

Handvatten voor het afbouwen van antidepressiva en andere medicijnen

Commentaar op het *Consensus document afbouwen SSRI's & SNRI's*

Peter C. Groot en Jim van Os

Dr. Peter C. Groot is onderzoeker/ervaringsdeskundige bij User Research Center, Universiteit Maastricht, en vrijwilliger bij de Stichting Cinderella Therapeutics. Prof.dr. Jim van Os, voorzitter Divisie Hersenen, Universitair Medisch Centrum Utrecht.
Contact: p.c.groot@maastrichtuniversity.nl.

SAMENVATTING

Artsen die patiënten bij afbouw van antidepressiva moeten helpen stonden tot nu grotendeels met lege handen. Richtlijnen schoten tekort. De juiste (afbouw)medicatie kon niet worden voorgeschreven. Het '*Consensusdocument afbouwen SSRI's & SNRI's*' is geschreven om hier verandering in te brengen en moet handvatten bieden voor afbouwen die in toekomstige behandelrichtlijnen kunnen worden opgenomen.

In dit document geven wij, als (belangeloze) ontwikkelaars van afbouwmedicatie, verpakt in zogenaamde taperingstrips, ons inhoudelijke commentaar op het consensusdocument, dat uit een aantal punten bestaat, die we in dit document nader toelichten:

1. In het consensusdocument worden adviezen gebaseerd op onvoldoende data en onjuiste en onzekere aannames over groepen patiënten. Als die adviezen worden gebruikt om individuele patiënten te behandelen dan zal dat leiden tot zowel onder- als overbehandeling van groepen patiënten.
2. Zolang goede data ontbreken is shared decision making tussen behandelaar en patiënt de beste en de enige juiste manier om tot goede behandelbeslissingen te komen, vooral als daarvoor de juiste hulpmiddelen worden ontwikkeld en kunnen worden gebruikt. Bij afbouwen is afbouwmedicatie in taperingstrips op dit moment hiervoor het enige beschikbare hulpmiddel.
3. Bij de totstandkoming van het consensusdocument lijkt de aanname te zijn geweest dat 'polderpartijen' aan een tafel kunnen beslissen hoe de werkelijkheid in elkaar zit, zonder patiëntactivisten met kennis van zaken en ervaringskennis toe te laten. We maken daar bezwaar tegen. Behandeldadviezen dienen op transparante wijze te worden opgesteld door deskundigen. Dat zijn niet alleen artsen en onderzoekers maar kunnen ook patiënten zijn die ervaringskennis inbrengen en nieuwe kennis – en producten – hebben ontwikkeld. Het autoritaire gemak waarmee deze partijen worden uitgesloten is volgens ons niet meer van deze tijd en kan tot blijvende frictie en onrust leiden.
4. Uit een schriftelijke enquête onder bijna 2.000 patiënten die met taperingstrips zijn behandeld, gaven 895 patiënten aan dat zij de strip specifiek gebruikten om met het gebruik van een antidepressivum te stoppen. De meeste patiënten gebruikten deze antidepressiva al 2 tot 5 jaar en soms al veel langer. Van deze groep had twee derde (66%) eerdere stoppogingen gedaan maar was hierin niet geslaagd, mede vanwege heftige onttrekkingsverschijnselen. De meest frequent gebruikte strips waren die voor paroxetine en venlafaxine. Uit de analyse bleek dat bij 636 (71%) van de 895 die wilden stoppen, dat volledig lukte met een mediaan van twee strips over een mediane periode van 56 dagen. Bij 192 patiënten lukte het niet om het gebruik te staken.
5. Wij zijn de enigen die over dergelijke data uit de praktijk beschikken met betrekking tot geleidelijk afbouwen van antidepressiva en andere medicijnen op een gepersonaliseerde wijze en op basis van samen beslissen. Niet alleen in Nederland maar wereldwijd. Omdat dit de enige data zijn dienen die bij het opstellen van behandeladviezen, volgens de regels die Zorginstituut Nederland daarvoor zelf heeft opgesteld, te worden meegenomen. We begrijpen niet waarom dat niet is gebeurd.

VERANTWOORDING

Op 12 februari deed de NVvP een oproep om commentaar te leveren op het concept van het '*Consensusdocument afbouwen SSRI's & SNRI's*', dat is opgesteld door vertegenwoordigers van NVvP, NHG, KNMP en MIND, om praktische handvatten te kunnen bieden voor de afbouw van SSRI's en SNRI's. Als mede-ontwikkelaars van afbouwmedicatie geven we aan deze oproep gehoor. We hebben ons commentaar uitgewerkt in dit document, dat we op de website van het User Research Center van de Universiteit van Maastricht openbaar maken.

Waarom maken we ons commentaar openbaar?

Patiënten zijn al jarenlang op zoek naar oplossingen voor de problemen die ze bij afbouwen van antidepressiva en andere medicijnen ondervinden. Zo werd in 2012 in Medisch Contact een oproep gedaan om te komen tot een richtlijn voor het afbouwen antidepressiva², waarvoor de bestaande problemen in een knelpuntenanalyse op een rij waren gezet³. Conceptueel vergelijkbare ideeën voor praktische oplossingen om geleidelijk afbouwen mogelijk te maken werden voor het eerst gepubliceerd in 1997⁴, en daarna opnieuw in 2004⁵ en 2011⁶. Op basis van deze ideeën werd afbouwmedicatie ontwikkeld waarmee onttrekkingsverschijnselen zoveel mogelijk kunnen worden voorkomen⁶⁻⁹. De inbreng van patiënten, van ervaringsdeskundigen, was hierbij van groot belang. Bij hen was duidelijk sprake van een groot gevoel van urgentie. Meer dan binnen beroepsorganisaties zoals de NVvP en het NHG. Met de komst van het consensusdocument, dat we zien als een reactie op de ontwikkelingen hierboven, lijkt dit nu te veranderen.

De inhoud van het consensusdocument biedt aanknopingspunten om de praktijk van het afbouwen te verbeteren. Daar zijn we blij mee. Maar we zijn ook teleurgesteld omdat aan die belangrijke inbreng van patiënten in onze ogen onvoldoende recht is gedaan. Er wordt niet naar verwezen. Aanwezige kennis wordt niet benut.

In de praktijk is het al vele jaren zo dat patiënten zich gedwongen voelen om zelf uit te vinden hoe ze het beste kunnen afbouwen. Niet omdat hun behandelaren ze niet zo goed mogelijk willen helpen, maar omdat die nooit over de juiste middelen konden beschikken om dat goed te kunnen doen. De ideeën die patiënten hebben ontwikkeld en de kennis die ze hebben opgebouwd dient serieus te worden genomen en te worden benut bij het opstellen van nieuwe richtlijnen. Dat kan alleen als patiënten daadwerkelijk bij het opstellen daarvan worden betrokken en kennis kunnen nemen van wat nu gebeurt. Daarom maken we dit document openbaar en nodigen we ook patiënten nadrukkelijk uit om hun ervaringen met en hun ideeën over afbouwen met de opstellers van het consensusdocument te delen.

Structuur en opbouw van ons commentaar

De NVvP heeft in haar oproep om commentaar te leveren verzocht om gebruik te maken van een document, waarin naar een bepaalde tekstregel uit het consensusdocument moet worden verwezen, gevolgd door commentaar daarop. Wij willen en kunnen aan dit verzoek geen gehoor geven. In de eerste plaats omdat ons commentaar daarvoor te uitgebreid en te fundamenteel is. In de tweede plaats omdat we zaken aan de orde stellen die volgens ons in het consensusdocument onvoldoende aan de orde zijn gekomen. Verwijzing naar een bepaalde tekstregel om dat commentaar te rechtvaardigen zou tot een gekunsteld en onduidelijk document leiden waar niemand mee gediend is.

We hebben ernaar gestreefd om een tekst te schrijven die op zichzelf kan staan waarbij we, waar nodig, naar tekstregels in het consensusdocument verwijzen. Verder hebben we ons best gedaan om deze tekst zo te schrijven dat die niet alleen begrijpelijk en toegankelijk is voor 'professionals' (huisartsen, psychiaters, verpleegkundig specialisten, apothekers), maar ook voor patiënten.

In het consensusdocument wordt naar relevante informatie²⁻⁹ niet verwezen. Daarom herhalen we, waar nodig, argumenten die we al eerder hadden ingebracht en uitleg die we al eerder hadden gegeven.

1. WAT IS DE BESTE MANIER OM GELEIDELIJK AF TE BOUWEN?

Geschiedenis

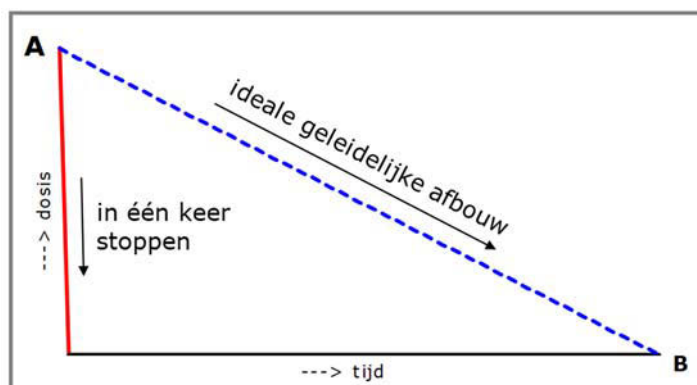
Toen de eerste antidepressiva werden ontwikkeld kwam de vraag hoe daarmee na gebruik moest worden gestopt niet aan de orde. Vrijwilligers in klinische trials gebruikten gedurende een bepaalde periode antidepressiva, waarna ze in één keer stopten vanaf de dosis die ze op dat moment gebruikten. Of daarbij onttrekkingsverschijnselen optraden is achteraf moeilijk te achterhalen, omdat eventuele klachten toen mogelijk (nog) niet als onttrekkingsverschijnselen werden geïnterpreteerd. Verder was, zeker in het begin, de aandacht vooral gericht op de werking van het geteste medicijn en minder op mogelijk bijwerkingen, ook al omdat producenten er geen belang bij hadden om daar veel aandacht aan te besteden.

In de loop van de tijd is steeds duidelijker geworden dat te snel stoppen of te snelle dosisverlaging tot onttrekkingsverschijnselen kan leiden. We verwijzen voor referenties naar de knelpuntenanalyse uit 2013³ en het literatuuroverzicht dat we in 2017 hebben gemaakt¹⁰. De inmiddels algemeen geaccepteerde oplossing om die problemen te voorkomen is geleidelijk afbouwen.

Hoe het advies om geleidelijk af te bouwen concreet moet worden ingevuld, daarover bestaat nog steeds geen consensus. In het consensusdocument wordt een poging gedaan om hiervoor concrete handvatten te bieden, bijvoorbeeld door voor verschillende antidepressiva aan te geven met welk percentage de dosering van antidepressiva vanaf bepaalde doseringen kan worden verlaagd, en hoeveel tijd (bijvoorbeeld een week) na iedere dosisverlaging moet worden gewacht voordat de dosis verder wordt verlaagd. De discussie hierover vinden we verwarrend omdat geen duidelijk onderscheid wordt gemaakt tussen de totale tijd die voor afbouwen dient te worden genomen en de geleidelijkheid van het afbouwen zelf. We leggen uit waarom dat onderscheid van belang is.

Wat is geleidelijk afbouwen?

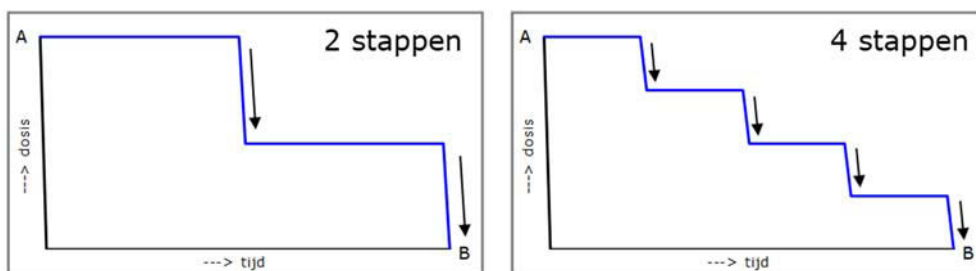
De rode lijn in Figuur 1 laat zien wat er met de dosis van een antidepressivum gebeurt als een patiënt in één keer vanaf een bepaalde dosis stopt. De gestippelde rechte blauwe lijn van A naar B laat zien hoe de verandering in de dosis eruit ziet als dosisverlaging perfect geleidelijk gaat. We noemen deze lineaire afname 'ideaal' omdat geleidelijker dan dit niet mogelijk is (de mogelijkheid van een niet lineaire afname laten we, om het niet te ingewikkeld te maken, hier buiten beschouwing). De voordelen van het volgen van de ideale lijn boven in één keer stoppen zijn duidelijk. Het lichaam van de patiënt krijgt na iedere kleine dosisverlaging even de tijd om daaraan te wennen en voor arts en patiënt wordt het mogelijk om, als zich problemen voordoen (als onttrekkingsverschijnselen optreden), vast te stellen vanaf welke dosis dat gebeurt.



Figuur 1: In één keer stoppen vergeleken met geleidelijke afbouwen

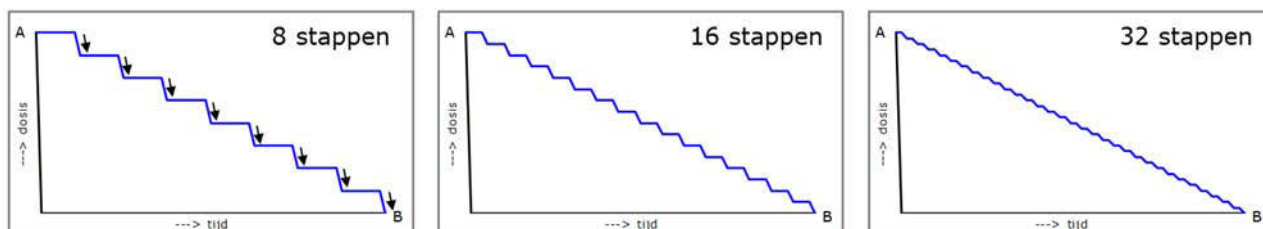
Toen duidelijk werd dat te snel afbouwen tot onttrekkingsverschijnselen kon leiden werd er niet voor gekozen om patiënten volgens de ideale lijn in Figuur 1 te laten afbouwen. Dat dat niet gebeurde is begrijpelijk, want met de beschikbare geregistreeerde doseringen was afbouwen op deze wijze volstrekt onmogelijk.

We hebben overigens geen enkele aanwijzingen dat er in het verleden ooit op deze fundamentele wijze over afbouwen is nagedacht. Verbeteringen van de afbouwpraktijk kwamen op incidentele basis en zeer langzaam tot stand. Toen bleek dat in één keer stoppen problemen gaf, werd gekeken of het beter ging om dat in 2 stappen te doen, en toen dat niet goed genoeg werkte in 4 stappen. Figuur 2 laat de lijnen zien die dat oplevert.



Figuur 2: 'Geleidelijk' afbouwen met behulp van geregistreeerde doseringen

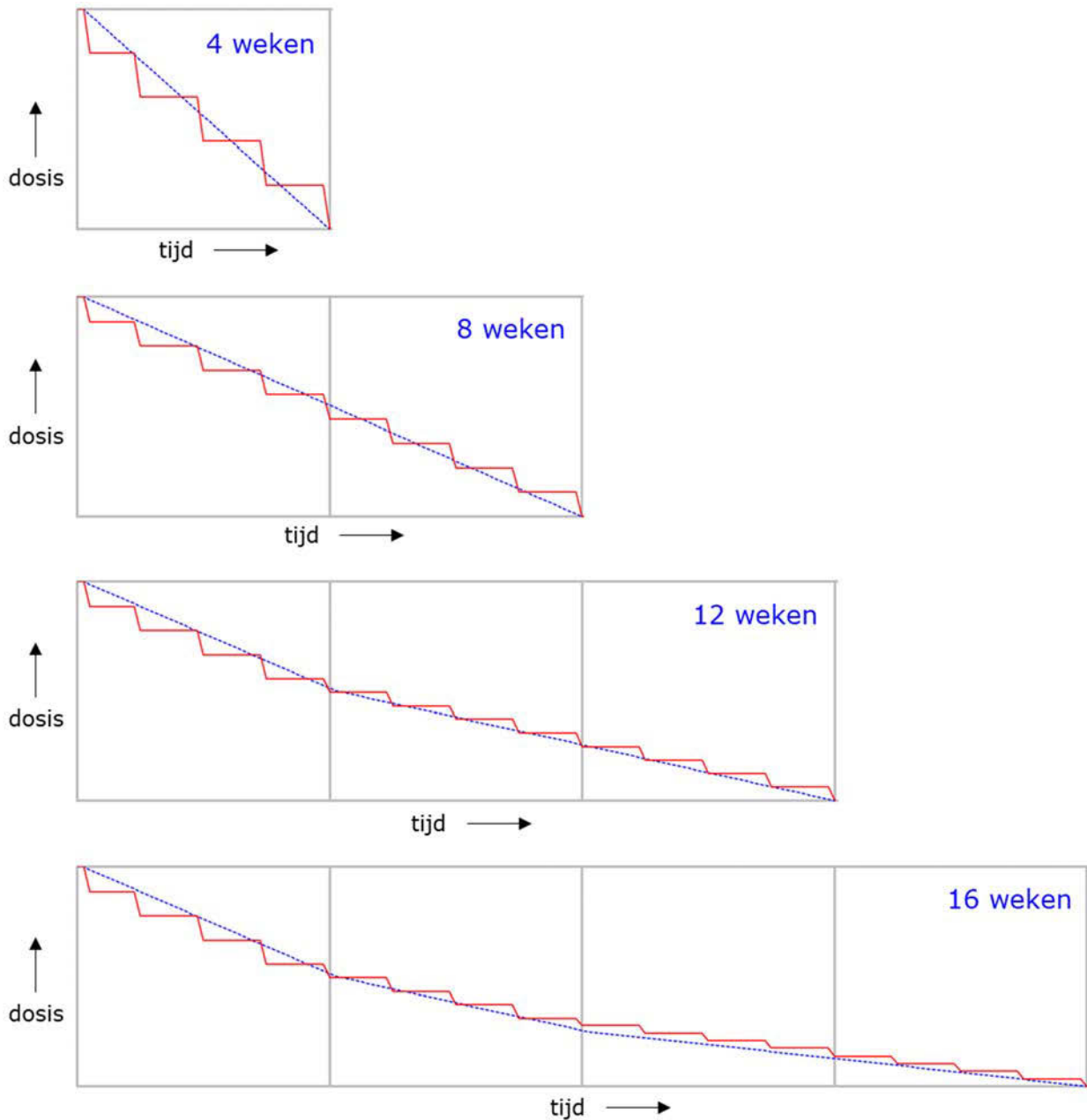
De kleinste stappen waarmee een patiënt de dosis kon verlagen werden niet bepaald door wat *wenselijk* was, maar door wat *mogelijk* was met de beschikbare geregistreeerde doseringen. Voor bijvoorbeeld het afbouwen van venlafaxine vanaf de vaak voorgeschreven dosering van 150 mg is de rechtercurve in Figuur 2 het maximaal haalbare, als alleen gebruik kan worden gemaakt van geregistreeerde doseringen. De patiënt gaat dan in de eerste stap van 150 mg naar 112,5 mg, in de tweede stap van 112,5 mg naar 75 mg, in de derde stap van 75 mg naar 37,5 mg en in de vierde stap van 37,5 mg naar nul. Geleidelijkere afbouw is bij venlafaxine alleen mogelijk door met de geregistreeerde doseringen te prutsen (die in capsules zitten die niet mogen worden geopend), wat onwenselijk is en makkelijk mis kan gaan, of door gebruik te maken van magistraal bereide doseringen, zoals die in afbouwmedicatie worden gebruikt. Voor andere medicijnen dan venlafaxine is de situatie minder zwart-wit, maar wel vergelijkbaar. Ook daarbij is afbouwen volgens een ideale lijn met behulp van alleen geregistreeerde doseringen niet mogelijk. Als wel gebruik kan worden gemaakt van magistraal bereide doseringen, dan is afbouwen volgens een 'ideale' curve in de praktijk opeens wel heel goed mogelijk. Figuur 3 laat dat zien.



Figuur 3: Geleidelijk afbouwen met behulp van afbouwmedicatie

In een periode van 4 weken kan, door gebruik te maken van afbouwmedicatie, de dosis in maximaal 28 kleine stappen worden verlaagd. De lijn die dat oplevert komt dicht in de buurt van de *ideale* lijn uit Figuur 1. Belangrijk om hier op te merken is dat het afbouwen in alle voorbeelden in Figuur 1-3 *even lang* duurt. Geleidelijker afbouwen is dus niet hetzelfde als langzamer afbouwen. Bij het beoordelen van afbouwtrajecten moet daarom onderscheid gemaakt worden tussen de tijd die voor afbouwen wordt

genomen en de geleidelijkheid daarvan. Om dit duidelijk te maken toont Figuur 4 afbouwcurves voor afbouwen vanaf dezelfde dosis in 4, 8, 12 of 16 weken.



Figuur 4: Geleidelijk afbouwen in 4, 8, 12 of 16 weken

Dosisverlaging per week (rode lijn) of per dag (blauwe stippellijn).

Afbouwduur en geleidelijkheid

De rode lijnen in Figuur 4 tonen de curves waarbij de dosering in wekelijkse stappen wordt verlaagd, zoals dat in het consensusdocument wordt voorgesteld. De blauwe gestippelde lijnen tonen de curves waarbij dosisverlaging in dagelijkse stappen plaatsvindt. Duidelijk is te zien dat patiënten bij afbouwen volgens de rode lijn (dosisverlaging per week) in alle gevallen steeds opnieuw (veel) grotere stappen moeten maken dan wanneer de dosis per dag kan worden verlaagd (blauwe stippellijn). Voor de totale tijd die voor de getoonde afbouwtrajecten wordt genomen, maakt het echter niet uit of dosisverlaging per week of per dag plaatsvindt.

Het is om deze reden dat we de discussies over percentages waarmee de dosis per week kan worden verlaagd niet heel zinvol vinden. Als het de bedoeling is dat dosisverlaging geleidelijk plaatsvindt, moet dan niet a priori, en vanaf iedere dosis waar vanaf een patiënt wil stoppen, worden gekozen voor de meeste geleidelijke afbouw die praktisch mogelijk is?

Dit brengt ons tot de volgende vragen:

1. Als het praktisch mogelijk is om de dosis in kleine stappen per dag te verlagen, wat zijn dan de argumenten om toch te kiezen voor dosisverlaging per week, of per twee weken?
2. Is er onderzoek waaruit blijkt dat dosisverlaging in één grote stap, in dezelfde tijd, beter is dan dosisverlaging in meerdere kleinere stappen?
3. Is er onderzoek waaruit blijkt dat de keuze voor dosisverlaging per week, of per twee weken, voor de patiënt beter is dan dosisverlaging per dag?

2. HET BELANG VAN PRAKTISCHE OPLOSSINGEN

Als bij het afbouwen van antidepressiva en andere medicijnen in de afgelopen decennia iets duidelijk is geworden, dan is het wel dat de problemen waar patiënten en artsen mee worstelden vooral in de praktijk lagen. Dat afbouwen geleidelijk moest gaan, dat is, als we kijken naar wat daarover in richtlijnen en handboeken is te vinden, al heel lang duidelijk¹⁰. Maar hoe kon dat algemene advies om geleidelijk af te bouwen in de praktijk worden gebracht? Dat dat zo lang niet is gelukt had vooral met twee dingen te maken. De (lagere) doseringen die nodig waren waren niet beschikbaar, en als die er wel waren, dan was er de vraag hoe daarmee concreet een voldoende geleidelijk afbouwtraject kon worden gerealiseerd, op zodanige wijze dat zowel de arts als de patiënt daarmee uit de voeten kon.

De drie voorstellen om dit praktisch mogelijk te maken, uit 1997⁴, 2004⁵ en 2011⁶, waren allemaal gebaseerd op hetzelfde simpele idee: verpak steeds lagere doseringen op een slimme manier en maak het voor de patiënt mogelijk om zonder gedoe verantwoord en geleidelijk af te bouwen, en voor de arts om die oplossing voor te schrijven. In Tijdschrift voor Psychiatrie van oktober 2013⁶ werd de uitwerking van dit idee als volgt opgeschreven:

'Dit wordt bereikt door pillen met verschillende sterktes te combineren, vergelijkbaar met de manier waarop we met geld omgaan. Daarbij kan ieder willekeurig bedrag worden betaald met een beperkt aantal muntstukken. Op soortgelijke wijze volstaan vijf standaarddoseringen om paroxetine in 28 dagen heel geleidelijk in hele kleine stappen af te bouwen, waarbij 1 tot maximaal 4 tabletten per dag moeten worden geslikt. Door de pillen slim te verpakken wordt ervoor gezorgd dat hierover bij de patiënt geen onduidelijkheid ontstaat.'

In het verslag van de door het Zorginstituut georganiseerde scoping over taperingstrips op 24 augustus 2017, waarin de afspraak voor het schrijven van het consensusdocument werd gemaakt, lezen we¹¹:

'Dit biedt kansen om na te denken over welke kleinere doseringen behandelaren nodig hebben om patiënten goed te kunnen helpen bij het afbouwen en kaders te geven in de richtlijnen van de verschillende beroepsgroepen'. . . . 'Met een beperkt arsenaal aan doseringseenheden zou de behandelaar samen met de patiënt een goede afbouwstrategie kunnen vormgeven en op een efficiënte en rationele manier, geleidelijk kunnen afbouwen'.

De woorden 'een beperkt aantal muntstukken' uit 2013 zijn in 2017 vervangen door 'een beperkt arsenaal aan doseringseenheden', de woorden 'Door de pillen slim te verpakken wordt ervoor gezorgd dat hierover bij de patiënt geen onduidelijkheid ontstaat' door 'zou de behandelaar samen met de patiënt een goede afbouwstrategie kunnen vormgeven'.

Het verschil zit in de uitwerking. De omschrijving uit 2013 maakt duidelijk dat wordt gestreefd naar een *concrete* oplossing waar patiënten en artsen mee uit de voeten kunnen. De omschrijving uit 2017 is daarentegen abstract en niet concreet. In de uitwerking in het consensusdocument is dat nog steeds zo:

- 'daarna kan het antidepressivum voorzichtiger, met kleinere stappen, worden afgebouwd' (r. 110)
- 'Geef de afbouwstappen concreet vorm in overleg met de patiënt' (r. 144)
- 'kan een keuze voor een voorzichtiger afbouwschema gemaakt worden' (r. 149)
- 'Dit kan met de beschikbare laagste doseringseenheden' (r. 151)
- 'In overleg met de patiënt wordt gekozen voor een snelheid van de daarna te volgen afbouwstappen' (r. 152)

- 'kan op basis van de ervaringen en het optreden van AOS worden gekozen om de snelheid te vertragen of om een tussenliggende dosering af te spreken' (r. 152-153)
- 'wordt daarom uitgegaan van een snelheid van 1 stap per week, maar men kan beargumenteerd ook kiezen voor 1 stap per 2 weken' (r. 156-157)
- 'Gedurende het traject van afbouwen kan op basis van de ervaringen en het optreden van AOS worden gekozen om de snelheid te vertragen of om een tussenliggende dosering af te spreken (let hierbij op de niet-lineaire doseringsstappen)' (r. 158-160)

We hebben woorden als '*kan*' en '*wordt*' onderstreept omdat die aangeven wat zou *kunnen* en *mogen* worden gedaan. Wat we niet kunnen terugvinden is *hoe* patiënten en artsen bepaalde keuzes kunnen maken. Het dichtst in de buurt komt de volgende tekst uit de legenda van Tabel 5:

- 'Bij het opstellen van deze tabel benodigde doseereenheden is getracht de doseereenheden zodanig te kiezen dat de patiënt kan afbouwen met behulp van één sterkte tablet, waarmee alle stappen van het afbouwschema in tabel 3 kunnen worden gemaakt'.

Ook hier wordt niet duidelijk gemaakt *hoe* arts en patiënt dit advies in praktijk kunnen brengen. Is het de bedoeling dat een afbouwschema wordt uitgewerkt met behulp van één enkele, noodzakelijkerwijs lage, dosering? Wat betekent dat concreet voor een schema waarin vanaf een dosering van 10 mg naar nul wordt afgebouwd in stappen van 1 mg? Moet de arts daarvoor gaan uitrekenen dat daarvoor in de eerste week $7 * 9 = 63$ tabletten nodig zijn voor de dagelijkse dosis van 9 mg, in de 2^e week $7 * 8 = 56$ tabletten voor de dosis van 8 mg, enzoverder? Krijgt de patiënt al die tabletten in één keer in een potje van de apotheker? Of is het de bedoeling dat de apotheker die pillen per week verpakt, of per dag? En waarop is de keuze voor één enkele dosering gebaseerd? Bijkomende praktische vraag is of de arts, om dit allemaal goed te kunnen doen, extra tijd nodig zal hebben en of die tijd dan ook beschikbaar zal zijn (zie ook punt 5: '*patient centered product design*').

We moeten deze vragen stellen omdat juist deze praktische zaken afbouwen tot nog toe, voor zowel de arts als voor de patiënt, en ook voor apothekers, tot een probleem hebben gemaakt. Een richtlijn die concrete handvatten voor afbouwen wil bieden moet daarom deze zaken zo concreet mogelijk proberen in te vullen. Bij de ontwikkeling van afbouwmedicatie is dat gedaan door tabletten te combineren en in baxterstrips te verpakken, waardoor afbouwschema's op maat praktisch mogelijk werden gemaakt, op een wijze waar artsen en patiënten heel goed mee uit de voeten blijken te kunnen^{12,13}.

Inmiddels is deze afbouwmedicatie in Nederland aan meer dan 2500 patiënten voorgeschreven. Observationeel onderzoek op basis van de ervaringen van 180 patiënten is door ons al op 21 juni 2016 gepresenteerd¹² en is daarna ook nog een keer opgenomen in het rapport '*Ontwikkeling en Rationaliteit van Taperingstrips*'¹⁴. In het consensusdocument is met de resultaten niets gedaan. Er zijn ons geen vragen over gesteld. Inmiddels beschikken we over data van bijna 1200 patiënten, die de resultaten uit 2016 bevestigen¹⁵.

Bewijs

Voor de huidige afbouwpraktijk ontbreekt iedere vorm van bewijs. Volgens de regels die door het Zorginstituut zelf zijn opgesteld, moet bij het ontbreken van de hoogste vorm van (evidence-based) bewijs gebruik gemaakt worden van andere vormen van bewijs die wel beschikbaar zijn¹⁶. Voor de toepassing van afbouwmedicatie hebben wij overtuigend observationeel bewijs geleverd dat bij het opstellen van een richtlijn dient te worden meegenomen. Dat geldt ook voor de 357 ervaringen van patiënten die afbouwmedicatie hebben gebruikt en de 73 ervaringen van behandelaars die deze medicatie hebben voorgeschreven, die zijn opgenomen in het rapport '*Verantwoord afbouwen mogelijk maken*'¹³, dat op 30 januari door de Vereniging Afbouwmedicatie¹⁷ aan de Tweede Kamercommissie van VWS is aangeboden.

3. RISICOFACTOREN

In het consensusdocument worden risicofactoren voor het ontstaan van onttrekkingsverschijnselen (het antidepressiva onttrekkingsyndroom, of AOS) genoemd:

- **Gebruik van een hogere dosering dan voor een therapeutisch effect nodig is.**
Kanttekening: de dosering waarvan wordt aangenomen dat die nodig is voor een therapeutisch effect — de aanbevolen dosering uit de richtlijn — is gebaseerd op groepsonderzoek. In de praktijk kan die dosering voor individuele patiënten zowel (veel) te hoog als (veel) te laag zijn.
- **Last van bijwerkingen (gewenningsverschijnselen) tijdens de start met het antidepressivum**
Kanttekening: het lijkt aannemelijk dat de mate waarin iemand last heeft van gewenningsverschijnselen bij de start met een antidepressivum voorspellend is voor de mate waarin iemand daarvan last kan krijgen bij te snel stoppen. Onderzoek hiernaar kennen we niet. Dat geldt voor het omgekeerde ook. We weten niet of het feit dat iemand bij het starten met een antidepressivum geen problemen heeft voorspellende waarde heeft voor het optreden daarvan bij te snel stoppen.
- **Last krijgen van onttrekkingsverschijnselen nadat een dagelijkse dosis is overgeslagen.**
Kanttekening: Dit gebeurt als een patiënt een dag vergeet om de medicatie in te nemen en vooral bij paroxetine en venlafaxine kan dat heel snel, al binnen een dag, tot klachten leiden¹⁸. Veel gebruikers van deze middelen blijken hiermee, als daar gericht naar wordt gevraagd, ervaring mee te hebben.
- **Mislukken van eerdere stoppogingen**

We pleiten ervoor om aan deze lijst, waar we ons in kunnen vinden, nog drie andere risicofactoren toe te voegen: polyfarmacie, zwangerschap en angst voor afbouwen.

Polyfarmacie

Patiënten die met antidepressiva of andere medicijnen willen gaan stoppen, gebruiken vaak ook nog andere medicijnen. Naarmate meer verschillende medicijnen worden gebruikt (polyfarmacie) zal de kans op complicaties bij afbouwen toenemen. Verantwoord en geleidelijk afbouwen is belangrijk om dat zoveel mogelijk te voorkomen. Daarom pleiten we ervoor om polyfarmacie als risicofactor bij afbouwen op te nemen.

Zwangerschap

Een vrouw die antidepressiva gebruikt en zwanger wordt, of wil worden, kan de wens hebben om met die antidepressiva te stoppen. De vraag of dat wenselijk is zal ook door de behandelaar worden gesteld. De afweging om wel of niet te stoppen moet door de patiënt en de behandelaar samen worden gemaakt. Als dat leidt tot het besluit om te stoppen, dan is het van groot belang dat dat zorgvuldig gebeurt en dat alles wordt gedaan om onttrekkingsverschijnselen zoveel mogelijk te voorkomen. Daarom pleiten we ervoor om (aanstaande) zwangerschap als risicofactor bij afbouwen op te nemen.

Angst voor afbouwen

Dat angst voor afbouwen vaak voorkomt blijkt uit de gebundelde ervaringen van behandelaars en patiënten, in het rapport *Verantwoord afbouwen mogelijk maken*¹³. In Tabel 1 en 2 zijn hiervan een aantal voorbeelden opgenomen.

Tabel 1: Angst voor afbouwen - ervaringen van patiënten
(Citaten uit: *'Verantwoord afbouwen mogelijk maken'*¹³)

- 'Uit angst voor deze onttrekkingsverschijnselen heb ik het stoppen met venlafaxine jaren uitgesteld. Pas toen ik, via internet, erachter kwam dat er taperingstrips bestaan, durfde ik het aan' (blz. 39, nr. 22)
- 'Ik heb een hele tijd moed moeten verzamelen om een nieuwe poging te wagen' (blz. 46, nr. 41)
- 'Ik was erg angstig voor de afbouw en ik was skeptisch over of de dagelijkse afbouw zou werken' (blz. 53, nr. 59)
- 'Als ik mijn gebruikelijke dosis nl het een dag vergat, voelde ik mn klachten al en dat was beangstigend' (blz. 73, nr. 103)
- 'Ik moet er niet aan denken wat de effecten van een cold-turkey stoppen zou zijn geweest. Of dat ik nog steeds aan de medicatie had gezeten, uit angst voor de bij-effecten' (blz. 91, nr. 135)
- 'De angst voor deze bijwerkingen was zo groot dat ik overwoog de rest van mijn leven deze medicatie dan maar te blijven slikken' (blz. 94, nr. 140)
- 'Heb een beetje angst om wederom te starten met minderen gezien de ervaring' (blz. 106, nr. 154)
- 'Na lang nadenken en met angst in mijn hart de beslissing genomen om het te proberen' (blz. 137, nr. 221)
- 'Met de taperingstrip had ik zoveel meer vertrouwen in de afbouw en hoefde ik me geen zorgen te maken over het aantal milligram. Dit zorgt al voor meer gemoedsrust tijdens toch een spannende tijd' (blz. 153, nr. 245)
- 'Het grote voordeel van de Taperingstrips is dat het mijn angst voor afbouw bijwerkingen (ik was immers een patiënt met een angststoornis) sterk verminderde' (blz. 157, nr. 251)
- 'tijdens het afbouwen voelde ik geen angst voor dit proces, ik voelde me bij deze wijze veilig' (blz. 163, nr. 257)
- 'Vrienden adviseerden afbouw maar mijn angst voor terugval en voor onttrekkingsverschijnselen was groot' (blz. 182, nr. 279)
- 'In 2015 stond in De Volkskrant een artikel over Taperingstrips. Hierdoor werd mijn angst, voor bijwerkingen bij het afbouwen van mijn gebruik van Efexor, getemperd' (blz. 196, nr. 300)

Tabel 2: Angst voor afbouwen - ervaringen van behandelaars
(Citaten uit: 'Verantwoord afbouwen mogelijk maken'¹³)

- 'Patiënten stellen het erg op prijs, het geeft hen meer gevoel van controle, waardoor ook de drempel om af te bouwen verlaagd wordt (met name bij angstige mensen en diegenen die al een vervelende ervaring achter de rug hebben qua afbouw) en de motivatie vergroot' (blz. 248, nr. 15)
- 'Door het gebruik van taperingstrips kunnen patiënten gedurende een langere periode op een gedegen manier medicatie afbouwen. Onthoudingsklachten worden voorkomen, de kans op terugval is kleiner, patiënten zijn minder angstig en de therapietrouw wordt verhoogd' (Psychiater, blz. 250, nr. 21)
- 'De 'normale 'afbouw was lastig door bijkomende angst en forse bijwerkingen' (Verpleegkundig specialist GGZ, blz. 251, nr. 23)
- 'clten met veel angst klachten hebben ervaren het [afbouwen met behulp van afbouwmedicatie] als heel prettig' (Psychiater, blz. 256, nr. 39)
- 'Ik heb slechts 1 ervaring met een taperingstrip, bij een zeer angstige hypochondere man die veel bijwerkingen van paroxetine had maar niet af durfde te bouwen. Met de taperingstrip had hij voldoende vertrouwen om dit wel te doen' (Psychiater, blz. 256, nr. 40)
- 'Ik heb zeer angstige patiënten die te bang zijn om te starten met medicatie en via tapering strips wel durven te beginnen en ingesteld kunnen worden' (Psychiater, blz. 256, nr. 41)
- 'Veel patiënten hebben nare ervaringen met het afbouwen van anti depressiva; enerzijds wordt het ingegeven door de angst zonder te komen zitten. Anderszins wordt het ook ingegeven door de heftige afkick verschijnselen die een aantal van hen heeft. Recentelijk is in de berichtgeving hierover het nodige te doen geweest, wat de gegronde angst versterkt' (Psychiater, blz. 259, nr. 50)(Behandelaar, ervaring 15)
- 'Doorgaans verloopt afbouw van SSRI's en aanverwanten zoals Venlafaxine erg moeizaam en krijgen mensen veel onrustklachten. Vaak moet ik extra benzodiazepinen voorschrijven om deze angst en onrust te helpen verminderen' (Psychiater, blz. 261, nr. 56)
- 'Casus 1) Jongeman met al jaren problematisch gebruik van benzo's. Afbouwen lukt steeds niet en patiënt is angstig geworden voor nieuwe afbouw. Met taperingstrip diazepam toch nog een poging gewaagd. Resultaat: patiënt bouwt probleemloos af tot 0 en is tot op heden niet teruggevallen in benzo misbruik. NB: maar 1 taperingstrip nodig gehad! Casus 2) 62-jarige vrouw middels therapie en antidepressivum (paroxetine) hersteld van depressie. Mag gaan afbouwen maar durft dit niet aan uit angst voor onttrekkingsverschijnselen. Ondanks herhaaldelijke goed uitleg mijnerzijds durft ze het niet aan. We lopen nu het risico op chronisch onnodig gebruik want volgens de richtlijn mag patiënte medicatie gaan afbouwen. M.b.v. taperingstrips durft patiënte het dan toch aan, over een periode van 3 maanden succesvol afgebouwd tot 0. Geen terugval opgetreden.' (Psychiater, blz. 264, nr. 61)
- 'De angst voor terugval is vaak groot en het ervaren van onttrek-kingsverschijnselen activeert geregeld deze angstige cognities' (Verpleegkundig Specialist, blz. 266, nr. 67)

Ook in de media wordt door (huis)artsen en psychiaters uitdrukkelijk op die angst gewezen. Kort geleden gebeurde dat nog in een televisie uitzending van Eenvandaag, in een item over het afbouwen van antidepressiva¹⁹:

- 'deze afbouwende patiënten, daar moet je wel extra aandacht voor hebben. Toch wel een beetje tijdsdruk, ja. . . . Er komen mensen die al 12 jaar antidepressiva gebruiken. Daar moet je mee aan de praat, daar moet je gaan proberen, dat kost heel veel tijd en energie en mensen zijn vaak bang om te minderen en te stoppen. Die moet je echt vaak zien. Dat kost tijd'. (huisarts)

Om die angst voor afbouwen te bezweren, daarvoor is tijd en aandacht nodig in de vorm van extra begeleiding. Hoe beter het lukt om die angst te bestrijden hoe beter het afbouwen zal gaan. Daarom pleiten we ervoor om angst voor afbouwen als risicofactor voor afbouwen op te nemen. Over de behoefte aan begeleiding gaan we hierna in.

4. HOEVEEL BEGELEIDING HEEFT EEN PATIËNT NODIG EN WAARVOOR?

Hoeveel begeleiding hebben patiënten die gaan stoppen nodig? En waarvoor? Om deze vragen goed te kunnen beantwoorden is het nuttig om te onderscheiden voor welke verschillende zaken begeleiding nodig is. In de eerste plaats is dat de begeleiding die nodig is omdat na het staken van een medicijn terugval kan optreden. Deze vorm van begeleiding zal altijd nodig zijn. De andere vorm van begeleiding is de begeleiding om ervoor te zorgen dat op de juiste wijze gestopt wordt. Welke instructies kan en moet de arts daarvoor geven? Wat moet de arts doen als tijdens het afbouwen onttrekkingsverschijnselen optreden?

Antidepressiva zijn niet verslavend. Als dosisverlaging geen lichamelijke of fysieke klachten oplevert, dan is afbouwen geen probleem. Een patiënt die zonder klachten met antidepressiva kan stoppen en niet terugvalt heeft tijdens het afbouwen niet of nauwelijks begeleiding nodig. Dat inmiddels een groot aantal patiënten er in geslaagd is om met behulp van afbouwmedicatie te stoppen, laat dat ook zien^{14,15}. Onder hen waren patiënten die decennialang antidepressiva hadden gebruikt en meerdere afbouw pogingen hadden gedaan die allemaal mislukt waren.

Waarom lukte het hen nu wel om te stoppen? Was dat omdat ze nu beter werden begeleid en daardoor beter in staat waren om onttrekkingsverschijnselen te verdragen? Of was dat omdat ze, dankzij het gebruik van afbouwmedicatie, deze keer minder last hadden van onttrekkingsverschijnselen? Het door ons uitgevoerde onderzoek geeft een duidelijk antwoord^{4,15}. Verantwoord afbouwen voorkomt onttrekkingsverschijnselen. De behoefte aan begeleiding tijdens het afbouwen neemt hierdoor af.

In het consensusdocument lezen we over begeleiding het volgende: *'Bij de afbouw van de medicatie is de slagingskans mede afhankelijk van de begeleiding door de behandelaar'* (r. 132-133). Wij pleiten voor aanbevelingen die patiënten helpen om zoveel mogelijk zelf te kunnen doen. Voor aanbevelingen die ertoe leiden dat de behoefte aan begeleiding tijdens het afbouwen zo klein mogelijk wordt gemaakt. Dat kan door ervoor te zorgen dat onttrekkingsverschijnselen tijdens afbouwen zoveel mogelijk worden voorkomen. Belangrijk daarbij is de wijze waarop medicatie bij het afbouwen kan en moet worden ingezet. In het consensusdocument (r. 133-137) worden hiervoor nog geen concrete handvatten geboden.

5. PATIENT CENTERED PRODUCT DESIGN

De European Medicines Agency gaat steeds meer belang hechten aan de manier waarop farmaceutische producten en hulpmiddelen worden ontwikkeld²⁰. Bij de ontwikkeling daarvan moet vanaf het begin worden nagedacht over toedieningsvorm, verpakking en dergelijke. Aandacht moet worden besteed aan alle zaken die kunnen bijdragen aan beter medicijngebruik in de dagelijkse praktijk, zoals de begrijpelijkheid voor de patiënt en de mogelijkheden voor de arts om duidelijke uitleg over medicatie te kunnen geven. Daarbij moet rekening worden gehouden met de problemen waar patiënten in de praktijk mee te maken hebben. Zoals het gelijktijdig moeten gebruiken van meerdere medicijnen (polyfarmacie), het voldoende nauwkeurig kunnen doseren, zonder dat daarvoor onnodige handelingen moeten worden verricht die in de praktijk tot fouten kunnen en zullen leiden. Simpelweg voorschrijven van een bepaalde dosis is niet genoeg. Bij de ontwikkeling van afbouwmedicatie is aan bovengenoemde zaken vanaf het begin veel aandacht besteed. We pleiten er voor dat dat bij de totstandkoming van een richtlijn ook gebeurt. Want juist de praktische invulling van de manier waarop medicatie bij afbouwen wordt ingezet is belangrijk om afbouwen op een verantwoorde wijze te kunnen laten plaatsvinden.

We gaan op twee zaken nader in: tabletten breken en het gebruik van vloeibare medicatie.

Tabletten breken

Bij het afbouwen van antidepressiva is grote nauwkeurigheid bij het doseren, vooral bij de lagere doseringen aan het eind van een afbouwtraject, van groot belang. Handelingen die kunnen leiden tot het verlagen van de doseernauwkeurigheid moeten daarom tot een minimum worden beperkt. Patiënten tabletten laten breken is zo'n handeling. De EMEA wijst erop dat dit voor een deel van de patiënten problemen kan opleveren²⁰. Onderzoek naar de gevolgen van het breken van tabletten voor de doseernauwkeurigheid is vrijwel niet gedaan. Volgens een net verschenen literatuurstudie was bij het breken van tabletten in 45% van de gevallen sprake was 'een niet bevredigend resultaat'²¹. We pleiten er voor om bij het voorschrijven van afbouwmedicatie zo weinig mogelijk, en bij voorkeur helemaal geen gebruik te maken van tabletten die gebroken moeten worden.

Vloeibare medicatie

Vloeibare medicatie wordt regelmatig genoemd als alternatief voor het afbouwen van antidepressiva. Hiertegenover staan verhalen van patiënten die juist slechte ervaringen hebben met het gebruik van vloeibare medicatie bij afbouwen. Vloeibare medicatie is niet ontwikkelde om af te bouwen. Vloeibare paroxetine is al tientallen jaren beschikbaar maar heeft de problemen bij de afbouw van dit antidepressivum niet aantoonbaar verminderd²². Onderbouwing voor de claim dat het gebruik van vloeibare medicatie een goede manier is om af te bouwen hebben we niet kunnen vinden. De EMEA noemt ook bezwaren tegen het gebruik van vloeibare medicatie²⁰. We onderschrijven daarom het advies in het consensusdocument om het gebruik van vloeibare medicatie voor het afbouwen van medicijnen af te raden (r. 176-178).

6. UITSPRAKEN ZONDER ONDERBOUWING

In het consensusdocument staan de volgende uitspraken:

- 'Het optreden van symptomen na meer dan één week is ongebruikelijk. Onttrekkingsymptomen verdwijnen meestal volledig binnen 24 uur als het oorspronkelijke antidepressivum (of een farmacologisch vergelijkbaar middel) wordt hervat [Haddad 2007].' (regel 34-37).
- 'bij fluoxetine (halfwaardetijd van de actieve metaboliet ≥ 10 dagen) treden zelden onttrekkingsymptomen op [Rosenbaum 1998, Warner 2006]'. (r. 72-73)
- 'Bij de meeste patiënten zijn AOS-verschijnselen van korte duur en mild, maar in een minderheid van de gevallen kunnen ze ernstig zijn, meerdere weken duren en een aanzienlijke ziektelast veroorzaken [Haddad 2007]'. (r. 75-76).

De literatuur waar naar wordt verwezen is minimaal 10 jaar oud is. Naar meer recente literatuur wordt niet verwezen, terwijl die er wel is. Voor referenties verwijzen we nogmaals naar de knelpuntenanalyse uit 2013³ en het literatuuroverzicht uit 2017¹⁰. Recent kwamen hier nog bij:

- Een bericht op de website van the British Medical Association: *'Supporting individuals affected by prescribed drugs associated with dependence and withdrawal'*²³. Hierin staat dat *'In the absence of robust data, we do not know the true scale and extent of the problem across the UK. However the evidence and insight presented to us by many charity and support groups shows that it is substantial. It shows us that the 'lived experience' of patients using these medications is too often associated with devastating health and social harms'*. Het bericht verwijst verder naar het rapport *'Prescribed drugs associated with dependence and withdrawal – building a consensus for action'*²⁴ waarin wordt gemeld dat er duidelijk sprake is van *'a lack of evidence base'*.
- Een onderzoek van de Royal College of Psychiatrists (RCPsych) uit 2017²⁵ waarin wordt gemeld dat maar liefst 40% van de fluoxetine gebruikers last had van onttrekkingsverschijnselen en dat het gemiddelde voor 8 antidepressiva uitkwam uit op 60%: *'This is a higher figure than other research suggests (about 30%). It is possible that the research has underestimated the problem'*.
- *'Prescription drug addiction: government launches investigation'* (The Guardian, 24 jan. 2018)²⁶. Aankondiging van een groot onderzoek dat door de Engelse Minister of Health is gestart naar de omvang van de problemen die afhankelijkheid (dependence) en onttrekkingsverschijnselen (withdrawal) van door artsen voorgeschreven medicatie (waaronder antidepressiva) veroorzaken .
- Meer kwalitatieve studies, waarin patiënten naar hun ervaringen met het gebruik van antidepressiva is gevraagd²⁷⁻²⁹.

Volgens ons zijn de door ons onderstreepte generaliserende uitspraken in het consensusdocument in tegenspraak met wat hierboven en in andere studies wordt gemeld, ook in het consensusdocument zelf:

- Er worden zeer uiteenlopende cijfers gemeld over de prevalentie van AOS. Schattingen van de prevalentie bij het plotseling staken van antidepressiva lopen uiteen van 20% [Warner 2006], 46% [Tint 2008] tot 78% [Fava 1997] van de patiënten'. (r. 69-71)

Stellige uitspraken hebben alleen betekenis als die kunnen worden onderbouwd. Dat kan alleen als duidelijk wordt gemaakt wat precies bedoeld wordt met kwalificaties als *'ongebruikelijk'*, *'zelden'*, *'de meeste'*, *'mild'* en dergelijke.

Wat is mild?

Wat houdt bijvoorbeeld de kwalificatie 'mild' in? Zijn onttrekkingsverschijnselen mild als een patiënt er aantoonbaar, doordat dit daadwerkelijk is 'gemeten', in is geslaagd om te stoppen zonder veel last te krijgen van onttrekkingsverschijnselen? Of kunnen ze mild genoemd worden als een arts van oordeel is dat dat zo is? Hoe betrouwbaar is dan dat oordeel? En hoe betrouwbaar is het oordeel van de patiënt zelf? Veranderen deze oordelen in de loop van de tijd? Doorlopende metingen *tijdens* het afbouwen kunnen deze vragen in de toekomst beantwoorden. Tot nu toe zijn die, op één zeer goed gedocumenteerde uitzondering na³⁰, nog vrijwel niet gedaan.

Uitspraken zonder onderbouwing staan het vinden van een oplossing in de weg

Bij de beoordeling van stellige en algemene uitspraken is het belangrijk om oog te hebben voor het perspectief van degene die zo'n uitspraak doet. Artsen ervaren zelf niet de onttrekkingsverschijnselen waar hun patiënten last van hebben. Het is nog maar de vraag of ze daarvan altijd op de hoogte zijn. Dit lijkt ons een belangrijke verklaring voor het feit dat (sommige) artsen, psychiaters en onderzoekers vinden dat het met dat afbouwen allemaal wel meevalt. Patiënten die zelf onttrekkingsverschijnselen ervaren oordelen heel anders. Hoe het oordeel van een arts kan veranderen als die zelf last krijgt van onttrekkingsverschijnselen legde een psychiater onlangs heel duidelijk uit in het radioprogramma Argos³¹.

Artsen kijken 'van boven af' en vormen zich een oordeel over *groepen* patiënten. Patiënten hebben zichzelf als ijkpunt. De wetenschap dat de meeste andere patiënten die hetzelfde antidepressivum afbouwen geen problemen hebben, helpt een patiënt weinig als die zelf wel problemen ondervindt.

Praktische oplossingen om individuele patiënten te helpen worden volgens ons eerder gevonden door daar 'van onderaf' naar te zoeken dan door van bovenaf op basis van de theorie en de beschikbare literatuur naar oplossingen te zoeken die *groepen* patiënten beter kunnen helpen. Beide benaderingen hebben hun waarde en hun voor- en nadelen. Bij het afbouwen heeft de benadering 'van onderop' die heeft geleid tot de ontwikkeling van afbouwmedicatie volgens ons echter aantoonbaar meer opgeleverd dan de benadering 'van bovenaf'. Toch is die benadering van bovenaf en vanuit de theorie de benadering die in het consensusdocument nog steeds wordt gevolgd. We pleiten er voor om bij het ontwikkelingen van een richtlijn veel meer oog te hebben voor de praktijk en voor de resultaten van die benadering 'van onderop'.

Uitspraken zonder onderbouwing horen niet in een richtlijn te staan

We lieten hiervoor zien dat de uitspraak dat '*het optreden van symptomen na meer dan één week ongebruikelijk is*' (r. 34-35) niet onderbouwd kan worden. Een vergelijkbare uitspraak stond op 24 februari in een ingezonden brief in de Times: '*for the vast majority of patients, any unpleasant symptoms experienced on discontinuing antidepressants have resolved within two weeks of stopping treatment*'. De brief was een reactie op een recente grote studie over de effectiviteit van antidepressiva³² die in de Britse media tot ophef leidde^{33,34}. De schrijvers van de brief waren de voorzitter van het Royal College of Psychiatry en de voorzitter van de Farmacologische commissie van dit College. Hun uitspraak leidde tot verontwaardiging omdat patiënten die last hebben van onttrekkingsverschijnselen opnieuw de boodschap krijgen dat de klachten waar ze onder leiden tussen hun oren zitten. Voor een aantal mensen was dit reden om op 9 maart een officiële klacht bij het Royal College in te dienen, waarin onder andere om rectificatie van de gedane uitspraak wordt gevraagd³⁵. Wat hier gebeurt vinden we van belang voor het consensusdocument en voor toekomstige richtlijnen: uitspraken die niet onderbouwd (kunnen) worden horen daarin niet thuis. Over de schadelijke effecten daarvan moet worden nagedacht.

7. HOEVEEL TIJD MOET VOOR AFBOUWEN WORDEN GENOMEN?

In het literatuuroverzicht van richtlijnen dat we hebben uitgevoerd¹⁰ hebben we laten zien dat adviezen over afbouwen vaag en niet eenduidig zijn. Zo is in de laatste editie van een Nederlands psychofarmacologie handboek over stoppen met antidepressiva het volgende advies te vinden: *'Als besloten is de behandeling te staken, dient dit altijd geleidelijk te gebeuren, omdat anders onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden. De dosering wordt bijvoorbeeld elke maand met een kwart verminderd'* (Molemans Praktische Psychofarmacologie', blz. 127³⁶). Onderscheid tussen antidepressiva wordt niet gemaakt.

Maandelijkse vermindering met een kwart kan op 2 manieren worden geïnterpreteerd. De dosis wordt vier keer met 25% van de aanvangsdosis vermindert, of de dosis wordt een aantal malen met 25% van de laatst gebruikte dosis verlaagd. In het laatste geval worden de stappen waarmee de dosis wordt verlaagd naar het einde van het afbouwtraject toe steeds kleiner, wat voor verantwoord afbouwen veel beter is. De eerste interpretatie leidt tot een advies voor afbouwen in vier maanden, de tweede interpretatie tot een advies voor afbouwen in veel meer maanden.

In het consensusdocument wordt geprobeert om, op basis van de theorie en de literatuur, afbouwadviezen meer concreet te maken. In regel 59-66 van het consensusdocument wordt uitgelegd dat de pathofysiologie van het ontstaan van onttrekkingsverschijnselen niet goed bekend is en multifactorieel, met een variabele betrokkenheid van adrenerge, glutamaterge, dopaminerge, cholinerge en andere routes, en dat één van de hypothesen is dat na langerdurend antidepressivagebruik sprake kan zijn van downregulatie van pos synaptische (serotonine) receptoren, en/of met het snel verdwijnen van de blokkade van de presynaptische serotonineheropnametransporters.

Van al deze theoretische zaken worden vervolgens alleen op basis van de receptorbezetting van de serotoninetransporter afbouwschema's voor verschillende antidepressiva gepresenteerd. De keuze voor een daling van de receptorbezetting van 10% per week wordt niet toegelicht (r. 165, Tabel 3). Alle andere zaken die genoemd worden, zoals de mogelijke downregulatie van receptoren, waar we nog heel weinig van weten (welke receptoren? bij welke patiënten? hoe lang en hoe sterk?), worden verder buiten beschouwing gelaten. In onze ogen wordt hierdoor aan de bestaande verschillen tussen patiënten (zie Fig. 8 op blz. 18 van 'Ontwikkeling en rationaliteit van taperingstrips'³⁷) onvoldoende recht gedaan.

We kunnen ons helemaal vinden in de conclusie dat afbouwen geleidelijk en in kleine stappen moet gaan, die naar het einde van het afbouwtraject steeds kleiner worden, maar zijn van mening dat het contraproductief is om alleen of vooral op basis van (een deel van) de theorie afbouwschema's op te stellen omdat dit met zekerheid tot adviezen zal leiden die voor een deel van de patiënten niet passend zullen zijn. In punt 10 lichten we dit nader toe.

Is er een alternatief?

Omdat afbouwen tot nu toe, door het niet beschikbaar zijn van de voor verantwoord afbouwen benodigde doseringen, eigenlijk nog nooit goed heeft kunnen plaatsvinden, kan de huidige medische literatuur niet als kompas dienen. In het consensusdocument zelf wordt dat op verschillende plaatsen met zoveel woorden ook geconstateerd: r. 59: *'De pathofysiologie van AOS is niet goed bekend'*; r. 69: *'Er worden zeer uiteenlopende cijfers gemeld'*; r 115: *'geen systematisch onderzoek naar de beste methode van afbouwen gepubliceerd'*. Afbouwschema's dienen daarom veel pragmatischer en vooral ook op basis van ervaringen vanuit de praktijk te worden gebaseerd, waarbij rekening wordt gehouden met de grote verschillen die tussen patiënten kunnen bestaan.

Als de medische literatuur geen uitkomst biedt, welke gegevens uit de praktijk kunnen dan als leidraad dienen? Volgens ons zijn dat de gegevens die door het gebruik van afbouwmedicatie nu beschikbaar komen^{14,15}. Aanvullend zijn er inmiddels ook de ervaringen van voorschrijvers en patiënten in het rapport 'Verantwoord afbouwen mogelijk maken'¹³, dat op 30 januari door Vereniging Afbouwmedicatie¹⁷ aan de Tweede Kamercommissie van VWS is aangeboden³⁸.

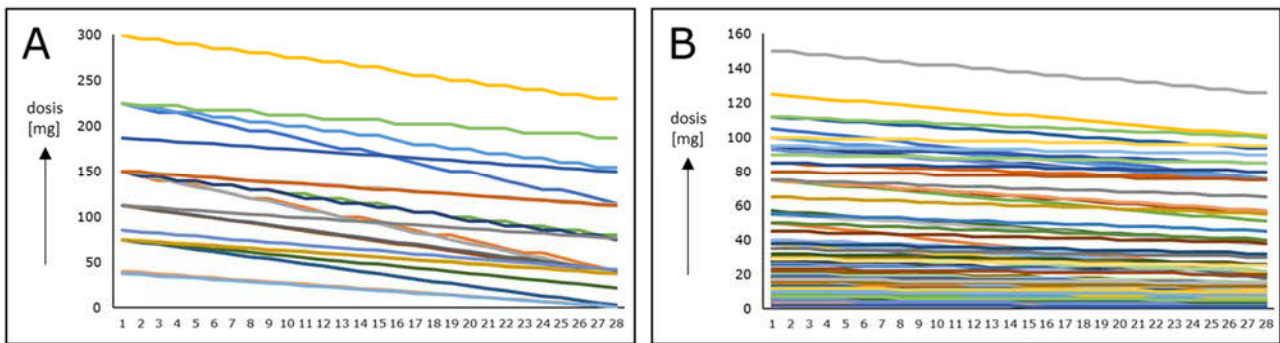
8. AFBOUWSCHEMA'S OP MAAT

Wat kan op basis van het voorschrijfgedrag van behandelaars die afbouwmedicatie hebben voorgeschreven worden gezegd over de tijd die voor afbouwen met behulp van afbouwmedicatie is genomen?

De meeste afbouwmedicatie in taperingstrips™ is tot nu voorgeschreven voor het afbouwen van paroxetine en venlafaxine. Patiënt en arts kunnen daarbij kiezen voor één van de standaard strips, of voor een zogenaamde '*strip op maat*', waarbij de arts, samen met de patiënt, zelf de begin- en einddosering kiest voor een afbouwtraject van 28 dagen. De mogelijkheid om een strip op maat voor te schrijven is geschaapt omdat hier nadrukkelijk om werd gevraagd. In de praktijk wordt hiervan volop gebruik gemaakt. Patiënten en artsen tonen zich hier tevreden over.

De Regenboogapotheek in Bavel is op dit moment de enige apotheek in Nederland die voor afbouw bedoelde medicatie kan verstrekken. Analyse van de aflevergegevens die de Regenboog Apotheek ons heeft verstrekt laat zien welke afbouwtrajecten werden voorgeschreven. We hebben hiervoor gekeken naar de verschillende afbouwtrajecten van 28 dagen voor venlafaxine, omdat dit middel in de praktijk, met paroxetine, bij afbouwen en stoppen de meeste problemen geeft.

Tot en met 5 januari 2018 is aan 964 patiënten afbouwmedicatie voor venlafaxine voorgeschreven. In totaal werden 95 verschillende afbouwtrajecten van 28 dagen één of meerdere keren voorgeschreven. Voor de duidelijkheid: het gaat in deze analyse om afbouwtrajecten voor 28 dagen (één strip) en niet om volledige afbouwtrajecten. De 95 verschillende trajecten worden in Figuur 5 getoond en laten zien hoe de behoeftes van patiënten en artsen in de praktijk verschillen. Paneel A toont 22 trajecten met een afbouwsnelheid 37,5 mg of meer per 28 dagen. Paneel B toont 73 trajecten met een afbouwsnelheid van minder dan 37,5 mg per 28 dagen. De grens van 37,5 mg is gekozen omdat dat bij venlafaxine de laagste geregistreerde dosering is. Daardoor waren patiënten tot nu toe gedwongen om venlafaxine af te bouwen in stappen van minimaal 37,5 mg en is vergelijking met resultaten uit de literatuur ook niet mogelijk.



Figuur 5 Afbouwtrajecten van 28 dagen voor venlafaxine (n=95)

A: 22 trajecten met een dosisdaling $\geq 37,5$ mg in 28 dagen

B: 73 trajecten met een dosisdaling $< 37,5$ mg in 28 dagen

Let op: de y-as in beide grafieken is verschillend gekozen.

Figuur 5 laat duidelijk zien wat uit de praktijk, waarin patiënten vaak zelf proberen om de dosering in kleinere stappen te verlagen, al heel lang duidelijk was: de laagste geregistreerde standaarddosering van 37,5 mg is voor geleidelijk afbouwen niet laag genoeg. De kleinste stap van 1 mg die door het gebruik van afbouwmedicatie mogelijk wordt gemaakt is dat wel. De gemiddelde dosisverlaging per dag kan nog veel lager zijn. Voor andere antidepressiva is het verhaal vergelijkbaar.

9. DOSERING OP MAAT

In het consensusdocument lezen we (r. 108-111):

'Als de onttrekkingssymptomen ernstig zijn, kan het antidepressivum in dosering worden teruggebracht tot de vorige dosering waarbij geen symptomen optraden. De onttrekkingssymptomen zullen dan gewoonlijk binnen 24 uur verdwijnen. Daarna kan het antidepressivum voorzichtiger, met kleinere stappen, worden afgebouwd'.

Bij de ontwikkeling van afbouwmedicatie is nagedacht over mogelijkheden om dit belangrijke advies op een goede manier in praktijk te kunnen brengen. Zo is op verzoek van artsen en patiënten de mogelijkheid geschapen om een zogenaamde *stabilisatiestrip* voor te schrijven, wat de mogelijkheid biedt om 'afwijkende' doseringen voor te schrijven. Daarmee worden andere doseringen bedoeld dan met geregistreerde standaarddoseringen mogelijk zijn. Figuur 6 maakt duidelijk waarom dat een goed idee is. Het rechterplaatje laat zien dat we bij de dingen we dagelijks gebruiken een groot aantal keuzemogelijkheden hebben. Die hebben we bij medicijnen niet, zolang alleen gebruik kan (of mag) worden gemaakt van geregistreerde doseringen.



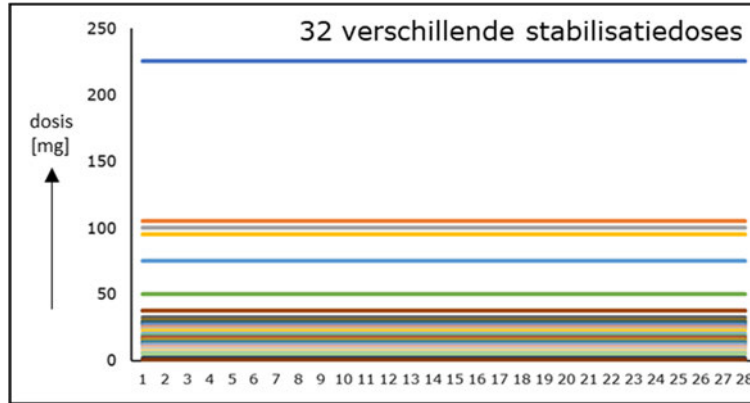
Figuur 6: Standaarddoseringen en maatwerk

Afbouwmedicatie en strips op maat bieden betere mogelijkheden dan tot nu toe om tijdens het afbouwen de behandeling, indien nodig, bij te stellen. Dat kan door het tempo te verlagen of door een pauze in te lassen door een tijdje op dezelfde dosis te blijven. Zo'n pauze kan nuttig en nodig zijn als het afbouwen voor de patiënt te snel gaat, omdat toch nog teveel onttrekkingssymptomen optreden. In het verleden gingen patiënten dan vaak terug naar hun oorspronkelijke dosis en vaak bleven ze dan, mogelijk ten onrechte, het antidepressivum gebruiken waar ze juist mee wilden stoppen. Door gebruik te maken van een stabilisatiestrip kan een patiënt nu teruggaan naar de laatste dosering waarop nog geen onttrekkingssymptomen optraden en op die dosis blijven tot die weer verdwenen zijn en er weer vertrouwen is om in een aangepast, langzamer tempo verder af te bouwen.

Dit is volledig in overeenstemming met de aanbeveling van de fabrikant in de Summary of Product Characteristics (SmPC)³⁹: 'Als, na dosisverlaging of het stoppen van de behandeling, onverdraagbare verschijnselen optreden, kan overwogen worden de daarvoor voorgeschreven dosis te hervatten'. Het advies dat hierna volgt — 'vervolgens kan de arts doorgaan met dosisverlaging, maar dient de dosis meer geleidelijk verlaagd te worden' — kan echter, zolang geen lagere doseringen dan 37,5 zijn geregistreerd, alleen worden opgevolgd door gebruik te maken van magistraal bereide doseringen.

Figuur 6 laat zien voor welke 32 verschillende doseringen tot nu toe stabilisatiestrips werden voorgeschreven. In bijna de helft van de gevallen (n=15) was de gekozen dosering lager dan 20 mg en in driekwart van de gevallen (n=24) lager dan 37.5 mg. Dit laat opnieuw zien dat er in de klinische praktijk bij

venlafaxine grote behoefte is aan doseringen die (veel) lager zijn dan de laagste geregistreerde dosering van 37,5 mg. In het radioprogramma Argos sprak een psychiater zijn verbazing uit over het feit dat bij venlafaxine zelfs de stap van 1 naar 0 mg voor sommige patiënten nog duidelijk merkbare effecten heeft en dat niet kan worden voorspeld bij wie dat zo zal zijn³¹.



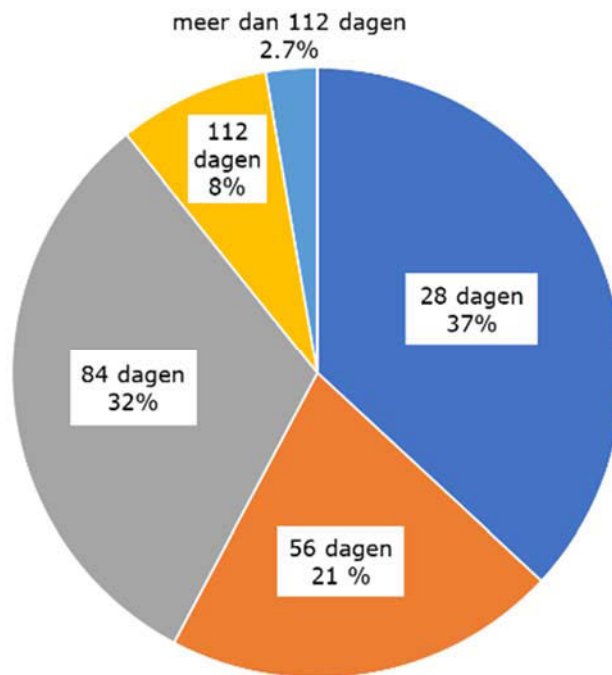
Figuur 6: Voorgeschreven stabilisatie doseringen voor venlafaxine

Figuur 5 en 6 laten duidelijk zien dat er in de praktijk behoefte is aan maatwerk.

10. HOE LANGZAAM WILLEN PATIËNTEN ZELF AFBOUWEN?

Hoe lang willen patiënten zelf over het afbouwen van hun medicatie doen als ze daar, in samenspraak met hun arts, op basis van 'shared decision making', zelf over mogen beslissen? Omdat afbouwmedicatie inmiddels door een groot aantal patiënten is gebruikt, kunnen we proberen om een antwoord op die vraag te formuleren.

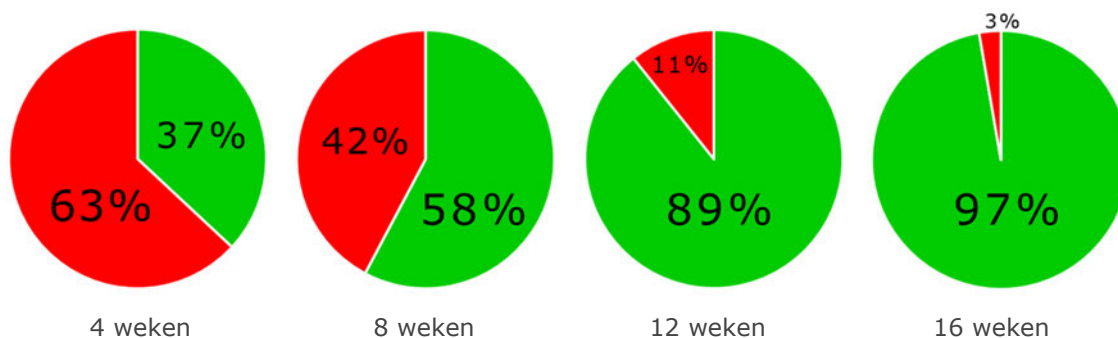
Het taartdiagram in Figuur 7 toont de totale duur van 810 voltooide afbouwtrajecten voor de afbouw van venlafaxine vanaf 37,5 mg die tot 5 januari 2018 zijn voorgeschreven. Van alle patiënten bouwde 37% in 28 dagen af, 21% deed dat in 56 dagen, 32% in 84 dagen, 8% in 112 dagen en minder dan 3% in meer dan 112 dagen.



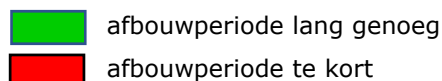
Figuur 7: Duur van 810 afbouwtrajecten voor venlafaxine van 37,5 mg naar nul

De gemiddelde tijd die voor de afbouw vanaf 37,5 mg werd genomen bedroeg 62 dagen. We plaatsen hier twee kanttekeningen. We weten niet of, en in welke mate, patiënten de volledige vrijheid hebben gehad om zelf te bepalen hoe lang ze over het afbouwen wilden doen. We weten ook niet hoe representatief de patiënten zijn die tot nu toe afbouwmedicatie hebben gebruikt. De werkelijke tijd die patiënten bij volledige vrije keuze voor afbouwen zouden nemen kan daardoor zowel hoger als lager uitvallen dan wat nu werd gevonden.

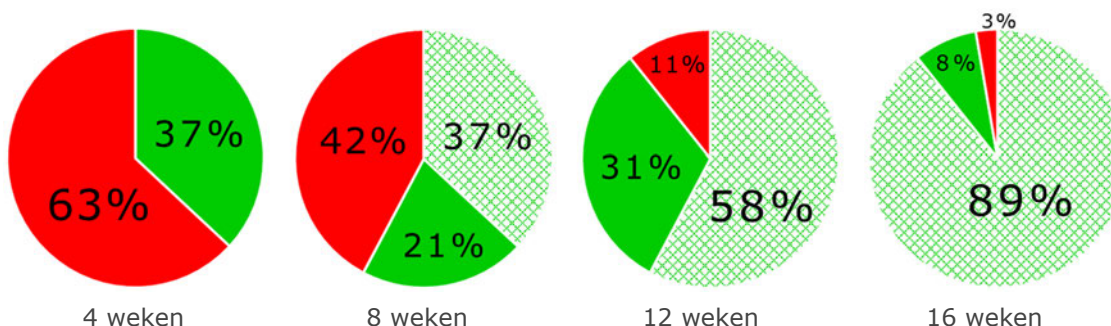
In het consensusdocument wordt voorgesteld om venlafaxine vanaf 37,5 mg in 8 weken af te bouwen (Tabel 3, afbouwschema venlafaxine). Aan de hand van de verdeling in het taartdiagram kunnen we een inschatten maken van de gevolgen voor patiënten als dat advies door iedere patiënt zou worden opgevolgd. We hebben dat in Figuur 8 grafisch zichtbaar gemaakt door middel van 3 taartdiagrammen.



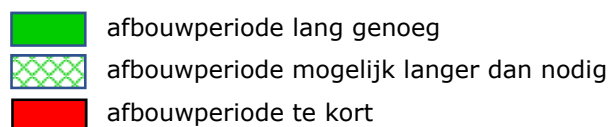
Figuur 8: Effect van een standaardadvies voor alle patiënten (1)



Bij een standaardadvies van 4 weken dat door alle patiënten wordt opgevolgd is de afbouwperiode voor 37% van alle patiënten lang genoeg. Bij een standaardadvies van 8 weken stijgt dat percentage naar 58%, bij 12 weken naar 89% en 16 weken naar 97%. Het aantal patiënten dat in een voor hen te korte periode moet afbouwen bedraagt 63% bij een advies voor 4 weken, 42% bij een advies van 8 weken, 11% bij een advies van 12 weken en 3% bij een advies van 16 weken. In Figuur 9 maken we zichtbaar dat er ook nog iets anders gebeurt.



Figuur 9: Effect van een standaardadvies voor alle patiënten (2)



Te zien is dat bij een advies voor afbouw in 4 weken 37% afbouwt in de zelfgekozen tijd, bij 8 weken is dat 21 procent, bij 12 weken 37% en bij 16 weken 8%. Het aantal patiënten dat afbouwt in een periode die langer is dan ze zelf hebben gekozen bedraagt 0% bij een advies voor 4 weken, 37% bij een advies van 8 weken, 58% bij een advies voor 12 weken en 89% bij een advies voor 16 weken.

Wat we met deze exercitie zichtbaar willen maken is het probleem dat het gebruik van standaardadviezen voor een heterogene populatie van patiënten altijd met zich meebrengt. Hoe voorzichtiger dat advies is (in dit geval: hoe langer de tijd die voor afbouwen wordt geadviseerd), hoe meer patiënten zullen worden over behandeld (langer over het afbouwen zullen doen dan nodig is). Hoe meer risico wordt genomen (hoe korter de afbouwperiode die wordt geadviseerd) hoe meer patiënten zullen worden onder behandeld (te snel moeten afbouwen). Dit probleem kan alleen worden opgelost als de behandelaar kan voorspellen hoeveel tijd een patiënt voor afbouwen moet nemen. Op dit moment ontbreekt daarvoor de kennis.

Het is juist dit probleem dat we al heel lang proberen duidelijk te maken en een van de redenen waarom we ons zo sterk maken voor het zoveel mogelijk zelf laten beslissen door de patiënt zelf. Bij afbouwen met afbouwmedicatie blijkt de gemiddelde afbouwperiode bij venlafaxine vergelijkbaar te zijn met de voorgestelde periode in het consensusdocument (62 dagen versus 56 dagen). Het aantal patiënten dat in een voor hen geschikte (door henzelf gekozen) tijd kan afbouwen is echter veel groter wanneer patiënten zelf kunnen kiezen.

Een standaardadvies dat het grootste aantal patiënten goed moet helpen zal, als gekozen wordt voor een ondergrens van 60 of 90%, leiden tot een gemiddelde afbouwperiode die (veel) langer is dan de gemiddelde periode die nodig is om patiënten goed te helpen.

Door patiënten zelf te laten kiezen, uiteraard in overleg met hun behandelaar, die uiteindelijk het laatste woord heeft, kan veel beter rekening worden gehouden met factoren zoals angst voor afbouwen, de persoonlijke situatie van de patiënt enzovoorts. We kennen geen onderzoek waaruit blijkt dat patiënten langer over afbouwen zouden willen doen dan nodig is.

Andere antidepressiva

In Tabel 3 van het consensusdocument worden voor 7 verschillende antidepressiva afbouwschema's voorgesteld die in alle gevallen uitkomen op een afbouwperiode van 8 of 9 weken. Vergelijkbaar met de periode die voor venlafaxine wordt voorgesteld. We vinden dat vreemd omdat, met uitzondering van paroxetine, bij de andere antidepressiva onttrek–kingsverschijnselen een minder groot probleem zijn. De gemiddelde tijd die nodig is om alle patiënten bij andere antidepressiva dan paroxetine en venlafaxine goed te kunnen helpen zal lager uitvallen dan de tijd die nu in het Consensusdocument wordt voorgesteld. Maar dat zal alleen zo zijn als patiënten zelf een belangrijke stem krijgen in het bepalen van de tijd die ze over afbouwen willen doen.

11. AANBEVELINGEN

Hieronder volgen een aantal aanbevelingen die handvatten kunnen bieden voor zowel artsen als patiënten, met een korte toelichting. Voor de onderbouwing verwijzen we naar de inhoud van dit document.

1. Laat de patiënt zoveel mogelijk, samen met de arts, zelf beslissen

- samen beslissen vergroot de kans op het vinden van de behandeling die voor de patiënt goed werkt
- samen beslissen bevordert de relatie tussen patiënt en behandelaar
- samen beslissen maakt de patiënt meer verantwoordelijk voor de eigen behandeling
- samen beslissen is een betere manier om met onzekerheden om te gaan dan het volgen van adviezen op basis van groepsgemiddelden die voor individuele patiënten vrijwel geen voorspellende waarde hebben
- samen beslissen verkleint de kans op onderbehandeling en overbehandeling van groepen patiënten
- samen bespaart kosten

2. Maak aanpassing van de afbouwsnelheid praktisch mogelijk

Omdat zowel de patiënt als de arts niet (kunnen) weten wat de optimale afbouwsnelheid zal zijn, is het belangrijk dat het afbouwen goed wordt gemonitord, vooral ook door de patiënt zelf, en dat de afbouwsnelheid kan worden aangepast als dat nodig is. Dat kan m.b.v. afbouwmedicatie.

3. Bouw altijd zo geleidelijk mogelijk af, ook vanaf hogere doseringen

Als een afbouwtraject in een bepaalde periode wordt doorlopen dan is het altijd beter om dat in een aantal kleinere stappen te doen dan in één hele grote stap. Voorbeeld: het is beter om een dosisverlaging van 140 mg in een week in 7 kleine stappen van 20 mg per dag te doen dan in één grote stap van 140 mg per week. De tijd die voor afbouwen wordt genomen verandert hierdoor niet.

4. Gebruik afbouwduur om beschikbare opties voor afbouwen met de patiënt te bespreken

Uitwerking van afbouwschema's aan de hand van verschillende doseringen die moeten worden gebruikt om afbouwschema's te realiseren maakt het bespreken van het afbouwen met de patiënt nodeloos ingewikkeld. Het is voor zowel de arts als voor de patiënt veel makkelijker en begrijpelijker om niet de uitwerking van afbouwschema's als uitgangspunt te nemen, maar de tijd die voor het afbouwen zal worden genomen. Dat is mogelijk als patiënt en arts samen kunnen kiezen uit concrete opties voor de medicatie die bij het afbouwen wordt gebruikt.

5. Vertrouw de voorschrijvende behandelaar, vertrouw patiënten

Als patiënten de vrijheid krijgen om, samen met de patiënt te beslissen, dan moet de arts de mogelijkheid hebben om ook langdurige afbouwtrajecten voor te schrijven, zonder dat daarvoor extra werk moet worden verricht zoals het aanvragen van machtigingen. Die zijn alleen gerechtvaardigd als het mogelijk is om te voorspellen wat de tijd is die een patiënt nodig heeft om verantwoord af te bouwen. Als dat niet mogelijk is leiden machtigingen tot meer bureaucratie en slechtere zorg.

6. Zorg voor een goed verhaal

Het verhaal dat de arts aan de patiënt vertelt is belangrijk en moet aansluiten bij de beleving van de patiënt. Over dat verhaal moet daarom goed worden nagedacht en in richtlijnen moet daar aandacht aan worden besteed, bijvoorbeeld door het plaatsen van vignetten waarin voorbeelden worden gegeven. We wijzen op enkele zaken die hierbij, zeker bij afbouwen, belangrijk zijn:

Hou uitleg zo eenvoudig mogelijk.

Uitleg aan de hand van een receptor of transporter is voor veel mensen onbegrijpelijk en zal altijd onvolledig zijn. Het gevaar van een 'technische uitleg' is het ontstaan van verhalen die meer kwaad dan goed doen, zoals dat bijvoorbeeld bij de 'serotonine-hypothese' is gebeurd ('*ik heb een tekort aan een stofje in mijn hoofd*'). Volgens ons kan de uitleg betrekkelijk simpel zijn. We doen een voorzet: '*ons lichaam past zich aan als we langdurig een medicijn gebruiken. Daardoor veranderen er evenwichten in ons lichaam Als we in één keer stoppen of de dosis te snel verlagen dan herstellen die evenwichten zich niet meteen. We kunnen uit evenwicht raken en dat levert klachten op. Of dat gebeurt hang van veel verschillende dingen af, waar we nog niet genoeg van weten. Belangrijk is om te beseffen de klachten die kunnen optreden pe medicijn en van persoon tot persoon sterk kunnen verschillen en dat er goede mogelijkheden zijn om hier, door onder goede begeleiding met behulp van de juiste medicatie af te bouwen, goed mee om te gaan*'.

Maak onzekerheden expliciet

Suggesteren dat adviezen in een richtlijn de behandelaar in staat stellen om zekerheid te bieden doet meer kwaad dan goed. De meeste patiënten weten, vaak uit ervaring, maar al te goed dat zekerheid bij afbouwen niet bestaat.

Maak duidelijk dat er concrete behandelmogelijkheden zijn

Onzekerheid is beter te verdragen als duidelijk is dat er behandelmogelijkheden zijn om daar goed mee om gaan. Bij afbouwen biedt het gebruik van afbouwmedicatie die mogelijkheid.

7. Zet een goede registratie op

Er is geen (evidence-based) bewijs voor de huidige afbouwpraktijk. Voor de toepassing van afbouwmedicatie is dat bewijs er inmiddels wel, maar er zijn nog veel zaken waarover we onvoldoende weten. De snelste manier om snel nieuwe kennis te verzamelen is om patiënten die gaan afbouwen te vragen of ze zichzelf willen monitoren tijdens het afbouwen. Alle instrumenten en de kennis die nodig is om dit te doen zijn beschikbaar. Op verzoek van Zorginstituut Nederland hebben wij hiervoor al in augustus 2017 een onderzoeksvoorstel bij het Zorginstituut ingediend. Door dit systematisch te doen kunnen binnen een periode van 1 tot 2 jaar data uit de praktijk voor vele honderden patiënten worden verzameld. Zorgverzekeraars kunnen hieraan bijdragen door voor iedere patiënt die zichzelf wil monitoren de kosten hiervan te vergoeden.

8. Betrek patiënten en ervaringsdeskundigen die kennis en instrumenten hebben ontwikkeld actief bij het schrijven van een richtlijn.

Wij doelen hierbij op partijen als de Vereniging Afbouwmedicatie.

Referenties

1. Oproep NVvP, 12 febr 2018: Uw commentaar gevraagd op: Consensusdocument afbouwen SSRI's & SNRIs <https://www.nvvvnet/ledennet/nieuws/2018/uw-commentaar-gevraagd-op-consensusdocument-afbouwen-ssris-snrjs>.
2. Groot PC, van Ingen Schenau J. Afbouw antidepressiva kan veel beter. *Medisch Contact*. 2012;67(50):2844-2845. <http://bit.ly/2842enmbMU>.
3. Groot PC, van Ingen Schenau J. Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'. Een knelpuntenanalyse. <http://bit.ly/2dqjDNk> 2013.
4. Mitchell KM. Graded dosage calendar packs for psychiatric medication. *British Journal of Psychiatry*. 1997;170(3):288.
5. Leurink H. De medicijnontwenningstrip. NRC Handelsblad, 31 dec 2004. <http://bit.ly/2ekZLg9>
6. Groot PC. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. 2013;55(10):789-794. <http://bit.ly/729IS788fN>.
7. Project_Tapering. www.cinderella-tx.org/nl/tapering/.
8. Groot PC. Onttrekkingsverschijnselen voorkomen bij de afbouw van antidepressiva: het nut van taperingstrips. *Psyfar*. 2014;9(3):18-26. <http://bit.ly/29UjNh16>.
9. Groot PC. Ontwikkeling en rationaliteit van taperingstrips. Rapport met informatie voor de bijeenkomst over taperingstrips die op 29 maart 2017 is gehouden op initiatief van Zorginstituut Nederland. Met aanvullingen tot 20 juni 2017. Samensteller: P.C. Groot. <http://bit.ly/2sTjOJi>
10. Groot PC, van Os J. Overtuigend 'bewijs' voor de rationaliteit van taperingstrips. Literatuuronderzoek Richtlijnen. Ontwikkeling en rationaliteit van taperingstrips. blz. 28-35. <http://bit.ly/2kfbVx9>.
11. Zorginstituut Nederland. Verslag 'Scopingoverleg afbouw van (specifiek) antidepressiva m,et behulp van taperingstrips' van 24 augustus 2017.
12. Groot PC, van Os J. Open brief aan alle zorgverzekeraars in Nederland: Conflict vergoeding taperingstrips. 21 juni 2016. <http://bit.ly/28KiiA7>.
13. Verantwoord afbouwen mogelijk maken. Rapport van de Vereniging Afbouwmedicatie, januari 2018. <http://bit.ly/2DOJqA5>.
14. Groot PC, van Os J. Overtuigend 'bewijs' voor de rationaliteit van taperingstrips. Onderzoek naar de effectiviteit van de taperingstrip. Ontwikkeling en rationaliteit van taperingstrips., blz. 36-41. <http://bit.ly/2kfbVx9>.
15. Groot PC, van Os J. Antidepressants: debate on effectiveness and appropriateness should be extended to helping people come off medication (tapering). *Manuscript in preparation*. 2018.
16. *Zorginstituut Nederland: Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. 2015. <http://bit.ly/2rBmhWT>.
17. <https://verenigingafbouwmedicatie.nl/>.
18. Groot PC. Antidepressiva: een vergeten pil. NedKAD/Silhouet winter-nummer. <http://bit.ly/2cEPtrM>. 2011.
19. 'Afkicken van antidepressiva moet vergoed worden'; EenVandaag, NPO1, 30 januari 2018. <https://eenvandaag.avrotros.nl/item/afkicken-van-antidepressiva-moet-vergoed-worden/>.
20. Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population. European Medicines Agency. EEMA/CHMP/QWP/292439/2017 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/08/WC500232782.pdf. Gedownload op 26 oktober 2017.;Published 18 may 2017.
21. Eserian JK, Lombardo M, Chagas JR, Galduróz JCF. Actual Versus Expected Doses of Half Tablets Containing Prescribed Psychoactive Substances: A Systematic Review. *The primary care companion for CNS disorders*. 2018;20(1):17r02211.

22. Medicatie in vloeibare vorm is geen alternatief voor de taperingstrip. Ontwikkeling en rationaliteit van taperingstrips. Hfdst. 7, blz. 67-68. <http://bit.ly/2yhWqLq>.
23. Supporting individuals affected by prescribed drugs associated with dependence and withdrawal. British Medical Association. www.bma.org.uk/collective-voice/policy-and-research/public-and-population-health/prescribed-drugs-dependence-and-withdrawal (website voor het laasts bezocht op 5 maart 2018).
24. Prescribed drugs associated with dependence and withdrawal – building a consensus for action. Analysis Report. British Medical Association. October 2015. <http://bit.ly/2tTimHm>.
25. RCPsych. Coming off antidepressants. Royal College of Psychiatrists. 2017. <http://www.rcpsych.ac.uk/healthadvice/treatmentwellbeing/antidepressants/comingoffantidepressants.aspx>.
26. Prescription drug addiction: government launches investigation. The Guardian 24 jan 2018. <https://www.theguardian.com/society/2018/jan/24/prescription-drug-addiction-government-launches-investigation>.
27. Read J, Cartwright C, Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Res.* 2014;216(1):67-73.
28. Gibson K, Cartwright C, Read J. Patient-Centered Perspectives on Antidepressant Use. *International Journal of Mental Health.* 2014;43(1):81-99.
29. Read J, et.al. Staying on and coming off: the experiences of 752 antidepressant users. Paper submitted. 2018.
30. Wichers M, Groot PC, Psychosystems., ESM_Group., EWS_Group. Critical Slowing Down as a Personalized Early Warning Signal for Depression. *Psychother Psychosom.* 2016;85(2):114-116. <http://bit.ly/112dJEfkz>.
31. Hulp bij het afbouwen van antidepressiva met taperingstrips. Argos, NPORadio1, 2 december 2017. www.nporadio1.nl/argos/onderwerpen/435501; Podcast: <http://bit.ly/2BtbGT5>.
32. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, 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.* 2018.
33. More people should get pills to beat depression. The Times, 22 februari 2018. <https://www.thetimes.co.uk/edition/news/more-people-should-get-pills-to-beat-depression-sv5vhczss>. *The Lancet.*
34. Moore J. Antidepressants are effective, right? Blog 23 februari 2018. <https://www.change.org/p/provide-tapering-strips-to-help-users-who-want-to-stop-taking-anxiety-depression-drugs/u/22423860>.
35. Read J. Patients, academics and psychiatrists formally complain that the president of Royal College of Psychiatrists has misled the public over antidepressant safety; Council for Evidence Based Psychiatry. 9 march 2018. <http://cepuk.org/2018/03/09/patients-academics-psychiatrists-formally-complain-president-royal-college-psychiatrists-misled-public-antidepressant-safety/>; Formal complaint: <http://cepuk.org/wp-content/uploads/2018/03/Complaint-to-RCPsych.pdf>.
36. Ruhe HG, Haarman BCM, de Boer MK, Batelaan NM, Birkenhäger TK. *Molemans Praktische psychofarmacologie. Hoofdstuk 3: Antidepressiva.* vijfde, herziene druk ed. Houten: Prelum; 2015.
37. De interventie taperingstrip. Ontwikkeling en rationaliteit van taperingstrips. Hfdst. 2, blz. 13-25. <http://bit.ly/2khcDub>.
38. Petitie van de Vereniging Afbouwmedicatie, aangeboden aan de vaste Commissie voor VWS op 30 januari 2018. <http://bit.ly/2EzSEqg>.
39. SmPC venlafaxine, 5 juni 2015. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h20863.pdf>, ingezien op 22 april 2016.