5.</p>	<p>duloxetine + fentanyl</p>	<p>vrouw (31), sinds 1 jaar op duloxetine 60 mg 's morgens en mirtazapine 30 mg 's avonds, kreeg ivm operatie (cystectomie van het ovarium) propofol, remifentanyl en rocuronium. Na operatie toediening fentanyl 200 µg, flurbiprofen en ropivacaine. Op dag operatie duloxetine wel en mirtazapine niet ingenomen. Volgende ochtend inname duloxetine (15 uur na toediening fentanyl), 5 minuten later diaforese en ontwikkeling stijfheid rond nek, schouders en kaakspier. In de uren daarna myoclonus van bovenste extremiteiten, schouders en nek, hyperreflexie, tremor, mydriasis, tachycardie 140 slagen/min, tensie 169/120 mmHg, temperatuur 37.4°C. Duloxetine en mirtazapine gestopt. Toediening dantroleen hielp niet. Na toediening cyproheptadine verbeterden verschijnselen snel. Auteurs: patiënt gebruikte ook antipsychotica, maar maligne neuroleptica syndroom werd uitgesloten. → WG IA 2021: niet onderbouwend, twijfelachtige casus. Symptomen voldoen aan Hunter en Sternbach criteria, maar patiënt gebruikte ook mirtazapine (5HT2A-antagonist).</p>

Rang ST. Can J Anesth 2008;55:521-5	paroxetine + fentanyl	bilaterale hypertonie, hyperreflexie (erger in onderste ledematen en aan rechterkant), induceerbare bilaterale enkelclonus, soms periodes met geagiteerde expressie, 36 uur na toediening fentanyl (per infusie: totaal 1000 µg gedurende operatie en 2545 µg gedurende 36 uur postoperatief) bij vrouw (60) op paroxetine (dosering niet gegeven). Geen koorts. Vrouw kreeg operatie wegens sarcoom. Na operatie sedatie met propofol gedurende 12 uur, na staken hiervan bleef vrouw overgesedeerd, Glasgow Coma Scale 9/15. 24 uur na staken fentanyl vermindering verschijnselen, uiteindelijk volledig herstel. → WFG 2011: niet onderbouwend; 1) symptomen kunnen ook door comateuze toestand komen, 2) fentanyl kan als bijwerking myoclonus geven, 3) vanwege comateuze toestand patiënt niet goed te beoordelen of casus voldoet aan Sternbach en Hunter criteria.
--	--------------------------	---

### Opmerkingen

Wergroep Interacties 21-6-2021: actie Nee in plaats van actie Ja. Deze combinatie wordt vaak samen gegeven (ook in de 1e lijn) zonder dat problemen worden teruggehoord en er nauwelijks onderbouwende casuïstiek is voor een verhoogd risico op serotonerge toxiciteit.

Stockley: adverse interactions between SSRI's and opioids 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.

Lexicomp 2020: Risk Rating C: monitor for signs and symptoms of serotonin syndrome/serotonin toxicity when these drugs are combined. Patients with other risk factors (eg, higher drug concentrations/doses, greater numbers of serotonergic agents) are likely at greater risk for these potentially life-threatening toxicities.

Hansten: if the combination is used, monitor for symptoms of serotonin toxicity.

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: + venlafaxine en duloxetine. Er is geen direct bewijs, maar het zijn ook serotonerge middelen (venlafaxine gedraagt zich tot 150 mg als een SSRI, bij hogere doseringen komt daar remming van de heropname van norepinefrine bij).

WFG 22-03-2011: discussie of dit actie Ja moet worden want er is slechts 1 casus en gaat wel veel signalen opleveren; wordt toch Ja/Ja, actie 'patiënt informeren'. De artsen/ziekhuisapothekers willen dit signaal NIET krijgen, de openbare apothekers van de WFG wel want die willen de patiënt informeren. Bij alle interacties van SSRI's + opioïden wordt de actie uitsluitend 'patiënt informeren', de passage 'vervang opioïd' wordt geschrapt.

SPC Durogesic, fentanyl injectie, Cipramil: geen informatie.

SPC Seroxat: gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen kan leiden tot optreden serotonerge bijwerkingen, voorzichtigheid is geboden bij combinatie met fentanyl.

SPC Fevarin, Prozac, Lexapro, Zolof, Efexor: serotonerge effecten kunnen versterken bij combinatie met andere serotonerge middelen; fentanyl wordt niet bij naam genoemd.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Nee	21 juni 2021