

Deze nota kan vrijelijk worden gedownload vanaf www.cinderella-tx.org

Ontwikkelingen sinds het verschijnen van deze nota

15 juni 2015

Op 30 december 2013 werd de eerste taperingstrip gerealiseerd.
In de nota wordt het idee hiervoor beschreven onder de naam ‘stoppakketten’.

De meeste recente informatie over de ontwikkeling van taperingstrips vindt u op

www.cinderella-tx.org/nl/tapering/

(project Tapering)

ANTIDEPRESSIVA BETER AFBOUWEN

**Pleidooi voor een richtlijn
*'afbouwen van antidepressiva'***

Een knelpuntenanalyse

Peter Groot

Jan van Ingen Schenau

ANTIDEPRESSIVA BETER AFBOUWEN

Pleidooi voor een richtlijn *`afbouwen van antidepressiva'*

Een knelpuntenanalyse

Peter Groot
Jan van Ingen Schenau

ISBN/EAN 978-90-9027306-8

Ebook (Pdf zonder DRM)

Publicatiedatum 2 januari 2013

Categorie: Gezondheid algemeen

Uitgever: P.C. Groot, Den Haag

© Copyright 2013 Peter C. Groot
Jan van Ingen Schenau

17 juni 2015: Correctie Tabel kader 4

Deze nota kwam op eigen initiatief tot stand. De verantwoordelijkheid voor de inhoud ligt volledig bij de auteurs.

Alle rechten voorbehouden. Niets aan deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de uitgever.

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die nochtans onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaardt de uitgever van deze nota geen aansprakelijkheid.

Reacties kunnen worden gericht aan
p.c.groot@maastrichtuniversity.nl

Inhoud

Voorwoord 8

Samenvatting 11

Inleiding 13

1. Onttrekkingsverschijnselen 23
 - 1.1. *Onttrekkingsverschijnselen of discontinueringverschijnselen?* 23
 - 1.2. *Wanneer en waardoor?* 30
 - 1.3. *De gevolgen van therapie-ontrouw* 31
 - 1.4. *Eén vergeten pil kan al problemen geven* 32
2. Wilde verhalen en vooroordelen 33
 - 2.1. *Antidepressiva zijn niet anders dan 'gewone' medicijnen* 35
 - 2.2. *Antidepressiva zijn niet verslavend* 36
 - 2.3. *Kunnen antidepressiva leiden tot suicide en agressief gedrag?* 36
3. Wat is de beste manier om antidepressiva af te bouwen? 39
 - 3.1. *Liever te langzaam* 39
 - 3.2. *Hoe geleidelijk is geleidelijk?* 40
 - 3.3. *Een andere benadering* 42
 - 3.4. *Stoppakketten* 44
 - 3.5. *Blind afbouwen?* 45
 - 3.6. *Alternatieve afbouwschema's* 47
4. Wat is de beste manier om patiënten tijdens het afbouwen te begeleiden? 50
 - 4.1. *Wat is de beste manier om patiënten te informeren?* 51
 - 4.2. *Wie moet de patiënt informeren?* 51

5.	Wat moet in ieder geval met de patiënt besproken worden?	53
5.1.	<i>Uitgangspunt</i>	53
5.2.	<i>Waar is goede, begrijpelijke en betrouwbare informatie te vinden?</i>	56
5.3.	<i>Hoe kunnen bijsluiters bijdragen?</i>	57
6.	Conclusies en aanbevelingen	59
	Referenties	62
	Verantwoording	66
	Dankwoord	66
	Over de auteurs	67
	Afkortingen	68
	Definities	69

Kaders met aanvullende informatie

1.	Ervaringen van antidepressivagebruikers	17-20
2.	Hoeveel mensen stoppen jaarlijks met het gebruik van antidepressiva?	21-22
3.	Het antidepressiva discontinueringssyndroom (ADS)	24
4.	Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva	25
5.	Criteria voor ADS	26
6.	Risicofactoren voor ADS	27
7.	Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms (DESS) Scale	28

8. De daling van de venlafaxinespiegel na dosisverlaging is niet geleidelijk 41
9. Afbouwschema antidepressiva 201031 32 (verouderd) 43
10. Blind afbouwen van antidepressiva en slaapmiddelen 46
11. Voorstel voor alternatieve afbouwschema's (deze nota) 48-49
12. Experience Sampling Methodology (ESM) 55

Voorwoord

Met antidepressiva beginnen is niet moeilijk. De (huis)arts stelt een diagnose en geeft uitleg over wat ze doen en over de bijwerkingen en het te verwachten beloop (of de apotheker doet dat). Over afbouwen en stoppen wordt vaak nauwelijks gepraat. In richtlijnen is de aandacht hiervoor tot nu toe zeer beperkt. De nieuwe NHG-Standaard Depressie uit 2012 geeft voor het eerst adviezen over de duur van de behandeling en het afbouwen: één korte paragraaf plus een eindnoot waarin een globale beschrijving wordt gegeven van onttrekkingsverschijnselen die mogelijk kunnen optreden. Het is goed dat die aandacht er is maar het is weinig systematisch. Andere richtlijnen zoals de multidisciplinaire richtlijnen besteden er ook nauwelijks aandacht aan. Al met al is dit opmerkelijk, want stoppen met antidepressiva blijkt in de praktijk vaak veel moeilijker dan verwacht. Afhankelijk van welk antidepressivum men slikt, de hoeveelheid en de duur, krijgen meer dan 50% van de mensen allerlei klachten bij het stoppen: onthoudingsverschijnselen! Dat geeft vaak onnodige verwarring, leed, ongemak en onbegrip. Het is een omissie en eigenlijk ook wel een beetje een schande dat voor dit onderwerp tot nu toe zo weinig aandacht is geweest. Deze knelpuntennota is geschreven vanuit de wens om hier verandering in te brengen en geeft gedetailleerde heldere en systematische informatie over onttrekkingsverschijnselen, over meningen en overtuigingen die invloed (kunnen) hebben op gebruik en afbouwen van antidepressiva, over hoe dat afbouwen het beste kan gebeuren, hoe patiënten het best kunnen worden begeleid en over de dingen die de arts in ieder geval met zijn patiënt zou moeten bespreken. De nota is een pleidooi voor de totstandkoming van een richtlijn 'afbouwen

van antidepressiva'. Ik hoop vurig dat dat pleidooi gehoord zal worden en dat de aanbevelingen bij een revisie van de richtlijnen zullen worden meegenomen.

Amsterdam 10 december 2012

Prof. Dr. J. A. Swinkels,

psychiater AMC, afdeling stemmingsstoornissen en hoogleraar richtlijnontwikkeling in de gezondheidszorg aan het AMC bij de Universiteit van Amsterdam.

Samenvatting

Het afbouwen van antidepressiva is een belangrijk onderdeel van de farmacologische behandeling van depressie en zou een belangrijke plaats moeten innemen in de multidisciplinaire richtlijn depressie. Dat is nog niet het geval. De richtlijn besteedt veel aandacht aan het al dan niet het starten met, en het opbouwen van antidepressiva, maar niet of nauwelijks aan het afbouwen ervan. Behandelaars hebben hierdoor in de praktijk grote vrijheid van handelen, maar worden feitelijk in de steek gelaten. Ze moeten zelf maar uitzoeken hoe ze te werk gaan. Ook patiënten staan daardoor in de kou. De informatie waar ze op afgaan, bijvoorbeeld op internet, is heel divers, van zeer wisselende kwaliteit, niet altijd betrouwbaar en soms zelfs ronduit schadelijk. Niet goed afbouwen van antidepressiva leidt tot een groot aantal klachten die niet altijd goed zijn te onderscheiden van depressie en angstklachten, schaadt therapietrouw en leidt, direct en indirect, tot leed voor de betrokkenen en hoge kosten voor de maatschappij. Om hier verandering in te brengen doen we een voorzet voor het voor het ontwikkelen van een richtlijn *'afbouwen van antidepressiva'*. We bespreken belangrijke zaken die in zo'n richtlijn aan de orde zouden moeten komen en doen een aantal aanbevelingen.

Inleiding

Op internet zijn veel verhalen te vinden over slechte ervaringen met het afbouwen van antidepressiva (kader 1) en zelf hebben we hierover in de loop der tijd ook de nodige verhalen gehoord. Uit die verhalen, en ook uit de literatuur over dit onderwerp, komen een paar dingen naar voren. Bijvoorbeeld dat de behandelaar van iemand die problemen ondervindt bij het afbouwen van antidepressiva lang niet altijd van die problemen afweet¹. Dat kan de arts worden aangerekend als die verzuimd heeft om expliciet naar eventuele klachten te vragen maar ook de patiënt als die zijn arts niet over deze klachten heeft verteld.

Wat is nu de omvang van deze problemen? Hoeveel mensen hebben ieder jaar last van zulke klachten en hoe ernstig zijn die? Wat zijn de gevolgen voor de betrokkenen en hun omgeving, financieel en sociaal? Het antwoord is dat we dat niet goed weten. Uit één van de weinige gerichte onderzoeken bleek dat zeker 50% van alle mensen die stoppen met antidepressiva last heeft van, soms ernstige, onttrekkingsverschijnselen². Als dat onderzoek representatief is, dan laat een grove schatting (kader 2) zien dat in Nederland ieder jaar rond de 350.000 mensen in meerdere of mindere mate worden geconfronteerd met klachten als gevolg van het stoppen met antidepressiva. Een schatting van de onnodige kosten (sociaal, financieel) die dit voor de betrokkenen en de samenleving met zich meebrengt valt nauwelijks te maken. Daarvoor zouden we moeten weten welk antidepressivum mensen gebruikten en hoe ze daarmee zijn gestopt. Gebeurde dat kort nadat ze met het gebruik van antidepressiva waren gestart of nadat ze al lange tijd hadden gebruikt? Ging dat stoppen geleidelijk of gebeurde dat abrupt? Gebeurde dat op eigen houtje of in goed overleg met de eigen behandelaar? Al deze zaken kunnen de duur en de ernst van de klachten beïnvloeden. Het is erg moeilijk om die gegevens boven tafel te krijgen, maar we mogen veilig aannemen dat de totale

kosten hoog zijn. Duidelijk is dat we hier te maken hebben met een groot en tot nu toe onderschat probleem.

Een groot deel van al deze problemen komt doordat antidepressiva niet goed worden afgebouwd. Maar wat betekent *‘niet goed’*? Volgen patiënten de adviezen van hun dokter niet op? Weet de arts niet wat hij doet? Spelen vooroordelen hierbij een rol? En als dat allemaal zo is, hoe komt dat dan? Kunnen we hier verandering in brengen? En zo ja, hoe dan?

In de NHG standaard depressie³ staat van alles over het al dan niet starten met antidepressiva en over hoe dat dan dient te gebeuren. Over afbouwen wordt niet veel meer gezegd dan dat dat voorzichtig, eventueel geleidelijk en in overleg met de arts dient te gebeuren. In andere landen is dat niet anders. Wie zich in de literatuur verdiept ontdekt al snel dat een heleboel belangrijke zaken tot nu toe niet of nauwelijks zijn onderzocht. Zo is voor geen enkele van de huidige antidepressiva goed uitgezocht wat de beste manier is om af te bouwen. Meldingen van bijwerkingen tijdens of na het afbouwen van antidepressiva (op welke manier dan ook) worden wel gedaan, maar nog door lang niet door iedereen op waarde geschat of als niet te voorkomen gezien. Meer systematisch onderzoek komt pas de laatste jaren op gang.

Dit alles betekent dat er met betrekking tot het afbouwen van antidepressiva tot nu toe vrijwel niets geregeld is. Zonder duidelijke richtlijnen over wat op basis van onze huidige kennis de beste manier is om antidepressiva af te bouwen staan patiënt én behandelaar feitelijk in de kou.

De eerste meldingen van onttrekkingsverschijnselen bij klassieke antidepressiva stammen uit 1959⁴. De eerste meldingen van onttrekkingsverschijnselen bij moderne antidepressiva's (SSRI's, SNRI's) volgden vanaf 1995⁵⁻¹². In 2005 gaven Vlaminck et al.¹³ in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde een aantal goede adviezen die, als ze massaal zouden zijn opgevolgd, de behande-

ling met antidepressiva in Nederland zeker zouden hebben verbeterd. Het duurt echter lang voordat nieuwe inzichten in de klinische praktijk doordringen. Richtlijnen kunnen daarbij helpen. Op basis van onze huidige kennis moet het mogelijk zijn om richtlijnen voor het afbouwen van antidepressiva op te stellen en zo de zorg met betrekking tot het afbouwen van antidepressiva te verbeteren.

Goede richtlijnen hebben meerdere functies. De eerste is dat concreet wordt omschreven wat op basis van onze huidige kennis en inzichten de beste wijze van afbouwen is en hoe arts en patiënt hierbij te werk dienen te gaan. Beide partijen weten dan (of kunnen weten) wat van ze verwacht wordt en wat ze van elkaar mogen verwachten. De tweede functie is dat de richtlijn een goed overzicht geeft van de huidige wetenschappelijke stand van zaken, dat wil zeggen, van wat we weten maar ook van wat we niet weten en vooral ook van wat we heel graag zouden willen weten. Dan fungeert de richtlijn ook als katalysator voor nieuw onderzoek, door een duidelijk signaal te geven waar onderzoekers en subsidiegevers op kunnen inspelen.

Onderwerpen als depressie en antidepressiva roepen in onze samenleving veel discussie op, die gepaard kunnen gaan met soms heftige emoties en uitgesproken standpunten waarbij feiten en meningen gemakkelijk door elkaar kunnen gaan lopen. Dat kan nadelige gevolgen hebben voor de behandeling van depressie en het gebruik van antidepressiva. Daarom hebben we ook aandacht besteed aan psychologische en sociale factoren die in dit verband een rol spelen.

Een dokter die samen met een patiënt beslist (*'shared decision making'*) bereikt meer dan een dokter die voor of over een patiënt beslist. Dat gaat beter als de patiënt zelf ook goed geïnformeerd is. We hebben daarom geprobeerd om deze nota toegankelijk te maken voor zowel professionals (artsen, psychiaters, apothekers) als geïnteresseerde leken. De hoofdtekst kan als

losstaande tekst worden gelezen. Meer gedetailleerde informatie is te vinden in een aantal kaders en in de referenties.

Een aantal onderwerpen in deze nota zijn ook relevant voor andere onderdelen van de behandeling van depressie dan alleen het afbouwen van antidepressiva. Waar dat zo is hopen we dat deze nota ook aan verbetering op die punten zal bijdragen.

Tenslotte: wij zijn niet voor of tegen pillen, voor of tegen praten of voor of tegen andere vormen van behandeling. Waar het ons om gaat is dat we er achter komen wat voor wie wanneer het beste werkt. Goede richtlijnen helpen daarbij.

Ervaringen van antidepressivagebruikers

Voorbeelden van ervaringen van antidepressivagebruikers op internet. In onderstaande reacties zijn merknamen door de stofnaam venlafaxine vervangen. Dat alle reacties betrekking hebben op venlafaxine betekent niet dat andere antidepressiva niet soortgelijke reacties vertonen. De volledige (en nog veel meer) reacties zijn te vinden op forum.www.trosradar.nl/viewtopic.php?t=51773 en op forum.www.trosradar.nl/viewtopic.php?t=82601 (website bezocht op 11 jan 2011).

Over de problemen na stoppen

1. Toen ik mijn 150 mg wel eens vergat kreeg ik ook last van zweetaanvallen, verwardheid in mijn hoofd en schokeffecten in mijn beeld.
2. ben sinds afgelopen woensdag venlafaxinevrij, maar voel me vreselijk beroerd. Had netjes afgebouwd van 150 naar 2 weken 75 mg en daarna 2 weken 37,5. Ik voel me echt vreselijk, schokken in mijn hoofd, duizelig, kan geen harde geluiden verdragen en word gek van de flitsende beelden van tv. En kan niet eten, ben steeds misselijk. Begin van de dag gaat nog wel, maar halverwege stort ik ongeveer in. Helpt het tegen de bijwerkingen als ik nog meer afbouw, om de dag, daarna om de 2 dagen enz?
3. Ik slikte ook 300 mg venlafaxine, net als uw man. Ben van 300 mg naar 150 mg gegaan en daarna gestopt. Voel me nu heel beroerd. Hoe lang heeft dat bij uw man geduurd?
4. Wat mij wantrouwig maak, is dat mijn huisarts beweert, dat het niet mogelijk is, dat ik al na één keer overslaan heftige reacties krijg: duizeligheid, schokjes in het hoofd en huilen. Van 75 mg naar 37,5 gedurende een maand en daarna stoppen. De maand met de halve dosering ging nog wel, maar het stoppen daarna gaf direct depressieve verschijnselen in zo'n sterke mate, dat mijn vrouw zegt, dat als ik dat ooit nog eens wil proberen zij die periode op vakantie gaat.

- Huisartsen en psychiaters hebben in meerderheid geen idee van de vreselijke afkickverschijnselen van deze middelen en de noodzaak tot heel, heel langzaam afbouwen. Ik zou er een moord voor doen als ik het kon terugdraaien maar helaas heb ik deze site pas gevonden toen ik al anderhalf jaar in mijn cold turkey zat en het te laat was om af te bouwen volgens het enige juiste schema.

Over de gevolgen van het vergeten van een enkele pil

- Al 7 jaar slik ik 75mg venlafaxine tegen een sociale angst (blozen). Zodra dat ik een capsule vergeet krijg ik last van, ja hoe noem je dat, het is net of ik (vooral in bed) van de wip val, of een hele diepe val maak.. ja t klinkt raar maar t voelt ook raar! En t is net of ik uit mezelf zweef en allemaal tintelingen-schokjes in m'n hele lijf voel. Nee een pretje is 't niet!!
- ik slik nu 1 jaar venlafaxine, geleidelijk opgebouwd naar 150 mg per dag. maar als ik hem s morgens vergeet krijg ik na een paar uur al zo'n raar gevoel in mijn hoofd. een soort licht gevoel. wil eigenlijk afbouwen maar ben bang voor de bijwerkingen van het afbouwen. een kennis had 75 mg afgebouwd en is echt beroerd geweest. wat zal het dan bij mij worden??
- Als ik eens een dag de venlafaxine vergat merkte ik dat pas 's avonds. Dan werd alles trillerig in mijn lijf, ik werd misselijk, zweterig, onvast op de been, zag beelden door elkaar heen lopen, eindigend in heftig overgeven. Alsnog de dagdosis innemen had geen zin, ik moest die aanval eerst uitzitten.

Over nog geleidelijker afbouwen

- Enige jaren geleden heb ik enige tijd (meerjaars) venlafaxine 75 mg. per dag voorgeschreven gekregen. Het middel heeft mij goed door een moeilijke periode heen geholpen. Bij het eerstvolgende recept, heb ik i.p.v. capsules in de Apotheek naar tabletjes van 37,5 mg. gevraagd. Over een periode van ruim een maand heb ik toen afgebouwd van 75 mg. naar 0 in zéér kleine stapjes van hele tabletjes tot halve, kwart en zelfs kruimels toe. Op deze wijze heb ik totaal geen hinder

ondervonden van enig afkick verschijnsel. Als ik dan in dit Forum lees dat sommige mensen door hun arts geadviseerd krijgen een maand te huppen tussen innames van 75 naar 37,5mg, en op een gegeven moment van 37,5mg naar 0, heerst er bij mij één en al onbegrip. Je krijgt dan onherroepelijk met afkickverschijnselen als de beschreven schokjes, bevingen etc., of zo niet met erger van doen!?

.... ik wil nogmaals benadrukken afbouwen in héél kleine stapjes te doen in grootte zoals ik hierboven heb omschreven! En, wat reeds door enkele Forumleden werd benadrukt, gebruik dit middel niet te hooi en te gras. Het is geen hoofdpijnmiddel dat je naar behoefte inneemt! Want anders krijg je namelijk doorlopend te maken met zowel gewenning- als onthoudingsverschijnselen, en dat sloopt je zowel geestelijk als lichamelijk!!

10. De leveranciers van venlafaxine en vergelijkbare middelen hebben er natuurlijk geen belang bij om 'afbouw-setjes' te verkopen en houden ons veel liever als klant. Het zou toch een kleine moeite moeten zijn om bijvoorbeeld doosjes met capsules van 9,4 mg te leveren. Dan kun je geleidelijk stapsgewijs blijven halveren: 150 mg -> 75 mg -> 37,5 mg -> 18,8 mg (9,4 + 9,4) -> 9,4 mg -> 0 mg. Het is niet zo dat de beschreven onttrekkingsverschijnselen daarmee verdwijnen. Die zijn er gewoon, maar vrij mild. Met deze manier van uitsluipen voorkom je dat je moet terugvluchten naar de laagste dosis van 37,5 mg omdat je je te ellendig voelt van het afbouwen. De noodzakelijke capsules met lagere doseringen maken we dan dus gewoon zelf. Want we zijn niet gek.

.... De stap naar nul: Op de dag dat je stopt voelt dat een beetje eng. De weken daarvoor slikte je slechts negen duizendste gram per dag, maar toch. Ik heb – ondanks dat dat een onvoorstelbaar lage dosering is – gedurende een dag of zes de vertrouwde, milde onttrekkingsverschijnselen gehad.

.... De bovenstaande handleiding zal geen prijs krijgen van apothekers, artsen en farmaceutische industrie. Zelf knutselen met medicijnen vinden ze riskant en onverstandig. Dat is jammer voor ze. Dan moeten ze maar een helpende hand bieden bij het vinden van een betere oplossing voor het afbouwen. Te oordelen naar de vele binnen- en buitenlandse fora op internet die – vanuit het perspectief van de gebruiker – onttrekkingsverschijnselen beschrijven als de grootste hobbel bij het afbouwen

van SSRI's, zou je zeggen dat er voor afbouwsetjes wereldwijd een flinke markt is.

11. Maar het schema zoals boven omschreven is toch niet helemaal correct. De zeer kundige website PAXilProgress.org is leading qua kennis op dit gebied. De site richt zich primair op afkicken van Paxil (Paroxetine/Seroxat) maar heeft ook vele leden die willen stoppen met venlafaxine of een van de andere crap SSRI drugs. De site adviseert een dosisreductie van 5-10% per 3-6 weken. Dus geen halveringen! En inderdaad betekent dit korreltjes tellen of pillen vijlen en afwegen.

Hoeveel mensen stoppen jaarlijks met het gebruik van antidepressiva?

Over de laatste zes jaar, van 2006 tot 2011, schommelde het totaal aantal antidepressivagebruikers in Nederland rond de 1 miljoen. Dit gegeven ontlenen we aan de GIPdatabase van het college van Zorgverzekeringen (www.gipdatabase.nl), waarin de medicatiegegevens van 16 miljoen verzekerden, aangeleverd door 26 zorgverzekeraars, worden bijgehouden. Als het totale aantal gebruikers stabiel blijft en als de totale periode waarover mensen gemiddeld genomen antidepressiva gebruiken in deze periode niet sterk is veranderd, dan moet het totale aantal stoppende gebruikers ongeveer gelijk zijn aan het jaarlijkse aantal nieuwe gebruikers (de incidentie). Jammer genoeg vermeldt de GIPdatabase niet hoe groot deze groep is. Uit onderzoek is bekend dat 30% van alle nieuwe gebruikers op enig moment lange termijngebruiker wordt¹⁴. Op basis van de simpele veronderstelling dat ook de totale groep gebruikers 30% langdurige gebruikers telt, komen we dan uit op 700.000 mensen die ieder jaar met hun antidepressiva stoppen. Met enige slagen om de arm houden wij het erop dat jaarlijks ongeveer 700.000 mensen met hun antidepressiva (proberen te) stoppen. Effecten van therapie-ontrouw zijn in deze ruwe schatting niet meegenomen (zie hieronder). Volgens van Geffen et al.² hadden in hun onderzoek zeker 50% van alle stoppers met antidepressiva last van ontrekkingsverschijnselen. Dat zou betekenen dat in Nederland ieder jaar 350.000 mensen getroffen worden door ontrekkingsverschijnselen tijdens of na het afbouwen van antidepressiva.

Over therapie-ontrouw

Er kunnen verschillende vormen van therapie-ontrouw worden onderscheiden. De meest extreme vorm is die waarin patiënten wel een recept krijgen en hun antidepressiva bij de apotheek ophalen zonder dat ze die daarna ook innemen. Deze patiënten zullen door de databank ten onrechte als antidepressivagebruikers worden geteld en als gevolg daarvan zal het aantal antidepressivagebruikers te hoog worden ingeschat. De tweede, minder extreme, maar waarschijnlijk veel vaker voorkomende vorm van therapie-ontrouw is die waarin patiënten hun pillen niet geheel volgens voorschrift innemen. Bijvoorbeeld doordat ze hun pillen vergeten, doordat ze niet op tijd

een nieuw recept vragen of doordat ze bewust dagen overslaan. Het aantal geregistreerde antidepressivagebruikers verandert hierdoor niet, maar de kans dat zich hierdoor tijdens het normale gebruik van de antidepressiva ontrekkingsverschijnselen voordoen stijgt wel. De derde vorm van therapie-ontrouw is die waarin patiënten op eigen houtje en zonder hun behandelaar te informeren stoppen met hun antidepressiva. Ze hebben dan geen pillen meer nodig. Dat zal in de databank, die op dat gebruik is gebaseerd, geregistreerd worden en het totale aantal antidepressivagebruikers zal hierdoor niet verkeerd worden geschat. Het totale effect van therapie-ontrouw op het aantal antidepressivagebruikers en het optreden van ontrekkingsverschijnselen is de optelsom van al deze effecten. Voor het maken van die berekening is goede kwantitatieve informatie nodig en die is nauwelijks te vinden.

1. Onttrekkingsverschijnselen

1.1 *Onttrekkingsverschijnselen of discontinueringsverschijnselen?*

Voor de fysiologische verschijnselen die kunnen optreden na verlaging van de dosering van, of abrupt stoppen met antidepressiva, worden in de literatuur verschillende namen gebruikt. Omdat het hier gaat om verschijnselen die optreden als gevolg van de vermindering van een bepaalde substantie (in dit geval een antidepressivum) mogen we spreken van onttrekkingsverschijnselen. Deze term is ook van toepassing op stoffen die tot verslaving kunnen leiden, zoals alcohol, nicotine en drugs. Antidepressiva zijn echter niet verslavend, in tegenstelling tot wat helaas vaak beweerd wordt (zie 1.4). Om associaties met verslaving te vermijden wordt daarom in de literatuur over antidepressiva ook wel de term discontinueringsverschijnselen gebruikt.

Omdat zowel de term discontinueringsverschijnselen als onttrekkingsverschijnselen juist is, voelen wij ons, ook al om aansluiting te houden met de literatuur, vrij om beide termen te gebruiken. In 1998 werd het zogenaamde Antidepressant Discontinuation Syndrome (ADS, kaders 3 - 5)¹⁵ geïntroduceerd. Dit is geen officiële DSM-diagnose. De bijbehorende diagnostische criteria en de zogenaamde DESS-scale kunnen worden gebruikt om de ernst van de symptomen in kaart te brengen (kaders 6 en 7).

Het antidepressiva discontinueringssyndroom (ADS)

Onttrekkings- of onthoudingsverschijnselen zijn lichamelijke en psychische symptomen die zich kunnen voordoen na het stoppen van een antidepressivum of een (te) snelle afbouw van de dosis. Tabel 1 geeft een overzicht. Risicofactoren voor het optreden van onttrekingsverschijnselen zijn een hoge dosering, een korte halfwaardetijd, een lange periode dat het middel wordt gebruikt en het acuut stoppen ervan¹³.

Haddad postuleerde in 1998 het bestaan van het 'Antidepressiva Discontinuation Syndrome', afgekort ADS¹⁵. Hiervoor worden, vooral in de oudere literatuur, ook wel andere benamingen gebruikt, zoals discontinuation syndrome, SSRI-discontinuation syndrome of withdrawal syndrome^{15 16}. Kader 4 geeft de lijst met onttrekingsverschijnselen^{13 17}. Kader 5 geeft de diagnostische criteria^{18 16} van ADS. Kader 6 geeft een opsomming van risicofactoren voor ADS¹⁹. Kader 7 bevat de zogenaamde DESS-checklist^{20 21} (Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms checklist). Deze checklist bestaat uit 43 items en kan worden gebruikt om de ernst van ADS te bepalen. Deze zijn voornamelijk gebaseerd op gevalsbeschrijvingen. Voor zover wij weten is hiernaar niet of nauwelijks systematisch onderzoek gedaan. ADS is geen officiële DSM diagnose.

Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva¹³

Griepachtige verschijnselen

- hoofdpijn
- lethargie (slaapzucht)
- zweten
- rillingen
- moeheid
- eetlustvermindering
- spierpijn

Maagdarm stoornissen

- buikpijn
- nausea (misselijkheid)
- vomitus (overgeven)
- diarree
- anorexie (geen of minder eetlust)

Evenwichts-stoornissen

- duizeligheid
- coördinatiestoornissen

Extra-piramidale stoornissen

- parkinsonisme (bewegingen die aan de ziekte van Parkinson doen denken)
- acathisie (onvermogen te blijven zitten)
- catatonie (langdurige actieve spierspanningen, waardoor soms alle bewegingen ophouden)
- tremoren (beven)
- dystonie (repeterende bewegingen en een abnormale houding van een lichaamsdeel)
- ataxie (coördinatiestoornissen van de spieren)

Psychische symptomen

- agitatie
- prikkelbaarheid
- stemmingsdaling
- huilbuien
- angst
- manie
- hypomanie
- hallucinaties
- delier
- agressie
- paranoïde wanen (waandenkbeelden)

Slaapstoornissen

- inslaapstoornis
- nachtmerries
- excessief dromen
- levendige dromen

Sensorische stoornissen

- 'elektrische schok'-sensaties
- paresthesieën (onprettige gevoelssensaties)

Overige verschijnselen

- cognitieve stoornissen
- hartritmestoornissen

Criteria voor ADS^{16 18} (het antidepressiva onttrekkingssyndroom)

- A Stoppen met of verminderen van de dosering van een antidepressivum na tenminste 1 maand gebruik
- B Twee of meer van de volgende symptomen:
- duizelig, licht in het hoofd, hoogtevrees (vertigo) of flauw (faint) gevoel
 - schokachtige sensaties, een dof of tintelend gevoel van de huid (paresthesie)
 - angstig gevoel (anxiety)
 - diarree
 - vermoeidheid (fatigue)
 - onzeker gang (gait instability)
 - hoofdpijn
 - slapeloosheid (insomnia)
 - geïrriteerdheid (irritability)
 - benauwdheid, braken (nausea and/or emesis)
 - tremor
 - gezichtsstoornissen (visual disturbances)
- C De symptomen onder B veroorzaken klinische significant ongemak of beperkingen in het functioneren in sociaal opzicht, op het werk of op andere belangrijke terreinen
- D De symptomen zijn geen gevolg van een andere medische aandoening en kunnen niet beter verklaard worden als het gevolg van het terugkeren van de symptomen van de affectieve stoornis waarvoor de antidepressiva werden voorgeschreven, of door het gelijktijdig stoppen met of verminderen van andere psychoactieve stoffen.

Risicofactoren voor ADS¹⁹

- Abrupt stoppen met een antidepressivum
- Korte halfwaardetijd
- Kortdurend stoppen van antidepressiva of een 'drug holiday'
- Specifieke kenmerken van het antidepressivum, zoals cholinerge effecten
- Jongere leeftijd, waaronder kinderen en adolescenten
- Vrouwelijk geslacht
- Zwangerschap
- Borstvoeding
- Voorgeschiedenis van ADS
- Kwetsbaar voor terugval in depressie
- Duur van de behandeling. Toenemende kans op ADS bij gebruik van meer dan 4 tot 6 weken
- Switchen tussen antidepressiva
- Bij het starten van een antidepressivum treden al snel bijwerkingen op

Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms (DESS) Scale²¹

De heterogeniteit van de klinische symptomen die bij afbouwen van antidepressiva kunnen optreden is groot. Simpelweg vragen of zich onttrekkingsverschijnselen hebben voorgedaan is daarom waarschijnlijk geen erg goede methode. De zogenaamde DESS-scale is ontwikkeld om het optreden van onttrekkingsverschijnselen op systematische en objectieve wijze vast te stellen.

Lijst met symptomen:

1. Gespannenheid, bezorgdheid
2. Uitgelaten stemming, 'high' voelen
3. Prikkelbaarheid
4. Plotselinge verergering van de stemming
5. Woedeaanvallen
6. Plotselinge paniek of paniekaanvallen
7. Huilpartijen of vol tranen
8. Agitatie
9. Gevoel buiten de werkelijkheid te staan
10. Verward of moeite met concentreren
11. Vergeetachtig of moeite met onthouden
12. Stemningswisselingen
13. Slaapproblemen, slapeloosheid
14. Veel dromen, nachtmerries
15. Overmatig zweten
16. Beven, trillen
17. Verhoogde spierspanning of stijfheid
18. Spierpijnen
19. 'Rusteloze benen'
20. Spierkrampen, spasmen of zenuwtrekken

21. Vermoeidheid, uitgeput
22. Onvaste gang, coördinatieproblemen
23. Wazig zien
24. Geïrriteerde of pijnlijke ogen
25. Onwillekeurige mond- en tongbewegingen
26. Moeite met helder en duidelijk spreken
27. Hoofdpijn
28. Speekselvloed
29. Duizeligheid
30. Loopneus
31. Kortademigheid
32. Koutje
33. Opwinding, onrust
34. Overgeven
35. Misselijkheid
36. Diarree
37. Maagkrampen
38. Opgeblazen gevoel in de buik
39. Visuele sensaties zoals kleuren of geometrische figuren
40. Brandend, doof of tintelend gevoel
41. Overgevoelig voor geluid
42. Oorsuizen
43. Vreemde smaak of reuk

1.2 Wanneer en waardoor?

Onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden na verlaging van de dosering van, of stoppen met een antidepressivum. Dit gebeurt vooral nadat iemand al langere tijd (meer dan 6-8 weken) antidepressiva heeft gebruikt. Het lichaam heeft dan voldoende tijd gehad om zich aan te passen aan de grotere hoeveelheid neurotransmitter in de synaptische spleet die het gevolg is van het antidepressivum. Deze adaptatie neemt een aantal weken in beslag, evenals het ongedaan maken van die aanpassingen na het staken van antidepressiva.

Dit biedt een verklaring (maar is geen bewijs) voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen. Door die adaptatie kan een plotselinge en te sterke verlaging van de dosering, zonder dat het lichaam de tijd heeft gekregen om zich daaraan aan te passen, leiden tot een acuut tekort aan neurotransmitters (serotonine, noradrenaline) in de synaptische spleet. Dat acute tekort leidt tot problemen in de signaaloverdracht, met onttrekkingsverschijnselen als zichtbaar en voelbaar resultaat. Die verschijnselen zullen na verloop van tijd verdwijnen. Hoe snel dat gaat en hoe lang dat duurt hangt af van de tijd die het lichaam nodig heeft om zich aan de nieuwe situatie aan te passen. Dat kan een aantal dagen zijn, maar ook een aantal weken. Hervatting van het antidepressivum zal de klachten veel sneller doen verdwijnen, in de meeste gevallen binnen een aantal uren tot hoogstens enkele dagen. Met het beoogde effect van het antidepressivum op stemming of angst hebben de onttrekkingsverschijnselen niets te maken. Een indirect effect op de stemming is natuurlijk wel mogelijk.

1.3 De gevolgen van therapie-ontrouw

Onttrekkingsverschijnselen treden niet alleen op bij dosisverandering van, of stoppen met antidepressiva, maar kunnen ook tijdens het normale gebruik optreden. Dat is het geval als gebruikers zich niet aan de voorschriften houden. Dat gebeurt helaas maar al te vaak. Langdurige antidepressivagebruikers moeten, om ononderbroken hun medicijn te kunnen gebruiken, een nieuw recept bij de apotheker ophalen voordat het vorige is opgebruikt. Als ze dat niet doen komen ze één of meerdere dagen zonder antidepressiva te zitten en kunnen ze last krijgen van ontrekkingsverschijnselen. Dat gebeurt sneller en het risico hierop is groter naarmate de halfwaardetijd van het gebruikte antidepressivum korter is. Zeventig procent van alle antidepressiva gebruikers hebben één of meer van zulke *`gaten'* (dagen waarop gebruikers zonder antidepressiva zitten) in hun medicatiegeschiedenis²². Daarnaast kunnen mensen hun pillen gewoon vergeten en het komt ook voor dat ze bewust een aantal dagen overslaan om een zogenaamde *`drug-holiday'* te nemen. Soms gebeurt dat zelfs op advies van hun arts, bijvoorbeeld bij gebruikers die last hebben van seksuele bijwerkingen waar ze tijdelijk van verlost willen zijn. Ook zijn er gebruikers die melden dat ze alleen antidepressiva gebruiken op *`mindere dagen'*. Al deze vormen van gebrekkige therapietrouw zijn niet alleen schadelijk voor de behandeling, maar brengen ook een risico op ongewenste en mogelijk schadelijke bijwerkingen met zich mee. Of patiënten (en zelfs artsen) zich dat voldoende bewust zijn is zeer de vraag.

1.4 *Één vergeten pil kan al problemen geven*

Bij antidepressiva met een zeer korte halfwaardetijd, zoals bijvoorbeeld venlafaxine en paroxetine, kan zelfs het vergeten van één enkele dosering al leiden tot klachten (kader 1, reacties 6-8). Die klachten doen denken aan een beginnende griep en verdwijnen meestal binnen enkele uren na het innemen van een nieuwe dosering. Daardoor is de kans groot dat het verband tussen de klachten en het vergeten van die ene pil niet wordt gelegd. De ervaren malaise kan immers gemakkelijk worden geïnterpreteerd als *'gewoon'* een slechte dag, zoals we die allemaal wel hebben (en depressieve patiënten zeker), of als een tijdelijke verslechtering van de stemming. We denken dat dit probleem bij zowel gebruikers als behandelaars niet voldoende bekend is en dat de mogelijke gevolgen van dat vergeten sterk worden onderschat (kader 1, reacties 6-8). Ook de huidige bijsluiters schieten op dit punt ernstig tekort en dragen onbedoeld aan dit probleem bij (zie 5.3). De totale omvang van dit probleem kennen we echter niet. Systematisch onderzoek is voor zover wij weten niet gedaan.

2. Wilde verhalen en vooroordelen

Antidepressiva komen vaak op een ongunstige manier in het nieuws. Ze zouden niet werken, ze zouden verslavend zijn, ze zouden aanzetten tot suïcide en in sommige gevallen zouden ze zelfs mensen aanzetten tot moord. Wie de moeite doet om zich in de achtergrond van zulke verhalen te verdiepen zal merken dat die eerder berusten op opinie, emotie en herhaling en uitvergroting van eerdere beweringen en op speculaties, dan op feiten en degelijk onderzoek. De (vaak impliciete) boodschap die we hierdoor steeds opnieuw krijgen is dat antidepressiva niet deugen, dat ze slecht en gevaarlijk zijn, dat ze helemaal niet werken, dat ze verslavend zijn, dat ze tot suïcide en agressie leiden en dat ze *'het echte probleem niet oplossen'*. Emoties spelen een belangrijke rol. Zonder dat we ons dat zelf goed bewust zijn, worden bestaande vooroordelen en onjuiste opvattingen versterkt en worden nieuwe vooroordelen gevormd. Dat is schadelijk voor de behandeling van depressie.

Attitude is een psychologisch begrip dat staat voor iemands aan geleerde, globale beoordeling van een bepaalde zaak die invloed heeft op gedachten en gedrag. Hierbij is zowel sprake van een automatische emotionele reactie als van bewuste overwegingen. Een negatieve attitude is een belangrijke voorspeller van therapie-ontrouw: pillen niet innemen en sneller en zonder overleg stoppen met de behandeling. De attitude van patiënten ten opzichte van antidepressiva is belangrijk voor de uitkomst van de behandeling. Ook placebo-effecten spelen hierbij een rol.

Attitude is een bruikbaar begrip omdat het duidelijk maakt dat iemands houding ten opzichte van bijvoorbeeld antidepressiva niet alleen op grond van rationele overwegingen tot stand komt, maar ook, en misschien wel grotendeels, wordt bepaald door emoties, waar we ons lang niet altijd bewust van zijn. Het verklaart waarom alleen het verschaffen van de juiste informatie niet voldoende is om onjuiste opvattingen bij te stellen en voor-

oordelen te bestrijden. Dat lukt alleen als die informatie bij de ontvanger leidt tot actief nadenken, waardoor de ontvanger wordt uitgedaagd om die onjuiste opvattingen en vooroordelen actief te onderzoeken en eventueel bij te stellen. Daarom moet bij het opstellen van een richtlijn niet alleen worden onderzocht welke informatie aan patiënten moet worden gegeven, maar vooral ook wanneer en hoe die informatie wordt gegeven en door wie.

Patiënten die zich zorgen maken over de lange termijn effecten van antidepressiva en bang zijn om hiervan afhankelijk te worden zijn minder therapietrouw^{23 24}. Patiënten die vooraf informatie krijgen over zowel de beoogde werking als de mogelijke bijwerkingen van antidepressiva, zijn meer therapietrouw dan patiënten die over die bijwerkingen niets te horen kregen^{1 25 26}. Expliciet bespreken van informatie met een negatieve inhoud werkt beter dan het er niet over hebben. Dat geldt waarschijnlijk ook voor vooroordelen en onjuiste opvattingen. Die kunnen beter expliciet aan de orde komen dan worden verzwegen. Bij het maken van een aanvulling op de de richtlijn²⁷ moet worden nagegaan hoe dat, op basis van onze huidige kennis, het beste kan gebeuren. We bespreken kort enkele voorbeelden van onjuiste opvattingen en vooroordelen.

2.1 *Antidepressiva zijn niet anders dan 'gewone' medicijnen*

Over antidepressiva zou op dezelfde manier moeten worden nagedacht en geoordeeld als over 'gewone' medicijnen voor 'lichamelijke', 'niet psychische' aandoeningen (en over depressie net zoals over 'gewone', 'niet-psychische' ziektes). Dat is op dit moment helaas bepaald niet het geval. Twijfels die bij antidepressiva bijna normaal zijn ('heb ik die wel nodig?', 'ze hebben bijwerkingen', 'wat zouden anderen denken als ze wisten dat ik ze gebruik?', 'zijn die niet heel gevaarlijk?', 'ik faal als ik antidepressiva nodig heb'), spelen bij 'lichamelijke' medicijnen veel minder of helemaal geen rol (insuline, astma-medicatie, hartmedicijnen, cholesterolverlagers etc.).

Om te bereiken dat antidepressiva minder emotioneel en meer rationeel worden beoordeeld, is het misschien een idee om aan patiënten naast het verschaffen van de feitelijke informatie (want dat alleen is niet genoeg) een aantal vragen voor te leggen waardoor ze aan het denken worden gezet.

2.2 *Antidepressiva zijn niet verslavend*

Antidepressiva zijn niet verslavend, in tegenstelling tot wat helaas nog veel mensen denken⁶. Een alcoholist vergeet zijn borrel of biertje geen dag, een verstokte roker verlangt er iedere dag naar om te roken. Antidepressivagebruikers vergeten hun pillen echter heel gemakkelijk en na het optreden van onttrekkingsverschijnselen is er geen sprake van een lichamelijk verlangen (craving) naar een nieuwe pil. Dat iemand dan toch zo'n pil wil slikken is een gevolg van een cognitief leerproces (*'de vorige keer hielp die pil, dus wil ik die nu ook'*) en niet van de craving die bij verslaving hoort. De misvatting dat antidepressiva verslavend zijn doet veel kwaad, omdat sommige mensen mede daardoor, al dan niet bewust, een afkeer ontwikkelen voor deze medicijnen, met schadelijke gevolgen voor de therapietrouw. Het is daarom belangrijk dat een richtlijn over het afbouwen (en gebruik) van antidepressiva in heldere taal duidelijk maakt dat antidepressiva niet verslavend zijn.

2.3 *Kunnen antidepressiva leiden tot suïcide en agressief gedrag?*

Vaak wordt beweerd dat het gebruik van antidepressiva tot suïcide kan leiden. Wetenschappelijk onderzoek heeft hiervoor echter tot nu toe geen hard bewijs kunnen leveren. Dat kan komen doordat het aantal suïcides, zelfs in onderzoeken met heel veel deelnemers, simpelweg te laag is om zo'n effect vast te kunnen stellen, maar het is ook mogelijk dat zo'n effect helemaal niet bestaat of verwaarloosbaar klein is. In een flink aantal ecologische studies is wel een verband aangetoond tussen een stijging van het antidepressiva-gebruik in een land en een daling van het aantal suïcides^{28 29}. Zo'n verband is geen bewijs voor causaliteit, daarvoor is nader onderzoek nodig. Maar als antidepressiva kunnen aanzetten tot suïcide zou je juist studies verwachten die la-

ten zien dat een toename van het antidepressivagebruik in een land leidt tot een stijging van het aantal suïcides. Die studies zijn er niet.

Herstel van een depressie kan leiden tot een tijdelijke verhoging van het risico op suïcidaal gedrag³⁰. Ernstig depressieve patiënten hebben niet genoeg energie om zelfmoord te plegen. Die krijgen ze pas als ze beginnen te herstellen, waardoor ze zich beter voelen en tot meer in staat zijn, zonder dat de depressie al volledig verdwenen is. Herstel van een depressie kan dus paradoxaal genoeg leiden tot suïcidaal gedrag. Daarbij maakt het mogelijk niet uit of dat herstel spontaan tot stand komt of het resultaat is van een succesvolle behandeling met psychotherapie of antidepressiva. Gericht onderzoek hiernaar hebben we niet kunnen vinden.

Suïcidaal gedrag kan uiteenlopen van denken aan de dood in de vorm van meer of minder onschuldige fantasieën, verlangen naar de dood zonder daarbij enige actie te ondernemen, het maken van plannen voor suïcide, daadwerkelijke suïcide pogingen tot geslaagde suïcides. Uit onderzoek onder de gewone bevolking blijkt dat bezig zijn met de dood vele vormen kan aannemen, veel vaker voorkomt en dus ook veel 'normaler' is dan veel mensen denken³¹. Bij discussies over suïcide en suïcidaliteit is het daarom van het grootste belang om onderscheid tussen die twee te maken. Als het gaat over antidepressiva en suïcidaliteit gebeurt dat helaas vaak niet en in veel discussies (ook in de wetenschappelijke literatuur) gaat deze nuance geheel verloren.

We denken dat de discussie over suïcidaliteit en het optreden van agressief gedrag bij het gebruik van antidepressiva vooral relevant is met betrekking tot het afbouwen van antidepressiva. Als dat niet op de juiste manier gebeurt (en dat is helaas nog te vaak het geval) kan dat leiden tot onttrekkingsverschijnselen. Die kunnen ernstig zijn en het is denkbaar dat dat tot agressie en suïcidaal gedrag leidt. Omdat ook te snel opbouwen van een

antidepressivum tot problemen kan leiden zou dat een vergelijkbare riskante fase in het gebruik van antidepressiva kunnen zijn. Tijdens de periode tussen op- en afbouw levert gebruik volgens voorschrift waarschijnlijk weinig risico op (de analogie met vliegen dringt zich op: ook daar liggen de grootste risico's bij start en landing, tijdens de vlucht zelf gaat het zelden mis). Als gebruik van antidepressiva inderdaad kan aanzetten tot agressief en suïcidaal gedrag, is dat dan misschien vooral het gevolg van het niet op de juiste wijze gebruiken van antidepressiva?

Discussies over antidepressiva zijn vaak fel en emotioneel en helaas ook vaak ongenueanceerd. Dat maakt het moeilijk om over antidepressiva net zo te oordelen als over *'gewone'* medicijnen voor ons hart, onze longen of onze nieren. Die hebben net zo goed bijwerkingen en kunnen bij verkeerd gebruik net zo goed schadelijk zijn.

Wij denken dat er meer aanwijzingen zijn dat antidepressiva - zeker als ze goed gebruikt worden - veilig zijn en dat ze veel meer suïcides voorkomen dan ze (mogelijk) veroorzaken²⁸. Dat zal niet iedereen met ons eens zijn, maar waar het om gaat is dat voorlichting over antidepressiva deze verschillende kanten moet laten zien op een manier die mensen ertoe aanzet om er actief over na te denken zodat de kans op een weloverwogen besluit groter wordt. Dat vergroot therapietrouw (of laat mensen besluiten om geen antidepressiva te gebruiken, wat waarschijnlijk beter is dan ze niet volgens de regels te gebruiken) en verkleint het stigma dat naar onze mening ten onrechte aan antidepressiva kleeft.

3. Wat is de beste manier om antidepressiva af te bouwen?

Deze belangrijke vraag is op dit moment moeilijk te beantwoorden. Er is een groot gebrek aan goede studies waarin verschillende afbouwschema's met elkaar worden vergeleken. De huidige consensus is dat antidepressiva niet in één keer, maar geleidelijk dienen te worden afgebouwd. Wat 'geleidelijk' precies inhoudt, verschilt echter van behandelaar tot behandelaar en van studie tot studie. Duidelijk is dat bij het opstellen van een afbouwschema de halfwaardetijd van het betreffende antidepressivum een grote rol speelt. Een bruikbare vuistregel lijkt te zijn dat de afbouw geleidelijker moet gaan en langer moet duren naarmate de halfwaardetijd korter is. Voor verschillende antidepressiva met een vergelijkbare halfwaardetijd kunnen niet automatisch dezelfde afbouwschema's worden gehanteerd, omdat ook andere zaken een rol spelen, zoals de affiniteit van het antidepressivum voor bepaalde receptoren. Daarom zou eigenlijk voor ieder antidepressivum een apart afbouwschema moeten worden uitgetest en gevalideerd. Zolang dat niet gebeurd is lijkt het verstandig om vooral niet te snel af te bouwen. Better safe than sorry.

3.1 *Liever te langzaam*

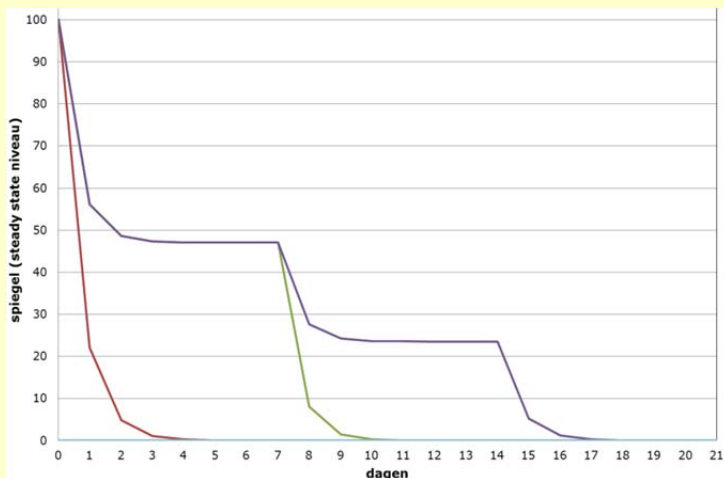
In een studie door Baldessarini *et. al.*³² bleek dat met name angstklachten eerder terugkwamen als sneller en abrupter werd afgebouwd. Dat is een sterk argument voor het zo geleidelijk mogelijk afbouwen van antidepressiva, zeker als deze resultaten ook door andere studies worden bevestigd. Misschien moet als veilig uitgangspunt daarom voorlopig het motto 'liever te langzaam dan te snel' (of 'haastige spoed is zelden goed') worden gehanteerd. Ook al omdat de kans op discontinueringsreacties

kleiner wordt als het afbouwen langer mag duren en geleidelijker mag verlopen.

3.2 Hoe geleidelijk is geleidelijk?

Het is waarschijnlijk in verreweg de meeste gevallen verstandig om bij het afbouwen van antidepressiva de tijd te nemen. Liever te langzaam dan te snel. Dat geldt des te sterker naarmate de halfwaardetijd van een antidepressivum korter is. Antidepressiva zoals venlafaxine en paroxetine hebben een hele korte biologische halfwaardetijd, en verdwijnen daardoor snel uit ons lichaam. Op dit moment is de gebruikelijke manier om deze middelen af te bouwen een stapsgewijze verlaging van de dagelijkse dosis, bijvoorbeeld door die te halveren en na een tijdje nog een keer te halveren. Kader 8 laat zien wat er gebeurt bij een antidepressivum met een korte halfwaardetijd (in dit voorbeeld venlafaxine), dat heel snel weer uit het lichaam verdwijnt. Dat is helemaal niet geleidelijk: het lichaam krijgt in feite klap na klap, wat alle onttrekkingsverschijnselen goed kan verklaren. Daar komt nog bij dat patiënten de meeste klachten hebben bij de allerlaatste stap, als de dosering van de laagst beschikbare dosering naar nul gaat. Dat betekent dat de laagste doseringen die op dit moment gebruikt worden in een aantal gevallen nog niet laag genoeg zijn.

De daling van de venlafaxinespiegel na dosisverlaging is niet geleidelijk



Curves op basis van een halfwaardetijd van 11 uur voor O-desmethylvenlafaxine, het actieve metabooliet van venlafaxine, dat zelf een halfwaardetijd heeft van 5 uur. De bereikte spiegel na langdurig gebruik is arbitrair op 100 gesteld. De drie curves geven het verloop van de spiegel weer na in één keer stoppen (rood), en na één (groen) en twee halveringen (blauw) van de dagelijkse dosis gedurende een week. Na iedere dosisverlaging wordt het nieuwe steady state-niveau binnen enkele dagen bereikt. Na stoppen verdwijnt in alle drie gevallen ca 80% van de werkzame stof binnen 24 uur uit het lichaam.

NB: De curves tonen een vereenvoudiging van de werkelijke situatie. Daarin is ook nog sprake van schommelingen binnen de dag. De kern van het betoog verandert hierdoor echter niet wezenlijk: 24 uur na de laatste dosering is het grootste deel van de werkzame stof weer uit het lichaam verdwenen.

3.3 *Een andere benadering*

Om beter af te bouwen moeten meer en kleinere stappen worden genomen. Iemand beschreef hoe hij dat deed en doorging tot een kwart van de voorgeschreven laagste dosis (kader 1, reactie 10). Hij had alleen na die laatste stap nog een heel klein beetje last van onttrekkingsverschijnselen. Deze waarneming suggereert dat de laagste dosering waar vanaf veilig en zonder onttrekkingsverschijnselen kan worden gestopt aanzienlijk lager ligt dan de op dit moment voorgeschreven laagste dosering. Dat betekent dat die laagste dosering nog verder moet worden verlaagd. Dat kan alleen door de huidige afbouwschema's (kader 9) aan te passen. Een suggestie om dat mogelijk te maken zijn speciale stoppakketten.

Afbouwschema antidepressiva 2010^{33 34} (verouderd)

	uitgangs- dosering mg/dag	week 1	week 2	week 3	week 4
TCA's	≥ 150	75	50	25	25
	< 150	75	50	25	25
bupropion	300	150*			
	*afbouw kan overwogen worden, maar is niet noodzakelijk				
citalopram	> 20	20	20	10	10
	20	10	10		
duloxetine	120	60	30		
	60	30			
escitalopram	20	10	10		
fluoxetine	60	40	20	10	
fluvoxamine	≥ 150	100	100	50	50
	< 150	50	50		
mianserine	> 15	15	15		
	15				
mirtazapine	> 15	15	15		
	15				
moclobemide	> 300	300	300		
	300				
paroxetine	uitgangsdosis per week met 10 mg afbouwen tot 10 mg/dag en bij voorkeur nog 4 weken extra met 5mg/dag				
sertraline	≥ 150	100	100	50	50
	< 150	50	50		
trazodon	alle doses dagelijks met 50-100 mg afbouwen				
venlafaxine	≥ 150 mg: per week 75 mg afbouwen tot 75 mg/dag vanaf 75 mg: per week 37.5 mg afbouwen				

3.4 *Stoppakketten*

Apothekers kunnen pillen maken met daarin iedere gewenste dosering van een medicijn. Het is praktisch mogelijk om bijvoorbeeld een serie van 150 pillen te maken met achtereenvolgens 150, 149, 148, 147, t/m 1 mg van een bepaald antidepressivum per pil. Het is ook mogelijk om al die pillen, net zoals bij de anticonceptiepil, zo te verpakken dat ze gemakkelijk in de juiste volgorde kunnen worden ingenomen. De patiënt die dat doet kan zo in 150 dagen zeer geleidelijk zijn antidepressiva afbouwen.

Dit voorbeeld is puur theoretisch. In de praktijk hoeven stappen naar beneden niet zo klein te zijn en hoeven het er ook niet zoveel te zijn, maar voor antidepressiva met een korte halfwaardetijd zoals paroxetine en venlafaxine moeten het er zeker meer zijn dan nu. Waar het om gaat is dat het praktisch mogelijk is om de schema's die voor de patiënt het beste zijn ook daadwerkelijk te realiseren. Dat gebeurt op dit moment niet en één van de oorzaken is dat producenten geen standaarddoseringen leveren die laag genoeg zijn.

Het in de handel brengen van een groter aantal (lagere) standaarddoseringen lijkt ons niet de beste oplossing voor dit probleem. In plaats daarvan pleiten wij voor de introductie van speciale 'afbouwpakketten'. Het theoretisch voorbeeld hierboven kan eenvoudig praktisch worden uitgewerkt. Bijvoorbeeld door de patiënt steeds per week een iets lagere dosering te geven. Er stoppen jaarlijks meer dan voldoende mensen met antidepressiva om de productie van zulke stoppakketten tegen redelijke kosten te kunnen produceren, zeker als we de potentiële winst in aanmerking nemen, namelijk minder onttrekkingsverschijnselen.

Van zulke speciale stoppakketten kan een belangrijk signaal uit gaan: *'let op, stoppen met antidepressiva is een belangrijk onderdeel van de behandeling, dat doe je niet zomaar'*. Dat kan helpen om duidelijk te maken dat stoppen zonder nare proble-

men echt mogelijk is. Op dit moment hebben nog te veel mensen daar last van (zie ook kader 2). Verder geven die stoppakketten de arts een extra mogelijkheid om weer met de patiënt in contact te komen en over diens toekomst zonder antidepressiva (of niet, soms leidt het stoppen met antidepressiva tot terugval) te spreken op het moment dat die er waarschijnlijk het meest ontvankelijk voor is: aan het einde van de behandeling. Dat zou een preventief effect kunnen hebben.

3.5 Blind afbouwen?

Blind afbouwen (kader 10) biedt patiënt en behandelaar de mogelijkheid om objectiever dan nu vast te stellen wat het effect is van een vermindering van de dagelijkse dosis. Voor de patiënt kan dit ook betekenen dat duidelijker en overtuigender wordt aangetoond dat het misschien beter is om antidepressiva te blijven gebruiken. De motivatie om dat dan ook te doen zal hierdoor omhoog gaan en leiden tot grotere therapietrouw. Dat zou voor een bepaalde groep patiënten een grote vooruitgang betekenen ten opzichte van de huidige situatie, waarin ze, soms meerdere malen en met schadelijke gevolgen (terugkeer van depressie, angst, suïcidaal gedrag), ten onrechte proberen te stoppen met het gebruik van hun antidepressiva.

Blind afbouwen van antidepressiva en slaapmiddelen.

Service apotheek Hoeven heeft een succesvol experiment gedaan waarbij cliënten hulp werd geboden bij het geleidelijk afbouwen van antidepressiva en slaapmiddelen. Het is helaas bij een experiment gebleven omdat het niet lukte om deze extra service vergoed te krijgen. Het stappenplan zag er als volgt uit:

1. De patiënt bespreekt zijn/haar wens tot staken van het antidepressivum of benzodiazepine met de apotheker, of met zijn huisarts.
2. De apotheker overlegt zonodig met de huisarts, en geeft aan dat de apotheek kan voorzien in afbouwmedicatie.
3. De apotheek maakt de verschillende afbouwsterktes in capsule vorm. Meestal drie/vier sterktes, totale afbouwtijd drie maanden.
4. In de apotheek wordt aan de patiënt uitleg gegeven: Wekelijks kunnen er 7 capsules worden gehaald, de patiënt is niet op de hoogte van de sterkte, maar weet alleen dat gestart wordt met de dosering die hij/zij gewend is. De patiënt gebruikt gedurende het afbouwtraject de capsules in de frequentie zoals hij/zij gewend is. Iedere 2 weken wordt de dosering met 25% t.o.v. de oorspronkelijke dosering verlaagd, uiteraard zonder de patiënt hiervan op de hoogte te stellen. Afgesproken wordt dat de apotheek belt op het moment dat het afbouwschema voltooid is.
5. De laatste drie weken van het afbouwschema bevatten de capsules alleen nog vulstof.
6. Aan het eind van deze laatste drie weken belt de apotheker de patiënt, en vertelt dat de laatste drie weken er enkel 'suiker' is gebruikt. De patiënt heeft nu ook de psychologische barrière van de afhankelijkheid doorbroken, en is overtuigd van het feit dat hij/zij het geneesmiddel niet meer nodig heeft.

Bron: 'Stoppen zonder lijden' (website bezocht op 17 juli 2011):

www.knmp.nl/downloads/samenwerken-kennis-delen/projectheek/2009/fpz-prijs/project-stoppen-zonder-lijden

3.6 Alternatieve afbouwschema's

De op dit moment in gebruik zijnde afbouwschema's zijn niet gevalideerd en nieuwe, gevalideerde afbouwschema's zijn op korte termijn niet te verwachten. Daarvoor is veel geld en waarschijnlijk ook veel tijd nodig. Op basis van onze huidige kennis is het echter goed mogelijk om alternatieve afbouwschema's op te stellen die in ieder geval niet slechter en in de meeste gevallen gevallen duidelijk beter zullen zijn dan de huidige schema's uit kader 10. In kader 11 hebben we alternatieve schema's opgesteld door bij dosisverminderingen uit te gaan van kleinere stappen en door lagere einddoseringen te kiezen. De benodigde tijd voor het afbouwen wordt hierdoor verlengd, maar daar staan minder (of geen) onttrekkingsverschijnselen en een veiliger afbouw tegenover. Of dergelijke alternatieve schema's ook voor antidepressiva met lange halfwaardetijden nodig zijn is op dit moment niet duidelijk. Maar de patiënt die een paar weken langer doet over het afbouwen van antidepressiva berokkent zichzelf daarmee in ieder geval vrijwel zeker geen schade en heeft een grotere kans om zonder problemen af te bouwen. Sommige van de voorgestelde schema's zullen extra inspanningen van de apotheker en de voorschrijvende behandelaar vereisen, omdat niet alle laagste doseringen standaard verkrijgbaar zijn. Voor antidepressiva met een zeer korte halfwaardetijd zoals bijvoorbeeld venlafaxine en paroxetine is echter wel dringend behoefte aan zulke lager doseringen, of aan geschikte alternatieven zoals speciale stoppakketten (zie 3.4).

Voorstel voor alternatieve afbouwschema's (deze nota)

Afbouwschema's gebaseerd op dosisreductie in kleinere stappen en lagere einddoseringen. Afbouwen volgens deze schema's duurt in een aantal gevallen langer dan bij de thans gebruikte schema's (kader 9) doordat meer tijd wordt genomen per stap en doordat dosisreductie in een groter aantal kleinere stappen plaatsvindt. De kans op het optreden van onttrekkingsverschijnselen wordt hierdoor verkleind, en wanneer ze toch optreden zal de ernst minder zijn. Dat geldt het sterkst voor antidepressiva met korte halfwaardetijden (venlafaxine, paroxetine) en/of een niet-lineair metabolisme (paroxetine). Bij antidepressiva met lange halfwaardetijden is aanpassing van de oude schema's veel minder of helemaal niet nodig (fluoxetine).

De schema's in de tabel zijn niet gevalideerd (daarvoor is gericht onderzoek nodig) en zijn in sommige gevallen mogelijk te voorzichtig. De 'prijs' die een patiënt voor deze voorzichtigheid betaalt is dat het langer duurt om volledig af te bouwen. Daar staat tegenover dat het afbouwen van vooral de antidepressiva met een korte halfwaardetijd (paroxetine, venlafaxine) en/of met een niet-lineair metabolisme (paroxetine) zeker veiliger en prettiger (minder onttrekkingsverschijnselen) zal verlopen.

Klassieke Mao-remmers zijn niet in de tabel opgenomen omdat die over het algemeen slechts door een beperkt aantal specialisten worden voorgeschreven. In een richtlijn '*afbouwen van antidepressiva*' dienen ze echter zeker te worden opgenomen.

Voorstel alternatieve afbouwschema's

	uitgangs- dosering mg/dag	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8
TCA's	≥ 150	150	100	75	50	25	12,5	12,5	
	< 150	100	75	50	25	12,5	12,5		
bupropion	300	150	75						
	afbouw kan overwogen worden, maar is niet noodzakelijk								
citalopram	> 20	20	15	15	10	10	5	5	
	20	15	15	10	10	5	5		
duloxetine	120	90	60	40	30	20	20		
	60	40	30	20	20				
escitalopram	20	15	10	5	5				
fluoxetine	60	40	20	10					
	Door de lange halfwaardetijd van fluoxetine is het mogelijk en in de meeste gevallen waarschijnlijk ook verantwoord om in één keer te stoppen. Angstige patiënten kunnen door het afbouwen in meerder stappen te laten verlopen mogelijk gerust gesteld worden.								
fluvoxamine	≥ 150	150	100	75	50	50			
	< 150	100	75	50	50				
mianserine	> 15	15	15	10	10				
	15	10	10						
mirtazapine	> 15	15	15						
	15								
moclobemide	> 300	300	300	150	150				
	300	150	150						
paroxetine	uitgangsdosis per week met 10 mg afbouwen tot 10 mg/dag en bij voorkeur nog 4 weken extra met 5mg/dag								
sertraline	≥ 150	150	100	75	50				
	< 150	100	75	50					
trazodon	alle doses dagelijks met 50-100 mg afbouwen								
venlafaxine	≥ 150 mg: per week 75 mg afbouwen tot 150 mg/dag								
	150	100	75	50	37,5	25	12,5	6,25	3,13
	De laagste standaarddosering voor venlafaxine is 37,5 mg. Lagere doseringen moet de apotheker zelf (laten) bereiden.								

4. Wat is de beste manier om patiënten tijdens het afbouwen te begeleiden?

Op dit moment bouwen heel veel patiënten hun medicatie niet op de juiste manier af. Als mogelijke oorzaken noemen we gebrekkige therapietrouw, verkeerde *'ontvangst'* of interpretatie van de informatie die de patiënt krijgt of opzoekt, te weinig of te ingewikkelde of niet vaak genoeg herhaalde informatie door de behandelend arts, onjuiste ideeën en vooroordelen over antidepressiva, angst voor terugval en het stigma dat helaas en ten onrechte kleeft aan psychische en psychiatrische aandoeningen in het algemeen en antidepressivagebruik in het bijzonder. Welke van deze factoren de belangrijkste zijn is niet erg duidelijk. Waarschijnlijk spelen ze allemaal een rol en valt bij al deze factoren winst te boeken. We denken bijvoorbeeld aan het verschaffen van duidelijke en begrijpelijke informatie over het belang van en de beste manier van het op de juiste wijze afbouwen van antidepressiva en het op de juiste wijze bespreken van die informatie tijdens één of meer terugkomconsulten. Meer aandacht voor en onderzoek naar al deze factoren zou in onze ogen een belangrijk aspect van het onderzoek naar de behandeling van depressie moeten zijn.

4.1 Wat is de beste manier om patiënten te informeren?

Psychologisch onderzoek heeft overtuigend aangetoond dat van informatie die éénmalig en alleen mondeling wordt verstrekt vaak teleurstellend weinig en soms zelfs helemaal niets blijft hangen. Bij emotioneel geladen boodschappen en in een depressieve stemming geldt dat in versterkte mate. Informatie moet daarom op meer dan één wijze aan patiënten worden verstrekt (mondeling én schriftelijk), en ook moet worden nagegaan of die informatie op de juiste manier ontvangen is. In een vervolgconsult kan een behandelaar actief onderzoeken of een patiënt begrepen heeft wat van hem of haar verwacht wordt en of daar ook naar gehandeld is. Er zijn vele mogelijkheden om dat te doen: één vervolgconsult, meerdere vervolgconsulten, open vragen, gesloten vragen, een korte gevalideerde vragenlijst, een gestructureerd klinisch mini-interview. Voor een richtlijn kunnen de meest kansrijke opties op een rijtje worden gezet, waarna op basis van de nu beschikbare en meest betrouwbare informatie een zo goed mogelijke keuze wordt gemaakt uit wat praktisch haalbaar is.

4.2 Wie moet de patiënt informeren?

Uit onderzoek bleek dat dezelfde adviezen wel effect hadden als ze door de eigen behandelaar werden gegeven, maar veel minder als ze van de apotheker afkomstig waren. De belangrijke variabele is hier niet de kwaliteit van de apotheker of de arts, maar de aanwezigheid en de kwaliteit van een band met de patiënt. Voor patiënten lijkt er in de Nederlandse situatie van zo'n band met de eigen apotheker in de meeste gevallen nauwelijks sprake te zijn. Er is meestal slechts sprake van contact met een meer of minder anonieme apothekers-assistent(e). Voor artsen ligt dat anders (hoort dat in ieder geval anders te liggen). De

kwaliteit van de relatie tussen patiënt en behandelaar is dus van groot belang. Dat geldt natuurlijk voor iedere behandeling, maar des te meer bij een behandeling waar zoveel discussie over is en waarover zoveel vooroordelen bestaan.

Informatie aan de patiënt kan waarschijnlijk het beste door de behandelaar zelf worden gegeven of – en misschien wel beter – door gespecialiseerde praktijkondersteuners, omdat zij, als ze de patiënt vaker zien, een goede positie hebben om een band met de patiënt op te bouwen. Groepsvoorlichting op meerdere avonden is wellicht ook een optie die het onderzoeken waard is. Daarin zouden meerdere patiënten (eventueel van meer dan één praktijk) meerdere keren tegelijk bediend kunnen worden. Daarbij kan gestreefd worden naar vergroting van de rol van de patiënt, die hierbij zelf een regierol zou kunnen gaan vervullen. De kans op verkeerde timing bij het verstrekken van informatie kan daardoor verkleind worden, evenals de kans op verkeerde interpretatie van eerder verstrekte informatie, omdat controles daarop kunnen worden ingebouwd door huiswerk en gericht terugvragen. Het lijkt ons waarschijnlijk dat veel patiënten hiervoor te motiveren zijn. Een optie zou ook nog kunnen zijn om patiënten die hersteld zijn van een depressie hierin als vrijwilliger te laten participeren (een vorm van min of meer geprotocolleerde zelfhulp).

5. Wat moet in ieder geval met de patiënt besproken worden?

5.1 *Uitgangspunt*

De kernvraag bij de start van een afbouwtraject moet volgens ons zijn 'hoe kunnen we een afbouwtraject zo vorm geven, dat daaruit de voor de patiënt beste beslissing volgt?'. En niet: 'hoe kunnen we antidepressiva het beste afbouwen?' Het is belangrijk om in de richtlijn expliciet bij dit uitgangspunt stil te staan. In de huidige praktijk gebeurt dat waarschijnlijk meestal niet en is het uitgangspunt een weerspiegeling van de impliciete wens van de meeste patiënten, die vooral zo snel mogelijk van hun medicatie af willen. Wij pleiten ervoor om bij het afbouwen aan de patiënt voor te houden dat dit een eenzijdig perspectief is. Het is belangrijk om van te voren expliciet te bespreken dat de uitkomst van een afbouwtraject ook hervatting en continuering van de antidepressiva kan zijn. Daarmee wordt ook voorkomen dat de vaak aanwezige angst voor terugval onbesproken blijft. Door patiënten bewust te maken van deze verschillende uitkomsten wordt teleurstelling voorkomen en wordt gewerkt aan de vertrouwensrelatie tussen arts en patiënt. Allemaal zaken die therapietrouw bevorderen.

Een ander uitgangspunt dat in dit verband expliciete aandacht verdient is de snelheid waarmee antidepressieve medicatie wordt afgebouwd. De meeste antidepressivagebruikers streven er waarschijnlijk naar om een en ander zo snel mogelijk achter de rug te hebben. In de praktijk is langzamer en geleidelijker afbouwen waarschijnlijk vrijwel altijd beter. Door dit nadrukkelijk met de patiënt te bespreken kan de therapietrouw en de kans op succesvol afbouwen vergroot worden.

Het lijkt ons verder belangrijk dat expliciet wordt besproken hoe vaak, op welke manier en waarover arts en patiënt tijdens het afbouwen contact met elkaar zullen hebben en of, en zo ja hoe,

de behandeling na het afbouwen wordt afgesloten. Het lijkt ons een goed idee om te onderzoeken of en hoe hierbij in de toekomst ook nieuwe technologieën kunnen worden ingezet (zie kader 12).

Experience Sampling Methodology (ESM)

In de klinische praktijk rapporteren patiënten achteraf over een periode die achter hen ligt. Onderzoek wijst uit dat die rapportage weinig betrouwbaar^{35 36} is. Voor een beter en betrouwbaarder beeld zou eigenlijk het verloop van stemming en klachten in de loop van de tijd continu geregistreerd moeten worden³⁷, vergelijkbaar met de manier waarop we nu een hartfilm laten maken. Experience Sampling Technology³⁸ is een methode die dit, gebruik makend van moderne technology³⁹, praktisch ook mogelijk maakt. Een elektronisch apparaat (op dit moment de PsyMate, in de toekomst waarschijnlijk apparaten zoals de Smartphone of de iPhone) vraagt de gebruiker meerdere keren per dag om een aantal vragen te beantwoorden. Die vragen kunnen bijvoorbeeld gaan over verschillende aspecten van de stemming, maar ook over fysieke zaken zoals het optreden van ontrekkingsverschijnselen.

Toepassing van ESM tijdens en na het afbouwen van antidepressiva kan patiënt en behandelaar meer inzicht in het verloop van stemming en klachten geven. Dat moet het mogelijk maken om beter en sneller vast te stellen of het afbouwen wel of niet naar wens verloopt en na afloop van de behandeling om te bepalen of remissie uitblijft. Ook bij het ontwerpen van optimale afbouwschema's voor verschillende antidepressiva zou ESM een krachtig hulpmiddel kunnen zijn.

In principe zijn vele toepassingen voor ESM denkbaar. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen wat praktisch mogelijk en haalbaar is. In Nederland wordt op dit moment al veel onderzoek naar de toepassing van ESM gedaan, met name door de groep van Prof. J. van Os in Maastricht³⁹.

5.2 *Waar is goede, begrijpelijke en betrouwbare informatie te vinden?*

Voor patiënten is het op dit moment erg moeilijk om de beschikbare informatie over het afbouwen van antidepressiva op waarde te schatten. Dat komt niet doordat er geen goede en betrouwbare informatie is, maar doordat er daarnaast ook heel gemakkelijk een heleboel minder betrouwbare, verwarrende en soms ronduit schadelijke informatie te vinden is. Bovendien kan ook informatie die op zich juist is, verwarring wekken, als die verkeerd geïnterpreteerd wordt. Dat geldt bijvoorbeeld voor informatie die patiënten op basis van hun eigen ervaringen op diverse fora op internet plaatsen. Wat zij schrijven kan helemaal juist zijn, maar is meestal alleen gebaseerd op hun eigen specifieke situatie en kan en mag daarom niet zomaar gegeneraliseerd worden. Dat gebeurt echter helaas vaak wel. Aan het bestaan van verwarrende en foute informatie valt helaas weinig te doen. Het beste *`antigif`* is ervoor te zorgen dat de informatie die de behandelaar verschaft helder en duidelijk is, optimaal wordt ondersteund door schriftelijke informatie en breed wordt gedragen. Dat is de beste manier om ervoor te zorgen dat deze informatie in de ogen van de patiënt ook het meeste gezag heeft. Goede en begrijpelijke richtlijnen kunnen hier volgens ons een belangrijke rol bij spelen.

5.3 *Hoe kunnen bijsluiters bijdragen?*

Bijsluiters zijn verplicht, maar bevatten formuleringen die voor lang niet iedere patiënt duidelijk zijn. Dat komt doordat een bijsluiter vooral een juridisch document is, bedoeld om producenten tegen claims van gebruikers in te dekken. Speciale patiëntenbijsluiters zijn dan ook veel beter geschikt om patiënten te informeren. Bijsluiters worden echter wel door patiënten gelezen en die kunnen, ook als ze goed geïnformeerd en opgeleid zijn, gemakkelijk op het verkeerde been worden gezet.

Als voorbeeld noemen we de bijsluiter van venlafaxine. Daarin staat dat wie de voorgaande dag zijn dagelijkse pil vergat gewoon de pil van vandaag moet slikken, en dat de vergeten pil niet alsnog hoeft te worden ingenomen. Die sobere omschrijving wekt de indruk dat het helemaal niet erg is als je een keer een pil vergeet. Met betrekking tot het beoogde effect op de stemming van de betrokkene is die informatie feitelijk ook juist. Dat geldt echter niet voor de fysiologische gevolgen van dat vergeten, want die kunnen aanzienlijk zijn. De patiënt kan zich binnen 24 uur na inname van de laatste dosis uiterst beroerd gaan voelen (ook gebaseerd op eigen ervaring, PCG) doordat de werkzame bestanddelen van venlafaxine (door de korte halfwaardetijd van ca 6 uur) dan voor het grootste deel (ca 80%) alweer uit het lichaam verdwenen zijn (zie 3.2 en kader 8). Een en ander kan door zowel behandelaar als patiënt gemakkelijk verkeerd geïnterpreteerd worden.

Dit voorbeeld laat zien dat de informatie zoals die nu in de bijsluiter staat soms schadelijk kan zijn voor de behandeling (bijvoorbeeld als de behandelaar in het gegeven voorbeeld ten onrechte concludeert dat het antidepressivum nog niet goed werkt en daarom de dosis verhoogt) en voor de therapietrouw (als de patiënt vanwege die bijwerkingen negatieve attitudes ten opzichte van antidepressiva ontwikkelt of ten onrechte concludeert dat het antidepressivum in zijn of haar geval niet goed werkt). Zowel

de richtlijn als de bijsluiter zouden in dit voorbeeld duidelijk moeten vermelden dat het vergeten van een enkele dosis van een antidepressivum met korte halfwaardetijd al aanleiding kan geven tot nare bijverschijnselen, maar dat die verschijnselen op zich geen reden tot zorg hoeven te zijn omdat ze puur fysiologisch zijn, losstaan van de beoogde werking van het antidepressivum, en binnen uren of maximaal een dag nadat een nieuwe dosis is ingenomen weer verdwijnen.

Een dergelijke waarschuwing, duidelijk geformuleerd en niet voor tweeërlei uitleg vatbaar, dient verschillende doelen. De patiënt wordt gerustgesteld en krijgt impliciet nog een keer de boodschap mee dat hij of zij zichzelf beloont als de voorgeschreven medicatie trouw wordt ingenomen, en de behandelaar krijgt nog een keer de boodschap dat het belangrijk is om bij het optreden van nare bijverschijnselen altijd na te vragen of medicatie goed is ingenomen.

Goede afstemming van informatie in de richtlijn en in de bijsluiter draagt bij aan de educatie van zowel de patiënt als de behandelaar. Door de informatie op de juiste wijze mondeling te ondersteunen, neemt ook het gezag van de boodschap toe. Het effect daarvan is hopelijk dat onjuiste of misleidende informatie minder vat op de patiënt zal hebben en dat de vertrouwensrelatie tussen behandelaar en patiënt wordt versterkt. Goede informatie kan zo ook helpen om de regierol te versterken die de patiënt idealiter zoveel mogelijk zelf dient te vervullen.

Bijsluiters dienen in onze ogen in ieder geval een gevalideerd afbouwschema te bevatten met een duidelijke toelichting, waarbij naar de richtlijn wordt verwezen.

6. Conclusies en aanbevelingen

Afbouwen van antidepressia gaat lang niet altijd goed. Over de oorzaken van, en mogelijke oplossingen voor dit probleem weten we nog niet genoeg, maar wel voldoende om state of the art richtlijnen voor het afbouwen van antidepressiva te kunnen opstellen. In deze nota hebben we een poging gedaan om de belangrijkste factoren op een rijtje te zetten. Op basis van die analyse komen wij tot een aantal conclusies en aanbevelingen. We hopen dat die zullen bijdragen aan het snel tot stand komen van een richtlijn '*afbouwen van antidepressiva*'.

1. Onttrekingsverschijnselen bij het afbouwen van antidepressiva komen vaak voor, maar worden vaak niet goed herkend. In Nederland hebben waarschijnlijk ongeveer 350.000 hier ieder jaar last van. De totale omvang van de fysieke, psychische, sociale en financiële gevolgen voor de betrokkenen en de samenleving is niet bekend.
2. De belangrijkste oorzaken van het optreden van onttrekingsverschijnselen bij het gebruik van antidepressiva zijn abrupt stoppen of te snel en in te grote stappen afbouwen. Ook therapie-ontrouw (pillen vergeten of overslaan) tijdens de behandeling met antidepressiva kan tot onttrekingsverschijnselen leiden. Dat gebeurt sneller naarmate de halfwaardetijd van het gebruikte antidepressivum korter is. Bij sommige antidepressiva kan het vergeten van één enkele pil al binnen 24 uur tot klachten leiden.
3. De huidige schema's voor het afbouwen van antidepressiva zijn door trial en error en dus min of meer toevallig tot stand gekomen, zijn niet gevalideerd en voldoen in een aantal gevallen niet. Bij het opstellen van deze schema's hebben de toevallig beschikbare standaarddoseringen van antidepressiva eerder als uitgangspunt gediend om de stappen voor een '*geleidelijke*' afbouw te bepalen dan de vraag welke

doseringen voor een verantwoorde afbouw nodig zijn. De patiënt dient zich op dit moment aan te passen aan de fabrikant, die niet levert wat nodig is.

4. De laagste standaarddoseringen van antidepressiva die nodig zijn om verantwoord te kunnen afbouwen zijn in een aantal gevallen niet laag genoeg. Dit geldt vooral voor antidepressiva met een korte halfwaardetijd.
5. Alternatieve manieren van medicatieverstrekking voor het afbouwen van antidepressiva zijn dringend gewenst. Stoppakketten zouden een oplossing kunnen zijn.
6. Op basis van de uitgangspunten '*liever te langzaam dan te snel*' en '*liever te kleine dan te grote stappen*' is het mogelijk om 'state of the art' afbouwschema's op te stellen die tot minder ontrekkingsverschijnselen zullen leiden. Voor verfijning en validering van deze schema's is verder onderzoek noodzakelijk.
7. Bij het uitvoeren van richtlijnen voor het afbouwen van antidepressiva moet grote aandacht worden besteed aan de wijze waarop de patiënt wordt begeleid. De inhoud van een boodschap is belangrijk, maar ook de manier waarop die wordt gebracht (schriftelijk, mondeling, wat, op welk moment, hoe vaak en door wie?).
8. Nogal wat antidepressivagebruikers hebben de behoefte en bereidheid om hun ervaringen op internet te melden. Ze leveren daarmee in principe waardevolle informatie, die op dit moment echter waarschijnlijk voor het grootste deel verloren gaat. Een speciale website die antidepressivagebruikers uitnodigt om hun ervaringen te melden en die de geleverde informatie doorlopend evalueert en terugkoppelt zou een waardevolle bron van informatie kunnen worden voor behandelaars, onderzoekers en antidepressivagebruikers.

9. Vooroordelen en onjuiste opvattingen van de patiënt over (de behandeling van) depressie en antidepressiva zijn schadelijk voor therapietrouw en moeten zoveel mogelijk worden bestreden. Bij het opstellen van een richtlijn moet nagegaan worden hoe die daaraan kan bijdragen.

Referenties

1. Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, Lee JY, Ming EE, Markson LE, et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *Journal of the American Medical Association* 2002;288:1403-09.
2. van Geffen EG, Hugtenburg JG, Heerdink ER, R.P. van, Egberts ACG. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2005;61:303-07.
3. van Weel-Baumgarten E, van Gelderen G, Grundmeijer H, Licht-Strunk E, van Marwijk H, van Rijswijk E, et al. NHG-Standaard Depressie (tweede herziening). *Huisarts en Wetenschap* 2012;55:252-59.
4. Lejoyeux M, Adès J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58, suppl 7:11-16.
5. Einbinder E. Fluoxetine withdrawal? *American Journal of Psychiatry* 1995;152:1235.
6. Priest RG, Vize C, Roberts A, Roberts M, Tylee A. Lay people's attitudes to treatment of depression: results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch. *British Medical Journal* 1996;313:858-59.
7. Debattista C, Schatzberg AF. Physical symptoms associated with paroxetine withdrawal. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:1235-36.
8. Haddad P. Newer antidepressants and the discontinuation syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58, suppl 7:17-22.
9. Meesters Y, Neeleman J. Staken van een antidepressivum (fluvoxamine): soms problematisch. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 1999;41:543-45.
10. Peeters FPML, Zandbergen J. Heftige onttrekkingsverschijnselen met koorts bij afbouw van paroxetine. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 1999;143:1429-31.

11. Vergouwen AM, Bakker A. Selectieve serotonineheropnameremmers en onttrekkingsverschijnselen. Een overzicht van de literatuur en haar klinische relevantie. Tijdschrift voor Psychiatrie 2000;42:845-48.
12. van Noorden MS, Vergouwen ACM, Koerselman GF. Delirium bij afbouw Venlafaxine. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 2002;146:1236-37.
13. Vlamincck JJD, van Vliet IM, Zitman FG. Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 2005;149:698-701.
14. Meijer WEE, Heerdink ER, Leufkens RMC, Egberts ACG, Nolen WA. Langdurig gebruik van antidepressiva in Nederland in 1991-2001: prevalentie, incidentie en risico-indicatoren. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 2005;149:708-11.
15. Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. Journal of Psychopharmacology 1998;12:305-13.
16. Black K, Cathy S, C., Dursun S, Kutcher S. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria. Journal of Psychiatry and Neuroscience 2000;25:255-61.
17. Shelton RC. The nature of the discontinuation syndrome associated with antidepressant drugs. Journal of Clinical Psychiatry 2006;67, suppl 4:41093.
18. LAREB. Modelterugkoppeling: SSRIs en onttrekkingsverschijnselen: www.lareb.nl/documents/mt_ssri_onttrekkingsverschijnselen.pdf, 2008.
19. Muzina DJ. Discontinuing an antidepressant? Current Psychiatry 2010;9:51-60.
20. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation Syndrome: A Randomized Clinical Trial. Biological Psychiatry 1998;44:77-87.
21. Fava M. Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. Journal of Clinical Psychiatry 2006;67, suppl 4:14-21.

22. Gardarsdottir H, Heerdink ER, Egberts AC. Potential bias in pharmacoepidemiological studies due to the length of the drug free period: a study on antidepressant drug use in adults in the Netherlands. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2006;15:338-43.
23. Edlund MJ, Fortney JC, Reaves CM, Pyne JM, Mittal D. Beliefs about depression and depression treatment among depressed veterans. *Medical Care* 2008;46:581-89.
24. Hunot VM, Horne R, Leese MN, Churchill RC. A Cohort Study of Adherence to Antidepressants in Primary Care: The Influence of Antidepressant Concerns and Treatment Preferences. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry* 2007;9:91-99.
25. Kroenke K, West SL, Swindle R, Gilseman A, Eckert GJ, Dolor R, et al. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association* 2001;286:2947-55.
26. Badger F, Nolan P. Concordance with antidepressant medication in primary care. *Nursing Standard* 2006;20:35-50.
27. Van Marwijk HWJ, Grundmeijer HGLM, Bijl D, Van Gelderen MG, De Haan M, Van Weel-Baumgarten EM, et al. NHG-Standaard Depressieve stoornis (depressie) (Eerste herziening), 2003.
28. Hall WD. How have the SSRI antidepressants affected suicide risk? *The Lancet* 2006;367:1959-62.
29. Simon S. Antidepressants and suicide. *British Medical Journal* 2009;336:515-16.
30. Fountoulakis KN. The emerging modern face of mood disorders: a didactic editorial with a detailed presentation of data and definitions. *Annals of General Psychiatry* 2010;9:14.
31. Ten Have M, de Graaf R, van Dorsselaer S, Verdurmen J, van 't Land H, Vollebergh W. Suïcidaliteit in de algemene bevolking: gedachten en pogingen. Resultaten van de Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). Trimbos-Instituut Utrecht 2006, 2006.

32. Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *American Journal of Psychiatry* 2010;167:934-41.
33. van Ingen Schenau J. Pleidooi voor een richtlijn: Afbouwen van antidepressiva. *NedKAD/Silhouet* 2010;winter 2010:4-7.
34. van Ingen Schenau J. Antidepressiva. Vraagbaak voor cliënt en hulpverlener. Lochem., 2007.
35. Kruijshaar ME, Barendregt J, Vos T, de Graaf R, Spijker J, Andrews G. Lifetime prevalence estimates of major depression: an indirect estimation method and a quantification of recall bias. *European journal of epidemiology* 2005;20(1):103-11.
36. Patten SB. Accumulation of major depressive episodes over time in a prospective study indicates that retrospectively assessed lifetime prevalence estimates are too low. *BMC Psychiatry* 2009;9:19.
37. Groot PC. Patients can diagnose too: How continuous self-assessment aids diagnosis of, and recovery from, depression. *J Ment Health* 2010;19(4):352-62.
38. Csikszentmihalyi M, Larson R. Validity and reliability of the Experience-Sampling Method. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1987;175:526-36.
39. Wichers M, Simons CJ, Kramer IM, Hartmann JA, Lothmann C, Myin-Germeys I, et al. Momentary assessment technology as a tool to help patients with depression help themselves. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2011;124:262-72.
40. Groot PC. De Conjunctuur van mijn Gemoed. *Maandblad Geestelijke volksgezondheid* 2007;62:1056-62.

Verantwoording

Wij hebben deze knelpuntennota geschreven omdat we willen dat de kwaliteit van de zorg met betrekking tot het afbouwen van antidepressiva wordt verbeterd. We zijn ervan overtuigd dat dat kan en hopen dat deze *`voorzet'* zal leiden tot het opstellen van een addendum *`afbouwen van antidepressiva'* bij de richtlijnen depressie en angst.

We hebben onze uiterste best gedaan om deze nota voor zowel professionals als geïnteresseerde leken toegankelijk te maken omdat we geloven dat artsen nooit voor of over, maar altijd zoveel mogelijk in samenspraak met hun patiënten moeten beslissen en dat de patiënt zoveel mogelijk zelf de regie over de eigen behandeling moeten hebben.

We zijn allebei onafhankelijk en schreven deze nota op eigen initiatief. We hebben geen enkel belang bij de ontwikkeling, verkoop of distributie van antidepressiva.

Peter Groot, Jan van Ingen Schenau

12 december 2012

Dankwoord

We danken de psychiaters Marc Blom, Wim Dijken, Jim van Os, Frenk Peeters en Jan Swinkels voor het kritisch doorlezen van het concept van deze nota en voor hun opbouwende commentaar.

Over de auteurs

Jan van Ingen Schenau is arts en samensteller van de Silhouet literatuurservice *angst en depressie*.

Peter Groot is doctor in de humane genetica, bachelor psychologie en ervaringsdeskundige. Hij beschreef zijn ervaring en wijze van omgaan met zijn depressie in het Maandblad Geestelijke volksgezondheid⁴⁰ en in the journal of Mental Health³⁷. In het kader van zijn master klinische psychologie aan de OU wil hij onderzoeken of en hoe experience sampling methodology kan worden ingezet bij (het onderzoek naar) het afbouwen van antidepressiva.

Afkortingen

ADS	<i>Antidepressant Discontinuation Syndrome</i>
DESS-checklist	<i>Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms checklist</i>
SNRI	Selective Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
ESM	Experience Sampling Methodology
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
TCA	Tricyclische antidepressiva

Definities

Antidepressant Discontinuation Syndrome (ADS)

(ook wel: discontinuation syndome, SSRI-discontinuation syndrome of withdrawal syndrome). Hiervan is sprake als zich na het stoppen met, of een (te) snelle verlaging van de dosering van een antidepressivum sprake is van een aantal onttrekkings- of onthoudingsverschijnselen. De ernst van ADS wordt bepaald met behulp van de zogenaamde DESS-scale. ADS is geen officiële DSM diagnose (zie ook kaders 3, 5 en 6).

Halfwaardetijd van een antidepressivum

De biologische halfwaardetijd van een antidepressivum is de tijd na inname die nodig is om de helft van de actieve stof van een antidepressivum weer uit het lichaam te laten verdwijnen. Deze tijdsduur wordt onder meer bepaald door omzettingen van het antidepressivum en door de snelheid waarmee het antidepressivum wordt uitgescheiden. Mensen verschillen hierin sterk van elkaar. Halfwaardetijden van antidepressiva zijn daarom niet voor iedereen hetzelfde, en kunnen afwijken van de door de fabrikanten opgegeven waardes. Lichamelijke aandoeningen (vooral van lever en nieren) kunnen halfwaardetijden van antidepressiva ook beïnvloeden.

Onttrekkingsverschijnselen

(ook wel: onhoudingsverschijnselen of discontinueringsverschijnselen) Lichamelijke en psychische verschijnselen die kunnen optreden na beëindiging, onderbreking of te snelle reductie van de dosis van een geneesmiddel, het stoppen van een antidepressivum of een (te) snelle afbouw van de dosis ¹³ (zie kaders 3 - 5).

DESS-checklist

De *Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms checklist* is een uit 43 items bestaande vragenlijst om de ernst van het ADS mee te bepalen (zie kaders 3 en 7).

SSRI's

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors zijn antidepressiva die selectief de heropname van serotonine remmen.

SNRI's

Selective Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitors zijn antidepressiva die selectief heropname van serotonine en noradrenaline remmen.

Sective Serotonin Reuptake Inhibitor

Antidepressiva die selectief heropname van serotonine remmen.

Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorder (DSM)

Handboek voor diagnose en statistiek van psychische aandoeningen dat in de meeste landen wordt gebruikt als standaard voor de psychiatrische diagnostiek. De huidige versie is de DSM-IV-TR uit 2000. In mei 2013 wordt de DSM-5 gepubliceerd (www.dsm5.org/Pages/Default.aspx).

ANTIDEPRESSIVA BETER AFBOUWEN

Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'

Een knelpuntenanalyse

Peter Groot
Jan van Ingen Schenau

© Copyright 2013

ISBN 978-90-9027306-8



9 789090 273068