

Afbouwen van antidepressiva

Sander Brouwer

Samenvatting

Er is veel duidelijk over het opbouwen van antidepressiva, maar die kennis ontbreekt nog al eens bij het afbouwen. Het afbouwen van antidepressiva is daarnaast ook niet altijd even eenvoudig voor patiënten die opzien tegen het afbouwen, bij wie een eerdere poging niet is gelukt of bij wie angst bestaat dat oorspronkelijke klachten terugkomen. Volgens de huidige behandelrichtlijnen moet het gebruik van antidepressiva worden voortgezet tot minstens 6 maanden na remissie van een eerste depressieve episode. Na deze periode is het echter niet duidelijk of, wanneer en bij wie stopzetting van antidepressiva effectief is. In dit artikel staat het langzaam en lager afbouwen van antidepressiva centraal, maar wordt ook aandacht besteed aan langdurig gebruik van en het (vroegtijdig) stoppen met antidepressiva.

Introductie

Antidepressiva zijn geïndiceerd bij patiënten met een depressieve stoornis, vooral bij (matig) - ernstige episoden en in het bijzonder bij de depressieve stoornis met melancholische of psychotische kenmerken. De huidige selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI) en de nauw verwante serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI) modificeren de neurotransmitteractiviteit in de hersenen. Ze zijn veiliger dan oudere antidepressiva, zoals tricyclische antidepressiva (TCA) en monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), die aanzienlijke bijwerkingen hebben. Tot de groep van de SSRI's behoren citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline. Het antidepressieve en anxiolytische effect van de SSRI's komt tot stand door remming van de heropname van serotonine uit de synapsspleet. De SNRI's zijn nauw verwant aan de SSRI's, het verschil is dat naast de heropname van serotonine ook de heropname van noradrenaline fors wordt geremd. Sommige van deze middelen remmen ook in mindere mate de heropname van dopamine. Tot de groep van SNRI's behoren duloxetine, venlafaxine, trazodon.

Effectiviteit

Het exacte werkingsmechanisme voor het antidepressief effect van antidepressiva is onbekend. De

onderlinge verschillen in effectiviteit tussen antidepressiva zijn verder klein en de keuze voor een bepaald middel hangt sterk samen met het bijwerkingenprofiel. Uit een systematische review van 522 onderzoeken is gebleken dat elk van de 21 geteste antidepressiva werkzamer was dan placebo ¹. Overigens wordt slechts een beperkt deel van de studies met een negatief resultaat of onduidelijke uitkomst gepubliceerd. Wanneer ook niet gepubliceerde trials meegenomen worden in een meta-analyse, neemt de effect grootte van antidepressiva met gemiddeld 32% af en wordt het verschil tussen placebo en antidepressivum slechts duidelijk bij zeer ernstige depressieve patiënten ². De werkzaamheid van antidepressiva en het gemiddelde verschil ten opzichte van placebo is dus duidelijker naarmate de depressie ernstiger is. Een andere analyse, van 131 placebogecontroleerde onderzoeken met antidepressiva, concludeert dat de klinische betekenis van antidepressiva twijfelachtig is en mogelijk niet opweegt tegen de negatieve effecten ^{2,3}. Antidepressiva in combinatie met cognitieve gedragstherapie (CGT) zou bovendien gunstiger zijn dan medicatie alleen voor mensen met ernstige, niet-chronische depressie ⁴.

Langdurig gebruik

Antidepressiva worden nog altijd veel voorgeschreven, bij een op de drie patiënten zelfs langdurig. Dit ondanks de aanwijzingen voor significante bijwerkingen, waaronder ontwenningssverschijnselen, en marginaal voordeel vergeleken met placebo, en dan ook alleen in geval van kortdurende behandeling van ernstige depressie. Volgens de huidige behandelrichtlijnen moet het gebruik van antidepressiva worden voortgezet tot minstens 6 maanden na remissie van een eerste depressieve episode. Na deze periode is het echter niet duidelijk of, wanneer en bij wie stopzetting van antidepressiva effectief is. Om te voorkomen dat antidepressiva onnodig lang worden gebruikt, wordt verder geadviseerd na twee jaar onafgebroken gebruik na te gaan of het gebruik nog nodig is of dat het kan worden afgebouwd. Uit cijfers van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) blijkt dat 160.000 van de 480.000 patiënten (33%) die in 2017 langdurig een SSRI gebruikten, deze middelen langer dan twee

jaar gebruikten ⁵. In een ander onderzoek is tussen 2011-2015 op basis van routinematig geregistreerde receptgegevens uit de huisartspraktijk bij meer dan 326.000 patiënten van 189 huisartsenpraktijken het antidepressiva-gebruik geanalyseerd ⁶. Van deze patiënten die in 2011 antidepressiva kregen voorgeschreven, gebruikte ongeveer 65% deze een jaar later nog. Het percentage patiënten dat zelfs vijf jaar later nog altijd een antidepressivum gebruikte, was bij SSRI-gebruikers 38% en bij TCA's-gebruikers 35%. De cijfers komen overeen met cijfers uit het Verenigd Koninkrijk waar 36% antidepressiva vijf jaar of langer gebruikt ⁷. Het hebben van een depressie blijkt overigens een belangrijke voorspeller voor het langer blijven slikken van een antidepressivum ⁶. Toch blijkt het aantal patiënten dat langdurig antidepressiva gebruikt voor een depressie lager dan in het algemeen altijd wordt aangenomen. Wel is er grote variatie tussen voorschrijvers (huisartsenpraktijken en specialisten) onderling in langdurig voorschrijven (én afbouwen). Van alle antidepressivagebruikers met een eerste uitgifte in 2019 kreeg bijna 65% het recept daarvoor van een huisarts, 29% van een specialist (meestal psychiater) en 6% van een overige voorschrijver. Vortioxetine wordt naar verhouding vaak door specialisten gestart, terwijl paroxetine naar verhouding het meest door huisartsen wordt gestart. Bij trazodon en bupropion zijn er hoge percentages voor de overige voorschrijvers.

Stoppen met antidepressiva

Naast langdurig gebruik is er ook nog de therapietrouw van antidepressiva gebruikers. Nieuwe gebruikers van antidepressiva stoppen namelijk relatief vaak. De SFK onderzocht in 2017 in welke mate de mensen die met een antidepressivum van het SSRI-type begonnen dit minimaal een halfjaar hebben gebruikt ⁵. Ruim 48.000 mensen startten in de eerste helft van 2017 met een SSRI. Van deze groep bleken 23.000 patiënten (48%) een SSRI minstens een halfjaar te gebruiken. Hiertoe behoren ook de mensen die tussentijds zijn overgestapt op een andere SSRI, of een TCA. Dat betekent dus dat de helft van de patiënten die waren gestart met een SSRI deze niet minimaal zes maanden hebben gebruikt. Er is geen helder zicht op de oorzaken die ten grondslag liggen aan het stoppen. Het kan te maken hebben met (ernstige) bijwerkingen van de middelen of te weinig effectiviteit. Stoppen met medicatie wil overigens niet zeggen dat dit altijd in overleg met de voorschrijver gebeurt. In het Verenigd Koninkrijk heeft 45% van degenen die met antidepressiva stopten, dit gedaan zonder de voorschrijver te raadplegen. En 65% heeft überhaupt

nog nooit een gesprek gehad met de voorschrijver over afbouw ⁷.

Afbouwen van antidepressiva

Als patiënten eenmaal met de behandelaar hebben gesproken over afbouw van antidepressiva zijn ze er nog niet. Zo reageert iedere patiënt anders op afbouwen en zijn er een hoop verschillende afbouwmethodes en antidepressiva. Ontwenning van antidepressiva wordt bovendien bemoeilijkt door het feit dat we zoals gezegd nog steeds niet helemaal zeker weten hoe SSRI's en SNRI's werken. Ontwenningsverschijnselen zouden in feite het gevolg kunnen zijn van het feit dat het lichaam worstelt om zijn natuurlijke serotoninebalans te herstellen. Er zijn namelijk veel biochemische mechanismen in het lichaam om onze neurotransmitters stabiel te houden. Het nemen van een SSRI verstoort het serotoninesysteem op een manier die veel verder gaat dan de eliminatiehalfwaardetijd van het medicijn. Zo is gebleken dat depressieve patiënten met antidepressiva meer kans hebben op terugval na behandeling dan patiënten die alleen cognitieve therapie krijgen. Met elke eerdere blootstelling aan antidepressiva neemt bovendien de kans op remissie af met 25% ⁸. Uit een in 2019 uitgevoerde systematische review van onderzoeken met betrekking tot ontwenning van antidepressiva bleek dat 56% van de antidepressiva-gebruikers ontwenningverschijnselen ervaarden toen ze stopten met de medicatie ⁹. Uit de review bleek ook dat 46% van de mensen ernstige symptomen had. De duur van de symptomen varieerde sterk, maar sommige patiënten meldden problemen die tot 79 weken na het stoppen van hun medicatie aanhielden. Langzamer en lager zijn mogelijk de sleutelwoorden als het gaat om afbouwen van antidepressiva. Bij lage doses heeft een kleine hoeveelheid van een SSRI significante effecten op de serotonine-activiteit. Maar naarmate de dosis stijgt, nemen de effecten van het medicijn op de hersenactiviteit af. De exacte cijfers verschillen afhankelijk van het medicijn, maar over het algemeen lijken alle SSRI's dit patroon te volgen. De praktische implicatie is dat wanneer iemand stopt met een SSRI, deze dus langzamer verminderd moet worden en tot lagere doses ¹⁰. Afbouwen over een periode van maanden en tot doses die veel lager zijn dan de minimale therapeutische doses, hebben meer succes laten zien bij het verminderen van ontwenningverschijnselen ¹¹.

Ook in Nederland is en wordt onderzoek gedaan naar het afbouwen van antidepressiva met zogeheten taperingstrips, die kleinere doseringen bevatten dan de pillen die regulier verkrijgbaar zijn ¹². Op dit

moment wordt gekeken naar hoeveel mensen moeite hebben met afbouwen, wie die mensen zijn en wanneer in het proces zij in de problemen komen. Ook wordt onderzocht of meer patiënten de eindstreep halen als ze langzamer afbouwen en met lagere doseringen dan nu standaard beschikbaar zijn. Aan het zogeheten TAPER-AD¹³ onderzoek doen 200 mensen mee die de middelen paroxetine of venlafaxine slikken en minstens zes maanden zijn hersteld van een depressie. De TAPER-AD studie maakt gebruik van de infrastructuur die de landelijke OPERA studie al heeft opgebouwd. OPERA onderzoekt wie wanneer kan stoppen met antidepressiva, terwijl TAPER-AD kijkt naar hoe iemand moet stoppen. Via de samenwerking met OPERA zijn ook UMCG, LUMC en Erasmus MC bij TAPER-AD betrokken. Daarnaast ondersteunen het NHG, de NVvP, de KNMP en NedKAD het onderzoek.

Bij andere soorten medicatie die gepaard gaan met ontwenning, zoals benzodiazepines, wordt al langer met afbouwprogramma's gewerkt die zeer kleine doses bereiken om ontwenningverschijnselen te minimaliseren.

Begeleiding bij afbouwen

Wanneer antidepressiva eenmaal zijn voorgeschreven, dienen voorschrijvers zich bewust te zijn van de risico's die gepaard gaan met langdurig gebruik en moeten zij zorgen voor jaarlijkse monitoring van de voortdurende noodzaak van therapie⁶. De expert opinion (van behandelaars en patiënten) is dat de slagingskans van afbouw van antidepressiva mede afhankelijk is van de begeleiding door de behandelaar ten tijde van het afbouwproces. Hierbij zijn voorlichting over mogelijk optredende symptomen, afspraken over het afbouwtempo en de doseringsstappen, bereikbaarheid voor tussentijds overleg en geregelde contacten (face-to-face, telefonisch, anderszins) belangrijke onderdelen. Het afbouwtraject moet door behandelaar en patiënt gezamenlijk zo worden vormgegeven dat daaruit voor de patiënt de beste beslissingen volgen¹⁴.

Conclusie

Er zijn de laatste tijd - ook in Nederland - goede onderzoeken gaande, maar tot dat we veel meer weten, zullen we het in de klinische praktijk moeten doen met de expert opinion van behandelaars en patiënten waarin het succes van afbouwen van antidepressiva afhankelijk is van goede begeleiding, bereikbaarheid en voorlichting en het samen vorm geven van de behandeling. Twee sleutelwoorden lijken

echter bij iedere afbouw van groot belang: langzaam en lager. Haastige speed is zelden goed.

Referenties

1. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. April 2018;391(10128):1357–66.
2. Indicatie voor farmacotherapie - Richtlijn - Richtlijndatabase [Internet]. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/depressie/farmacotherapeutische_behandeling_depressie/indicatie_voor_farmacotherapie.html#tab-content-substantiation; Available at: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/depressie/farmacotherapeutische_behandeling_depressie/indicatie_voor_farmacotherapie.html#tab-content-substantiation
3. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, Hellmuth SG, Stallknecht SE, Leth-Møller K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*. February 2017;17(1).
4. Hollon SD, DeRubeis RJ, Fawcett J, Amsterdam JD, Shelton RC, Zajecka J, et al. Effect of Cognitive Therapy With Antidepressant Medications vs Antidepressants Alone on the Rate of Recovery in Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*. October 2014;71(10):1157.
5. Helft starters antidepressiva stopt binnen een halfjaar — SFK Website [Internet]. <https://www.sfk.nl/publicaties/PW/2018/helft-starters-antidepressiva-stopt-binnen-een-halfjaar>; Available at: <https://www.sfk.nl/publicaties/PW/2018/helft-starters-antidepressiva-stopt-binnen-een-halfjaar>
6. Verhaak PFM, Beurs D de, Spreeuwenberg P. What proportion of initially prescribed antidepressants is still being prescribed chronically after 5 years in general practice? A longitudinal cohort analysis. *BMJ Open*. February 2019;9(2):e024051.
7. Read J, Gee A, Diggle J, Butler H. Staying on, and coming off, antidepressants: The experiences of 752 UK adults. *Addictive Behaviors*. January 2019;88:82–5.

8. Leykin Y, Amsterdam JD, DeRubeis RJ, Gallop R, Shelton RC, Hollon SD. Progressive resistance to a selective serotonin reuptake inhibitor but not to cognitive therapy in the treatment of major depression.. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2007;75(2):267–76.
9. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based?. *Addictive Behaviors*. October 2019;97:111–21.
10. How hard is it to stop antidepressants? [Internet]. <https://www.apa.org>. [cited March 31, 2022]. Available at: <https://www.apa.org/monitor/2020/04/stop-antidepressants>
11. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *The Lancet Psychiatry*. June 2019;6(6):538–46.
12. Groot PC, Os J van. Outcome of antidepressant drug discontinuation with taperingstrips after 1–5 years. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. January 2020;10:204512532095460.
13. Comparing antidepressant (AD) tapering strategies for paroxetine and venlafaxine: the TAPER-AD trial - ZonMw [Internet]. [cited March 31, 2022]. Available at: <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/project-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen-2020-2023/comparing-antidepressant-ad-tapering-strategies-for-paroxetine-and-venlafaxine-the-taper-ad-trial/>
14. Afbouwen SSRI's & SNRI's [Internet]. <https://www.knmp.nl/praktijkvoering/richtlijnen/multidisciplinaire-richtlijnen/multidisciplinair-document-2018afbouwen-ssri2019s-snri2019s2019>; Available at: <http://www.knmp.nl/richtlijnen/afbouwen-ssris-snriss>
15. Afbouwen SSRI's & SNRI's [Internet]. KNMP. [cited March 31, 2022]. Available at: <http://www.knmp.nl/richtlijnen/afbouwen-ssris-snriss>