



**Verslag Expertmeeting
Afbouwen antidepressiva: hoe?**

21 november 2019

Colofon

Auteurs

Ruud Coolen van Brakel, IVM

Marcel Stroo, IVM

Menno van Woerkom, IVM

februari 2020

Wij hebben de grootst mogelijke zorg besteed aan deze uitgave. Aan de inhoud hiervan kunnen echter geen rechten worden ontleend. Het Instituut Verantwoord Medicijngebruik is niet aansprakelijk voor directe of indirecte schade die het gevolg is van het gebruik van de informatie die door middel van deze uitgave is verkregen. Niets uit deze uitgave mag worden gebruikt zonder vooraf verkregen toestemming.

Instituut Verantwoord Medicijngebruik

Postbus 3089, 3502 GB Utrecht

Churchilllaan 11, 3527 GV Utrecht

tel 0888 800 400

info@ivm.nl

www.ivm.nl



Inhoud

Inleiding	4
Beschouwing	5
Programma	10
Presentaties	11
1. Dr. Eric Ruhé	11
2. Dr. Pierre Bet	16
Brainwriting	25
Stellingen	27
Bijlagen	
1. Brainwriting scans	31
2. Deelnemers expertmeeting 21 november 2019	51

Inleiding

Volgens de richtlijnen dienen voorschrijvers van antidepressiva na verloop van tijd het gebruik met de patiënt te evalueren en zo mogelijk af te bouwen. Soms treden bij het afbouwen onttrekkingsverschijnselen op die ernstig kunnen zijn. Om het optreden van onttrekkingsverschijnselen te beperken is in 2018 het multidisciplinair document *Afbouwen SSRI's & SNRI's* gepubliceerd. Dit document geeft aanwijzingen hoe je antidepressiva het beste kunt afbouwen. Het multidisciplinair document vermeldt echter ook dat "het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing voor de manier van afbouwen van antidepressiva maakt dat daar in de huidige richtlijnen/standaarden geen concrete evidence-based aanbevelingen over gedaan kunnen worden". Dat roept de vraag op welke onderzoeksvragen bij kunnen dragen aan de beschikbare kennis en het behandelarsenaal van de zorgprofessional als het gaat om het afbouwen van antidepressiva. Het ministerie van VWS heeft het Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM) gevraagd hierover een expertmeeting te organiseren.

Op 21 november 2019 vond deze goed bezochte expertmeeting plaats in Utrecht. De 23 aanwezige experts vormden een brede vertegenwoordiging van zowel patiënten, behandelaren als onderzoekers. Om zoveel mogelijk input vanuit de experts te krijgen, werd gekozen voor een beperkt aantal inleidingen gevolgd door een aantal interactieve werkvormen (brainwriting en stellingen). Dit leverde een gestructureerde discussie en veel input op.

Dit rapport begint met een beschouwing van de uitkomsten van de expertmeeting door het IVM. Hierna volgen de inleidende presentaties en de uitkomsten van de interactieve werkvormen. De bijlagen bevatten de ingevulde formulieren van de brainwriting en de lijst van aanwezigen.

Beschouwing

In deze beschouwing beschrijft het IVM haar bevindingen naar aanleiding van de expertmeeting 'Afbouwen antidepressiva: hoe?'. Hiervoor baseert het IVM zich uitsluitend op de informatie die tijdens de bijeenkomst uit presentaties, werkvormen en discussies naar voren is gekomen. Het IVM heeft dus geen literatuuronderzoek of ander onderzoek uitgevoerd.

Vrijwel alle experts waren van mening dat er lange tijd te weinig aandacht is besteed aan het optreden van onttrekkingsverschijnselen bij het afbouwen van antidepressiva. Ook vindt men dat er nog steeds onvoldoende onderzoek loopt naar het afbouwen van antidepressiva uit de groep SSRI's/SNRI's. SSRI's en SNRI's behoren tot de groep van meest voorgeschreven antidepressiva. Onderzoek naar het afbouwen van tricyclische antidepressiva en andere antidepressiva heeft volgens de experts minder urgentie.

Tijdens de bijeenkomst zijn door de experts een aantal witte vlekken in de kennis over de wijze van afbouwen van antidepressiva genoemd. Deze witte vlekken zijn - in willekeurige volgorde - in te delen in drie onderzoeksgebieden:

1. onderzoek naar het optimale afbouwschema voor de individuele patiënt
2. onderzoek naar optimale begeleiding van patiënten tijdens het afbouwen
3. onderzoek naar ontbrekende kennis bij zorgverleners

Ook de wensen ten aanzien van toekomstige multidisciplinaire afbouwdocumenten voor andere psychofarmaca dan SSRI's/SNRI's en de beschikbaarheid van afbouwmedicatie kwamen aan bod. Hieronder beschrijft het IVM haar beschouwing op deze uitkomsten. Vervolgens doen wij een voorstel aan VWS voor prioritering.

In de meeting ging het niet alleen over onderzoeksvragen. De experts zien namelijk ook duidelijke leemtes op het gebied van deskundigheidsbevordering bij zorgverleners en informatievoorziening aan patiënten. Verbeteringen op deze terreinen kunnen nu reeds worden opgepakt op basis van onder andere het multidisciplinair afbouwdocument en de uitkomsten van deze expertmeeting. Inzichten die uit toekomstig onderzoek naar voren komen, kunnen dan later worden ingevoegd in de dan beschikbare hulpmiddelen voor zorgverleners en patiënten.

Onderzoek naar het optimale afbouwschema voor de individuele patiënt

Het multidisciplinair document *Afbouwen SSRI's & SNRI's (2018)* bevat voorbeelden van afbouwschema's. In de inleidende presentaties is toegelicht hoe deze schema's tot stand zijn gekomen. Uitgangspunt van deze schema's is een hypothese omtrent de serotoninebezettingsgraad. Dit is vertaald naar een farmacokinetisch rekenmodel. Uit onderzoek is ook gebleken dat er veel individuele verschillen zijn wanneer patiënten een afbouwschema volgen. Het geven van een eenduidig individueel advies op maat over het meest geschikte afbouwschema is daarom vooralsnog niet mogelijk. Het is ook de vraag of dit het doel moet zijn, omdat de patiënt uiteindelijk beslist over de manier waarop hij gaat afbouwen en hierbij kunnen persoonlijke voorkeuren en psychologische factoren een rol spelen.

Grootschalig, langdurig placebogecontroleerd dubbelblind (praktijk) onderzoek zou volgens de experts kunnen bijdragen aan de ontbrekende kennis over hoe patiënten optimaal kunnen afbouwen. Hierin zouden verschillende afbouwschema's met elkaar vergeleken moeten worden. In een dergelijk onderzoek zouden patiënten ook na het stoppen nog een tijd lang placebo moeten blijven gebruiken, zodat zij niet weten of zij al afgebouwd zijn. De uitkomst van een dergelijk onderzoek zou er na implementatie toe moeten leiden dat minder patiënten onttrekkingsverschijnselen gaan ervaren, dat het succespercentage van stoppen stijgt en het aantal terugvallen niet toeneemt of daalt.

Aan het uitvoeren een degelijk grootschalig onderzoek zijn volgens experts ook nadelen verbonden. Naast het feit dat een dergelijk onderzoek kostbaar is, is het ook de vraag of er voldoende patiënten en zorgverleners willen deelnemen. Ook het aspect van terugval zou in deze studie meegenomen kunnen worden. Terugval betekent dat de patiënt enige tijd na afbouwen opnieuw depressief of angstig wordt.

Ook als witte vlek genoemd is uitgebreider onderzoek naar de huidige hypothese van de serotoninereceptorbezetting. Op deze hypothese is het huidige voorbeeldafbouwschema (tabel 3) in het multidisciplinair document *Afbouwen SSRI's & SNRI's (2018)* gebaseerd. Deze hypothese is gebaseerd op beperkte data. Ook een dergelijk onderzoek zal kostbaar zijn en vraagt om voldoende patiënten die bereid zijn een scan van de hersenen te laten maken.

Onderzoek naar optimale begeleiding van patiënten tijdens het afbouwen

De experts zijn vrijwel unaniem van mening dat de begeleiding van patiënten bij het afbouwen beter kan. Ook geven de meesten aan dat goede begeleiding - waaronder uitleg over onttrekkingsverschijnselen - even belangrijk is als het kiezen van het juiste afbouwschema. Door de experts zijn diverse voorstellen voor verbetering gedaan. Onderzoek kan zicht geven op de volgende witte vlekken:

- Welke patiënteninformatie over afbouwen ontbreekt momenteel wanneer een patiënt start of wil gaan afbouwen met antidepressiva?
- Wanneer kun je patiënten het beste informeren met betrekking tot afbouwen?
- Hoe kan e-health bij het afbouwen worden ingezet?
- Wat zijn de psychologische bijwerkingen van afbouwen?
- Welke psychologische interventies zijn zinvol bij afbouwen?
- Welke patiënten zijn gebaat bij het volgen van psychologische interventies?
- Welke zorgverleners kunnen een rol spelen bij afbouwen?
- Hoe bevorder je de therapietrouw bij afbouwen?
- Hoe geef je vorm aan gezamenlijke besluitvorming bij het afbouwen van antidepressiva?
- Hoe geef je als zorgverlener vorm aan verwachtingsmanagement (angsten en aannames) bij zowel de patiënt als jezelf?
- In welke setting kan voorlichting over afbouwen het beste gegeven worden?
- Welk beleid volg je wanneer er onttrekkingsverschijnselen optreden?
- Hoe maak je onderscheid tussen onttrekkingsverschijnselen en het nocebo-effect?
- Hoe stimuleer je patiënten om initiatief te nemen tot een jaarlijkse evaluatie het antidepressivagebruik?

Onderzoek naar ontbrekende kennis bij zorgverleners

De experts vonden dat bij zorgverleners kennis ontbreekt over:

- Welke antidepressiva de meeste risico's geven op onttrekkingsverschijnselen.
- Wat te doen bij het optreden van onttrekkingsverschijnselen.
- Waarom het patiënten soms niet lukt om met een zeer geleidelijk afbouwschema te stoppen met SSRI's.

Daarnaast is de ervaring dat huisartsen niet snel een antidepressivum afbouwen wanneer deze door de psychiater is gestart. Het instellen van poliklinieken voor afbouwen kan hier mogelijk in voorzien. De huisarts kan de patiënt hier dan naar doorverwijzen en hoeft niet de verantwoordelijkheid voor de gevolgen te dragen.

Niet alleen de voorschrijver en de apotheker kunnen advies en begeleiding bij afbouwen aanbieden. Ook andere zorgverleners, zoals de POH-GGZ kunnen hierin een rol vervullen. Van belang is dat al deze zorgverleners over voldoende kennis over afbouwen beschikken én dat zij deze kennis in de praktijk kunnen toepassen. Hierin kunnen scholing en training voorzien. Een eerste stap hierbij kan zijn om te inventariseren welke leerdoelen geformuleerd kunnen worden voor de meest betrokken doelgroepen: huisartsen, openbare apothekers en POH-GGZ.

Ontwikkeling van multidisciplinair documenten afbouw TCA's en andere antidepressiva

De meerderheid van de experts is van mening dat er ook een multidisciplinair document afbouwen moet komen voor tricyclische antidepressiva en andere antidepressiva. Het IVM adviseert VWS dit voor te leggen aan de werkgroep die het huidige multidisciplinair document afbouwen voor SSRI's en SNRI's opstelde.

Beschikbaarheid preparaten voor afbouwen

De experts verschilden van mening over de vraag of zorgverleners goed weten welke preparaten beschikbaar zijn voor het afbouwen van antidepressiva. Uit de discussie kwam naar voren dat in de praktijk vooral de apotheker op de hoogte is van welke preparaten beschikbaar zijn. Een aantal experts noemden het Farmacotherapeutisch Kompas als informatiebron. Hierin staan echter alleen geregistreerde geneesmiddelen vermeld. Producten van bereidingsapotheken staan bijvoorbeeld niet in het Farmacotherapeutisch Kompas.

De experts verschilden ook van mening over de vraag of er gestandaardiseerde bereidingsprotocollen ontwikkeld moeten worden waarmee apotheken dranken of capsules kunnen bereiden in sterkten die nodig zijn voor afbouwen. Hierbij is opgemerkt dat dranken nadelen kennen in termen van houdbaarheid en nauwkeurigheid van doseren.

Voor afbouwen zijn de volgende beschikbare vormen van afbouwmedicatie beschikbaar:

- Geregistreerde geneesmiddelen in een lagere dosering dan de patiënt als onderhoudsdosering gebruikt.
- Fluoxetine. Gebruikers van SSRI's/SNRI's kunnen na afbouw tot een lage dosering vanaf een bepaalde dosering overgezet worden op fluoxetine. Na enige tijd gebruik kan de patiënt dan in één keer stoppen, zonder afbouwen.
- Apotheekbereidingen door een lokale, ziekenhuis- of bereidings-apotheek. Dit betreft lage doseringen die geschikt zijn voor zeer langzaam afbouwen. Hieronder vallen bijvoorbeeld dranken, capsules en zogenaamde taperingstrips.

In de bijeenkomst is niet over verschillen in kosten tussen deze middelen gesproken. De discussie over het al dan niet vergoeden van taperingstrips is bekend, maar daarover is geen concluderende uitspraak gedaan in deze expertmeeting. Dit was ook niet het doel van deze meeting.

Prioritering

Uit de bijeenkomst komen drie mogelijke onderzoeksgebieden naar voren:

1. onderzoek naar het optimale afbouwschema voor de individuele patiënt
2. onderzoek naar optimale begeleiding van patiënten tijdens het afbouwen
3. onderzoek naar ontbrekende kennis bij zorgverleners

De aanwezige experts hebben geen uitspraak gedaan over welke onderzoeksvragen prioritering behoeven. Het IVM stelt naar aanleiding van de bijeenkomst het volgende vast:

Onderzoek naar het optimale afbouwschema voor de individuele patiënt duurt lang en is kostbaar. Ook vraagt dergelijk onderzoek om een zorgvuldige en grootschalige opzet om eventuele verschillen tussen verschillende afbouwschema's aan te kunnen tonen. Het lijkt de vraag of dergelijk onderzoek praktisch haalbaar is gezien de medewerking die nodig is vanuit behandelaren en patiënten. Klinisch relevante uitkomsten zijn noodzakelijk om bij te kunnen dragen aan concrete evidence-based aanbevelingen over hoe antidepressiva het best afgebouwd kunnen worden.

Onderzoek dat antwoord geeft op vragen met betrekking tot de begeleiding van patiënten lijkt praktisch haalbaar en is minder kostbaar. Op basis van de mening van de experts is de begeleiding van patiënten voor verbetering vatbaar. Het lijkt ons daarom waarschijnlijk dat onderzoek naar optimale begeleiding kan leiden tot een betere kwaliteit van de zorg bij afbouwen. Voor dergelijk onderzoek zijn verschillende onderzoeksvragen door de experts aangedragen. Een selectie criterium hierbij kan zijn de mate waarin mogelijke uitkomsten vertaald kunnen worden naar concrete adviezen, die goed implementeerbaar zijn in de praktijk.

Onderzoek naar ontbrekende kennis over de wijze van afbouwen bij zorgverleners kan eenvoudig van opzet zijn en is daardoor waarschijnlijk het minst kostbaar. Tevens levert dergelijk onderzoek het snelst informatie op. Op basis van de mening van de experts is het bevorderen van de kennis bij zorgverleners over afbouwen belangrijk. Hiervoor zijn een aantal kennislacunes aangegeven. Het lijkt ons daarom waarschijnlijk dat onderzoek naar ontbrekende kennis zal leiden tot een betere kwaliteit van de zorg bij het afbouwen. Ook de resultaten van dit onderzoek zullen vertaald moeten worden naar concrete adviezen, die goed implementeerbaar zijn in de praktijk.

Op basis van deze beschouwing adviseert het IVM bij de prioritering de volgende aspecten mee te laten wegen:

- a. De te verwachten bewijskracht van de onderzoeksresultaten.
- b. De implementeerbaarheid van de onderzoeksresultaten.
- c. De kosten van het onderzoek.
- d. De duur van het onderzoek.

Zoals eerder gesteld is het niet noodzakelijk dat met implementatie-activiteiten zoals deskundigheidsbevordering bij zorgverleners en voorlichting aan patiënten wordt gewacht totdat de uitkomsten van alle gewenste onderzoek bekend zijn.

Programma

- 17:00 uur Inloop
- 17:30 uur Opening - drs. Ruud Coolen van Brakel
- 17:35 uur Inleiding - Dr. Eric Ruhé
- 18:00 uur Inleiding - Dr. Pierre Bet
- 18:25 uur Brainwriting (een schriftelijke variant van brainstormen) over witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd.
- 18:45 uur Korte pauze
- 19:00 uur Uitkomsten brainwriting
- 19:45 uur Stellingen, discussie
- 20:20 uur Afronding, follow-up

Aanvankelijk zou ook een ervaringsdeskundige patiënt een inleiding geven. Door omstandigheden is deze presentatie komen te vervallen.

Presentaties

1 Dr. Eric Ruhé

De spreker was betrokken bij het opstellen van het multidisciplinair document *Afbouwen SSRI's & SNRI's* (2018). In de presentatie is hier een toelichting op gegeven. Ook is uitgelegd op welke onderzoeksvragen de op dit moment lopende OPERA-studie zich richt. In de presentatie is gekeken naar de huidige kennis en beleving vanuit het perspectief van de patiënt, wetenschapper en multidisciplinair. Daarbij gaf de spreker aan welke aandachtspunten er zijn wanneer zorgverleners patiënten ondersteunen bij het afbouwen van antidepressiva. Er is uitgelegd hoe onttrekkingsverschijnselen farmacologisch te verklaren zijn. Ook is toegelicht hoe de hypothese van de serotoninereceptor-bezettingscurve vertaald is naar het voorbeeldafbouwschema (tabel 3) van het multidisciplinair document. Hierbij is aangegeven dat dit schema betrekking heeft op de gemiddelde patiënt. Aan het eind van de presentatie is ingegaan op de volgende onderzoeksvragen:

- Wat is de frequentie van het optreden van onttrekkingsverschijnselen bij diverse SSRI's & SNRI's?
- Wat is de associatie van risicofactoren met het daadwerkelijk optreden onttrekkingsverschijnselen?
- Welke biologische factoren vormen een risicofactor voor onttrekkingsverschijnselen?
- Wat is de relatie tussen onttrekkingsverschijnselen en recidiefkans?

Dit zijn vragen die in de OPERA-studie aan bod komen. Tevens heeft de spreker de volgende aandachtspunten bij nieuwe onderzoeksvragen genoemd:

- Hoe af te bouwen bij andere klassen antidepressiva en andere psychofarmaca?
- Wat is de beste manier om af te bouwen als onttrekkingsverschijnselen te verwachten zijn?
 - Wat zijn de effecten van lineaire of hyperbole afbouw versus geen of geleidelijke afbouw?
 - Wat is de optimale duur van de afbouw (te kort versus te lang)?
 - Shared decision making in design?
 - Hoe nocebo-effecten te voorkomen?
 - Wat is het optimale tijdvak waarin afbouw wordt geïnitieerd?






ANTIDEPRESSIVA

Antidepressivagebruik en afbouwen in de huisartsenpraktijk

Dr. H.G. (Eric) Ruhe, psychiater

Radboudumc, Afd. Psychiatrie, Donders Instituut, Nijmegen
 NVvP-lid Werkgroep Afbouwen SSRIs & SNRIs


Eric.Ruhe@Radboudumc.nl of H.G.Ruhe@gmail.com

Radboudumc 

(POTENTIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven

• Sponsoring of onderzoeksgeld	• Hersenstichting, EU Horizon 2020, ZonMw/NWO
• Honorarium of andere (financiële) vergoeding	• Speaking fees Lundbeck BV
• Aandeelhouder	• geen
• Andere relatie, namelijk...	• geen








OPBOUW PRESENTATIE

- Stoppen met antidepressiva & Multidisciplinaire document afbouwen SSRIs & SNRIs
 - Patiëntenperspectief
 - Pathofysiologie, receptoren, onttrekking
 - Multidisciplinair perspectief

Radboudumc 






STOPPEN MET SLIKKEN







succes met het afbouwen van uw medicatie.

 188574

Sigmund copyright 2018 Peter de Wit

Radboudumc 


STOPPEN MET SLIKKEN

Huisartsen- en psychiaterperspectief

- Vraag 6

Bij hoeveel procent (0-100) van de patiënten ontstaan er onttrekkingsverschijnselen als ze de behandeling met een SSRI of SNRI willen stopzetten?

- 30%
- 50%
- 60%
- dat weten we niet








STOPPEN MET SLIKKEN

Patiëntenperspectief

- Patiënten willen stoppen maar zijn bang voor terugval
- Patiënten stoppen vaak voortijdig vanwege de bijwerkingen
- Behoeft aan shared decision making
- Kans op onttrekkingsverschijnselen bij afbouw (m.n. venlafaxine en paroxetine)
- Goede afbouwschema's ontbreken
- Afbouwen met standaarddoseringen lastig (tapering?)








STOPPEN MET SLIKKEN: AANBEVELING

Patiëntenperspectief

- Wijs patiënten en naasten op de kans op onttrekkingsverschijnselen tijdens afbouw
- Ook afbouw vraagt om gezamenlijke besluitvorming
- Bagatelliseer onttrekkingsverschijnselen niet
- Begeleiding bij afbouw vergroot de slagingskans









VOORAFGAAND

- 1e meldingen onttrekkingsverschijnselen in Jaren '90 en begin 2000 in NL
- Oproep Taperingmedicatie Tijdschr. v Psychiatrie 2013
- Ontwikkeling Taperingsstrips
- Vergoedingskwesties en discussies 'Rationaliteit'
- Scopingsbijeenkomst ZiN Aug 2017




PATHOFYSIOLOGIE, RECEPTOREN, ONTTREKKING

Effecten van SSRIs / SNRIs

Presynaptisch neuron

Postsynaptisch

Hornberg e.a. Keuzecriteria Antidepressiva. 2010;11:27
 Blier e.a. TIPS 1994;15:220-6
 Bel e.a. Synapse 1993;15:243-5
 Balmaker e.a. NEIM 2008;358:55-68
 Hornberg e.a. Keuzecriteria Antidepressiva. 2010;11:27

Wat veroorzaakt onttrekkingsverschijnselen

- Post-synaptische veranderingen
- Up- & downregulatie van pre-/postsynaptische transporters
- Veranderingen in heropnameremmers
- Tevens:
 - Mn heropnameremmers
 - Serotonerge middelen
 - Directe effecten
 - Niet bij middelen met lange halfwaard

Figuur 1. Theoretische E_{max}-curve

$Occ = B_{max} * \frac{C}{EC_{50} + C}$

Van bezettingscurve naar afbouwschema

- In 1x stoppen met standaarddosering
- Daling plasmaconcentratie afh. v.d. T_{1/2}
- Bezetting ? afhankelijk van de plasmaconcentratie

	CIT	EscIT	FLV	FLX	PAR	SER	DUL	VLX
Minimale tijd voor steady state (dagen)	7,5	6,3	4,2	50,0	5,0	5,4	3,5	5,4
Stappen	mp/sep							
1	20	10	100		20	50	40	75
2	10	5	50		10	25	30	37,5
3	6	3	30		7	15	15	20
4	4	2	20		5	10	10	12
5	3	1,5	15		3	7,5	6	9
6	2	1	10		2	5	4	5
7	1	0,5	5		1	2,5	2	3
8	0,5	0,25	2,5		0,5	1,25	1	2
9	0	0	0		0	0	0	0
10								

* $ED_{50} / (1 - Occ / B_{max})$

Multidisciplinair Document "Afbouwen SSRI's & SNRI's"

MULTIDISCIPLINAIR DOCUMENT AFBOUWEN SSRI'S EN SNRI'S

- NHG, NVvP, KNMP en MIND/Depressievereniging

Personal View

Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms

risicofactoren voor onttrekkingsverschijnselen bij gemiste dosis
afbouw
van minimaal effectieve dosis SSRI's/
therapeutisch effect

Radboudumc

DONDERS INSTITUTE

Multidisciplinair Document "Afbouwen SSRI's & SNRI's"

MULTIDISCIPLINAIR DOCUMENT AFBOUWEN SSRI'S EN SNRI'S

- In afbouwstrategie kunnen tempo en/of doseringsstappen variëren
- Start afhankelijk van aanwezigheid risicofactoren
 - Vooraf géén risicofactoren
 - Vooraf wél (een) risicofactor(en)
- Tijdens afbouwen bij optreden van (ernstige) onttrekkingsverschijnselen tempo en/of doseringsstappen aanpassen
- Voorbeeldschema's en visie op andere toedieningsvormen

Overweeg gebruik van afbouw (tabel 1) of Start tegelijkertijd (tabel 2)

Opzetten van een afbouwstrategie voor de afbouw van SSRI's en SNRI's

Opzetten van een afbouwstrategie voor de afbouw van SSRI's en SNRI's

Opzetten van een afbouwstrategie voor de afbouw van SSRI's en SNRI's

Opzetten van een afbouwstrategie voor de afbouw van SSRI's en SNRI's

DONDERS INSTITUTE

Multidisciplinair Document "Afbouwen SSRI's & SNRI's"

MULTIDISCIPLINAIR DOCUMENT AFBOUWEN SSRI'S EN SNRI'S

- Dank aan leden werkgroep Afbouwen SSRI's & SNRI's
 - Helen Woutersen-Koch, Mariëtte van Avendonk (NHG)
 - Annemieke Horikx, Hilde Jelsma (KNMP)
 - Hans Mulder, Lindsey Kurt-Grotenhuis (NVvP)
 - Bart Groeneweg, Marlies Roosjen-de Feiter (MIND)

Radboudumc

DONDERS INSTITUTE

Multidisciplinair Document "Afbouwen SSRI's & SNRI's"

MULTIDISCIPLINAIR DOCUMENT VRAGEN & ONDERZOEK

- Frequentie van voorkomen onttrekking bij div. SSRI's & SNRI's
- Associatie van risicofactoren met optreden onttrekkingsverschijnselen?
- Biologische factoren als risicofactor voor onttrekkingsverschijnselen?
- Relatie onttrekking en recidiefkans?
- Andere klassen antidepressiva (TCAs, NaSSa), andere psychofarmaca?
- Wat is de beste manier om af te bouwen als onttrekkingsverschijnselen te verwachten zijn?
 - Lineaire of hyperbolische afbouw vs. geen geleidelijke afbouw?
 - Duur van de afbouw (te kort vs. te lang)?
 - Shared decision making in design?
 - Hoe nocebo-effecten te voorkomen (NB: maintenance trials)?
 - Tijdvak waarin afbouw wordt geïnitieerd?

DONDERS INSTITUTE

2 Dr. Pierre Bet

De spreker is ingegaan op de farmacologie van de verschillende antidepressiva. SSRI's zijn de meest voorgeschreven antidepressiva en hier is ook het meeste onderzoek naar verricht. Uit deze onderzoeken blijkt dat er tussen patiënten biologische variaties zijn vastgesteld, die van invloed zijn op onder andere de halfwaardetijd en receptorbezetting. Verschillen in halfwaardetijd hebben invloed op zowel de werking als de manier waarop je gaat afbouwen. Daarnaast is in de presentatie ingegaan op de verschillende mogelijkheden van afbouwen (abrupt, stapsgewijs, stapsgewijs plus fluoxetine, lineair en hyperbool). De hypothese van serotoninereceptorbezetting is gebaseerd op beperkte metingen. Daarnaast is ook het farmacokinetische model waarop de vertaling naar het voorbeeldafbouwschema is gedaan eenvoudig van aard. Hierdoor zijn de getoonde afbeeldingen 'artist impressions'. Nieuw onderzoek zou zich moeten richten op de receptorbezetting bij mensen die gaan afbouwen.

Het afbouwen van antidepressiva

Een farmacologische beschouwing

Pierre Bet, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog



Disclosures Pierre Bet

(potentiële) belangenverstremgeling

Relevante relaties met bedrijven

Sponsoring of onderzoeksgeld

Honorarium of andere (financiële) vergoeding

Amsterdam UMC

Geen

- PGx Innovatieproject van VUmc
- The DPD-pilot van Amsterdam Public Health
- Deelname richtlijnontwikkeling:
 - bijwerkingen van psychofarmaca
 - farmacogenetica in de psychiatrie
- Spreker voor HuisartsenOpleiding, Benecke, Prelum/Psyfar, Service Apotheek en SCEM.

Farmacologie



Antidepressiva



Farmacologie



Antidepressiva

Werkingsmechanisme

- Serotonerge,
- Noradrenerge en
- Dopaminerge transporter re-uptakeremming

• Blokkade van andere receptoren:

- Cholinerge receptoren
- Histamine-1 receptoren
- ...

bv.

fluoxetine, citalopram
nortriptyline
bupropion

paroxetine, TCAs
amitriptyline



Farmacologie



Antidepressiva

Antidepressivum

- Fluoxetine, citalopram, fluvoxamine
- Paroxetine, sertraline

Belangrijkste werkingsmechanismen

- | | |
|----------------------------|------|
| serotonerg | SSRI |
| serotonerg (anticholinerg) | SSRI |

Bron: Naarding en Beers, Molemans Praktische psychofarmacologie 2015



Farmacologie



Antidepressiva

Antidepressivum

- Fluoxetine, citalopram, fluvoxamine
- Paroxetine, sertraline
- Venlafaxine *

Belangrijkste werkingsmechanismen

- | | |
|----------------------------|------|
| serotonerg | SSRI |
| serotonerg (anticholinerg) | SSRI |
| serotonerg > noradrenerg | SNRI |
| serotonerg = noradrenerg | SNRI |

Bron: Naarding en Beers, Molemans Praktische psychofarmacologie 2015



Farmacologie



Antidepressiva

Antidepressivum

- Fluoxetine, citalopram, fluvoxamine
- Paroxetine, sertraline
- Venlafaxine *
- Clomipramine
- Duloxetine
- Amitriptyline
- Nortriptyline

Belangrijkste werkingsmechanismen

- | | |
|----------------------------|------|
| serotonerg | SSRI |
| serotonerg (anticholinerg) | SSRI |
| serotonerg > noradrenerg | SNRI |
| serotonerg > noradrenerg | TCA* |
| serotonerg = noradrenerg | SNRI |
| serotonerg = noradrenerg | TCA* |
| noradrenerg | TCA* |

Bron: Naarding en Beers, Molemans Praktische psychofarmacologie 2015



Farmacologie



Antidepressiva

Antidepressivum

- Fluoxetine, citalopram, fluvoxamine
- Paroxetine, sertraline
- Venlafaxine *
- Clomipramine
- Duloxetine
- Amitriptyline
- Nortriptyline
- Bupropion

Belangrijkste werkingsmechanismen

- | | |
|----------------------------|------|
| serotonerg | SSRI |
| serotonerg (anticholinerg) | SSRI |
| serotonerg > noradrenerg | SNRI |
| serotonerg > noradrenerg | TCA |
| serotonerg = noradrenerg | SNRI |
| serotonerg = noradrenerg | TCA |
| noradrenerg | TCA |
| dopaminerg > noradrenerg | |

Bron: Naarding en Beers, Molemans Praktische psychofarmacologie 2015

Farmacologie SSRI / SNRIs

	Daily dose (mg)	Half-life	Time to reach steady state	Linear kinetics	Cytochrome P450 inhibition
Fluoxetine	20-80	1-4 days	5-11 weeks	No	2D6
Norfluoxetine	-	7-15 days	-	-	2D6, 3A4
Fluvoxamine	50-300	15 h	10 days	No	1A2, 2C19
Paroxetine	20-50	20 h	7-14 days	No	2D6
Sertraline	50-150	26 h	5-7 days	Yes	Minimal
Citalopram	10-60	36 h	6-10 days	Yes	Not relevant
Escitalopram	5-30	27-33 h	7-10 days	Yes	2C19, 2D6, 3A4

Adapted from Hiemke and colleagues.²⁷

Table 3: Pharmacokinetic characteristics of SSRIs and their clinically active metabolites

Venlafaxine	75-325	5 h (11) *	2 days	Yes	Not Relevant	* Retard-preparaten
Duloxetine	60-120	8-17 h	2-4 days	Yes	+/- 2D6	

Horowitz et al. Lancet Psychiatry 2019;6(6):538-46

Biologische variatie



Bron: ?

Biologische variatie

Halfwaardetijden

- Fluoxetine 4-6 dagen, (norfluoxetine 4-16 dagen)
- Fluvoxamine 17-22 uur na meervoudige toediening
- Duloxetine 8-17 uur, bij matige leverinsufficiëntie tot 34 uur
- Sertraline 26 uur, bij verminderde leverfunctie langer.
- Citalopram gem. 36 uur, bij ouderen verlengd tot 90 uur
- Venlafaxine gem. 5 uur, (o-metaboliët 11 uur).
- Clomipramine gem. 21 uur, (desmethyl-clomipramine gem. 36 uur)
- Paroxetine 1 dag

www.farmaceutischkompas.nl

Biologische variatie

Werkingsmechanisme

$$\begin{matrix} & \text{CH}_3 & \\ & | & \\ \text{R} - & \text{N} & \\ & | & \\ & \text{CH}_3 & \end{matrix}$$

$\xrightarrow[\text{CYP2C19}]{\text{CYP1A2, CYP3A4}}$

$$\begin{matrix} & \text{H} & \\ & | & \\ \text{R} - & \text{N} & \\ & | & \\ & \text{CH}_3 & \end{matrix}$$

$\xrightarrow{\text{CYP2D6}}$

$$\begin{matrix} & \text{OH} & \\ & | & \\ \text{R} - & \text{N} & \\ & | & \\ & \text{CH}_3 & \end{matrix}$$

- Amitriptyline

- Clomipramine

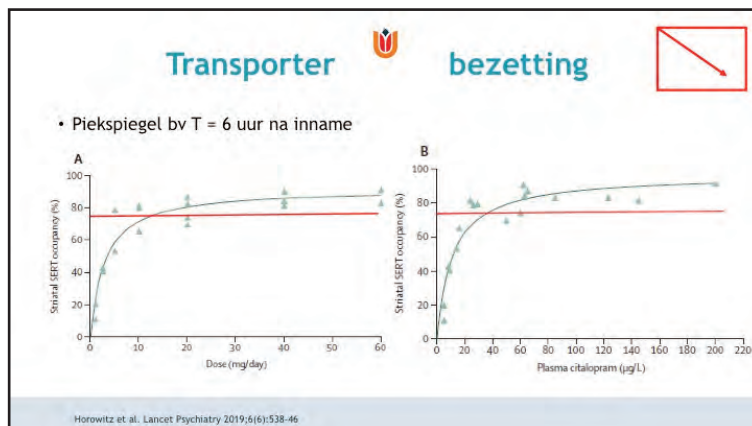
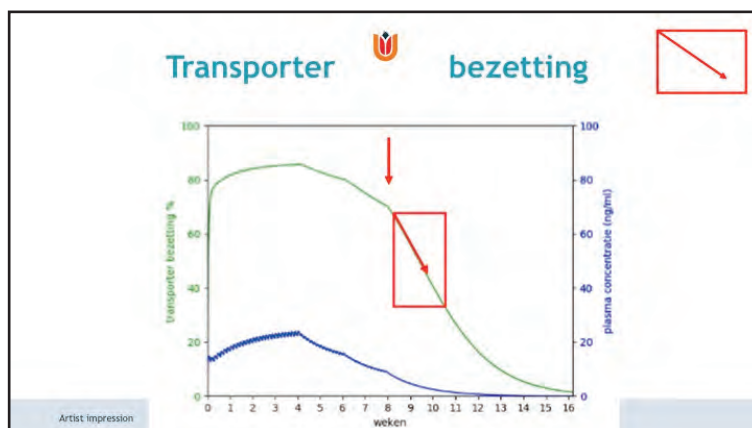
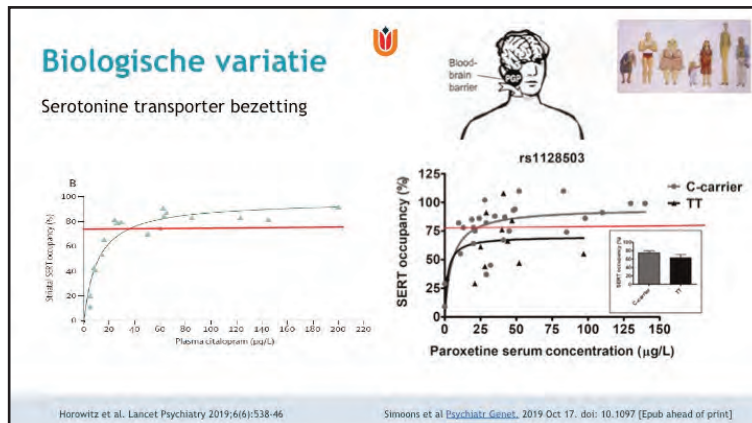
serotonerg

- Nortriptyline

- Desmethylclomipramine

noradrenerg

https://tdm-monografie.org/monografie/tca-tricyclische-antidepressiva



Transporter



bezetting



- In 47 mannelijke Wistar ratten
- Diverse tijden na toediening
- Lineaire afname in de tijd
- Ca 8% per uur

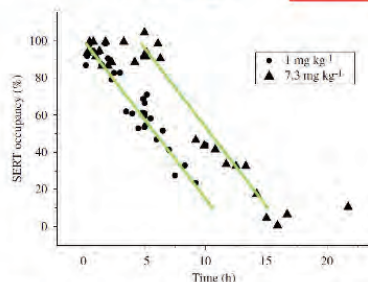


Figure 2 Time course of fluvoxamine 5-HT transporter (SERT) occupancy in rat frontal cortex obtained after a 30-min intravenous infusion of 1 or 7.3 mg kg⁻¹.

Geldof et al. Br J Pharmacol. 2008;154(6):1369-78.

Transporter



bezetting

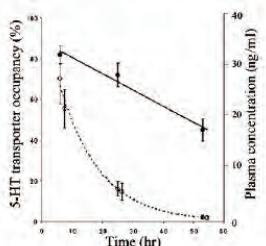


Fig. 2 Time-course of mean plasma concentration of duloxetine (open circles) and mean 5-HTT occupancy (filled circles) of three volunteers after taking a single dose of 60 mg of duloxetine. The dotted line is a one-exponential function fitting the time-course of plasma concentration, and the solid line is a linear function fitting the time-course of 5-HTT occupancy.

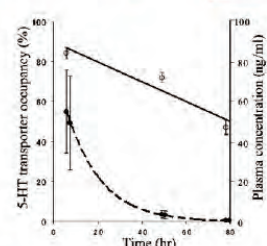
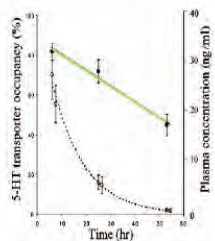


Fig. 3 Time-course of mean plasma concentration of duloxetine (open circles) and mean 5-HTT occupancy (filled circles) after taking 60 mg of duloxetine daily for 7 days. The dotted line is a one-exponential function fitting the time-course of plasma concentration, and the solid line is a linear function fitting the time-course of 5-HTT occupancy.

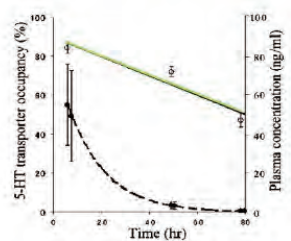
Transporter



bezetting



Na 1 gift : 0,8 % per uur



na 7 giften: 0,4% per uur

Takano et al. Psychopharmacology 2006;185:395-9

Transporter

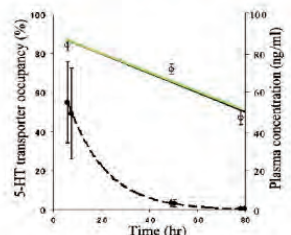


bezetting





Mogelijke verklaringen voor verlengde transporterbezetting bij langer durend gebruik:

- Stapeling van SSRI in de hersenen
- Hysterese: verschillen in binding bij stijgende versus dalende concentraties)





na 7 giften: 0,4% per uur

Takano et al. Psychopharmacology 2006;185:395-9

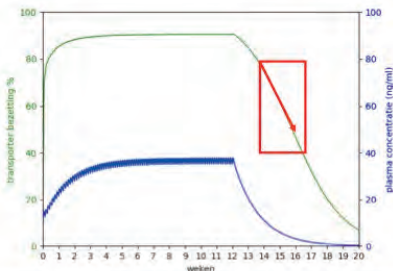
Manieren van afbouwen van de dosering

- Abrupt 100% - stop
- Stapsgewijs 100% - 50% - 25% - (12%) - stop
- Stapsgewijs plus 100% - 50% - 25% - fluoxetine
- Lineair 100% - 95% - - 10% - 5% - stop
- Hyperbool zeer divers - stapjes 25% - 1%

Abrupt stoppen

- Alleen mogelijk bij **fluoxetine**
- 12 weken fluoxetine 20 mg
- Kans op enige onttrekkingsverschijnselen 4 tot 8 weken na stoppen



Zajecki et al., J Clin Psychopharmacol. 1998;18(3):193-7




Stapsgewijs afbouwen



N-van-1-onderzoek
N-van-1-onderzoek, is een onderzoek waarbij meerdere waarnemingen worden verricht bij een patiënt.

Uitsluipen biedt geen garantie

Een geval van onttrekkingsverschijnselen bij paroxetine

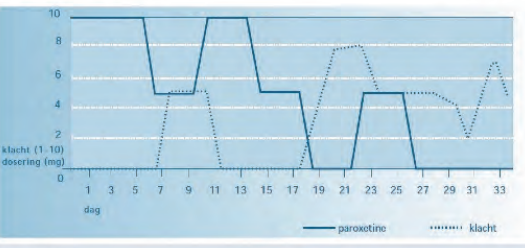
Selectieve serotonineopname remmers kunnen, evenals tricyclische antidepressiva en mono-amine oxidase remmers, onttrekkingsverschijnselen geven bij staken. Aan de hand van dit bericht worden waarnemingen bij een patiënt werd onderzocht of het uitsluipen van de medicatie leidt tot het uitblijven van onttrekkingsverschijnselen.

Bet et al., Pharm Weekbl 1998;133(35):1312-6

Stapsgewijs afbouwen

N-van-1-onderzoek
N-van-1-onderzoek, is een onderzoek waarbij meerdere waarnemingen worden verricht bij een patiënt. Dit



Bet et al., Pharm Weekbl 1998;133(35):1312-6

Stapsgewijs afbouwen

- 100% - 50% - 25% - stop
- T1/2 = 1 dag
- 100% - 50% - 25% - 12% - stop

Stapsgewijs plus fluoxetine

100% - 50% - 25% -

Switch naar fluoxetine

STOPPEN MET VENLAFAXINE DOOR OMZETTING NAAR FLUOXETINE

PM. BET, L.O. KÖRTJE, M. BERGH

SAAMENVATTING: Stoppen met het gebruik van antidepressiva gaat soms gepaard met hevige ontrekingsverschijnselen, met name als de mogelijkheid bestaat om de afbouw te versnellen. Deze kunnen voorkomen als de antidepressiva worden gestopt. Bij een afbouw van de antidepressiva wordt venlafaxine na een eerste poging tot stoppen met succes afgebouwd na omzetting naar fluoxetine. Fluoxetine is een eenvoudige, effectieve en goedkope manier voor patiënten die last hebben van ontrekingsverschijnselen bij het afbouwen van antidepressiva.

TIPS VOOR PSYCHIATRIE: 6020001, 70-705

TOEGANG: antidepressiva, fluoxetine, ontrekingsverschijnselen, tapering, venlafaxine

Bet et al. Tijdschr Psychiatr 2018;60(11):782-5.

Stapsgewijs plus fluoxetine

- 100% - 50% - 25% -
- Switch naar fluoxetine
- Bijwerkingen van de switch?

Lineair afbouwen

- 100% - 95% -
- ... - 10% - 5% - stop

~~dosisverlaging~~

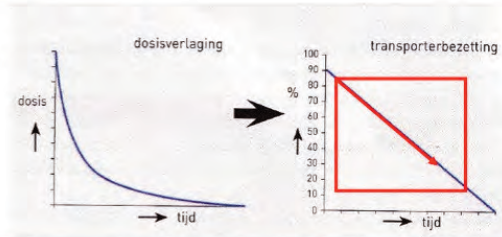
~~transporterbezetting~~

Groot. Pharm Weekbl 2019;145(45):18-20.



Hyperbool afbouwen

- Eerst grote stappen gevolgd door steeds kleinere stapjes



Groot, Pharm Weekbl 2019;145(45):18-20.



Hyperbool afbouwen

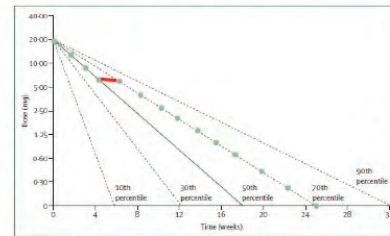
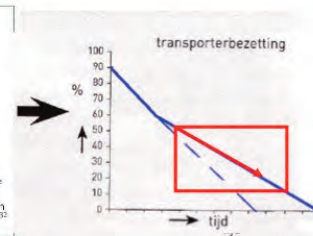


Figure 5. Hypothetical nomogram for determining withdrawal rates for citalopram

Horowitz et al. Lancet Psychiatry 2019;6(6):538-46



Groot, Pharm Weekbl 2019;145(45):18-20.



Take home message



Dank voor uw aandacht

Brainwriting

Brainwriting is een brainstorm op papier. De aanwezige experts is gevraagd om de drie - in hun ogen - meest belangrijke witte vlekken aan te geven als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd. De ingevulde formulieren zijn bijgevoegd in bijlage 1 van dit rapport.

De top drie van witte vlekken is:

1. Hoe bepaal je als arts het optimale afbouwschema?
Genoemde witte vlekken die onder deze noemer vallen zijn:
 - a. Wat is de effectiviteit van de verschillende methoden en schema's van afbouwen?
 - b. Hoe stem je het afbouwschema af op de individuele patiënt?
 - c. Wat zijn de effecten van afbouwen op de lange termijn? Te denken valt aan een toename van terugval.
 - d. Is de hypothese van transporterbezetting – die de basis vormt voor de voorbeeldafbouwschema 's zoals vermeld in het multidisciplinair document - juist?

2. Hoe ondersteun je de patiënt optimaal bij het afbouwen?
Genoemde witte vlekken die onder deze noemer vallen zijn:
 - a. Kan e-health bij het afbouwen worden ingezet?
 - b. Wat zijn de psychologische bijwerkingen van afbouwen?
 - c. Welke psychologische interventies zijn zinvol bij afbouwen?
 - d. Welke patiënten zijn gebaat bij het volgen van psychologische interventies?
 - e. Welke zorgverleners kunnen een rol spelen bij afbouwen?
 - f. Hoe bevorder je de therapietrouw bij afbouwen?
 - g. Hoe geef je vorm aan gezamenlijke besluitvorming bij het afbouwen van antidepressiva?
 - h. Hoe geef je als zorgverlener vorm aan verwachtingsmanagement (angsten en aannames) bij zowel de patiënt als jezelf?
 - i. In welke setting kan voorlichting het beste gegeven worden?
 - j. Hoe houdt je tijdens het afbouwen rekening met het nocebo-effect en angst voor een terugval?

3. Welke kennis ontbreekt bij zorgverleners?
 - a. Wie zijn geschikt om een afbouwinterventie aan te bieden?
 - b. Hoe pas je verwachtingsmanagement toe?

Verder zijn - onder veel meer - genoemd:

- Hoe kun je bij de start van een behandeling met antidepressiva rekening houden met de mogelijke risico's op onttrekkingsverschijnselen bij afbouw.
- Wat gebeurt er over de tijd op transporterniveau bij het afbouwen van de verschillende antidepressiva?

Ook zijn een aantal blinde vlekken genoemd die gaan over de vraag: bij WIE afbouwen en WANNEER. Deze vragen hebben betrekking op:

- Wat zijn risicofactoren voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen? Hierbij zijn onder andere de volgende mogelijke factoren genoemd: biologische factoren, genetische factoren, leeftijd, levensomstandigheden, steunsysteem.
- Wanneer is het een geschikt moment om af te bouwen? Ook hierbij spelen verschillende factoren, zoals de levensomstandigheden, zwangerschap en wensen van de patiënt een rol.

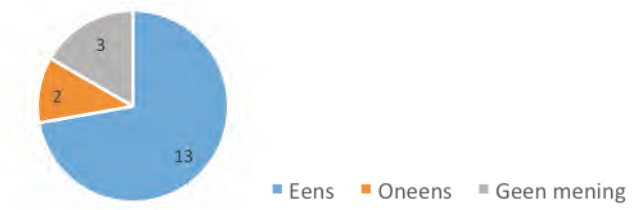
Deze vragen vallen buiten de scope van deze meeting die zicht richt op de HOE-vraag. Dergelijke vragen vallen binnen het OPERA-onderzoek, dat thans wordt uitgevoerd.

Stellingen

Tijdens de bijeenkomst werd de deelnemers 14 stellingen voorgelegd. De deelnemers konden via hun smartphone direct reageren. Vier deelnemers beschikten niet over een smartphone, zij konden schriftelijk de antwoorden invullen en deze antwoorden zijn later bij de resultaten gevoegd.

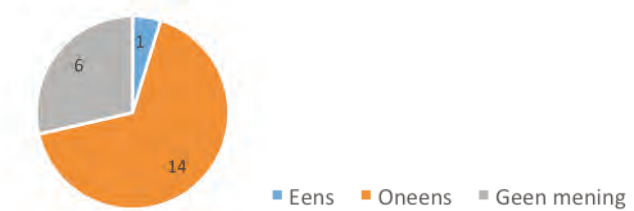
Stelling 1

Aan het optreden van onttrekkingsverschijnselen is lange tijd te weinig aandacht geschonken.



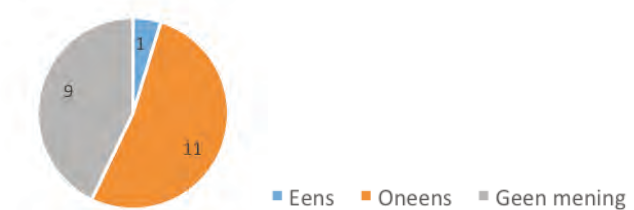
Stelling 2

Er loopt voldoende (internationaal) onderzoek naar het afbouwen van SSRI's/SNRI's.



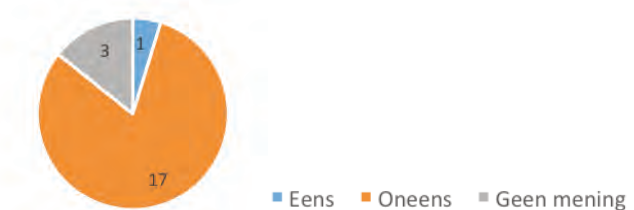
Stelling 3

Het is nuttiger nieuw onderzoek te starten naar het afbouwen van TCA's dan naar SSRI's/SNRI's.



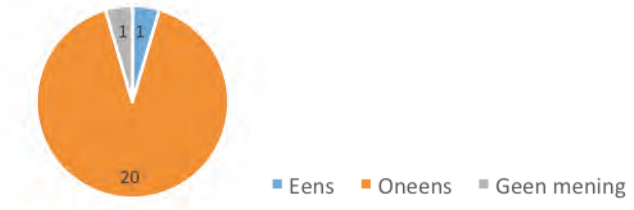
Stelling 4

Zorgverleners weten welke antidepressiva de meeste kans op onttrekkingsverschijnselen geven.



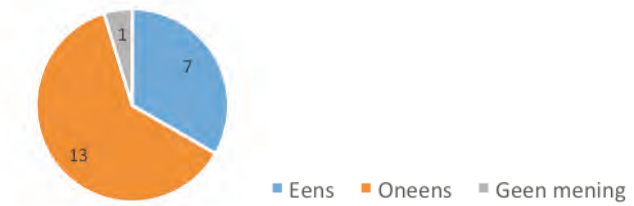
Stelling 5

Zorgverleners weten waarom het patiënten soms niet lukt om met een zeer geleidelijk afbouwschema te stoppen met SSRI's.



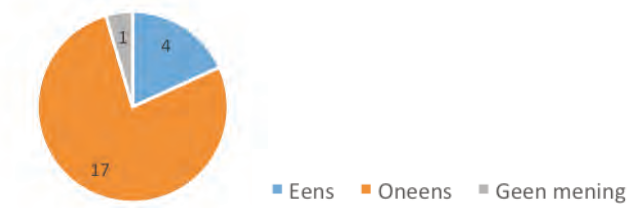
Stelling 6

Het is duidelijk op welk moment je de patiënt moet informeren over afbouwen van antidepressiva.



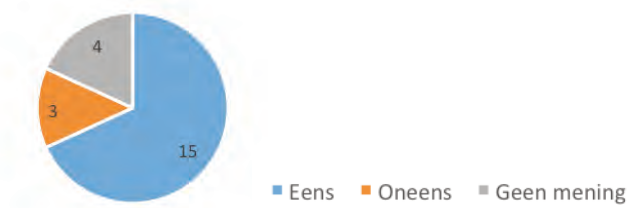
Stelling 7

Zorgverleners weten wat ze moeten doen bij het optreden van onttrekkingsverschijnselen.



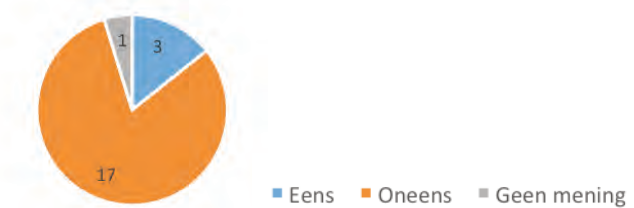
Stelling 8

Er moet ook een Multidisciplinair Document Afbouwen komen voor TCA's en andere antidepressiva.



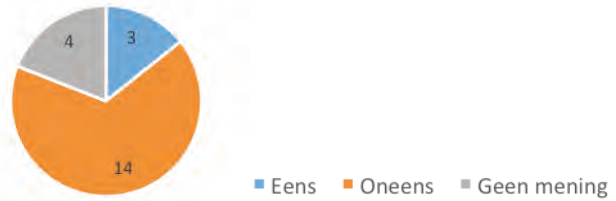
Stelling 9

Er is voldoende patiënteninformatie beschikbaar over afbouwen van antidepressiva.



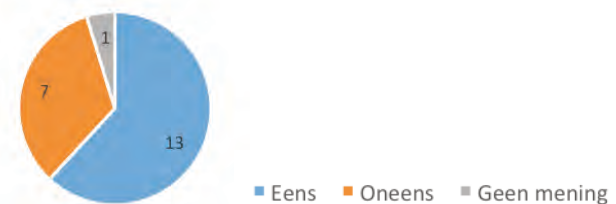
Stelling 10

Patiënten krijgen voldoende informatie als ze hun antidepressivum gaan afbouwen.



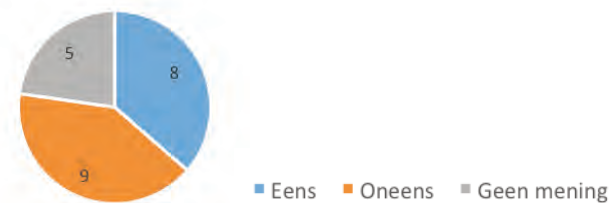
Stelling 11

Als je onttrekkingsverschijnselen wil voorkomen is goede patiënten-begeleiding even belangrijk als het kiezen van het juiste afbouwschema.



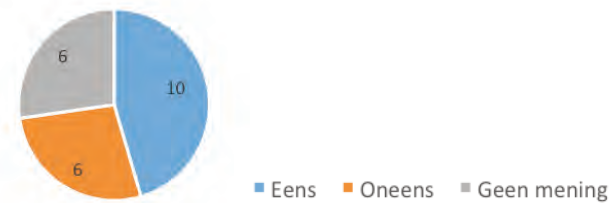
Stelling 12

Er zijn voldoende geneesmiddelen beschikbaar voor het afbouwen van antidepressiva.



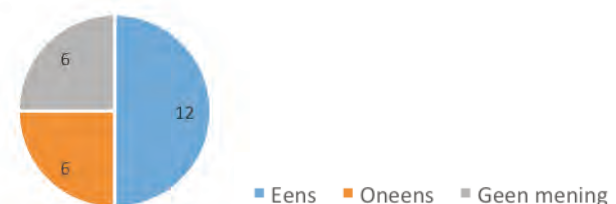
Stelling 13

Er moeten gestandaardiseerde bereidingsprotocollen beschikbaar komen voor dranken of capsules in de sterkten die nodig zijn voor afbouwen.



Stelling 14

Het is voor zorgverleners eenvoudig na te gaan welke sterkten van antidepressiva bij de groothandels en bereidingsapotheken beschikbaar zijn.



Conclusies

De antwoorden laten zien dat:

- De experts het in grote meerderheid eens zijn met de stellingen 1 en 8. Dit betreft de stellingen:
 - Aan het optreden van onttrekkingsverschijnselen is lange tijd te weinig aandacht geschonken.
 - Er moet ook een Multidisciplinair Document Afbouwen komen voor TCA's en andere antidepressiva.
- De experts het in grote meerderheid oneens zijn met de stellingen 2, 3, 4, 5, 7, 9 en 10. Dit betreft de stellingen:
 - Er loopt voldoende (internationaal) onderzoek naar het afbouwen van SSRI's/SNRI's.
 - Het is nuttiger nieuw onderzoek te starten naar het afbouwen van TCA's dan naar SSRI's/SNRI's.
 - Zorgverleners weten welke antidepressiva de meeste kans op onttrekkingsverschijnselen geven.
 - Zorgverleners weten waarom het patiënten soms niet lukt om met een zeer geleidelijk afbouwschema te stoppen met SSRI's.
 - Zorgverleners weten wat ze moeten doen bij het optreden van onttrekkingsverschijnselen.
 - Er is voldoende patiënteninformatie beschikbaar over afbouwen van antidepressiva.
 - Patiënten krijgen voldoende informatie als ze hun antidepressivum gaan afbouwen.
- Minimaal een derde van de experts een verschil van opvatting heeft over de stellingen 6 (13 oneens, 7 eens), 11 (13 eens, 7 oneens), 12 (8 eens, 9 oneens), 13 (10 eens, 6 oneens) en 14 (12 eens, 6 oneens). Hier is in de discussie verder op ingegaan:

Stelling 6

Het is duidelijk op welk moment je de patiënt moet informeren over afbouwen van antidepressiva.

Uit de discussie blijkt dat deze stelling verschillend is geïnterpreteerd. Sommigen zijn van mening dat de voorlichting over afbouwen veel beter zou kunnen. Ook is genoemd dat jonge huisartsen minder vaak paroxetine voorschrijven dan hun oudere collega's. Bij paroxetine komen problemen met afbouwen vaker voor. Juist mensen met een groter risico op onttrekkingsverschijnselen zou men geen paroxetine moeten voorschrijven.

Stelling 11

Als je onttrekkingsverschijnselen wil voorkomen is goede patiëntenbegeleiding even belangrijk als het kiezen van het juiste afbouwschema.

Door de deelnemers die het hiermee eens zijn wordt genoemd dat aandacht voor psychologische interventies of bijvoorbeeld mindfulness belangrijk is.

Stelling 12, 13 en 14

Beschikbaarheid preparaten voor afbouwen.

Uit de discussie blijkt dat er een verschil in beleving is tussen de apothekers, artsen en verpleegkundigen. De apotheek kan deze informatie doorgaans eenvoudig vinden, voor andere zorgverleners is deze informatie niet direct toegankelijk. Een aantal deelnemers vindt het geen goed idee om met dranken af te bouwen, hierbij worden bederfelijkheid en fouten met afmeten genoemd.

Bijlage 1

Brainwriting scans

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. Afbouw is <u>niet succesvol</u> als de medicatie is afgebouwd, maar pas als de medicatie langerdurend gestopt kan blijven. Ik pleit voor een <u>langere tijdframe</u></p>	<p>ega. bij afbouw studie effect meting doen over langere periodes</p>
<p>2. De <u>patiëntenpopulatie</u> waarin afbouw wordt onderzocht bepaalt erg wat de uitkomst zal zijn. Dit wordt onvoldoende expliciet gemaakt, zorgt voor veel 'ruis' bij de <u>interpretatie</u> van onderzoek</p>	<p>alle risicofactoren goed in kaart brengen.</p>
<p>3. Timing (fase vicketproces, durv sluiten) duur afbouw proces Stappen. (er... gaat het wel om de <u>transporttoezetting</u></p>	

↳ afgeleid van afbouw van antidepressiva, maar is afbouw wel ~~get~~ omgekeerde proces van afbouw.

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. ^{praktijk} Grootschalig onderzoek naar de best meest optimale afbouwstrategie</p>	<p>Eens; placebo geïmoleerd</p>
<p>2. Praktijk Schadelijke effecten van langerdurend gebruik AD als ratio voor het starten met afbouw medicatie</p>	<p>Wsl is dat een lastig onderzoek omdat je heel veel meer moet includen om die 'schadelijke effecten' te bepalen als baseline</p>
<p>3. Voor <u>individuele</u> (matching) op Bij korte medicatie ^{onderbouwd} rekening houden met mogelijke risico's (kansheuring) op onttrekkingsverschijnselen bij afbouw</p>	<p>Kan obv neen data. Goed om water sterven.</p>

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1.</p> <p>Jk mis in de discussie én in onderzoek de rol van psychologische interventies bij het afbouwen om ontlasting op te vangen.</p>	<p>en wie die interventie kan bieden</p>
<p>2. Ook belangrijk:</p> <p>het begeleiding bij het afbouwen (ten minste door de huisarts of voorschrijvende dokter) patiënten welke door behandeling blijkt uit kwalitatief onderzoek</p>	<p>inzetten van de poh-992</p>
<p>3.</p> <p>Verwachtingsmanagement traject bij start van antidepressiva → verlichting over mogelijk ontstaan van ontlasting, dan doet blijft vaak niet te gebieden.</p>	<p>verwachtingsmanagement vanuit perspectief van de huisarts → ook de heeft angsten/aannames die kunnen beperken</p>

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. Wie moet wel we langzaam en wie niet afbouwen?</p>	<p>Ja, dat meer richt op voorspellend. Wie wel en geen ontwikkelingsverschillen lijkt.</p>
<p>2. Wanneer kan je afbouwen / stoppen / staken met AD?</p>	<p>Dat is inderdaad onvoldoende bekend afbouwen</p>
<p>3. Is afbouwen bij mensen > 70 jaar (~ verm. Nierf) inderdaad dan bij 40 jarige?</p>	<p>Och dat is volgens mij niet bekend.</p>

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1.</p> <p>PERSONALISEREN geografisch, levensomstandigheden, voorkeure, steun systeem</p>	<p>- keuze patiënt geeft de doorslag (ook gun timing moment om te stoppen), aan de zorgverlener om het aan te zetten/ bespreekbaar te maken</p>
<p>2.</p> <p>AANDACHT psychologische bijwerkingen</p>	<p>- hoe onderscheid maken samen met de patiënt tussen ontr. verschijnselen en bijval?</p>
<p>3.</p> <p>Wanneer in de behandeling NA 3 maanden, 6 maanden, als het leven rustig is</p>	<p>- als de patiënt het gevoel heeft dat het het juiste moment is?</p>

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. Hoe goed voorlichten over onttrekkingsverschijnselen en testkennis d rekening houden met nocebo effect (praten over bijwerkingen zorgt ervoor dat mensen deze ook vaker ervaren)?</p>	<p>mogelijk deze vraag voorleggen aan patiënten in focusgroepen mogelijk is het nocebo effect niet te voorkomen</p>
<p>2. In welke setting kan afbouwbegeleiding het best gegeven worden (ha-praktijk, ggz...)?</p>	<p>lijkt mij ook een goede vraagstelling.</p>
<p>3. Kan e-health inzet worden om patiënten te ondersteunen bij afbouw?</p>	<p>goede onderzoeksvraag</p>

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. Heeft de patiënt een stem in wel of niet afbouwen? Klopp</p>	<p>→ Shared decision making is volgens de wet geregeld (WGB0)</p>
<p>2. mag de patiënt mee beslissen in langzaam of snel afbouwen?</p>	<p>Zie bar</p>
<p>3. Hoe wordt de afbouw begeleid? Is tussentijds contact mogelijk?</p>	<p>Is een eerste + noodzakelijk</p>

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. Wat mij betreft is een studie er behoeft er onderzoek het grootste naar hoe we in de praktijk het beste de implementatie van goede begeleiding van patiënten kunnen faciliteren. (veel patiënten vinden de begeleiding tijdens en bij starten van antidepressiva te kort komen)</p>		9
<p>2. Mooi dat er geteekend is naar hoe de dosering het beste kan worden afgebouwd. Nu lijkt het me van belang om deze ook in een gecontroleerde studie te vergelijken met een ander afbouwschema.</p>		9
<p>3. Mijn inziens dient er nog steeds te worden bepaald wanneer er het beste kan worden afgebouwd.</p>		8

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

2. Dat we voorbij gaan aan het feit dat de kennis die er nu is meer dan voldoende is om ~~de~~ mensen te helpen afbouwen

FR DIENT VOOR LICHTING TE ZIJN
OVER DE MOGELIJK HEDEN DIE ER ZIJN VAN AFBouw

1. Dat we voorbij gaan aan het feit dat de blinde ~~de~~ vlekken over of er bij wie AD werken

3. aanzienlijk groter zijn.

DIT VALT BUITEN DE SCOPE VAN DE VRAAG
MAAR WIL BIJ CAM GRIJK

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. ZORG DAT AFBouw MECHANISME BEKEND IS BIJ VOORSCRJVERS VANNAAG WA GEURAGD BIJ COLLEGA 2 VS + 2 PSYCHIATER. DOCUMENT 1 WIST VAN BESTAAN RIJST AFBouw.</p>	<p>Ja, dat biedt aanknopings- punten, maar hoe dit op individueel niveau toe te passen? Denk daarbij ook aan de grotere context.</p>
<p>2. GEZAMELICHE BESLUIT VORMING TUSSEN VOORSCRJVER EN PATIENT WAT TE DOEN BIJ ONTREMINGS VAN SLECHT SLECHT</p>	<p>Heel belangrijk! (dit geldt voor de hele bestuursvorming rond starten en stoppen medicatie)</p>
<p>3. AFBouw TROUW</p>	<p>Dit is inderdaad belangrijk en ook afhankelijk van het vertrouwen in de arts en arte- patient relatie</p>

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. voorspellers Risicofactoren voor onttrekking- verschijnselen.</p>	<p>open</p> <p>h</p>
<p>2. evidentie te Afbouwschema's per antidepressivum</p>	<p>h</p>
<p>3. AD pharmacologie + kinetiek/ dynamiek</p>	<p>?</p>

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. Voor ^{afbouw} behandeling is geen aanvullende kennis nodig</p>	<p>oneens</p>	<p>1 ?</p>
<p>2. Het voorspellen van de optimale afbouw zal nooit plaatsvinden</p>	<p>eens</p>	<p>+ ?</p>
<p>3. Begin de afbouw en pas de snelheid aan aan de behoeftes van de patiënt</p>	<p>eens</p>	<p>4 ?</p>

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. De kennis van de <u>toereikende</u> afbouw: medicatie is toereikend om de afbouw van antidepressiva: zo langzaam of snel de patiënt het aan kan.</p>	
<p>2.</p>	
<p>3.</p>	

?

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. Welke bijkomende (psychotherapeutische) interventies zijn wel tuit om invloed bij succes vol afbouwen.</p>	<p>Begeleiding patiënt die afbouwt</p> <p>↳</p>
<p>2. Hoe om te gaan met het bekende nocebo effect? (bij afbouwen)</p>	<p>Begeleiding Helpt voorlichting, begeleiding? Vertrouwen erin hebben.</p> <p>↳</p>
<p>3. Hoe de kloof te overbruggen tussen ratio/cijfers en emoties? v.a. v.a. v.a. v.a.</p>	<p>Praten, praten open hier over zijn. Cijfers niet een directe afspiegeling van het leven.</p> <p>?</p>

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. we weten niet hoe effectief de diverse afbouw schema's zijn</p>	<p>Pa! eens!</p>	<p>→</p>
<p>2. We weten veel te weinig over de hypothese transporterbezetting na stoppen doseringsverhoging en stoppen?</p>	<p>Wet ik niet klopt. er wordt vanuit gezegd dat afbouw ongebruikelijk is van opbouw. Dat weten we helemaal niet. Ook niet effect van langere dosering stilstaan. Ook niet of het gaat over transporter bezetting</p>	<p>→</p>
<p>3. De gemiddelde behandelbaar heeft te weinig kennis over afbouwen van antidepressiva.</p>	<p>Afhankelijk van de 662 is 30%. In vraag wat of er voldoende kennis is over afbouw. eens, maar het moet helder gemaakt worden dat er simpelweg veel kennis niet beschikbaar is!</p>	<p>→</p>

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. ken je populatie / sub populatie?</p> <p>=> hoeveel mensen krijgen withdrawal symptoms</p> <p>=> hoe ernstig zijn die</p> <p>=> hoeveel mensen stoppen uiteindelijk?</p>	
<p>4. => hoe groot is je rebound?</p> <p>=> hoe groot tijd tussen depressies?</p>	
<p>2. Wil je personalised medicine of groeps afbouwschema of allebei</p>	
<p>3. hoe goed zijn de bestaande afbouwschema's onderzocht?</p>	

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. vorm en inhouding van de begeleiding (de <u>hoe</u> van begeleiden geleender in zetten dan "dosering op hogen")</p>	<p>Alleen medicatie is bevesen werkzaam tegen afhankelijk verschijnselen.</p>
<p>2. hoe over te gaan met de angst en aannames van patiënten en huisartsen</p>	<p>Patiënt leren omgaan met zijn kwetsbaarheden</p>
<p>3. variaties in ongenet koppelen aan variaties in psychologische stem (anders dan farmacologisch)</p>	<p>Eens</p>

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. Wat is het afbouw verband tussen in 1 à 2 stappen stoppen van de minimaal effectieve dosis vs hyperbale afbouw qua antitrekingsverschijnselen & het succesvol stoppen.</p>	<p>Hypothese: hyperbaal de minder antitrekings / meer succes vol stoppen</p> <p style="text-align: right;">++</p>
<p>2. Hoe onderscheiden we enige afbouw strategie van nocebo-effecten.</p>	<p>Placebo gecontroleerd afbouw met een window waardoor de pt goed & arts goed blind blijven.</p> <p style="text-align: right;">++</p>
<p>3. Wat gebeurt er ^(over de tijd) biologisch op transpanten niveau bij het afbouw van antidepressiva zowel voor SSRI's, TCA's & SNRI's?</p>	<p>Hiervoor zijn - Transparantie - binding studies met het doel de meest effectieve nodig met verschillende anti-depressiva</p> <p style="text-align: right;">++</p>

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

<p>1. afbouw bij onttrekingsverschijnselen</p>	<p>ja, maar je weet nogit tevooren wie de 'probleemp't' is</p>
<p>2. weten van onttrekingsverschijnselen (wat weten pt. bij afbouw) eroveren</p>	<p>is wel literatuur over, en er zijn wel lijsten voor, maar deze worden niet systematisch gebruikt.</p>
<p>3. maatschappelijke effect.</p>	<p>eens, afbouwen moet een <u>middel</u> zijn voor betere zorg voor de pt. niet een doel. Is afbouwen altijd het doel??</p>

2

Vraag: Wat zijn volgens u de 3 belangrijkste witte vlekken als het gaat om onze kennis over HOE antidepressiva het beste kunnen worden afgebouwd?

relevance factor

<p>1. Wat vwb de wijze van afbouwen m.i. geen witte vlekken meer: afbouw moet geleidelijk en hyperbolisch op maat de patiënt (samen beslissen)</p>	<p>interactie fysieke en psychologische onttrekingsverschijnselen</p>
<p>2. Over andere zaken w. witte vlekke: - ernst en duur onttr.v. - vallen mensen eerder terug als ze te snel afbouwen (nakt als ze geen nattr.v. ervaren?)</p>	<p>Wat is CONTRA-indicatie voor afbouw? Hoogzwanger? over maand verhuizen?</p>
<p>3. Over indirecte effecten: moet langdurig gebruik van HV mensen kwetsbaarder (weten we nog wel iets van)</p>	<p>en wat betekent lang gebruik voor psychologische onttrekking</p>

Bijlage 2

Deelnemers expertmeeting 21 november 2019*

naam	functie	organisatie
Dr. P.M. Bet	Ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog	Amsterdam UMC
M. van der Linden	Ervaringsdeskundige	Angst, Dwang en Fobie Stichting
J. van Hamersveld	Voorzitter	Angst, Dwang en Fobie Stichting
drs. K. van der Velden	Manager Pharmacotherapeutic Group 1	CBG
Dr. B. Groeneweg	Waarnemend bestuursvoorzitter	Depressie Vereniging
Dr. M. Lambregtse-van den Berg	Psychiater	Erasmus MC
Dr. W. Scholten	Psychotherapeut - GZ-psycholoog- onderzoeker	GGZ in Geest Amsterdam/VUMC
Dr. N.M Batelaan	Psychiater - onderzoeker	GGZ in Geest Amsterdam/VUMC
Dr. T. Magnée	Onderzoeker en POH GGZ	Instituut voor Verslavingsonderzoek
drs. M. Stroo, apotheker	Adviseur	IVM
drs. R. Coolen van Brakel	Directeur	IVM
drs. M. van Woerkom	Adviseur	IVM
drs. A. Horikx, apotheker	Apotheker	KNMP
Dr. M. Nederlof	Onderzoeker, persoonlijke titel	n.v.t.
Dr. M.J.P. van Avendonk	Huisarts, n.p.	NHG
Dr. D.P. de Beurs	Senior onderzoeker GGZ	NIVEL
Dr. H.G. Ruhé	Psychiater - epidemioloog	NVVP
drs C. Wentink	Psycholoog	Radboudumc
drs. P.C. Harder, apotheker	Apotheker	Regenboogapotheek
B. van den Bergh BSc	Verpleegkundig specialist GGZ	Reinier van Arkel GGZ
Prof. dr. J.J. van Os	Voorzitter Divisie Hersenen	UMC Utrecht
Dr. P.C. Groot	Onderzoeker - ervaringsdeskundige	User Research Centre NL, UMC Utrecht
P. Dinkelberg	Voorzitter	Vereniging Afbouwmedicatie
L. Mevius, MSc	Beleidsmedewerker	VWS
H. Kooijman	Lid directie GMT	VWS
drs. M. Tieleman	Senior programmamanager	ZonMw
Dr. C. Cucic	Implementatie	ZonMw
ir. S.J. Orlebeke	Manager	Zorginstituut Nederland

* Een aantal deelnemers was vanuit de organisatie van de meeting of als toehoorder aanwezig.

