

Uitkomsten van hyperbolisch afbouwen van antidepressiva

Jim van Os^{abcd*} en Peter C. Groot^d

^a Afdeling Psychiatrie, UMC Utrecht Hersencentrum.

^b Afdeling Psychiatrie en Psychologie, Maastricht UMC+.

^c Department of Psychosis Studies and King's Health Partners, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, Groot-Brittannië.

^d User Research Centre, UMC Utrecht.

* Correspondentie: j.j.vanos-2@umcutrecht.nl.

Dit artikel is een verkorte en bewerkte vertaling van: van Os J, Groot PC. Outcomes of hyperbolic tapering of antidepressants. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2023 May 9;13:20451253231171518.

Jim van Os en Peter C. Groot zijn vanaf 2010 betrokken bij de ontwikkeling van en onderzoek naar het gebruik van afbouwmedicatie, maar niet bij de productie van taperingstrips, stabilisatiestrips of switchstrips, of bij de verstrekking daarvan aan patiënten. Hiervoor is geen sprake van vergoeding.

Het User Research Centre van het UMC Utrecht heeft een educatieve subsidie van de Regenboog Apotheek ontvangen.

Citeer als: Van Os J, Groot PC. Uitkomsten van hyperbolisch afbouwen van antidepressiva. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2024;9:a1781.

KERNPUNTEN

- Dosisverlaging in stappen die steeds kleiner worden naarmate de dosis lager wordt (hyperbolisch afbouwen), voorkomt onttrekkingsklachten tijdens en na afbouwen van psychofarmaca, zoals antidepressiva.
- In de dagelijkse klinische praktijk kan geen sprake zijn van afbouwtrajecten met één bepaalde lengte die voor iedereen zouden moeten werken.
- Samen beslissen en (zelf)monitoring (bij voorkeur dagelijks) tijdens het afbouwen moet bepalen hoelang een afbouwtraject gaat duren.
- Richtlijnen voor afbouw van medicatie moeten de mogelijkheid bieden voor het kiezen van (lange) afbouwtrajecten waarover behandelaar en patiënt samen kunnen beslissen.

INLEIDING

Er komt steeds meer aandacht voor het optreden van (langdurige) onttrekkingsklachten bij antidepressiva. Klachten die kunnen ontstaan wanneer het lichaam pro-

beert neurofysiologische aanpassingen, die door (langdurig) gebruik zijn opgewekt na dosisvermindering of stoppen, weer op te lossen. Er komt steeds meer bewijs voor het belang van geleidelijk en op maat afbouwen, op geleide van hoeveel onttrekkingsklachten er zijn. De afbouwmethode van Horowitz-Taylor is zo'n op gezond verstand gebaseerde strategie [1]. Deze is echter moeilijk te implementeren, omdat vrijwel alle geneesmiddelen worden geleverd in doseringen die zo'n flexibele en persoonlijke aanpak bemoeilijken [2]. Daarnaast ontbreken praktische en haalbare oplossingen in richtlijnen [3,4].

Hyperbolisch afbouwen houdt in dat de stappen waarmee de dosis wordt verlaagd steeds kleiner worden naarmate de dosis lager wordt [1,5]. Dit is waar veel patiënten, impliciet en zonder het woord hyperbolisch te gebruiken, al heel lang voor hadden gepleit en wat ze ook in de praktijk probeerden te brengen door zelf met hun medicatie te 'prutsen'. Het is het idee achter de ontwikkeling van taperingstrips [6-10] en werd ook bepleit door sommige professionals [10,11].

Een taperingstrip bevat antidepressiva in een strip met genummerde zakjes die dezelfde of een iets lagere dagelijkse dosis bevatten dan het vorige zakje. Patiënten kunnen één of meer strips van 28 dagen gebruiken om flexibel en op maat de dosis geleidelijk te verlagen, in een afbouwtraject dat indien nodig vele maanden kan duren [2,12]. Er zijn ook stabilisatiestrips om, als er onttrekkingsklachten zijn, een tijdje op een bepaalde dosis te kunnen blijven, wat tijd geeft om te herstellen, voordat geleidelijker verder wordt afgebouwd.

In tabel 1 staat een verklarende woordenlijst met de begrippen die in dit artikel aan de orde komen.

GEBREK AAN ONDERZOEK NAAR OPTREDEN VAN ONTTREKKINGSKLACHTEN IN DE TIJD

Er is geprobeerd om het afbouwen te bestuderen in de context van placebogecontroleerde gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's), maar die inspanningen hebben een hoog risico om te mislukken [13,14]. In tegenstelling hiermee hebben in Nederland inmiddels

ABSTRACT

Outcomes of hyperbolic tapering of antidepressants

Background

In patients attempting to discontinue their antidepressant medication, there have been no prospective studies on patterns of withdrawal as a function of the rate of antidepressant reduction during the tapering trajectory, and moderators thereof.

Objective

To investigate withdrawal as a function of gradual dose reduction.

Design

Prospective cohort study.

Methods

The sampling frame consisted of 3956 individuals in the Netherlands who received an antidepressant tapering strip between 19 May 2019 and 22 March 2022 in routine clinical practice. Of these, 608 patients, majorly with previous unsuccessful attempts to stop, provided daily ratings of withdrawal in the context of reducing their antidepressant medications (mostly venlafaxine or paroxetine), using hyperbolic tapering strips offering daily tiny reductions in dose.

Results

Withdrawal in daily-step hyperbolic tapering trajectories was limited, and inverse to the rate of taper. Female sex, younger age, presence of one or more risk factors and faster rate of reduction over shorter tapering trajectories were associated with more withdrawal and differential course over time. Thus, sex and age differences were less marked early in the course of the trajectory, whereas differences associated with risk factors and shorter trajectories tended to peak early in the trajectory. There was evidence that tapering in weekly larger steps (mean per-week dose reduction: 33.4% of previous dose), in comparison with daily tiny steps (mean per-day dose reduction: 4.5% of previous dose or 25.3% per week), was associated with more withdrawal in trajectories of 1, 2 or 3 months, particularly for paroxetine and the group of other (non-paroxetine, non-venlafaxine) antidepressants.

Conclusion

Antidepressant hyperbolic tapering is associated with limited, rate-dependent withdrawal that is inverse to the rate of taper. The demonstration of multiple demographic, risk, and complex temporal moderators in time series of withdrawal data indicates that antidepressant tapering in clinical practice requires a personalised process of shared decision making over the entire course of the tapering period.

duizenden patiënten bijgedragen aan een rijke en groeiende database van retrospectieve cohortgegevens over afbouwen met behulp van taperingstrips. Drie retrospectieve cohortstudies, met meer dan 2000 patiënten, lieten zien dat ongeveer 70% van de patiënten die probeerden te stoppen met antidepressiva, daar met twee hyperbolische taperingstrips van 28 dagen ook in slaagden [15-18]. Belangrijk om hierbij op te merken is dat deze twee strips vaak niet het hele afbouwtraject omvatten, omdat veel patiënten slechts een beperkte of geen vergoeding kregen van hun zorgverzekeraar. Hierdoor werden de strips voornamelijk ingezet voor alleen het laatste en moeilijkste deel van een mogelijk veel langer afbouwtraject.

Hoewel deze studies laten zien dat hyperbolisch afbouwen effectief kan zijn voor het laatste deel van een langer afbouwtraject, is nog weinig bekend over het verloop van onttrekking tijdens zo'n persoonlijk en potentieel hyperbolisch afbouwtraject, en over moderatoren daarvan. Ons is slechts één $n = 1$ experiment bekend waarin intensieve zelfmonitoring werd gebruikt om onttrekking tijdens hyperbolische afbouw in de tijd te volgen [19].

Het huidige onderzoek presenteert tijdreeksgegevens over het niveau van 'gecontroleerde onttrekking' in de context van hyperbolische afbouw met behulp van taperingstrips. Hiermee kan worden onderzocht wat het verloop is van onttrekking tijdens gepersonaliseerde hyperbolische afbouw, en van moderatie door demografische en andere (risico)factoren [16-18]. Omdat de specifieke focus in dit onderzoek ligt op wat er gebeurt *tijdens* het afbouwen, kan dit onderzoek geen informatie geven over wat er gebeurt *nadat* patiënten volledig hebben afgebouwd. Dit is in een eerdere studie onderzocht [16].

METHODEN

Patiënten aan wie de arts een taperingstrip voorschrijft, ontvangen hierbij een zelfmonitorsformulier om zowel henzelf als hun arts te ondersteunen bij het evalueren van het verloop van eventuele onttrekking in de tijd. Dit concept is voortgekomen uit de observatie dat 'samen beslissen' over individuele afbouwtrajecten wordt bevorderd door goede zelfmonitoring. Patiënten krijgen de instructie om dagelijks een beoordeling te geven van de mate van ongemak gedurende het afbouwproces, op

TABEL 1 VERKLARENDE WOORDENLIJST

woord	betekenis
afbouwtraject	deel van een afbouw die is voltooid met behulp van één of meer taperingstrips
afbouwschema	schema voor de dosisverlaging van een bepaalde dosis naar een bepaalde lagere dosis (die nul kan zijn) in een bepaalde periode
lineair afbouwen	dosisverlaging in gelijke stappen, resulterend in een hyperbolische verlaging van de receptorbezetting
Horowitz-Taylor-methode voor het afbouwen van psychiatrische medicatie	gepersonaliseerde hyperbolische afbouw om een geleidelijke lineaire vermindering van de receptorbezetting te bereiken om onttrekking te voorkomen
hyperbolisch afbouwen	dosisverlaging in stappen die steeds kleiner worden naarmate de dosis lager wordt
gepersonaliseerd afbouwen	afbouwen met behulp van een geïndividualiseerd afbouwschema dat flexibel kan worden aangepast wanneer dat nodig is, wat kan worden uitgevoerd met behulp van afbouwmedicatie of op een andere manier
tapering	geleidelijke dosisverlaging
taperingstrip	strip met medicatie voor 28 dagen, verpakt in een rol of strip die bestaat uit kleine zakjes ieder zakje is genummerd en bevat dezelfde of een iets lagere dagelijkse dosis dan het vorige zakje dosis- en daginformatie op ieder zakje stelt patiënten in staat om de voortgang van de dosisverlaging nauwkeurig te volgen
receptorbezetting	bezetting van de receptor waarop een geneesmiddel inwerkt (voor antidepressiva de serotoninetransporter, voor antipsychotica de dopaminereceptor, enz.)
stabilisatie	een patiënt op een bepaalde dosis laten blijven, in plaats van het afbouwschema voort te zetten, wanneer onttrekking optreedt tijdens het afbouwen of om andere redenen (bijv. angst van de patiënt)
stabilisatiestrip	taperingstrip waarin de dagelijkse dosis – die iedere dosis kan zijn – iedere dag gelijk blijft

een schaal van 1 tot 7 (1 = helemaal niet, 7 = zeer ernstig). In principe kan met taperingstrips van begin tot eind hyperbolisch worden afgebouwd en kan daarbij het afbouwschema indien nodig of gewenst eenvoudig en flexibel worden aangepast. Dit kan door één of meerdere aanvullende taperingstrips voor te schrijven, of door eerst één of meerdere stabilisatiestrips te gebruiken. Door het zelfmonitoringsformulier in te vullen, kan het afbouwschema tijdiger worden aangepast om het risico op mislukken van de afbouw zo klein mogelijk te maken.

Van 3956 personen die een taperingstrip voor antidepressiva ontvingen, stuurden 655 (17%) één of meerdere formulieren terug. Hiervan bleven er 608 over voor analyse (15% van de totale steekproef), die in totaal 32.368 waarnemingen hadden gedaan. Van hen hadden 288 (47%) een afbouwtraject van 28 dagen, 170 (28%) van 56 dagen, 88 (15%) van 84 dagen, 41 (7%) van 112 dagen en

21 (4%) van 140 dagen (zie tabel 2 en 3). De steekproef omvatte zowel patiënten van wie het volledige afbouwtraject was opgenomen, als van patiënten van wie slechts een deel van het afbouwtraject was opgenomen. De meeste deelnemers volgden waarschijnlijk geen afbouwschema's die van begin tot eind hyperbolisch waren.

Het verschil tussen de dosis aan het begin en aan het eind van een afbouwtraject werd uitgedrukt als percentage dosisverlaging in eenheden van de *defined daily dose* (DDD). Bij een patiënt met bijvoorbeeld een begin-dosis van 0,80 DDD en een einddosis van 0,20 DDD komt dat neer op een dosisverlaging van 75%. Het percentage dosisverlaging was hoger bij langere afbouwtrajecten dan bij kortere afbouwtrajecten (28 dagen: 63,0%; 56 dagen: 84,0%; 84 dagen: 92,5%; 112 dagen: 94,4%; 140 dagen: 87,5%). Voor analyses werd de gemiddelde snelheid van wekelijkse dosisverlaging berekend en uitgedrukt

als percentage van de initiële dosis. Als bijvoorbeeld in een week de dosis werd verlaagd van 8 naar 6 mg paroxetine in een afbouwtraject dat was gestart vanaf 20 mg, dan leverde dat een wekelijkse dosisverlaging van 10% op.

Statistische analyse hield rekening met clustering van observaties binnen de persoon door gebruik te maken van *multilevel random regressie* in Stata.

HYPERBOLISCH AFBOWEN IN KLEINE DAGELIJKSE STAPPEN VERSUS WEKELIJKSE GROTE STAPPEN

Een klein aantal patiënten in de steekproef (8,6%) gebruikte geen hyperbolische taperingstrip waarin de dosis per dag kon worden verlaagd, maar waarin dat in wekelijkse grotere stappen werd gedaan. Die wekelijkse stappen werden in 2018 voorgesteld in het multidisciplinair document *Afbouwen SSRI's & SNRI's* [20]. In de praktijk worden taperingstrips met afbouw in stappen per week zelden voorgeschreven, omdat, ook op theoretische gronden, wordt verwacht dat afbouwen in wekelijkse stappen eerder zal leiden tot onttrekkingsklachten. Data werden gegroepeerd op gebruikte antidepressiva. Voor analyse bleven 587 personen over waarvan 51 personen in wekelijkse stappen hadden afgebouwd en 536 personen in dagelijkse stappen.

RESULTATEN

Responders (n = 608) en non-responders (n = 3301) leken sterk op elkaar voor wat betreft demografie, soort medicatie, risicofactoren en aantal taperingstrips (zie tabel 4).

De meerderheid was vrouw en de gemiddelde leeftijd lag rond de 50 jaar. De meest gebruikte antidepressiva waren venlafaxine en paroxetine en de meest voorkomende risicofactoren waren mislukte eerdere afbouwopgaven, angst voor onttrekking en gebruik van antidepressiva langer dan 2 jaar.

In de groep met hyperbolische afbouw in kleine dagelijkse stapjes (n = 554) nam het aantal patiënten met eerdere mislukte stopopgaven progressief toe bij patiënten met langere afbouwtrajecten (28 dagen: 50%; 56 dagen: 54%; 84 dagen: 59%; 112 dagen: 61%; 140 dagen: 70%). Kortere afbouwtrajecten betekenden snellere dosisverlagingen. De snelheid van wekelijkse dosisverlaging, uitgedrukt als percentage van de dosis van de week ervoor, was het hoogst in de kortste afbouwtrajecten en het laagst in het langste afbouwtraject (28 dagen: 29,7% per week; 56 dagen: 25,8%; 84 dagen: 23,8%; 112 dagen: 23,6%; 140 dagen: 19,2%).

Figuur 1 laat zien dat de onttrekingscore tijdens hyperbolische afbouw in dagelijkse stapjes beperkt was en varieerde tussen '2' (zeer weinig) en '3' (een beetje). Voor het kortste afbouwtraject van 28 dagen was het verloop van de onttrekingscore een spiegelbeeld van de snelheid waarmee de dosis werd verlaagd. Bij langere afbouwtrajecten was de wekelijkse verlaging van de dosis kleiner en was minder of geen sprake van zo'n sterke initiële toename van de onttrekkingscore.

Er werd een directioneel maar statistisch niet-significant verband gevonden dat wijst op meer onttrekking bij afbouwtrajecten waarin de dosis in wekelijkse grotere stappen wordt verlaagd, dan bij afbouw in kleinere dagelijkse stappen. De mate van dosisverlaging, uitgedrukt

TABEL 2 STEEKPROEFGROOTTE

	n	
patiënten die tussen 19 mei 2019 en 22 maart 2022 één of meer taperingstrips hebben ontvangen	3956	
respons	655	16,6%
exclusie wegens gebruik van vooral of uitsluitend stabilisatiestrips, waaronder 14 trajecten die veel langer waren dan 5 maanden	47	1,2%
afbouwtrajecten voor analyse	608	15,4%
- dosisverlaging in dagelijkse ministapjes	556	14,1%
- dosisverlaging in wekelijkse grotere stappen	52	1,3%

TABEL 3 AANTAL STRIPS WAARVOOR ZELFMONITORINGSFORMULIEREN ZIJN TERUGGESTUURD

	alle trajecten		dagelijkse stapjes		wekelijkse stappen	
	n = 608		n = 556		n = 52	
1 strip, 28 dagen	288	47,4%	270	48,6%	18	34,6%
2 strips, 56 dagen	170	28,0%	152	27,3%	18	34,6%
3 strips, 84 dagen	88	14,5%	81	14,6%	7	13,5%
4 strips, 112 dagen	41	6,7%	33	5,9%	8	15,4%
5 strips, 140 dagen	21	3,5%	20	3,6%	1	1,9%

Let op: het aantal strips is niet indicatief voor de totale duur van een afbouwtraject (zie tekst).

als percentage van de vorige dosis, was 4,5% per stap in trajecten met kleine dagelijkse stappen (of 25,3% per week) en 33,4% per stap in trajecten met wekelijkse grote stappen.

Vrouwelijk geslacht, jongere leeftijd, aanwezigheid van een of meer risicofactoren en een hogere afbouwsnelheid in kortere afbouwtrajecten, leidden tot meer onttrekking en lieten een differentieel verloop in de tijd zien, wat suggereert dat er sprake is van processen die niet (allemaal) lineair zijn.

BESCHOUWING

In deze studie werd voor een grote groep patiënten prospectief onderzoek gedaan naar de mate en het verloop van subjectief ervaren onttrekking tijdens hyperbolische afbouw van antidepressiva. Onttrekking was beperkt als in kleine dagelijkse stappen kon worden afgebouwd (onttrekkingsscores varieerden tussen 'heel weinig' en 'een beetje'), waarbij de mate van onttrekking een spiegelbeeld was van de snelheid waarmee werd afgebouwd.

RELEVANTIE VOOR DE KLINISCHE PRAKTIJK

Richtlijnen voor afbouw van antidepressiva en andere psychotrope geneesmiddelen, als die er zijn, zijn meestal gebaseerd op *expert opinion*, waarbij kennis en ervaring van gebruikers niet wordt benut, en zijn in de praktijk niet erg nuttig voor de begeleiding tijdens het afbouwen [2,3,21]. Cohortonderzoek, gericht op algemeen

gebruikte en geaccepteerde manieren van afbouwen, ontwikkeld door ervaringsdeskundigen, kan een productieve manier zijn om te ontdekken wat ervoor zorgt dat afbouwen zo goed mogelijk zal verlopen. Deze studie is daarvan een goed voorbeeld omdat verschillende zaken kunnen worden vastgesteld die relevant zijn voor verbetering van de dagelijkse klinische praktijk.

De eerste bevinding is dat het gemiddelde niveau van ervaren onttrekking beperkt was bij hyperbolische afbouw waarbij de dosis per dag kan worden verlaagd (onttrekkingsscores varieerden tussen 'zeer weinig' en 'een beetje'), en een benaderend spiegelbeeld was van de snelheid waarmee de dosis werd verlaagd: hoe sneller dat ging, hoe groter de kans op onttrekking. Belangrijk is dat beoordelingen dagelijks en prospectief waren, terwijl die in eerdere studies retrospectief waren [15-18]. De snelheid van wekelijkse dosisverlaging was het hoogst in de groep die in 28 dagen afbouwde. In deze groep was er een snelle toename van onttrekkingsklachten, die omgekeerd evenredig was aan de snelheid waarmee de dosis werd verlaagd.

De tweede bevinding is dat wekelijkse dosisverlagingen kleiner worden naarmate afbouwtrajecten langer duren, en dat die leiden tot minder onttrekking. Dit onderzoek maakt duidelijk dat samen beslissen leidt tot substantiële variatie in de lengte van afbouwtrajecten en dat geen sprake kan zijn van afbouwtrajecten met één bepaalde lengte die voor iedereen zouden moeten werken. Samen beslissen en (zelf)monitoring (bij voorkeur dagelijks)

tijdens het afbouwen moet bepalen hoelang een afbouwtraject gaat duren. De betekenis hiervan voor richtlijnen is dat die de mogelijkheid moeten bieden voor lange trajecten en dat bij het kiezen daarvan sprake moet zijn van samen beslissen.

De derde bevinding van het onderzoek heeft betrekking op de vergelijking tussen afbouwen in kleinere stappen per dag, met gemiddeld 4,5% per dagelijkse stap dosisverlaging of 25,3% per week, en grotere stappen per week met gemiddeld 33,4% dosisverlaging per stap. De gemiddelde afname van 33,4% per stap ging gepaard met een differentieel verloop in de tijd met aanwijzingen voor ernstigere onttrekkingsverschijnselen in trajecten van 1, 2 of 3 maanden.

De bevindingen uit deze studie zijn goed verenigbaar met de neurobiologie van afbouwen zoals voorgesteld door Horowitz en Taylor [22]. Nadat een psychofarma-

con wordt toegediend, treden fysiologische aanpassingen op en wordt een nieuw homeostatisch instelpunt vastgesteld. Abrupt staken of te snelle dosisverlaging van het geneesmiddel leidt tot ontwenning, waarvan de duur wordt bepaald door de tijd die nodig is om een nieuw evenwicht te vinden. Onttrekkingsklachten kunnen nog verergeren of een hoogtepunt bereiken nadat het geneesmiddel al uit het lichaam is verdwenen. Door het maken van kleinere stappen kan steeds opnieuw een lager homeostatisch evenwicht worden ingesteld, voordat de dosis verder wordt verlaagd. Volgens het model verlaagt zo'n meer geleidelijke stapsgewijze dosisverlaging het risico op onttrekking steeds verder.

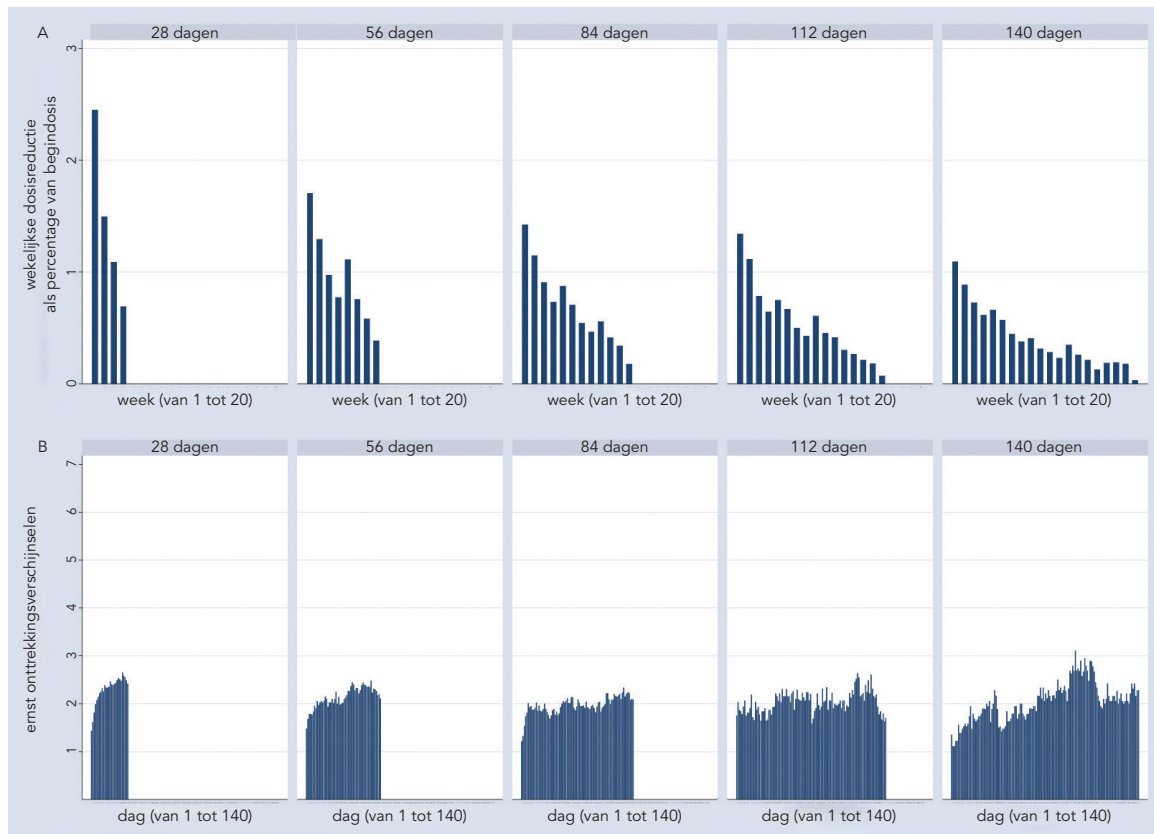
Deze studie kon voor het eerst effecten van moderators op het verloop van ontwenning in de loop van de tijd aantonen die wijzen op onderliggende verschillen in neurofysiologische aanpassing na blootstelling aan anti-

TABEL 4 DEMOGRAFISCHE GEGEVENS VAN RESPONDERS EN NON-RESPONDERS

demografische gegevens	responders		non-responders	
	n = 608		n = 3301	
	percentage of gemiddelde	SD	percentage of gemiddelde	SD
gemiddelde leeftijd	52,8	13,8	46,5	15,4
vrouwelijk geslacht	80,6		72,1	
gemiddeld aantal strips	1,8	1,1	2,2	1,6
gebruikte venlafaxine	41,3		37,0	
gebruikte paroxetine	23,7		18,9	
risicofactoren				
angst voor onttrekking	40,0		35,0	
eerder mislukte afbouw	52,5		44,9	
onderscheid terugval/onttrekking	6,7		5,8	
<i>slow metaboliser</i>	1,7		1,2	
dosis \geq 6 maanden hoger dan 100% van de DDD	3,1		2,4	
problemen bij starten met medicatie	2,7		4,2	
onttrekking na gemiste dosis	8,1		8,8	
meer dan 2 jaar gebruikt	81,1		71,2	
geen risicofactoren	6,9		14,4	
gemiddeld aantal risicofactoren	1,9	1,0	1,7	1,1

SD: standaarddeviatie, DDD: *defined daily dose*.

FIGUUR 1 PERCENTAGE WEKELIJKE DOSISVERLAGING BIJ (HYPERBOLISCH) AFBOUWEN IN KLEINE DAGELIJKSE STAPPEN (A) EN VERLOOP VAN GERAPPORTEERDE ONTTREKKING TIJDENS HET AFBOUWTRAJECT (B) OP BASIS VAN DE LENGTE VAN HET AFBOUWTRAJECT



depressiva en/of verschillen in emotionele expressie als gevolg van die aanpassing. Gebruik van stabilisatiestrips werd in verband gebracht met meer onttrekking. Hierbij is waarschijnlijk sprake van omgekeerde causaliteit: wie meer onttrekking ervaart zal eerder een stabilisatiestrip nodig hebben, waardoor dosisverlaging tijdelijk wordt stopgezet. Dit suggereert dat stabilisatie een nuttig hulpmiddel is om afbouwen door samen beslissen in goede banen te leiden.

KUNNEN RISICOFACTOREN DE KLINISCHE PRAKTIJK INFORMEREN?

Onderzocht is in hoeverre afbouwresultaten worden beïnvloed door cumulatieve risico's. Het belangrijkste on-

derscheid was tussen enig risico en geen risico, maar de effectgrootte hiervan was klein. Slechts 6% van de patiënten had geen risicofactor. Deze bevinding is klinisch relevant omdat die wijst op complexe onderliggende bronnen van heterogeniteit die niet kunnen worden gevangen in op algoritmen gebaseerde regels voor klinische besluitvorming.

Volgens het multidisciplinaire document *Afbouwen SSRI's & SNRI's* [20] is de afwezigheid van risicofactoren voldoende voorspellend voor het uitblijven van onttrekking om patiënten zonder risicofactoren sneller te laten afbouwen dan patiënten met risicofactoren. De risicofactoren die het multidisciplinaire document noemt, zijn:

1) ten tijde van de behandeling waren voor een thera-

peutisch effect hogere doseringen nodig dan de minimaal effectieve dosis SSRI's/SNRI's;

2) het ervaren van onttrekkingsverschijnselen bij een gemiste dosis/therapie-ontrouw/*drug holiday*;

3) het mislukken van eerdere stoppogingen.

Door de (te) lage sensitiviteit en specificiteit van de gebruikte risicofactoren kan dit echter patiënten in gevaar brengen. Daarom dient elke patiënt een zorgvuldig en persoonlijk proces van gedeelde besluitvorming te krijgen gedurende het hele afbouwtraject.

METHODOLOGISCHE KWESTIES

Bij een observationele studie is voorzichtigheid geboden bij het veronderstellen van causaliteit en de richting ervan. De associatie tussen stabilisatiestrips en onttrekking berust waarschijnlijk op omgekeerde causaliteit. Het verband tussen de snelheid waarmee de dosis van een antidepressivum wordt verlaagd en het stoppen ervan, dat de belangrijkste bevinding is van deze studie, is waarschijnlijk wel causaal.

De steekproef uit het onderzoek is vrijwel zeker niet representatief voor alle mensen die antidepressiva afbouwen, al lijken responders en non-responders wel op elkaar in termen van demografie, type medicatie, risicofactoren en aantal taperingstrips (tabel 4). Een steekproef van 17% van alle patiënten aan wie gedurende een bepaalde periode in het hele land een taperingstrip was voorgeschreven, mag als een redelijk steekproefkader worden beschouwd. Een zekere sociaaleconomische selectie is waarschijnlijk, omdat verzekeraars doorgaans geen of slechts 1 tot 3 taperingstrips wilden vergoeden, terwijl afbouwen in de praktijk vele maanden kan duren. Voor de interpretatie van dit onderzoek is het belangrijk op te merken dat de lengte van een afbouwtraject de tijd aangaf waarin een patiënt geleidelijk afbouwde met behulp van taperingstrip(s) en/of stabilisatiestrip(s) en niet noodzakelijkerwijs de totale tijd waarin een patiënt volledig afbouwde. De gepresenteerde trajecten omvatten veel gedeeltelijke afbouwtrajecten. Dit komt ook doordat behandelaars en patiënten, door het uitblijven van vergoeding, beperkt werden in hun mogelijkheden om van begin tot eind hyperbolisch af te (laten) bouwen. Daarom gebeurde dat vooral en alleen in het laatste, moeilijkste deel van een mogelijk veel langer afbouwtraject. Alleen patiënten die taperingstrips konden betalen, hadden de mogelijkheid om van begin tot eind hyperbolisch af te

bouwen. In dit onderzoek hebben de meeste patiënten dat waarschijnlijk niet gedaan en hebben ze ook afgebouwd met beschikbare doseringen, vooral aan het begin van een afbouwtraject, wanneer hogere doseringen kunnen worden gebruikt die standaard beschikbaar zijn.

In de groep met langere afbouwtrajecten van 56-140 dagen werden de aanvangsdoses verlaagd met 84-94%. Hierover kan niet worden gezegd dat deze afbouwtrajecten tussen de 2 en 5 maanden duurden, omdat dat impliceert dat alle patiënten van hun medicatie af waren. De theorie van receptorbezetting, die aangeeft dat de laatste 10-15% van de dosisverlaging langer kan duren dan de eerste 85% [9], impliceert dat veilig afbouwen veel langer kan of zelfs moet duren dan de beschreven 2-5 maanden. Een sterk punt van het onderzoek is de focus op een nieuwe en inmiddels veelgebruikte aanpak die is ontwikkeld door ervaringsdeskundigen. Andere sterke punten zijn de grote steekproefomvang, de prospectieve beoordeling van onttrekking, een nationaal steekproefkader, afwezigheid van uitgebreide uitsluitingscriteria en protocolvereisten en een naturalistisch ontwerp dat individuele flexibiliteit mogelijk maakt in snelheid en timing van afbouwen.

De indicatie voor het gebruik van antidepressiva was niet bekend. De vraag is of dit een punt van zorg moet zijn, omdat het niet waarschijnlijk is dat afbouwen en stoppen kwalitatief of kwantitatief zal variëren als functie van antidepressiva-indicatie. Verder blijkt uit onderzoek dat in Nederland 75% van de antidepressiva-indicaties voor depressie, angst en andere psychische stoornissen is en slechts 25% voor niet-mentale indicaties, een verhouding van 3:1 die verder toeneemt bij langduriger gebruik, waarvan bij een meerderheid in de steekproef sprake was [23].

De resultaten van de vergelijking tussen wekelijkse grote stappen en dagelijkse kleine stappen waren onnauwkeurig vanwege het kleine aantal patiënten in de groep met het afbouwen in grote stappen. Replicatie in een grotere steekproef is om ethische redenen problematisch en ook onwaarschijnlijk omdat behandelaars wekelijkse stappen nu al zelden voorschrijven en dit in de toekomst waarschijnlijk nog minder zullen gaan doen.

Deze studie heeft, zoals alle studies, voor- en nadelen. Epidemiologisch onderzoek moet balanceren tussen gebrek aan gedetailleerde uitkomstmaten en toegang tot grote aantallen deelnemers voor robuuste resultaten.

Lange klinische interviews zijn zelden praktisch mogelijk. Het gebruik van een eenvoudige globale uitkomstmaat voor gepercipieerde onttrekking kan voordelen hebben ten opzichte van gedetailleerde interviews [24]. Beoordeling van onttrekking, vergelijkbaar met pijn en slecht humeur, is subjectief. Het voordeel van zelfmonitoring is dat veranderingen binnen een persoon in de loop van de tijd op dezelfde subjectieve schaal worden beoordeeld [19], hoewel vergelijkingen tussen personen minder nauwkeurig kunnen zijn.

CONCLUSIE

Hyperbolisch afbouwen van antidepressiva gaat gepaard met beperkte onttrekkingsverschijnselen, waarvan de ernst omgekeerd evenredig is aan de afbouwsnelheid. Afbouwen van antidepressiva in de klinische praktijk vereist een gepersonaliseerd proces van gedeelde besluitvorming gedurende de hele afbouwperiode. ■

Zie voor de literatuurreferenties: NPFO.nl.