

Onttrekkingsverschijnselen voorkomen bij de afbouw van antidepressiva: het nut van taperingstrips

Peter C. Groot

Samenvatting

Stoppen met antidepressiva leidt nog te vaak tot onttrekkingsverschijnselen waar patiënten veel last van kunnen hebben. De meeste problemen kunnen worden voorkomen door voldoende geleidelijk af te bouwen maar in de praktijk gebeurt dat in veel gevallen niet. Hoe dat komt en wat hieraan zou kunnen worden gedaan is het onderwerp van dit artikel. Kennis van en inzicht in de factoren die bij het afbouwen van antidepressiva een rol spelen zijn van belang om patiënten goed te kunnen begeleiden en om veilige en verantwoorde afbouwschema's voor verschillende antidepressiva op te kunnen stellen. Een nieuwe manier om geleidelijk af te bouwen met behulp van zogenaamde taperingstrips en belangrijke zaken die patiënten die hun antidepressiva willen gaan afbouwen dienen te weten worden besproken.

Leerdoelen

Na bestudering van dit artikel:

- kunt u uitleggen waarom de eliminatiehalfwaardetijd van een antidepressivum belangrijk is, waarom die niet voor iedereen gelijk is en dat die tijdens het leven door ziekte of veroudering kan veranderen
- kunt u uitleggen hoe onttrekkingsverschijnselen ontstaan, waarom die vooral tijdens de laatste fase van het afbouwen optreden en dat daarom juist die laatste fase niet te snel mag gaan
- weet u welke drie vuistregels u kunt toepassen bij het opstellen van een afbouwschema
- weet u waarom het advies om dosisvermindering te bereiken door antidepressiva om de dag in te nemen een slecht advies is;
- kunt u aan patiënten die denken dat antidepressiva verslavend zijn uitleggen dat dat niet zo is
- kunt u aan patiënten het verschil uitleggen tussen onttrekkingsverschijnselen en klachten die gerelateerd zijn aan de terugkeer van angst of depressie

Inleiding

Stoppen met antidepressiva werd aanvankelijk niet als een probleem beschouwd: aan het eind van de behandeling werd simpelweg in één keer gestopt. In de eerste klinische trials leverde dat, vanwege de korte duur daarvan, waarschijnlijk ook niet veel problemen op. Er werd in ieder geval geen melding van gemaakt. In de klinische praktijk bleek dat in één keer stoppen na langdurig gebruik wel degelijk problemen gaf in de vorm van onttrekkingsverschijnselen. De aandacht hiervoor bleef echter, terugkijkend, betrekkelijk gering en leidde maar heel langzaam tot veranderingen. Voor sommige antidepressiva kwamen aangepaste schema's in gebruik. Er werd dan niet meer in één keer gestopt, maar in een of meerdere stappen, waarbij de dosis in iedere stap, meestal met de helft, werd verlaagd. Die schema's werden 'geleidelijk' genoemd, een woord dat tegenwoordig in iedere bijsluiter van antidepressiva is te vinden. Wat 'geleidelijk afbouwen' voor een bepaald antidepressivum precies inhoudt wordt echter nooit uitgelegd en dat gebeurt ook niet in officiële richtlijnen zoals de NHG-standaard depressie.¹

Hoe langzaam moet een bepaald antidepressivum worden afgebouwd om dat veilig en verantwoord te doen? Systematisch onderzoek om deze vraag te beantwoorden is niet of nauwelijks uitgevoerd.² Dat is verrassend omdat ongeveer de helft van alle patiënten bij het afbouwen van antidepressiva te maken krijgt met onttrekkingsverschijnselen waar ze veel last van kunnen hebben.³ Dat leidt bijvoorbeeld tot vele negatieve verhalen

over antidepressiva op internet en in de media die het vertrouwen van patiënten in hun eigen behandeling schaden. Het voorkomen van therapieontrouw, een van de grote problemen bij iedere vorm van medische zorg, wordt hierdoor op zijn zachtst gezegd niet bevorderd. Het niet op de juiste wijze (te snel) afbouwen van antidepressiva is ook onverstandig om een klinische reden: er zijn aanwijzingen dat dat kan leiden tot eerdere terugval.⁴

Officiële richtlijnen zoals de NHG-standaard depressie zouden bij voorkeur gevalideerde afbouwschema's voor alle in Nederland voorgeschreven antidepressiva moeten bevatten. Dat is niet zo. Ook in deze publicatie ontbreken die schema's. Alle in omloop zijnde afbouwschema's zijn namelijk 'met de natte vinger' tot stand gekomen. Voor de meeste antidepressiva voldoen ze misschien redelijk tot goed, maar voor een aantal is dat niet het geval. Waarom dat zo is en wat daaraan zou kunnen worden gedaan, bijvoorbeeld door gebruik te maken van zogenaamde taperingstrips, wordt in dit artikel uitgelegd. Ook worden twee zaken besproken die altijd goed aan patiënten moeten worden uitgelegd: dat antidepressiva niet verslavend zijn en het onderscheid tussen onttrekkingsverschijnselen en de terugkeer van angst- en depressie.

De oorzaak van onttrekkingsverschijnselen

Onttrekkingsverschijnselen zijn de lichamelijke en/of psychische verschijnselen die op kunnen treden na staken of een te snelle dosisreductie van een middel (voor een overzicht van mogelijke onttrekkingsverschijnselen bij antidepressiva zie tabel 1). Ze kunnen optreden bij alle middelen waaraan ons lichaam moet wennen. Bij selectieve heropnameremmers (SRI's) is gewenning het resultaat van meerdere veranderingen: in het aantal serotoninetransporters op de presynaptische membraan en het aantal serotoninereceptoren op de post-synaptische membraan, in de concentratie van belangrijke groeifactoren en in het aantal en de sterkte van verbindingen tussen zenuwcellen. De ene verandering, vermindering van het aantal voor transport beschikbare serotoninetransporters, bevordert signaaloverdracht, de andere — vermindering van het aantal serotoninereceptoren — gaat die juist tegen. Er is nog veel onbekend en er valt nog veel op te helderen, maar dat vooral te grote of te snelle veranderingen tot problemen leiden is duidelijk. Zulke veranderingen leiden tot een te grote verstoring van het bestaande evenwicht. Na verloop van tijd ontstaat een nieuw evenwicht dat in stand blijft zolang de dosering niet verandert. In één keer stoppen is vergelijkbaar met een rem die plotseling wegvalt waardoor de hoeveelheid neurotransmitters in de synaptische spleet in korte tijd heel sterk kan afnemen. Dat verstoort de communicatie tussen de zenuwcellen en die verstoorte communicatie leidt tot het optreden van onttrekkingsverschijnselen.

TABEL 1: Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva⁵

griepachtige verschijnselen	evenwichtsstoornissen	psychische symptomen	slaapstoornissen
hoofdpijn	duizeligheid	agitatie	inslaapstoornis
lethargie	coördinatiestoornissen	prikkelbaarheid	nachtmerries
zweten		stemmingsdaling	excessief dromen
rillingen	extrapiramidale stoornissen	huilbuien	levendige dromen
moeheid	parkinsonisme	angst	
eetlustvermindering	acathisie	manie	sensorische stoornissen
spierpijn	catatonie	hypomanie	'elektrische schok'-sensaties
	tremoren	hallucinaties	paresthesieën
gastro-intestinale symptomen	dystonie	delirium	
buijpijn	ataxie	agressiviteit	overige verschijnselen
nausea		paranoïde wanen	cognitieve stoornissen
vomitus			hartritmestoornissen
diarree			
anorexie			

Onttrekkingsverschijnselen kunnen worden voorkomen door het lichaam na een dosisverandering voldoende tijd te geven om een nieuw evenwicht te bereiken. De hoeveelheid tijd die nodig is verschilt per antidepressivum en hangt af van de grootte en de snelheid waarmee de dosis wordt veranderd. Daarbij maakt het uit of een antidepressivum korte of lange tijd is gebruikt. Stoppen met een antidepressivum dat slechts een paar weken is gebruikt zal minder problemen geven dan stoppen na langdurig (meer dan een paar maanden) gebruik.¹

Antidepressiva verschillen sterk in de mate waarin dosisvermindering tot onttrekkingsverschijnselen kan leiden. Dat heeft te maken met verschillen in farmacologische eigenschappen. De eliminatiehalfwaardetijd is hierbij waarschijnlijk de belangrijkste factor: hoe korter de halfwaardetijd, hoe groter de kans op het ontstaan van onttrekkingsverschijnselen.⁶ Ook een niet-lineair metabolisme kan van belang zijn. Zo remt paroxetine de afbraak van zichzelf.⁷ Bij lagere concentraties verdwijnt paroxetine daardoor sneller uit het lichaam dan men op grond van de halfwaardetijd bij hogere concentraties zou verwachten.

De meeste antidepressiva worden in het lichaam in meerdere of mindere mate aan eiwitten gebonden. Ze worden vaak ook gemetaboliseerd, vooral door het cytochroom P450 systeem in de lever. Soms zijn de metabolieten van antidepressiva zelf ook actief. Door het niet goed functioneren van lever of nieren kunnen halfwaardetijden sterk veranderen, meestal worden ze langer. Ook bij veroudering gebeurt dat vaak. Opgegeven halfwaardetijden zijn dus geen exacte waarden maar kunnen van persoon tot persoon en in de loop van de tijd variëren. In de literatuur kan men voor dezelfde stof dan ook soms verschillende waarden vinden. Halfwaardetijden moeten daarom worden beschouwd als gemiddelden, waarbij helaas niet altijd grenzen worden aangegeven waarbinnen de werkelijke waarde kan variëren. Tabel 2 geeft een overzicht van de halfwaardetijden van in Nederland geregistreerde antidepressiva.^{6,7}

TABEL 2: Halfwaardetijden van antidepressiva¹³

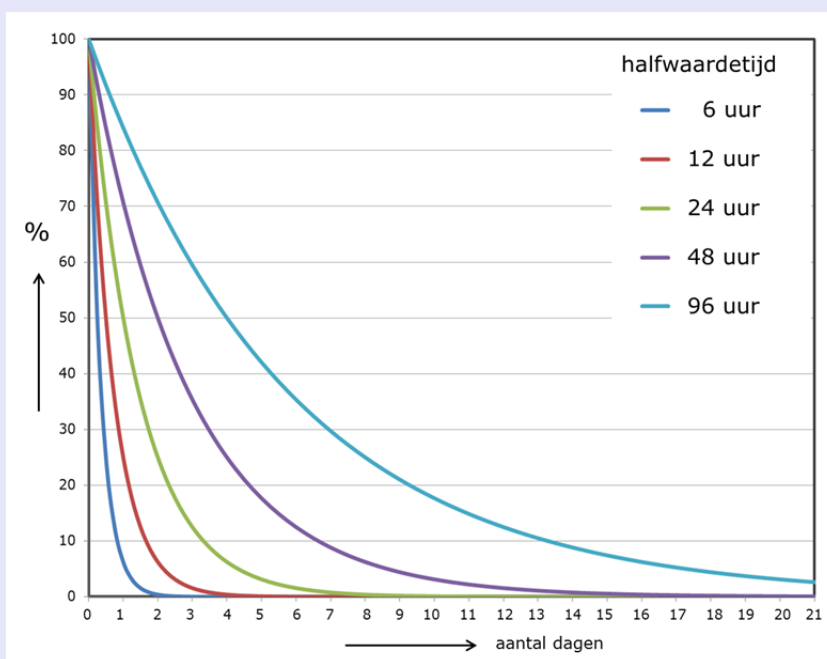
Type/klasse	Stofnaam	actief metaboliet	Merknaam	Halfwaardetijd (uur)	
				Stof	Metaboliet
TCA	imipramine	desipramine		(8 - 20)	(10 - 35)
TCA	clomipramine	desmethylclomipramide	Anafranil ®	(12 - 36)	36
TCA	amitriptyline		Tryptizol ®	(10 - 25)	
TCA	nortriptyline		Nortrilen ®	26 (16 - 38)	
TCA	doxepine	desmethyldoxepine	Sinequan ®	17 (8 - 24)	51 (33 - 80)
TCA	dosulepine	desmethyldosulepine	Prothiaden ®	51	(35 - 50)
TeCA	maprotiline			(43 - 45)	
SSRI	fluoxetine	norfluoxetine	Prozac ®	(48 - 72)	(84 - 192)
SSRI	citalopram		Cipramil ®	36	
SSRI	paroxetine		Seroxat ®	(10-25)	
SSRI	sertraline		Zoloft ®	26 (22 - 36)	
SSRI	fluvoxamine		Fevarin ®	(17 - 22)	
SSRI	escitalopram		Lexapro ®	30	
SNRI	venlafaxine	desmethylvenlafaxine	Efexor ®	5	11
MAOI	fenelzine		Nardil ®	11,6	
MAOI	tranylcypromine		Parnate ®	(1,5 - 3)	
MAOI	moclobemide		Aurorix ®	(1 - 4)	
TeCA, NaSSA	mianserine		Tolvon ®	32 (21 - 61)	
SARI	trazodon		Trazolan ®	(5 - 13)	
NaSSA	mirtazapine		Remeron ®	(20 - 40)	
atypisch	bupropion		Wellbutrin ®	20	
metaloninerg	agomelatine		Valdoxan ®	(1 - 2)	

De kolom halfwaardetijd geeft het gemiddelde en/of de opgegeven boven -en ondergrens (tussen haken) en, indien van toepassing, voor het actieve metaboliet. Hoeveel actieve metaboliet wordt gevormd staat niet in de tabel. Afkortingen: TCA, tricyclisch antidepressivum; TeCA, tetracyclisch antidepressivum; MAOI, MAO-inhibitor; SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SNRI, Selective Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor; NaSSA, noradrenergic and specific serotonergic antidepressant; SARI, serotonin antagonist and reuptake inhibitor.

Hoe snel verdwijnt een bepaald antidepressivum uit het lichaam?

In figuur 1 is te zien hoe snel een antidepressivum met een bepaalde halfwaardetijd uit het lichaam verdwijnt nadat in één keer met het gebruik daarvan wordt gestopt. Bij een halfwaardetijd van 12 uur (de rode lijn) is na twee dagen al meer dan 90% uit het lichaam verdwenen en na vijf dagen is dat al meer dan 99,9%. Bij een halfwaardetijd van 96 uur (lichtblauwe lijn) is na een week nog altijd 30% over, na twee weken nog 10% en na drie weken nog altijd 3%. Omdat er nogal wat variatie zit in de halfwaardetijden van antidepressiva (zie hiervoor) kan niet precies worden voorspeld hoe snel een bepaald antidepressivum bij een bepaald persoon uit het lichaam verdwijnt. Het is wel mogelijk om een grove indeling te maken in een 'langzame', een 'snelle' en een 'middengroep'.

Figuur 1: Snelheid waarmee een antidepressivum uit het lichaam verdwijnt nadat in één keer met het gebruik wordt gestopt. Aangenomen wordt dat in het lichaam door langdurig gebruik van het antidepressivum een steady state situatie is bereikt. Te zien is dat van een antidepressivum met een halfwaardetijd van 12 uur (rode lijn) meer dan 90% binnen 2 dagen uit het lichaam is verdwenen. Een antidepressivum met een halfwaardetijd van 96 uur heeft voor dezelfde afname bijna 2 weken nodig.



De langzame groep met een halfwaardetijd van meer dan 43 uur bestaat uit fluoxetine, maprotiline en dosulepine. Bij deze antidepressiva neemt de concentratie bij in één keer stoppen min of meer geleidelijk af en er zullen daardoor niet snel problemen ontstaan, zeker niet als vanaf een niet al te hoge dosis wordt gestopt. Dat klopt met de klinische praktijk, waarin fluoxetine als een middel wordt beschouwd waarmee over het algemeen veilig in één keer kan worden gestopt.^{1,8}

De 'middengroep', met een halfwaardetijd die ligt tussen 15 en 36 uur, bestaat uit citalopram, mianserine, escitalopram, sertraline, mirtazapine, nortriptyline, bupropion, clomipramine, amitriptyline, imipramine, doxepine en fluvoxamine. Vanwege de grote variatie in halfwaardetijden is het niet goed mogelijk om binnen deze groep een duidelijke rangorde aan te brengen. Verwacht mag worden dat in één keer stoppen met middelen uit deze groep niet meteen (d.w.z. binnen één of twee dagen) tot problemen zal leiden, maar daarna is dat wel mogelijk. Vooral bij hogere dagelijkse doses moet in één keer stoppen bij deze middelen daarom worden afgeraden.

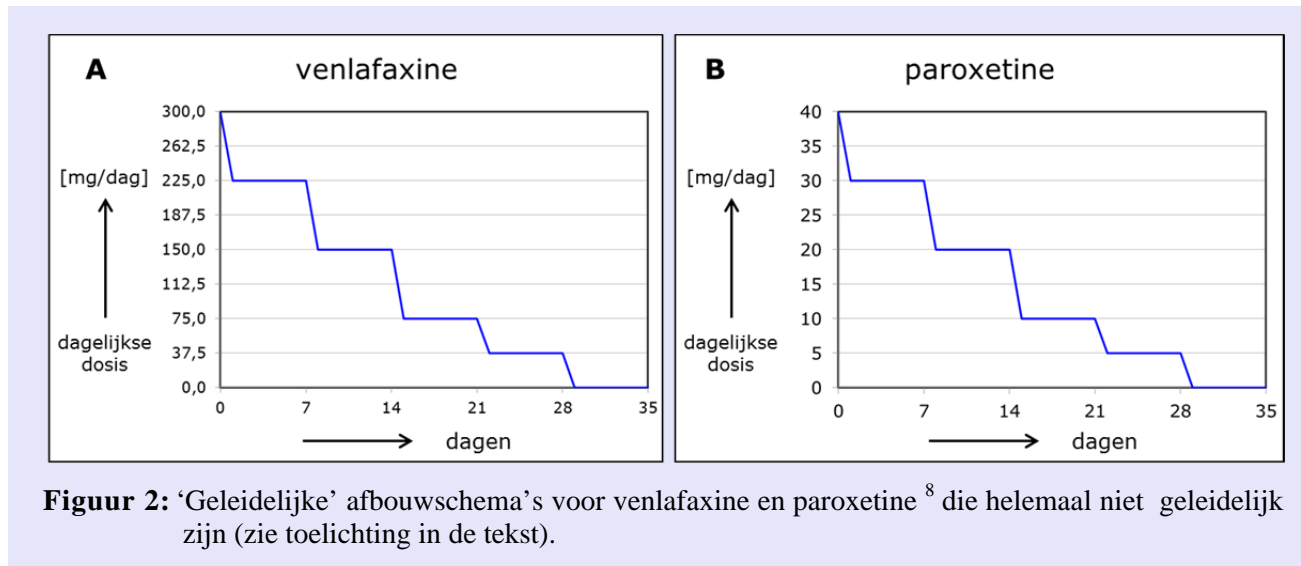
De 'snelle' groep met een halfwaardetijd korter dan 12 uur bestaat uit paroxetine (vanwege de afwijkende kinetiek en de kortste halfwaardetijd van 10 uur), venlafaxine, fenelzine, tranylcypromine, moclobemide en trazodon (agomelatine heeft ook een zeer korte halfwaardetijd, maar wordt vanwege het sterk afwijkende werkingsmechanisme verder buiten beschouwing gelaten). Bij deze middelen worden de grootste problemen bij het stoppen verwacht en kan in één keer stoppen waarschijnlijk al binnen een dag tot de eerste onttrekkingsverschijnselen leiden. Voor venlafaxine is dat zeker het geval.^{2,9} De eerste onttrekkingsverschijnselen kunnen zich wel degelijk al binnen 24 uur voordoen. In de bijsluiter wordt dit ten onrechte niet gemeld. Signalen van patiënten over snel optredende onttrekkingsverschijnselen moeten serieus worden genomen en zeker bij deze middelen moet heel goed worden uitgelegd hoe belangrijk het is dat antidepressiva trouw iedere dag worden ingenomen. Het advies om 'geleidelijke' dosisvermindering te bereiken door om de dag een dosering over te

slaan moet juist bij deze middelen dan ook als zeer onverstandig worden beschouwd omdat het de patiënt om de dag met klachten kan opzadelen. Bij middelen met een langere halfwaardetijd kan het overslaan van doseringen waarschijnlijk minder kwaad maar om verwarring te voorkomen lijkt het toch beter om dit advies niet te geven. De beste manier om dosisvermindering te realiseren is aanpassing van de dosis.

In de klinische praktijk zorgt paroxetine, al jarenlang het meest voorgeschreven antidepressivum in Nederland, met venlafaxine voor de meeste en de grootste problemen bij het afbouwen⁴. In het vervolg van dit artikel wordt daarom vooral aandacht besteed aan deze twee antidepressiva.

Waarom voldoen de huidige afbouwschema's niet?

Een voorbeeld van afbouwschema's zoals die op verschillende plaatsten te vinden zijn wordt getoond in figuur 2. Panel A toont een 'geleidelijk' afbouwschema voor venlafaxine vanaf een (hoge) dagelijkse dosis van 300 mg. De afbouw verloopt in drie stappen van 75 mg en twee van 37,5 mg. Op het oog ziet dit schema er 'geleidelijk' uit en lijken de laatste twee stappen klein, zeker als wordt bedacht dat 75 mg als de laagste klinische werkzame dosis wordt beschouwd. De keuze voor de grootte van de laatste twee stappen is echter gebaseerd op praktische en niet op klinische overwegingen: 37,5 mg is de laagste standaarddosering die bij de apotheek verkrijgbaar is. Uit de praktijk is inmiddels duidelijk geworden dat dit schema helemaal niet geleidelijk is². In de meeste afbouwschema's heeft dit dan ook geleid tot de toevoeging 'langzamer afbouwen kan nodig zijn' waarbij overigens meestal niet wordt uitgelegd wanneer dat nodig is en hoe dat dan het beste kan gebeuren. De ervaring van veel patiënten is dat de eerste 'grote' stappen van 75 mg niet al te veel problemen opleveren en misschien zelfs nog wel groter zouden mogen zijn of sneller zouden mogen verlopen. De allerlaatste 'kleine' stap van 37,5 mg is echter te groot want juist dan ontstaan de meeste onttrekkingsverschijnselen. Voor het afbouwschema van paroxetine in panel B geldt hetzelfde. De grootste problemen doen zich voor bij concentraties die (veel) lager liggen dan de laagste dosering van 10 mg die voor paroxetine nog als klinisch werkzaam wordt beschouwd. Om dit te kunnen verklaren moeten we kijken naar de biochemische eigenschappen van SRI's.

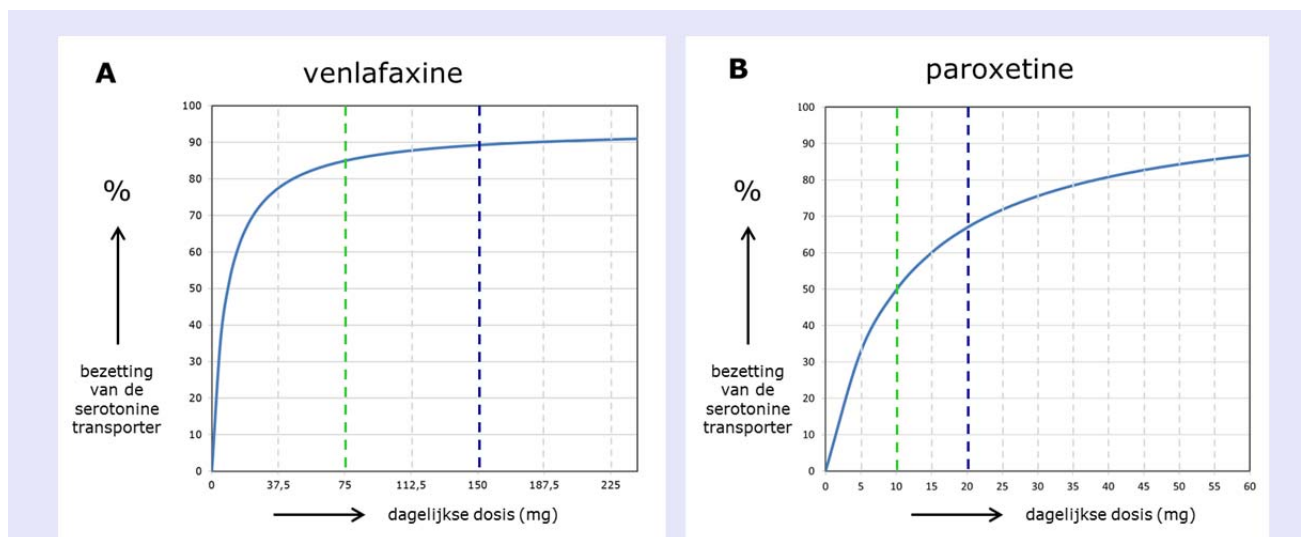


SRI's blokkeren de heropname van neurotransmitters uit de synaptische spleet

SRI's verbeteren de communicatie tussen zenuwcellen door het aantal voor signaaloverdracht beschikbare neurotransmitters in de synaptische spleet te verhogen. Ze doen dat door transportmoleculen op de presynaptische membraan te blokkeren. Alleen de transporters waaraan zich geen SRI bindt blijven dan over om neurotransmitters uit de synaptische spleet te verwijderen. De mate van remming wordt bepaald door de SRI-concentratie in de synaptische spleet, die weer wordt bepaald door de dagelijkse dosis die iemand gebruikt.¹⁰

Figuur 3 laat het verband zien tussen de dagelijkse dosis venlafaxine (A) of paroxetine (B) en de bezettingsgraad van de venlafaxine- en de paroxetinetransporter.¹⁰ Bij lage doseringen is het verband exponentieel: een kleine verhoging van de dagelijkse dosis leidt tot een sterke toename van het aantal geblokkeerde transport-

moleculen. Naarmate de dosis hoger wordt heeft verdere verhoging een steeds kleiner effect en het aantal geblokkeerde transportmoleculen bereikt asymptotisch een bovengrens die rond de 90% ligt (voor een therapeutisch effect is een bezettingsgraad van 70-80% nodig¹¹). Een kleine verlaging van een lage dagelijkse dosis heeft dus een veel groter effect dan een grote verlaging van een hoge. De groene stippellijnen in de grafiek zijn getekend bij de laagste doses die nog als klinisch effectief worden beschouwd (75 mg bij venlafaxine; 10 mg bij paroxetine). De meeste patiënten gebruiken echter doses van respectievelijk 150 of 20 mg of hoger (aangegeven door de blauwe stippellijnen).



Figuur 3: Het verband tussen de bezetting van de 5-HTT serotonine transporter in het striatum en de dagelijkse dosis van venlafaxine (A) en paroxetine (B)¹⁰. De laagste concentratie die nog als klinisch effectief wordt beschouwd is aangegeven met een groene stippellijn. In de klinische praktijk zitten de meeste gebruikers op of boven de concentratie die door de blauwe stippellijn wordt aangegeven.

De eerste drie ‘grote’ stappen uit de afbouwschema’s in figuur 2 liggen in het vlakke gedeelte van de curves in figuur. 3. Die eerste stappen leiden dus niet tot grote veranderingen in het aantal geblokkeerde transportmoleculen. Voor de laatste twee ‘kleine’ stappen ligt dat heel anders. Bij venlafaxine vindt de grootste en snelste afname vrijwel volledig plaats in de allerlaatste stap van 37,5 mg naar nul. Bij paroxetine vindt de grootste afname plaats in de laatste twee stappen van 10 mg naar nul, maar ook hier zit het steilste deel van de curve in de allerlaatste stap, van 5 mg naar nul.

Het voorgaande biedt een goede verklaring voor het ontstaan van de door patiënten gerapporteerde onttrekingsverschijnselen bij het afbouwen en maakt duidelijk waarom de huidige afbouwschema’s niet voldoen. Om antidepressiva zoals paroxetine en venlafaxine veilig en verantwoord te kunnen afbouwen moeten geleidelijker afbouwschema’s worden gerealiseerd die tot (veel) lagere doseringen doorlopen. Taperingstrips bieden hiervoor de mogelijkheid.¹²

De eerste taperingstrip

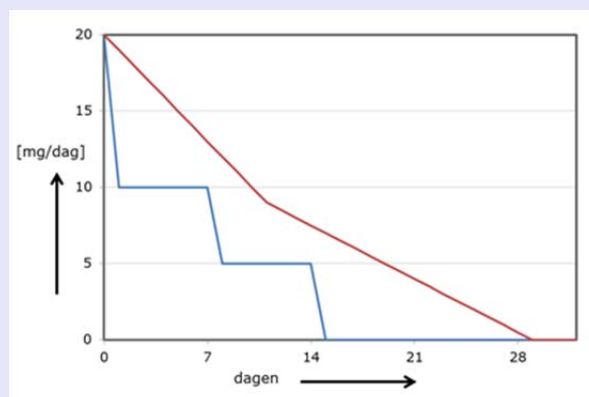
In december 2013 werd de eerste taperingstrip gerealiseerd. Met die strip kan paroxetine in 28 dagen worden afgebouwd vanaf een dagelijkse dosis van 20 mg. Een taperingstrip voor venlafaxine is in ontwikkeling (www.cinderella-tx.org). Figuur 4 laat zien hoe tabletten met vijf verschillende sterktes (10, 5, 2, 1 en 0,5 mg) worden gecombineerd om de verschillende dagelijkse doses mogelijk te maken. Omdat het belangrijk is dat alle tabletten in de juiste volgorde worden ingenomen en dat geen dagen worden overgeslagen wordt van boven naar beneden afgeteld. Het afbouwen begint met het innemen van de tabletten uit het eerste zakje met nummer 28 en eindigt vier weken later met het innemen van de laatste tabletten uit zakje 1. Door naar beneden af te tellen weet de patiënt steeds precies hoeveel dagen het afbouwen nog duurt, wat hopelijk de therapietrouw bij het afbouwen zal bevorderen.

Figuur 4: Het gebruikte afbouwschema voor de taperingstrip waarmee paroxetine vanaf een dagelijkse dosis van 20 mg in 28 dagen kan worden afgebouwd. Voor iedere dag is aangegeven wat het aantal en de sterkte van de pillen is die moeten worden ingenomen.

		PAROXETINE 19-0,5/28 dagen					
		afbouwschema					
BEGIN						DOSIS	
28	zondag	10	5	2	2	19,0 mg	
27	maandag	10	5	2	1	18,0 mg	
26	dinsdag	10	5	2		17,0 mg	
25	woensdag	10	5	1		16,0 mg	
24	donderdag	10	5			15,0 mg	
23	vrijdag	10	2	2		14,0 mg	
22	zaterdag	10	2	1		13,0 mg	
21	zondag	10	2			12,0 mg	
20	maandag	10	1			11,0 mg	
19	dinsdag	10				10,0 mg	
18	woensdag	5	2	2		9,0 mg	
17	donderdag	5	2	1	0,5	8,5 mg	
16	vrijdag	5	2	1		8,0 mg	
15	zaterdag	5	2	0,5		7,5 mg	
14	zondag	5	2			7,0 mg	
13	maandag	5	1	0,5		6,5 mg	
12	dinsdag	5	1			6,0 mg	
11	woensdag	5	0,5			5,5 mg	
10	donderdag	5				5,0 mg	
9	vrijdag	2	2	0,5		4,5 mg	
8	zaterdag	2	2			4,0 mg	
7	zondag	2	1	0,5		3,5 mg	
6	maandag	2	1			3,0 mg	
5	dinsdag	2	0,5			2,5 mg	
4	woensdag	2				2,0 mg	
3	donderdag	1	0,5			1,5 mg	
2	vrijdag	1				1,0 mg	
1	zaterdag	0,5				0,5 mg	
EIND							

In figuur 5 wordt het laatste deel van het afbouwschema uit figuur 2B (de blauwe lijn) vergeleken met het afbouwschema uit de paroxetine taperingstrip (de rode lijn). De blauwe lijn laat zien hoe de patiënt in twee weken van 20 mg naar nul gaat in één stap van 10 en twee stappen van 5 mg. In het schema uit de taperingstrip duurt het vier weken en de rode lijn laat zien dat dat veel geleidelijker gaat: in de eerste 11 dagen met 1 mg per dag en daarna steeds met 0,5 mg. De laatste en moeilijkste fase van het afbouwen gaat dus het meest geleidelijk.

Figuur 5: Grafische weergave van het afbouwschema van de paroxetine taperingstrip uit Fig. 4 (rode lijn), vergeleken met het laatste deel van het afbouwschema uit Fig. 1B (blauwe lijn).



Bij het opstellen van een afbouwschema kunnen de volgende drie regels worden gehanteerd. 1) In geval van twijfel is langzaam afbouwen beter dan (te) snel. Langzaam afbouwen kost misschien meer tijd dan voor sommige patiënten nodig is maar doet in ieder geval geen schade. 2) Een groter aantal kleine stappen is beter dan een klein aantal grote stappen. 3) De meeste en de kleinste stappen moeten worden genomen in de laatste fase van het afbouwen.

De optimale afbouwsnelheid is niet bekend

Het gekozen schema voor de eerste paroxetine afbouwstrip is op basis van bovenstaande regels vastgesteld en voorgelegd aan en goedgekeurd door drie ervaren psychiaters. Hun verwachting was dat veel patiënten hiermee geholpen zullen zijn, maar niet allemaal. In de praktijk is wel ervaring opgedaan met langzame afbouwschema's, maar systematisch onderzoek ontbreekt. Voor paroxetine kunnen langzame schema's worden gerealiseerd door een vloeibaar preparaat te gebruiken en druppels te tellen maar voor bijvoorbeeld venlafaxine is zo'n preparaat niet beschikbaar. Ervaringen van artsen, psychiaters en patiënten (waarvan sommigen op eigen houtje langzame schema's uitdokteren) suggereren dat langzamer afbouwen helpt tegen onttrekkingsverschijnselen, maar een goede vergelijking van al die ervaringen is niet mogelijk. Daarvoor zijn er te veel variabelen. Het wekte dan ook geen verbazing dat al snel na het beschikbaar komen van de eerste afbouwstrip om strips met nog langzamere afbouwschema's werd gevraagd. Dat maakte het probleem waar iedere arts die medicatie verantwoord wil laten afbouwen mee geconfronteerd wordt nog een keer goed duidelijk: dat het (nog) niet mogelijk is om te voorspellen wat voor een individuele patiënt de optimale afbouwsnelheid is.

De patiënt laten kiezen

De beste manier om in deze lacune in onze kennis te voorzien is om patiënten de mogelijkheid te bieden om zelf te kiezen: sneller afbouwen met een hoger risico op het ontstaan van onttrekkingsverschijnselen of langzamer afbouwen met een kleiner risico daarop. Door het bieden van die keuze worden patiënten zelf meer verantwoordelijk voor hun eigen behandeling. Dat er zich bij het afbouwen onttrekkingsverschijnselen kunnen voordoen wordt door het bieden van die keuze gemakkelijker bespreekbaar. Het biedt de patiënt namelijk de mogelijkheid om hier zelf iets aan te doen door te kiezen voor een langzamer afbouwtraject. Als de patiënt toch de voorkeur geeft aan een snel traject ('ik wil nu eenmaal zo snel mogelijk van die antidepressiva af') dan zal het optreden van onttrekkingsverschijnselen minder onverwacht komen, minder beangstigend zijn en daardoor beter te verdragen. Dit zal het voor de arts ook makkelijker maken om het afbouwen met de patiënt te bespreken.

Om dit mogelijk te maken is in april het aantal taperingstrips voor paroxetine uitgebreid. Door te kiezen uit (combinaties van) vijf verschillende strips van 28 dagen hebben patiënten nu de mogelijkheid om paroxetine met verschillende snelheden af te bouwen: in 28, 56 of 84 dagen vanaf 20 mg/dag, in 28 of 56 dagen vanaf 10 mg/dag en in 28 dagen vanaf 5 mg/dag (www.cinderella-tx.org).

Wat patiënten moeten weten

Patiënten begeleiden bij het afbouwen van hun antidepressiva is meer dan het uitschrijven van het juiste recept. Patiënten moeten vertrouwen hebben in de behandeling die ze krijgen. Goede uitleg is daarbij essentieel. Hiervoor is uitgebreid ingegaan op het hoe en waarom van geleidelijk afbouwen. Hierna wordt kort aandacht besteed aan twee zaken die belangrijk zijn om expliciet met patiënten te bespreken.

Antidepressiva zijn niet verslavend

De meeste mensen (en zeker psychiaters) weten dat antidepressiva niet verslavend zijn. Maar helaas nog niet iedereen. Er zijn nog steeds patiënten die denken dat dat wel zo is en dat het daardoor heel moeilijk of zelfs onmogelijk is om ooit van antidepressiva af te komen. Die opvatting maakt deze mensen extra kwetsbaar. Onttrekkingsverschijnselen tijdens het afbouwen van antidepressiva zullen hun overtuiging versterken en dat zal het afbouwen nog moeilijker maken. Een vicieuze cirkel die doorbroken kan worden door aan patiënten die geloven dat antidepressiva verslavend zijn op een begrijpelijke manier uit te leggen waarom dat niet zo is. Bijvoorbeeld door een vergelijking te maken met stoffen die wel een verslavend karakter hebben, zoals sigaretten en alcohol. Verstokte rokers willen 's morgens als eerste een sigaret opsteken, verstokte drinkers verlangen dan naar hun eerste borrel. De eerste sigaret en de eerste borrel geven allebei onmiddellijk de gezochte en zo sterk belonende verlichting. Direct na het innemen van een antidepressivum voelt iemand echter helemaal niets. Bijwerkingen zijn niet onmiddellijk voelbaar en het gewenste effect op de stemming kan weken op zich laten wachten. Rokers en drinkers vergeten hun sigaretten en hun borrel niet. Antidepressivagebruikers

vergeten hun pillen echter heel gemakkelijk. Dat patiënten die veel moeite hebben met het afbouwen van hun antidepressivum soms wanhopig op zoek zijn naar de juiste manier om dat te doen is geen gevolg van het optreden van verslaving maar een indirect gevolg van de wetenschap dat het niet meer innemen van het antidepressivum tot die onttrekkingsverschijnselen kan leiden. Zonder die onttrekkingsverschijnselen zou het afbouwen geen problemen op leveren. Het is belangrijk om dit aan patiënten die denken dat antidepressiva verslavend zijn goed uit te leggen.

Het verschil tussen onttrekkingsverschijnselen en de terugkeer van angst en depressie.

Klachten waarvan we de oorzaak kennen verdragen we veel beter dan klachten waarvan we de oorzaak niet kennen en die we toeschrijven aan zaken waar we heel bang voor zijn. Een verstuipte enkel of een gekneusde rib is zeer pijnlijk en kan iemand nachtenlang uit de slaap houden. Toch komen de meeste mensen zo'n pijnlijke periode goed door. Ze worden van hun pijn niet depressief, angstig of wanhopig omdat ze begrijpen waar hun pijn vandaan komt en weten dat die weer overgaat. Weten en begrijpen waar pijn vandaan komt is uiteindelijk vaak belangrijker dan de pijn zelf. Wie ooit een depressie heeft ervaren weet hoe erg dat is. Als bij het afbouwen van antidepressiva klachten optreden die sterke associaties met die zo gevreesde stemmingen oproepen, dan is het niet verwonderlijk dat dat kan leiden tot angst, onzekerheid, machteloosheid en het wanhopige gevoel daar niets tegen te kunnen doen. Daarom is het zo belangrijk om aan patiënten uit te leggen dat het optreden van onttrekkingsverschijnselen niet hetzelfde is als het terugkomen van angst en depressie. Onttrekkingsverschijnselen doen zich voor tijdens het (te snel) afbouwen en zijn zelf-limiterend: na een tijdje gaan ze vanzelf over. Als angst- en depressieklachten terugkomen dan gebeurt dat waarschijnlijk in de meeste gevallen pas later en deze klachten gaan over het algemeen niet vanzelf over. We begrijpen waar onttrekkingsverschijnselen vandaan komen en we weten dat de beste manier om ze zoveel mogelijk te voorkomen is om niet in één keer te stoppen, maar geleidelijk. Zelfs een goed afbouwschema zal misschien niet alle onttrekkingsverschijnselen voorkomen, maar de wetenschap dat het gaat om onttrekkingsverschijnselen en niet om terugkeer van angst of depressie zal patiënten helpen om die klachten beter te verdragen.

Toekomst

Wat voor het afbouwen van antidepressiva geldt, geldt waarschijnlijk ook voor het afbouwen van andere middelen waarbij gewenning een rol speelt, zoals benzodiazepines. Bij sommige van deze middelen kan daarbij ook verslaving nog een rol spelen (antidepressiva zijn niet verslavend, zie hiervoor). Het is goed denkbaar dat taperingstrips bij het afbouwen van deze middelen ook een nuttige rol kunnen spelen en misschien ook bij het opbouwen ervan. We zullen van de praktijk moeten leren. Nieuw onderzoek is daarbij zeker welkom (maar geen doel van de stichting Cinderella) en de flexibele opzet van de taperingstrips maakt zulk onderzoek ook mogelijk. De komst van deze eerste afbouwstrip is dan ook geen eindpunt, maar eerder het begin van een nieuwe ontwikkeling die de kwaliteit van de farmacologische behandeling van depressie (en hopelijk niet alleen van depressie) kan verbeteren.

Referenties:

1. Van Weel-Baumgarten E, van Gelderen G, Grundmeijer H, et al. NHG-Standaard Depressie (tweede herziening). Huisarts en Wetenschap 2012;55:252-9.
2. Groot PC, van Ingen Schenau J. Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'. Een knelpuntenanalyse. Den Haag 2013. (www.medischcontact.artsenet.nl)
3. Van Geffen EC, Hugtenburg JG, Heerdink ER, van Hulten RP, Egberts AC. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. Eur J Clin Pharmacol. 2005;61:303-7.
4. Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. Am J Psychiatry 2010;167:934-41.
5. Haddad P. Newer antidepressants and the discontinuation syndrome. J Clin Psychiatry 1997;58, suppl 7:17-22.
6. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. Clin Pharmacokinet. 1997;32 Suppl 1:1-21.
7. Zie www.pfizer.com/files/products/uspi_nardil.pdf (fenelzine); reference.medscape.com/drug/parnate-tranlycypromine-342952#10 (tranlycypromine); Summary of product characteristics (SPC) (www.cbg-meb.nl).
8. Glaubitz S, van Geffen ECG, Fietjé EH. Doorgaan of stoppen met antidepressiva. Utrecht, UPPER: 2008.
9. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. Drug Saf. 2001;24(3):183-97.
10. Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C]DASB positron emission tomography study. American J Psychiatry 2004;161:826-35.
11. Preskorn SH. The use of biomarkers in psychiatric research: how serotonin transporter occupancy explains the dose-response curves of SSRIs. J Psychiatr Pract 2012;18:38-45.
12. Groot PC, de Consensusgroep Tapering. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. Tijdschr Psychiatrie 2013;55:789-94.
13. Vlaminck JJD, van Vliet IM, Zitman FG. Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:698-701.

Peter C. Groot is ervaringsdeskundige, moleculair geneticus, master student Klinische Psychologie bij de Open Universiteit, onderzoeker bij de vakgroep Psychiatrie & Neuropsychologie van de Universiteit Maastricht en vrijwilliger bij de Stichting Cinderella Pharmaceuticals.

Cinderella Therapeutics is de eerste not-for-profit organisatie in Nederland die stiefkindgeneesmiddelen- of behandelingen beschikbaar wil maken tegen een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Informatie: www.cinderella-tx.org

© **Psyfar** 2014 www.psyfar.nl

De oorspronkelijke versie van dit artikel verscheen in september 2014 in Psyfar, nacholingstijdschrift voor psychofarmacologie (blz 18-26). Verspreiding in deze vorm door Cinderella vindt plaats met toestemming van Prelum Uitgevers (www.prelum.nl).