

## 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 patiënten met het Post-Covid-Syndroom (hierna aan te duiden als PCS) 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 (chronisch vermoeidheidssyndroom). Omdat er veel overlap is met de klachten bij PCS, is zij ook bij een aantal PCS-patiënten vanaf eind 2020 gestart een SSRI-medicament te adviseren om te zien of ook zij hier baat bij kunnen hebben. Tweederde van hen rapporteerde positieve effecten, resulterend van redelijk goede tot grote verbetering. Sommige PCS-patiënten konden hierna weer (gedeeltelijk) hun werk hervatten. Een SSRI blijkt zelfs een stuk beter te werken bij post-Covid dan bij ME/CVS. Naar aanleiding daarvan besloot Carla Rus eind 2020 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 PCS-patiënten werkt het middel, op grond van welke werkingsmechanismen, en voor welke van hen werkt het niet? Omdat er nog geen RCT was, 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 kregen hiervoor een vragenlijst voorgelegd met open, gestructureerde en semi-gestructureerde vragen.

Op 2 november 2023 werden de resultaten van deze eerste farmacogenetische interventie met positieve resultaten, gepubliceerd in Scientific Reports: 'Treatment of 95 post-Covid patients with SSRIs'

### Resultaten

Na de behandeling met een SSRI meldde 27% een 'redelijke goede' verbetering, 29% een 'goede' en een 7,5% een 'sterke' verbetering. 26,9% merkte een lichte verbetering en 9,7% zag geen verandering. Het effect van de behandeling blijkt per symptoom te verschillen. Hersenmist en overprikkeling verbeteren het meest, gevolgd door vermoeidheid en hartkloppingen, terwijl spierklachten het minst verbeteren.

### Bijwerkingen

31,6% ondervond aanvankelijk ernstige bijwerkingen, 54,7% milde en 13,7% geen bijwerkingen. Bij 79,2% met bijwerkingen verminderden of verdwenen deze binnen enkele weken. Wanneer patiënten sterk reageerden, werd een verlaging van de dosering en/of een overstap naar een andere SSRI aanbevolen. De bijwerkingen variëerden per patiënt. Bij 80 % van hen verdwenen of verminderden die in de loop der tijd.

### **Achtergrondinformatie vooraf**

Belangrijk is te vermelden dat SSRI-medicatie bij PCS-klachten niet wordt ingezet voor de indicatie 'depressieve klachten' maar i.v.m. andere werkingsmechanismen. De onderzoekers hebben aanwijzingen dat het Post Covid Syndroom gepaard gaat met een ontregelde interactie tussen het immuunsysteem en verschillende neurotransmitter-systemen. (af te leiden uit het effect en de kennis van SSRI-medicatie tot nu toe). SSRI medicatie heeft invloed op o.a. de ontstekingsreactie in het brein, de hormonale as in de hersenen die aanzet tot cortisol-productie in de bijnieren (en die bij postCovid patiënten gemiddeld is gehalveerd, zie artikel van Klein et al in de literatuurlijst) en de aansturing van het autonome zenuwstelsel. Carla Rus reikt de hypothese dat SSRI iets zou kunnen betekenen voor PCS-patiënten aan vanuit de wetenschappelijke literatuur en de inzichten die eerder al zijn opgedaan met de ontwikkeling en werking van deze medicatie. Dit wordt ook ondersteund door o.a. de publicatie in 'Cell' op 16 oktober 2023, getiteld: "Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection" waaruit blijkt dat een post-Covid patient gemiddeld slechts de helft serotonine heeft ten opzichte van gezonde proefpersonen. Ook blijkt uit het Cell-onderzoek dat ziekgemaakte muizen opknapt van een SSRI. Verder wordt onze hypothese ondersteund door onderzoek waaruit wordt geconcludeerd dat een belangrijke immunologische route - die net als de serotonine-route - gebruikt maakt van de bouwsteen tryptofaan, bij PCS overactief is. Zie verder onder 'Werkingsmechanismen' voor een overzicht van alle aangrijpingspunten die mogelijk een verklaring bieden voor het effect van SSRI medicatie.

Carla Rus en Idelette Nutma spannen zich in om duidelijke informatie en advies te geven waarmee PCS-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 arts. Carla Rus staat altijd open voor overleg met laatstgenoemde als dat gewenst is.

### **Werking**

De werking treedt over het algemeen 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. Zie verder voor details over opbouw en bijwerkingen verderop in het document.

Het komt helaas ook voor dat patiënten geen effect ervaren. Mogelijk kunnen dan de genoemde voedingssupplementen (zie aan het einde van het document) toch verlichting bieden. Daarnaast komt het ook voor dat patiënten na 2 jaar in een invaliderende situatie verkeerd te hebben, weer op de been komen. Zoals het ziektebeeld Post Covid divers is, is er ook variatie in de mate van effect. Ook daarom is een vervolgonderzoek zo belangrijk; om meer inzicht te krijgen in de factoren die de mate van of het uitblijven van effect bepalen.

Bij positief effect na starten met de medicatie kunnen de volgende verbeteringen zich voordoen (waarbij de mate waarin, per patiënt verschilt):

- Sterk afgenomen of verdwenen brainfog
  - Sterke afname neurocognitieve klachten (problemen met geheugen/concentratie)
  - Afname overprikkeling
  - Toename energie
  - Meer stabiliteit in stemming en energie
  - Ook de problemen met een overmatig verhoogde hartslag in rust nemen vaak af
  - Vermindering hoofdpijn
  - Afname spierpijn en spierzwakte
- Afname PEM (dit hebben we helaas niet apart gemeten, maar komt duidelijk uit de open vraag naar voren. Ook hebben velen het bij 'andere klachten' gezet die later afgenomen waren).

## Mogelijke werkingsmechanismen

–1. **Ontregeling van het tryptofaan-systeem.** De overactieve KP ('Kynurenine-pathway') absorbeert meer dan 95% van het tryptofaan in PCS. Uit onderzoek blijkt dat de hoeveelheid tryptofaan in het bloed bij PCS-patiënten afneemt. Een overactieve KP tijdens een ernstige infectie is echter giftig voor neuronen, vooral voor serotonine-neuronen. Niet alleen kaapt de KP tryptofaan weg van de serotonineroute, de metabooliet kynurenine en oxidatieve stress verlagen ook het niveau van tetrahydrobiopterine (BH4), een belangrijk co-enzym van de serotonineroute. Bovendien is BH4 een belangrijk co-enzym van de dopamineroute – en van de noradrenalineroute – waardoor het overactieve KP ook deze twee neurotransmittersystemen beschadigt. Wanneer er niet meer voldoende tryptofaan is, kan dit leiden tot een serotonine-uitputting. SSRI's maken de serotonine in de neuronen beter beschikbaar door remming van de heropname en kunnen het tekort aan tryptofaan gedeeltelijk compenseren. Bovendien verlagen SSRI's de oxidatieve stress. Dat zou een verklaring kunnen zijn voor onze bevinding dat PCS-patiënten vaak minder klachten hebben door SSRI's. Maar daar kan een einde aan komen als alle serotonine uit de neuronen zich in de synapsen bevindt. Toch voelden veel mensen zich na een half jaar of langer (in dit onderzoek 24 patiënten) nog steeds goed bij het gebruik van een SSRI. We kunnen dus (hypothetisch) concluderen

dat een SSRI er waarschijnlijk indirect aan bijdraagt – wanneer er een tekort is aan serotonine in de neuronen – dat deze neuronen harder gaan trekken aan het beschikbare tryptofaan. SSRI's zouden dus de overactieve KP kunnen vertragen. Er is geen theoretisch argument tegen deze hypothese. Lees meer onder het onderwerp '**Ondersteunende voedingssupplementen**'.

-2. **Verstoring van de HPA-as.** Bij PCS is de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) gestoord. Hierdoor hebben mensen met PCS 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.

– 3. **Verstoorde hersenstam.** De hersenstam, het oudste deel van onze hersenen, is verantwoordelijk voor basisfuncties zoals lichaamstemperatuur, slaap-waakritme, hartslag, ademhaling, bloeddruk, spijsvertering, oogbewegingen, plassen, horen, proeven, kauwen, slikken en beweging en zwaartekracht voelen. Neurotransmitters die daar bijzonder belangrijk zijn, zijn onder meer serotonine, noradrenaline en dopamine. De serotonerge neuronen beginnen in de raphe-kernen in de pons en kunnen daar hun invloed uitoefenen.

– 4. **Verstoorde balans van het autonome zenuwstelsel.** 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 PCS.

– 5. **Symptomen van het centrale zenuwstelsel.** Brainfog en sensorische overbelasting reageerden het beste op behandeling met een SSRI. Een SSRI kan de overprikkeling verminderen. De raphe-kernen (pons) in de hersenstam is de locatie van de oorsprong van het serotoninerge systeem. Vanaf daar, worden axonen door het centrale zenuwstelsel gestuurd. SSRI's kunnen dus door het hele brein ingrijpen. Dissociatieve symptomen verdwenen ook. Bij sensorische overbelasting en dissociatie is er sprake van sensorische overbelasting door gebrek aan filtering. De primaire unimodale sensorische hersengebieden werken niet goed samen met de associatieve sensorische hersengebieden. Het is bekend dat een SSRI hier soms bij kan helpen. Veel PCS-patiënten kampen met vergeetachtigheid. In de hippocampus, het controlecentrum van geheugen zijn serotonerge neuronen dominant. SSRI's stimuleren ook de productie van serotoninecellen in de hippocampus. Mogelijk mede hierdoor nam vergeetachtigheid bij de patiënten af.

– 6. **Sigma1-receptoragonist**

Van de SSRI's fluvoxamine en fluoxetine is aangetoond dat ze extra ontstekingsremmend werken effecten tijdens Covid-19-infectie door remming van sfigomyelinasezuur (ASM). Bovendien vermindert een SSRI de pro-inflammatoire cytokines Interleukine 2 (IL 2) en IL 17 in het centrale zenuwstelsel. In dit geval kan de SSRI een sigmal-receptoragonist zijn.

– **7. Positieve invloed van SSRI's op de circulatie.** Veel Covid-19- en PCS-patiënten hebben microstolsels die wijzen op stollingsproblemen. Microstolsels belemmeren de zuurstof- en voedingsstoffentoevoer naar organen en weefsels. Bloedplaatjes zijn betrokken bij stolling. Bloedplaatjes transporteren serotonine, omdat serotonine een functie heeft bij de stolling. Bij een tekort aan serotonine worden bloedplaatjes minder functioneel. Omdat SSRI's de heropname van serotonine in bloedplaatjes remmen, verlengen ze de stollingstijd en zouden ze theoretisch microstolsels kunnen oplossen. Maar een SSRI kan de bloedcirculatie ook op andere manieren bevorderen. SSRI medicatie kan een ontstekings-remmend effect op endotheelcellen vertonen. SSRI's verminderen de expressie van door cytokine geïnduceerde endotheliale adhesie. Dit maakt het moeilijk voor circulerende adhesiemoleculen, zoals monocytten, om zich te hechten. Dit mechanisme kan hun cardioprotectieve effecten gedeeltelijk verklaren. Zie voor updates ook op [de blogpagina](#) van Sepsis en daarna.

## Aandachtspunten

### Soorten SSRI en hun effect

Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamine, Fluoxetine en Venlafaxine kunnen allemaal gebruikt worden, maar Venlafaxine en ook Fluvoxamine geven bij sommige PCS-patiënten in het begin sterkere bijwerkingen.

Belangrijk: omdat Fluvoxamine vrij sterke bijwerkingen kan geven is een halve startdosering en het ophogen (en later ook weer afbouwen!) in kleinere stappen aan te raden. Zie voor afbouwschema's de link bij het onderwerp 'Afbouwen' hieronder.

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.

Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamine en fluoxetine zijn **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. In dit kader noemen we ook nog graag

**Duloxetine** (evenals Venlafaxine ook een SNRI) omdat dit bij patiënten met ernstige spierklachten overwogen kan worden. Enkele patiënten die dit van hun behandelend arts voorgeschreven kregen meldden sterke afname van spierpijn.

### **Bijwerkingen (algemeen)**

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

**Belangrijk:** reeds bestaande POTS-klachten kunnen soms erger worden. Als dit effect optreedt, zal er verminderd moeten worden en/of afgebouwd. Dit effect verdwijnt in de regel weer als men geen SSRI medicatie meer slikt. Zie verder onderaan deze pagina.

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 PCS 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.

### **Belangrijk bij het opbouwen en eventuele bijwerkingen**

Als de PCS-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**').

**Belangrijk:** als bijwerkingen tijdens de start van de SSRI-medicatie al 3 weken bestaan en niet minder zijn geworden, zit de patiënt hoogstwaarschijnlijk te ver boven de werkzame dosering; een stap terug is dan aangewezen. Als in een enkel geval de bijwerkingen té ontregelend zijn is het zaak om de dosering al eerder te verminderen. Vervolgens is het van belang om te monitoren of de bijwerkingen voldoende afgenomen zijn en of de patiënt op deze minimale dosering nog effect ervaart. Dit kan evt. nog ondersteund

worden met een voedingssupplement (zie onder). Het is aan te raden dan ook een farmacogenetisch onderzoek aan te vragen, zodat aan de hand daarvan bekeken kan worden of een eventuele switch zinvol is.

Als na een aanvankelijke verbetering op de startdosering, na een ophoging echt een terugval volgt (een terugval die het gevolg is van bijwerkingen), is het belangrijk terug te gaan naar de startdosering (of de laatste dosis waarbij het nog goed ging) 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.

Als bij ophoging in het algemeen de bijwerkingen langer dan een week aanhouden, niet minder worden óf ernstig onregelend zijn voor de patiënt, kan aangenomen worden dat deze dosering te hoog is en moet de dosering verlaagd worden. In dat geval kan het zijn dat de desbetreffende SSRI-medicatie niet goed wordt afgebroken waardoor stapeling optreedt. Als de patiënt bemerkt dat de bijwerkingen op de lagere dosering beduidend minder worden en daarnaast positief effect wordt ervaren, kan deze dosering als de best haalbare worden beschouwd. **Echter, als de bijwerkingen voortduren, kan de dosis het beste verder afgebouwd worden, een farmacogenetisch onderzoek worden aangevraagd en een switch naar een andere SSRI al of niet in combinatie met voedingssupplementen (zie onder) overwogen worden.** Bij het middel Citalopram en Escitalopram zijn ook druppels mogelijk, zodat in kleinere stappen opgehoogd kan worden.

Belangrijk: benadrukt moet worden dat het doseren van activiteit en energie blijvende aandacht verdient, ook naast SSRI-medicatie. Een toegenomen mentaal energieniveau kan een valkuil zijn voor het te snel uitbreiden van de fysieke activiteit. Het voorzichtig faseren van 'het meer gaan doen' is dus van belang (1 activiteit, verlenging of intensivering tegelijk, en pas uitbreiden als dit een paar dagen goed gaat). Omdat de fysieke energievoorraad nog kwetsbaar is, is anders uitputting en terugval mogelijk.

Belangrijk: voor aanvullende suggesties t.b.v. het helpen beperken van bijwerkingen, klachten of terugval, zie het 'Info-document met aandachtspunten' (van dezelfde auteurs als dit document maar uitgebreider) onder de button '(Post)Covid' in het keuzemenu op de website Sepsis en daarna.

### **Gevoeligheid voor SSRI medicatie**

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. Zie ook de tekst hierboven wat betreft aanpassing van de dosering en het aanvragen van een farmacogenetisch onderzoek.

## 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 PCS- patiënt zo weinig mogelijk last heeft van 'afbouw'-bijwerkingen. Tevens kan dit de bijwerkingen van de opbouw van nieuwe medicatie wat afvlakken. Bijv. door de Citalopram-dosering eerst van 20 tot 10 mg. terug te brengen, daar 1 week op te blijven staan, dan 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. *Voor advies en overleg, zeker bij gevoeligheid voor medicatie-verandering, zie eerdergenoemde contactgegevens.*

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 de ontstekingsreacties te verminderen door invloed op de sigma1 receptor (die virusrepletie tegengaat), de overstimulatie van de kynurenine-route af te remmen en 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 als richtlijn. 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 PCS.

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 PCS-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. Wij verwijzen ook nadrukkelijk naar het Multi-disciplinair document 'Afbouwen SSRI's en SRNI's', zie met name tabel 2 en 3 op pag. 6 waar tempo en doseringstappen staan beschreven bij aan- en afwezigheid van extra risico-factoren.

Belangrijk: met name bij Venlafaxine en Duloxetine is de extra voorzichtige afbouw aan te raden, zie tabel 3 in het Multidisciplinair document (afbouwen in stappen per week of indien nodig langzamer). Zie de afbeelding hieronder.

Ook kan de patient tijdens de afbouw tijdelijk 5-HTP nemen (uit onderzoek blijkt namelijk dat bij het afbouwen het serotonine gehalte gaat zakken - dit is een deel van het probleem dat afbouwen moeilijk is voor sommigen). Hiervoor kan 1 á 2 maanden tot 2 x daags 50 mg 5-HTP worden ingenomen. Het is zaak om goed te kijken naar het feitelijke gehalte van de werkzame stof in capsules.

**Tabel 3.** Voorbeelden van afbouwschema's bij aanwezigheid van  $\geq 1$  risicofactor(en) voor ADS

Stappen	mg/dag	CIT	EsCIT	FLV	PAR	SER	DUL	VLX
1		20	10	50	20	50	60	75
2		10	5	30	10	25	30	37,5
3		6	3	20	7	15	15	20
4		4	2	15	5	10	10	12
5		3	1,5	10	3	7,5	6	7
6		2	1	5	2	5	4	5
7		1	0,5	2,5	1	2,5	2	3
8		0,5	0,25	0	0,5	1,25	1	2
9		0	0		0	0	0	1
10								0

Afbouwdoseringen zijn berekende doseringen en benaderen een daling van 10% in de serotoninetransporterbezettingsgraad per stap [Klein 2007, Meyer 2004, Suhara 2003, Takano 2006].<sup>6</sup> Standaardaanbeveling op basis van de halfwaardetijd en steady state is 1 week per stap. Op geleide van ervaringen en optreden van ADS kan de snelheid van afbouw worden aangepast en eventuele tussenliggende doseringen worden toegevoegd (zie ook tekst).

## 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. [Zie ook bij info over PEM](#). Ook voldoende aandacht voor ontspanning is belangrijk.

Voor overige tips die 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

### Interventie-studie SSRI bij Post-Covid patiënten

- Rus et al. (nov. 2023), *Treatment of 95 post-Covid patients with SSRIs*, Scientific Reports (mede-auteurs: de Vries E.K., de Vries E.J., Kooij S., Nutma I.)

### 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 mogelijke werkingsmechanismen bij het Post-Covid-Syndroom**

#### Betreffende het verband tussen serotonine en Post Covid klachten

- **Wong et al. (okt. 2023)**, *Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection*, in Cell, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.013>
- Guo, L. et al. Prolonged indoleamine 2,3-dioxygenase-2 activity and associated cellular stress in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *EBioMedicine* **94**, 104729 (2023).
- Lim, C. K. et al. Kynurenine pathway metabolomics predicts and provides mechanistic insight into multiple sclerosis progression. *Sci Rep* **7**, 41473 (2017).
- Cysique, L. A. et al. Post-acute COVID-19 cognitive impairment and decline uniquely associate with kynurenine pathway activation: a longitudinal observational study. *medRxiv* 2022.06.07.22276020 (2022) doi:10.1101/2022.06.07.22276020

#### 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 21 Department of Neurobiology, Institute of Neuroscience, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China 2 Netherlands Institute for Neuroscience, Amsterdam, The Netherlands 3 Program 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>

Verkort Informatiedocument t.b.v. behandelend artsen betreffende SSRI-medicatie bij Post-Covid-Syndroom, opgesteld door Carla Rus i.s.m. Idelette Nutma (Sepsis en daarna), versie 01-02-2024

- <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 Post Covid Syndroom 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 het Post Covid Syndroom (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>