

Taperingstrips als hulpmiddel om antidepressiva verantwoord af te kunnen bouwen

Peter C. Groot ^{a*} en Jim van Os ^{abc}

^a Department of Psychiatry and Psychology,
Maastricht University Medical Centre.

^b Department of Psychiatry, Brain Centre Rudolf Magnus,
University Medical Centre Utrecht.

^c Department of Psychosis Studies, King's College London,
King's Health Partners, Institute of Psychiatry.

* Correspondentie: p.c.groot@maastrichtuniversity.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Groot PC and van Os J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. *Psychosis*. 2018 May 24;10(2):142-155. Translated and reprinted with permission of the publisher Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandfonline.com>. <https://doi.org/10.1080/17522439.2018.1469163>.

Citeer als: Groot PC en van Os J. Taperingstrips als hulpmiddel om antidepressiva verantwoord af te kunnen bouwen. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2018;3:a1687.

Kernpunten

- Bij de afbouw van antidepressiva worden behandelaren beperkt door het kleine aantal geregistreerde standaarddoseringen dat kan worden voorgeschreven.
- Magistraal bereide doseringen in taperingstrips stellen behandelaren in staat om samen met patiënten afbouwschema's op maat voor te schrijven.
- Afbouwen met behulp van afbouwmedicatie leidt tot veel minder onttrekkingsverschijnselen en slaagt veel vaker dan afbouwen zoals dat tot nu toe in de praktijk plaatsvindt.
- Het is waarschijnlijk dat de meerderheid van alle patiënten die eerder zonder succes pogingen hebben gedaan om medicatie af te bouwen, daar alsnog in zullen slagen als ze daarbij afbouwmedicatie gebruiken.

Inleiding

Antidepressiva worden veel gebruikt, niet alleen bij aandoeningen zoals angst en depressie, maar ook bij 37% van alle patiënten met een psychotische stoornis [1] – ondanks beperkt bewijs voor effectiviteit [2]. McCormack et al. bespreken kritisch recente meta-analytische bewijzen voor de effectiviteit van antidepressiva [3], terwijl Adlington de verontrustende mogelijkheid oppert dat ze worden voorgeschreven om sociale ellende te 'behandelen' [4].

ABSTRACT

Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely

BACKGROUND

Antidepressants are commonly prescribed for many mental disorders, including psychosis. Withdrawal effects, resulting from inappropriately short duration of tapering or lack of flexibility in prescribing gradual reduction, are common.

OBJECTIVE and DESIGN

An observational study was conducted of the use of "tapering strips", which allow gradual dosage reduction and minimise the potential for withdrawal effects.

METHODS

A tapering strip consists of antidepressant medication, packaged in a roll of small daily pouches, each with the same or slightly lower dose than the one before it. Strips come in series covering 28 days.

RESULTS

Of 1194 users of tapering strips, 895 (75%) wished to discontinue their antidepressant medication. In these 895, median length of antidepressant use was 2-5 years (IQR = 1-2 years ≥ 10 years). Nearly two-thirds (62%) had unsuccessfully attempted withdrawal before (median = two times before, IQR = 1-3). Almost all of these (97%) had experienced some degree of withdrawal, with 49% experiencing severe withdrawal (7 on a scale of 1-7, IQR = 6-7). The most common medications were paroxetine (n = 423, 47%) and venlafaxine (n = 386, 43%). Of the 895 wishing to discontinue, 636 (71%) succeeded in tapering their antidepressant medication completely, using a median of two tapering strips (IQR = 1-3) over a median of 56 days (IQR = 28-84).

CONCLUSION

Tapering strips represent a simple and effective method of achieving a gradual dosage reduction.

Wij willen in dit verband wijzen op een belangrijk en slecht onderzocht gevolg hiervan: het groeiende aantal chronische antidepressivagebruikers dat medicatie blijft gebruiken omdat stoppen niet lukt door het optreden van onttrekkingsverschijnselen tijdens het afbouwen [5]. Er zijn aanwijzingen dat een aanzienlijk deel van alle anti-depressivagebruikers problemen ondervindt bij het afbouwen van antidepressiva [6,7]. Clinici zijn vaak onvoldoende getraind om onttrekkingsverschijnselen

goed te herkennen en om daarop te anticiperen en adviseren vaak een te snelle afbouw.

Onttrekkingsverschijnselen kunnen ernstige klachten geven die tot terugval kunnen leiden, zeker bij personen met een hoge mate van psychosegevoeligheid. Daarnaast is er een groeiende hoeveelheid bewijs voor het optreden van zogenaamde supersensitiviteit en *rebound* – het opnieuw en vaak in versterkte mate optreden van symptomen waartegen het middel juist was voorgeschreven. Het terugkeren van de oorspronkelijke toestand – depressie of psychose – is daarbij misschien eerder het gevolg van de biochemische veranderingen in de hersenen als gevolg van het geneesmiddelgebruik zelf, dan van terugval [8].

Hoewel geneesmiddelen hierin verschillen, kunnen bij alle antidepressiva onttrekkingsverschijnselen optreden [9]. Het is inmiddels heel duidelijk dat een aanzienlijk deel van alle patiënten moeite heeft om met antidepressiva te stoppen [10]. Toch is er om patiënten bij het afbouwen te helpen, verassend genoeg, tot nog toe geen onderzoek gedaan om onttrekkingsverschijnselen te voorkomen door gebruik te maken van praktische hulpmiddelen die een geleidelijke dosisverlaging op maat voor de patiënt mogelijk maken.

Behandelaren beschikken tot nog toe over onvoldoende middelen om hun patiënten bij het afbouwen goed te kunnen helpen. Voor geneesmiddelen zijn slechts een (te) beperkt aantal geregistreerde doseringen beschikbaar. Daardoor kan een flexibele, langzame en geleidelijke afbouw op maat voor de patiënt tot nog toe niet worden voorgeschreven. Hoewel sommige antidepressiva in vloeibare vorm beschikbaar zijn en tabletten soms kunnen worden gebroken, zijn deze methoden omslachtig en onnauwkeurig en niet ontwikkeld of getest voor geleidelijk afbouwen [11].

Methoden

In de afgelopen jaren heeft in Nederland de stichting zonder winst oogmerk Cinderella Therapeutics, de ontwikkeling in gang gezet van taperingstrips. Daarmee kunnen antidepressiva en andere geneesmiddelen geleidelijk worden afgebouwd om zo onttrekkingsverschijnselen tijdens het afbouwen te voorkomen. Cinderella Therapeutics gaf hiermee gehoor aan verzoeken van antidepressivagebruikers die op een verantwoorde manier willen stoppen.

Een taperingstrip bevat medicatie die verpakt is in een baxterrol. Een strip bevat medicatie voor 28 dagen. De totale dosis in het zakje voor een bepaalde dag is een klein beetje lager of gelijk aan die van de vorige dag. Op ieder zakje wordt de dag en de dosisinformatie vermeld. Dat stelt patiënten in staat om de voortgang van de afbouw precies te volgen en te monitoren [12].

We rapporteren over de ervaringen van 1194 gebruikers van psychotrope taperingstrips in Nederland, die reageerden op routinematige en anonieme vervolgvragenlijsten voor kwaliteitsscreening. Deze vragenlijsten werden, op

verzoek van Cinderella Therapeutics, door de Regenboog Apotheek gestuurd naar alle patiënten die gebruik hadden gemaakt van taperingstrips (N = 1750, responspercentage = 68%). Aan alle respondenten werd gevraagd hoeveel last ze hadden gehad van onttrekkingsverschijnselen (*'had u last van onttrekkingsverschijnselen?'*), waarop geantwoord kon worden met een zevenpuntsschaal met ankerpunten van 1 = 'helemaal niet' tot 7 = 'heel veel'. Deze vraag werd ook voorgelegd met betrekking tot eventuele eerdere stoppogingen. Hierdoor is het mogelijk om het optreden en de ernst van onttrekkingsverschijnselen te vergelijken bij afbouwen met behulp van afbouwmedicatie en bij afbouwen zonder afbouwmedicatie, zoals dat tot nu toe in de praktijk gebeurt. Anders dan bij een gerandomiseerd onderzoek waarin groepen patiënten met elkaar worden vergeleken (vergelijking *tussen* patiënten), fungeerden alle patiënten die zowel met als zonder gebruik te maken van afbouwmedicatie hadden afgebouwd, of hadden geprobeerd om dat te doen, hierbij als hun eigen controle (vergelijking *binnen* de patiënt).

Patiënten kregen informatie over het doel van de vragenlijst en gaven toestemming door een ingevulde vragenlijst terug te sturen. De gegevens van patiënten werden anoniem behandeld. Gegevens werden geanalyseerd door de auteurs. Volgens de Nederlandse wetgeving is geen medisch-ethische goedkeuring vereist voor de analyse van anonieme routine kwaliteitsbeoordelingsgegevens.

Resultaten

Van de 1194 gebruikers van taperingstrips die een ingevulde vragenlijst retourneerden hadden 1121 die gebruikt voor het afbouwen van antidepressiva en 73 voor het afbouwen van andere geneesmiddelen. Van de 1121 personen die de strips gebruikten voor het afbouwen van antidepressiva, gaven 895 (80%) aan helemaal te willen stoppen met hun antidepressivumgebruik, wilden 118 (11%) de dosis verlagen, gebruikte 18 (2%) de strip om andere redenen en bij 90 (8%) ontbraken gegevens hierover. De meest voorkomende geneesmiddelen waren paroxetine (n = 423, 47%) en venlafaxine (n = 386, 43%). Van de 1121 antidepressivagebruikers hadden 692 (62%, waarvan 97 met ontbrekende gegevens) al eerder pogingen gedaan om te stoppen. Daarbij had bijna iedereen (97%) last gehad van onttrekkingsverschijnselen (2-7 op de zevenpuntsschaal). 339 personen (49%) rapporteerden de meest extreme van de zes ontwenning-niveaus (7 = 'zeer veel').

Voor de 895 personen die de strips specifiek hadden gebruikt om hun antidepressiva te stoppen, was de mediane duur van het voorafgaande antidepressivumgebruik 2 tot 5 jaar (interkwartielafstand [IQR] = 1-2 - > 10 jaar). Tweederde (66%) had een of meerdere eerdere pogingen gedaan om af te bouwen (mediaan = twee keer eerder, IQR = 1-3), waarvan 51% de meest extreme van de zes ontwenning-niveaus rapporteerde (7 = 'zeer veel'; gemiddelde = 6).

Van de 692 gebruikers die een eerdere poging hadden gedaan was het niveau van onttrekkingsverschijnselen bij afbouwen met taperingstrips veel lager dan bij die eerdere pogingen zonder taperingstrips (met taperingstrip: gemiddeld 3,2 op een schaal van 1 tot 7, 95% betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] = 3,0-3,3; zonder taperingstrip: gemiddeld 6,0, 95%-BI: 5,9-6,1).

Van de 895 antidepressivumgebruikers die wilden stoppen, slaagden 636 (71%) erin hun antidepressiva volledig af te bouwen, met een mediaan van twee taperingstrips (IQR = 1-3) over een periode van 56 dagen (IQR = 28-84). Zevenenzestig personen (8%) meldden dat ze met behulp van de taperingstrips nog aan het afbouwen waren. Zij hadden een mediaan van 2,5 taperingstrips (IQR = 1-4) gebruikt over een mediane periode van 70 dagen (IQR = 28-112).

Van de 192 (21%) personen die er niet in waren geslaagd om volledig af te bouwen en die ook geen verdere pogingen daartoe ondernamen, noemde 39 (4%) het optreden van ernstige onttrekkingsverschijnselen als oorzaak en 53 (6%) het opnieuw optreden van de symptomen van hun eerdere mentale stoornis. Deze 192 patiënten hadden een mediaan van drie taperingstrips (IQR = 2-4) gebruikt over een mediane periode van 84 dagen (IQR = 56-112). Eerdere ervaringen met onttrekkingsverschijnselen waren minder bij de 192 patiënten die er niet in slaagden om helemaal af te bouwen, in vergelijking met degenen die daar wel in waren geslaagd ($n = 636$; gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt [β] per punt op een schaal van $-1-7$: $0,11$, $P = 0,007$).

In de groep van 636 gebruikers die met succes hun antidepressiva hadden afgebouwd, was het aantal dagen dat daarvoor werd gebruikt positief geassocieerd met de lengte van het gebruik van antidepressiva (4,3 dagen meer afbouwen per eenheid van eerder gebruik in vijf eenheden, $P < 0,001$). Ook scoorden zij hoger op het ervaren van eerdere mislukkingen bij het afbouwen (2,8 dagen per punt van de zevenpuntsschaal).

In de groep van 636 patiënten die hun antidepressiva volledig konden afbouwen, was er een significant willekeurig effect van medicatie in het model voor het aantal

afbouwdagen ($F = 2,67$, $P = 0,007$). In vergelijking met de referentiecategorie paroxetine namen alle geneesmiddelen minder dagen in beslag (met -78 dagen tot -13 dagen), met uitzondering van mirtazapine ($+21$ dagen). Geen van de directe vergelijkingen met paroxetine was echter statistisch significant.

Beschouwing

Dit onderzoek werpt licht op de vraag hoe waarschijnlijk het is dat patiënten erin zullen slagen om een geneesmiddel op een goede manier te kunnen afbouwen als dat bij eerdere pogingen niet is gelukt als gevolg van het optreden van onttrekkingsverschijnselen. De resultaten maken aannemelijk dat een groot aantal van hen succesvol zal kunnen afbouwen als ze daarbij gebruik kunnen maken van taperingstrips. Deze bevindingen zijn relevant voor mensen met psychose, van wie tussen de 40 en 50% worden blootgesteld aan polyfarmacie [13]. Deze blootstelling resulteert in farmacokinetische en farmacodynamische interacties die kunnen resulteren in een reeks bijwerkingen bij pogingen om van (één van) de voorgeschreven geneesmiddelen, zoals antidepressiva, af te komen. Schattingen voor antidepressivagebruik onder patiënten met psychotische stoornissen variëren van 10 tot 40% [1,14]. Daarnaast is er ook een groeiende vraag naar betere manieren om antipsychotische medicatie veilig af te bouwen, om medicatie te staken of om de laagst mogelijke dosis te vinden, zonder daarbij een terugval te veroorzaken als gevolg van dopamine-overgevoeligheid veroorzaakt door chronisch gebruik van geneesmiddelen die de dopamine D2-receptor blokkeren [8].

De taperingmethodiek zoals hier beschreven kan goed gebruikt worden om op een veilige manier dosis-aanpassingsstrategieën te onderzoeken bij mensen die antipsychotica gebruiken. Ook als patiënten gelijktijdig andere geneesmiddelen zoals antidepressiva gebruiken. En met name voor geneesmiddelen waarbij flexibele dosisreductie op dit moment praktisch niet goed mogelijk is. ■

Zie voor literatuurreferenties: npfo.nl.