

Multidisciplinair document 'Afbouwen Overige Antidepressiva' (anders dan SSRI's en SNRI's)

Samengesteld door Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)*
Opgeleverd: ??-??-2022

* Vertegenwoordigers in de werkgroep:

KNMP: A. Horikx, apotheker, K. de Leest, openbaar apotheker

MIND: Dr. B.F. Groeneweg, Dr. M.J.M. van den Eijnden

NHG: M.J. Kurver, huisarts, C.D.M. Hooymans, ziekenhuisapotheker

NVvP: Dr. M. Veereschild, psychiater, L.A.M. Hermans, AIOS, Dr. H.G. Ruhé, psychiater.

Inleiding

In de praktijk is er vanuit patiënten, apothekers en artsen behoefte aan handvatten voor het afbouwen van antidepressiva. In 2018 is het Multidisciplinaire document 'Afbouwen SSRI's en SNRI's' verschenen. Dit was het eerste multidisciplinaire document met concrete aanbevelingen over het afbouwen van deze antidepressiva.

Dit document is een uitbreiding hierop en beslaat de overige antidepressiva die in Nederland worden gebruikt. Mede vanwege de beperkte wetenschappelijke literatuur zijn de aanbevelingen opnieuw gebaseerd op kennis over psychofarmacologie, expert-opinion, patiëntenperspectief en praktijkervaring.¹ Gedeelde besluitvorming (*shared decision making*) tussen patiënt en behandelend arts is belangrijk bij het beleid van het afbouwen.

Scope

Dit document geeft handvatten voor de afbouw van TCA's, MAO-remmers en overige antidepressiva (niet SSRI's/SNRI's) [tabel 1].

Tabel 1. In Nederland gebruikte overige antidepressiva (anders dan SSRI's en SNRI's)

<i>Tricyclische antidepressiva</i>			<i>MAO-remmers</i>		<i>Overige antidepressiva</i>			
	Dosis (mg/dag)	T½ (u)		Dosis (mg/dag)	T½ (u)	Dosis (mg/dag)	T½ (u)	
<i>Amitriptyline</i>	≥75*#	12-25	<i>Fenelzine</i>	60-120	12	<i>Agomelatine</i>	25-50	1-2
<i>Clomipramine</i>	≥100*#	21	<i>Moclobemide</i>	300-600	2-4	<i>Bupropion</i>	150-300	20
<i>Imipramine</i>	≥100*#	20	<i>Tranlycypromine</i>	60-100	2,5	<i>Mianserine</i>	30-60	21-61
<i>Nortriptyline</i>	≥75*	26				<i>Mirtazapine</i>	30-45	20-40
						<i>Trazodon</i>	150-600	8
						<i>Vortioxetine</i>	10-20	66

In de kolom 'Dosis' staan de doseringen (minimaal effectieve dosering tot de maximale dosering) vermeldt voor het gebruik als antidepressivum; de kolom 'T½' geeft de halfwaardetijd in uren aan

* Dosering op basis van bloedspiegel; # actieve metaboliet

Bron: Farmacotherapeutisch Kompas (geraadpleegd Januari 2022) & Molemans Praktische Psychofarmacologie [Ruhe 2022]

Dit document gaat niet over indicaties voor het voorschrijven van antidepressiva, noch over de redenen voor afbouwen. Het stoppen van antidepressiva verhoogt in veel gevallen het risico op terugval of een recidief. Raadpleeg voor indicaties voor het starten of redenen voor het afbouwen van antidepressiva en het voorkomen van terugval of een recidief de beschikbare literatuur, multidisciplinaire richtlijnen, zorgstandaarden en/of NHG-Standaarden voor depressie en angststoornissen.

37 Uitgangspunt is dat de behandelaar die het antidepressivum start, ook degene is die dit weer
38 afbouwt. Dit geldt zeker bij specialistische medicatie zoals de MAO-remmers. Overleg bij afwijken
39 van dit uitgangspunt, vóór het starten met afbouwen, zo mogelijk met de initiële voorschrijver of een
40 vervanger daarvan (o.a. over de indicatie).

41 **Achtergronden**

42 Het onderbreken of abrupt staken van antidepressiva kan leiden tot een complex fysiologisch en
43 neuropsychiatrisch syndroom aangeduid als het antidepressivumdiscontinueringssyndroom (ADS)
44 [Fava 2015, Groot 2013a, Vlaminck 2005, Warner 2006]. De symptomen die bij ADS optreden (zie
45 hieronder), worden ook onttrekkingssymptomen genoemd om verwarring met de term onthouding
46 ('withdrawal'), dat bij middelenmisbruik en afhankelijkheid optreedt, te voorkomen.²
47 Het optreden van ADS is niet exclusief geassocieerd met selectieve serotonine-heropnameremmers
48 (SSRI's) en serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) [Haddad 2007, Lejoyeux 1997,
49 Schatzberg 1997, Vlaminck 2005].

50 **Symptomen van het antidepressivumdiscontinueringssyndroom (ADS) en onderscheid** 51 **met terugval of recidief**

52 Symptomen van ADS kunnen worden ingedeeld in:

- 53 - Griepachtige verschijnselen zoals hoofdpijn, lethargie, zweten, rillingen, moeheid,
54 eetlustvermindering, spierpijn
- 55 - Slaapstoornissen zoals slecht inslapen en nachtmerries
- 56 - Gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree en anorexie
- 57 - Evenwichtsproblemen zoals duizeligheid en coördinatiestoornissen
- 58 - Sensorische symptomen zoals sensaties van elektrische schokken, paresthesieën en pallinopsie
59 (het lang aanhouden van nabeelden)
- 60 - Psychische klachten zoals angst, somberheid en prikkelbaarheid/irritatie of het optreden van
61 (hypo-)manie (ontremming)
- 62 - Extrapiramidale verschijnselen zoals bewegingsstoornissen en tremoren
- 63 - Overige verschijnselen zoals cognitieve stoornissen en hartritmestoornissen.

64
65 Het Engelse acroniem FINISH kan behulpzaam zijn om de belangrijkste symptomen van ADS van
66 antidepressiva (en dan met name SSRI's en SNRI's) te onthouden: Flu-like symptoms, Insomnia,
67 Nausea, Imbalance, Sensory disturbances, Hyperarousal [Fava 1997, Groot 2013a, Haddad 1998,
68 Haddad 2007, Perahia 2005, Rosenbaum 1998, Vlaminck 2005].

69
70 Bij het staken van **TCA's** blijken vooral de volgende klachten voor te komen: griepachtige
71 verschijnselen, slaapproblemen, gastro-intestinale klachten en psychische klachten (F,I,N,H).
72 Evenwichtsproblemen en sensorische klachten (I,S) komen minder vaak voor [Haddad 2001, Haddad
73 2007]. In zeldzame gevallen kan na het staken van TCA's een (hypo)manie, delier of
74 bewegingsstoornissen (akathisie, parkinsonisme) optreden [Dilsaver 1990, Lejoyeux 1996]. Enkele
75 casus van hartritmestoornissen na het staken van TCA's zijn gemeld [Babb 1990, Lejoyeux 1996].

76
77 Het staken van **MAO-remmers**, met name niet-selectieve irreversibele MAO-remmers, kan
78 gebaseerd op expert-opinion, over het algemeen meer ernstige klachten geven [Haddad 2001,
79 Lejoyeux 1996]. Behalve de typische klachten zoals behorend bij ADS, kunnen juist andere, ernstigere
80 klachten op de voorgrond staan: zoals cognitieve klachten (desoriëntatie), delier en psychose [Gahr
81 2013, Haddad 2007, Lejoyeux 1996]. Ook is het staken van MAO-remmers, net als bijvoorbeeld TCA's,
82 geassocieerd met het ontstaan van (hypo)manie [Haddad 2007]. Psychische klachten die optreden na
83 het staken van MAO-remmers kunnen in enkele gevallen zelfs ernstiger zijn dan de klachten
84 waarvoor de patiënt initieel het middel is gaan gebruiken [Halle 1993, Lejoyeux 1996].

85

86 Ten aanzien van de **overige antidepressiva** agomelatine, bupropion, mianserine, mirtazapine,
 87 trazodon en vortioxetine is geen specifiek ADS-beeld beschreven [Goodwin 2009, Montgomery 2004,
 88 Stein 2008, Baldwin 2016, Jacobsen 2015, Nishimura 2018, Berigan 2002, Berigan 1999, Wang 2007,
 89 Cosci 2017].³

90

91 **Onderscheid tussen ADS en terugval/recidief**

92 De psychische klachten van ADS worden vaak ten onrechte geïnterpreteerd als een terugval of
 93 recidief van de stemmings- of angststoornis. Het onderscheid tussen symptomen van ADS en een
 94 terugval in of recidief van de depressie of angststoornis is van belang, maar niet altijd eenvoudig te
 95 maken [tabel 2].

96

97 Tabel 2. Onderscheid tussen ADS en terugval/recidief

	ADS	Terugval/recidief
Ontstaan	Meestal binnen een paar dagen na het stoppen van een antidepressivum, of (minder vaak) na dosisverlaging. Ontstaan > 1 week na stoppen of dosisverlaging is ongebruikelijk.	Ontstaat later (>1 week) na dosisverlaging of stoppen. Opnieuw ontstane stemmings- of angstklachten die langer duren dan één week na de afbouw wijzen mogelijk op een terugval in of recidief van de depressie of angststoornis*†
Verdwijnen symptomen	Meestal spontaan in enkele weken (max. 6 weken bij lange t½)†	
Verdwijnen symptomen na het hervatten van de oorspronkelijke geneesmiddel	meestal volledig binnen 24 uur‡	niet binnen 24 uur‡
Bronnen: *[Warner 2006] †[Haddad 2001, Haddad 2007, Shelton 2001, Warner 2006, Cosci 2020, Henssler 2019] ‡[Haddad 2007].		

98

99 ADS ontstaat meestal binnen een paar dagen na het stoppen van een antidepressivum, of, minder
 100 vaak, na het verlagen van de dosis. Het tijdstip van aanvang hangt meestal af van de
 101 eliminatiehalfwaardetijd van het antidepressivum [Haddad 2001, Haddad 2007, Taylor 2018, Warner
 102 2006, Wolfe 1997]. Het ontstaan van ADS meer dan één week na stoppen of dosisverlaging is
 103 ongebruikelijk. Symptomen van ADS verdwijnen meestal snel (binnen enkele uren) en volledig binnen
 104 24 uur als het oorspronkelijke antidepressivum, of een farmacologisch vergelijkbaar middel, wordt
 105 hervat [Haddad 2007]. De meeste symptomen van ADS na het stoppen van antidepressiva
 106 verdwijnen spontaan. Terwijl sommige reviews 1 dag tot 2-3 weken vermelden [Haddad 2001,
 107 Haddad 2007, Shelton 2001, Warner 2006], wordt ook een periode tot 6 weken genoemd, afhankelijk
 108 van de eliminatiehalfwaardetijd van het antidepressivum [Cosci 2020, Henssler 2019]. Als de
 109 symptomen na herstarten van het antidepressivum, of hervatten van een eerdere hogere dosering,
 110 zonder restklachten binnen enkele dagen verdwijnen is er hoogstwaarschijnlijk sprake van
 111 symptomen van ADS. Als opnieuw ontstane stemmings- of angstklachten langer duren dan één week
 112 na de afbouw is er mogelijk sprake van een terugval in of recidief van de depressie of angststoornis
 113 [Warner 2006].

114 **Pathofysiologie**

115 De pathofysiologie van ADS is niet goed bekend en multifactorieel. Er is waarschijnlijk sprake van
 116 verstoringen in de serotonerge transmissie in de synapsspleet en van variabele betrokkenheid van
 117 adrenerge, glutamaterge, dopaminerge, cholinerge en andere routes [Harvey 2014, Renoir 2013,
 118 Schatzberg 1997, Warner 2006]. Up- en downregulatie van receptoren binnen deze
 119 signaaltransductieroutes kan het gevolg zijn van langdurig medicatiegebruik. Het staken (of

120 afbouwen) van psychofarmaca geeft dan een verstoring in de opgebouwde balans binnen de
121 signaaltransductie-systemen. Het verstoren van en aanpassen aan deze veranderde balans kan als
122 ADS ervaren worden.

123

124 Voor **TCA's** wordt ADS in verband gebracht met cholinerge en adrenerge overactiviteit bij abrupt
125 stoppen [Charney 1981, Dilsaver 1983a, Dilsaver 1984, Dilsaver 1983b, Garner 1993, Huffstutler
126 1998, Lejoyeux 1996, Warner 2006, Wolfe 1997]. Aangezien sommige TCA's (amitriptyline,
127 clomipramine, imipramine) ook serotonerg werken kunnen dezelfde mechanismen als bij het staken
128 van SSRI's spelen.

129 Bij **MAO-remmers** worden symptomen van ADS in verband gebracht met het plotseling staken van
130 de stimulerende, amfetamine-achtige effecten [Dilsaver 1988, Dilsaver 1990, Lejoyeux 1996] en
131 eveneens overactiviteit van de adrenerge neuronon [Dilsaver 1988].

132 Voor de **overige antidepressiva** zijn geen pathofysiologische mechanismen beschreven.⁴

133 Incidentie ADS en beloop

134 Hoe vaak ADS bij TCA's, MAO-remmers en overige niet SSRI's/SNRI's voorkomen is niet goed bekend.

135

136 Over de incidentie van ADS bij **TCA's** worden zeer uiteenlopende cijfers gemeld (16-100%) [Lejoyeux
137 1996, Vlaminck 2005]. Voor nortriptyline wordt de laagste incidentie van ontweningsverschijnselen
138 gerapporteerd (16%), voor amitriptyline en imipramine de hoogste (respectievelijk 80% en 21,5-
139 100%), echter dit betreft geen directe vergelijkingen [Taylor 2018].

140 Voor **MAO-remmers** vermeldt Tyrer [1984] een incidentie van 32,3% na abrupte stopzetting van
141 fenelzine bij 34 patiënten. Overige kennis bij MAO-remmers en overige antidepressiva berust op
142 case-reports zodat een schatting van de incidentie niet mogelijk is. Uit een melding van telefoontjes
143 naar een landelijke medicatiehulplijn in Groot Brittannië bleek dat, in vergelijking met de
144 hoeveelheid recepten, de meeste telefoontjes over symptomen na het stoppen met antidepressiva,
145 betrekking hadden op het staken van MAO-remmers [Taylor 2006].

146 Voor de **overige antidepressiva** blijkt uit kortdurende placebogecontroleerde studies, dat er voor
147 agomelatine [Goodwin 2009, Montgomery 2004, Stein 2008] en vortioxetine [Baldwin 2016,
148 Jacobsen 2015, Nishimura 2018] bij abrupt stoppen geen ADS ontstaat. Voor bupropion (3 case-
149 reports [Berigan 2002, Berigan 1999, Wang 2007]), mianserine (3 case-reports [Cosci 2020, Otani
150 1991]), mirtazapine (7 case-reports [Cosci 2017]) en trazodon (2 case-reports [Cosci 2020, Otani
151 1994]) wordt zelden ADS gerapporteerd.

152 Risicofactoren ADS

153 Vanuit de systematische literatuursearch kwam onvoldoende bewijs naar voren om klinisch relevante
154 risicofactoren voor de ontwikkeling van ADS voor TCA's of MAO-remmers aan te wijzen [Haddad
155 2007, Narayan 2010, Vlaminck 2005].⁵ Het bestaan van een bipolaire (spectrum)stoornis lijkt een
156 risicofactor voor het optreden van (hypo)manie als onttrekkingsverschijnsel bij TCAs en MAO-
157 remmers [Abou Kassm 2018]. Hoewel niet vermeld in de literatuur, kunnen in lijn met het
158 Multidisciplinair document afbouwen SSRI's en SNRI's de daar benoemde risicofactoren ook hier
159 mogelijk risicofactoren zijn voor ADS.

160

161 Factoren die het risico op het optreden van ADS bij TCA's en MAO-remmers mogelijk verhogen:

- 162 - symptomen van ADS werden ervaren bij een gemiste dosis/therapie-ontrouw/tijdelijk
163 onderbreken van de medicatie ('drug holiday') [Harvey 2014, Ogle 2013];
- 164 - eerdere stoppogingen mislukten [Harvey 2014, Lejoyeux 1997, Muzina 2010].
- 165 - er sprake is van een bipolaire (spectrum)stoornis; dit is een risicofactor voor het optreden van
166 (hypo)manie als onttrekkingsverschijnsel [Abou Kassm 2018].

167 **Afbouwen**

168 **Switchen tussen antidepressiva of afbouwen bij het starten van elektroconvulsieve therapie**

169 Bij switchen tussen antidepressiva vanwege ineffectiviteit is langzaam afbouwen van het eerste
170 antidepressivum niet praktisch, zeker als dit lange tijd in beslag neemt. Dit verlaat namelijk het
171 moment dat het nieuwe antidepressivum kan worden gestart [Tint 2008]. In dergelijke gevallen
172 verdient het starten van het nieuwe antidepressivum en het gelijktijdig afbouwen van het oude
173 antidepressivum of een abrupte overschakeling de voorkeur, mits er geen potentiële interacties
174 dreigen, noch een uitwasperiode (zoals bij MAO-remmers) vereist is [Harvey 2014]. Zie hiervoor
175 onder andere de swichwiki op [psychiatrienet](#). Indien snel afbouwen gewenst is, bijvoorbeeld om over
176 te gaan op een ander antidepressivum of indien gewenst voor het starten met elektroconvulsieve
177 therapie, is -zeker bij het afbouwen van MAO-remmers- een klinische observatie van het afbouwen
178 (en switchen) te overwegen.
179

180 **Stoppen van het antidepressivum**

181 Als patiënt en behandelend arts samen besluiten om de behandeling met een antidepressivum te
182 stoppen, is er volgens de nu beschikbare informatie alleen bij TCA's en MAO-remmers reden om de
183 aanwezigheid van risicofactoren voor ADS mee te nemen bij de wijze van afbouwen. Het optreden
184 van symptomen van ADS en de ernst ervan, gaandeweg het afbouwproces, kunnen leiden tot
185 aanpassing van de gekozen afbouwstrategie. Hier is op basis van de beperkt beschikbare literatuur
186 geen nadere aanwijzing in mogelijk.

187 **Begeleiding bij de afbouw**

188 De expert opinion (van behandelaars en patiënten) is dat de slagingskans van afbouw van
189 antidepressiva mede afhankelijk is van de begeleiding door de behandelaar ten tijde van het
190 afbouwproces. Hierbij zijn voorlichting over mogelijk optredende symptomen, afspraken over het
191 afbouwtempo en de doseringsstappen, bereikbaarheid voor tussentijds overleg en geregelde
192 contacten (face-to-face, telefonisch, anderszins) belangrijke onderdelen. Het afbouwtraject moet
193 door behandelaar en patiënt (en eventueel diens naaste) gezamenlijk zo worden vormgegeven dat
194 daaruit voor de patiënt de beste beslissingen volgen. Let bij de begeleiding op de volgende zaken:

- 195 • Vertel patiënt en naasten vóór het afbouwen over het mogelijk optreden van symptomen van
196 ADS (zie Incidentie ADS en beloop) en het meestal voorbijgaande karakter hiervan. Idealiter
197 worden de patiënt en naasten voor de start van het antidepressivum gebruik al op de hoogte
198 gebracht van het risico op ADS wanneer men wil stoppen met de medicatie.
- 199 • Maak keuzes over het plan van aanpak (doseringsstappen en duur daarvan) in gezamenlijkheid.
- 200 • Maak regelmatige controle-afspraken met de patiënt om de mogelijke ADS-symptomen te
201 beoordelen en de afbouw te monitoren. Bied de mogelijkheid om elkaar in de tussentijd
202 laagdrempelig te spreken. Wat als lichte, matige of ernstige symptomen van ADS wordt ervaren, is
203 subjectief en verschilt per patiënt. Ter ondersteuning kan er gebruik gemaakt worden van de
204 'Discontinuation Emergent Signs and Symptoms' (DESS) [Rosenbaum 1998], die in het Nederlands
205 is vertaald [Groot 2013b].
- 206 • Bij het optreden van ADS kan gehandeld worden zoals beschreven bij 'Behandeling van ADS'
- 207 • Indien er gaandeweg het afbouwen lichte of matige symptomen van ADS optreden, is
208 geruststelling over de voorbijgaande aard hiervan vaak op zijn plaats. In overleg en afstemming
209 met de patiënt kunnen deze klachten symptomatisch met medicatie worden behandeld.
210 Slapeloosheid kan bijvoorbeeld kortdurendⁱ met een benzodiazepine worden behandeld.
- 211 • Als de symptomen van ADS ernstig zijn, kan het antidepressivum in overleg en afstemming met de
212 patiënt in dosering worden teruggebracht naar de vorige dosering waarbij geen ADS-symptomen

ⁱ Dit dient slechts kortdurend te gebeuren in verband met het verslavingsrisico (zie ook NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen).

- 213 optraden. De symptomen van ADS zullen dan gewoonlijk binnen 24 uur verdwijnen. Daarna kan
214 het antidepressivum meer geleidelijk (qua tempo en/of doseringsstappen) worden afgebouwd.
215 • Bij voorkeur is de behandelaar die het antidepressivum start, ook degene is die dit weer afbouwt.
216 Wanneer een andere behandelaar het antidepressivum initieel heeft voorgeschreven, is overleg
217 over afbouw (o.a. t.a.v. de indicatie) gewenst.

218 *Manieren van afbouwen*

219 Er is geen systematisch vergelijkend onderzoek naar de beste methode van afbouwen van TCA's,
220 MAO-remmers of overige antidepressiva (niet SSRI's/SNRI's) gevonden. Alle onderstaande adviezen
221 zijn gebaseerd op expert-opinion.

222

223 *TCA's⁶*

- 224 • De werkgroep adviseert dosisverlagingen van 25 mg per stap, in stappen van ≥ 2 weken [Dilsaver
225 1994, Fava 2006a, Fava 2006b, Hodding 1980, Lejoyeux 1996, Rajendra 1987, Shelton 2001,
226 Warner 2006].
- 227 • In het geval van risicofactoren voor ADS adviseren wij een tragere afbouw en daarnaast een extra
228 laatste stap van 25 naar 10 mg/dag (beschikbaar voor amitriptyline, clomipramine, nortriptyline),
229 gedurende 2-4 weken. Als ADS optreedt bij afbouwstappen van doseringen van 25 mg/dag
230 kunnen ook tussenliggende stappen gemaakt worden met 10 mg tabletten.
- 231 • Indien zodoende niet wordt voorkomen dat onaanvaardbare ADS optreedt, die niet behandeld
232 kan worden (zie Behandeling van ADS), dan moeten kleinere doseringseenheden worden
233 overwogen (via 'magistrale bereiding') om langzamer afbouwen vanaf de laagst aanvaardbare
234 dosis mogelijk te maken. Op grond van de literatuur kunnen geen specifiekere aanbevelingen
235 geformuleerd worden.

236

237 *MAO-remmers⁷*

- 238 • De werkgroep adviseert dosisverlagingen van 10 mg tranylcypromine of 15 mg fenelzine in
239 stappen van minimaal 2 weken [Dilsaver 1994, Freudenmann 2013, Gahr 2013, Halle 1993,
240 Lejoyeux 1996, Shelton 2001].
- 241 • Wees vooral bij bipolaire spectrumpatiënten alert op het ontstaan van (hypo-)manische
242 symptomen.
- 243 • Als een snellere stopzetting noodzakelijk of wenselijk is, moet de patiënt nauwlettender worden
244 gevolgd, eventueel klinisch.
- 245 • We adviseren huisartsen om voor het afbouwen van MAO-remmers de patiënt door te verwijzen
246 naar een psychiater.

247

248 *Overige antidepressiva⁸*

249 *Agomelatine*

- 250 • Agomelatine kan abrupt worden gestopt vanwege een lage kans op ADS [Green 2011, McAllister-
251 Williams 2010, Montgomery 2004].
- 252 • Indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft, of als de patiënt eerder ADS heeft gehad kan een
253 geleidelijke afbouw gewenst zijn. Hoewel niet gebaseerd op onderliggende literatuur, zou dit
254 afbouwen kunnen worden gedaan door de aanvangsdosis elke 2-4 weken te verlagen met 25 mg
255 agomelatine.

256

257 *Bupropion*

- 258 • Bupropion kan abrupt worden gestopt vanwege een lage kans op ADS.
- 259 • Indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft, of als de patiënt eerder ADS heeft gehad kan een
260 geleidelijke afbouw gewenst zijn [Berigan 2002, Berigan 1999, Wang 2007]. Hoewel niet
261 gebaseerd op onderliggende literatuur, zou dit afbouwen kunnen worden gedaan door de
262 aanvangsdosis elke 2-4 weken te verlagen met 150 mg bupropion.

263 **Mianserine**

- 264 • Mianserine kan abrupt worden gestopt vanwege een lage kans op ADS.
265 • Indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft, of als de patiënt eerder ADS heeft gehad kan een
266 geleidelijke afbouw gewenst zijn [Cosci 2020, Otani 1991]. Hoewel niet gebaseerd op
267 onderliggende literatuur, zou dit afbouwen kunnen worden gedaan door de aanvangsdosis elke 2-
268 4 weken te verlagen met 30 mg mianserine.

270 **Mirtazapine**

- 271 • Mirtazepine kan abrupt worden gestopt vanwege een lage kans op ADS.
272 • Indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft, of als de patiënt eerder ADS heeft gehad kan een
273 geleidelijke afbouw gewenst zijn [Cosci 2017, Kleinsman 2005]. Hoewel niet gebaseerd op
274 onderliggende literatuur, zou dit afbouwen kunnen worden gedaan door de aanvangsdosis elke 2-
275 4 weken te verlagen met 15 mg mirtazapine.

277 **Trazodon**

- 278 • Trazodon kan abrupt worden gestopt vanwege een lage kans op ADS.
279 • Indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft, of als de patiënt eerder ADS heeft gehad kan een
280 geleidelijke afbouw gewenst zijn. Hoewel niet gebaseerd op onderliggende literatuur, zou dit
281 afbouwen kunnen worden gedaan door de aanvangsdosis elke 2-4 weken te verlagen met 50 mg
282 trazodon.

284 **Vortioxetine**

- 285 • Vortioxetine kan abrupt worden stopgezet vanwege een lage kans op ADS [Baldwin 2016,
286 Jacobsen 2015, Nishimura 2018].
287 • Indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft, of als de patiënt eerder ADS heeft gehad kan een
288 geleidelijke afbouw gewenst zijn. Hoewel niet gebaseerd op onderliggende literatuur, zou dit
289 afbouwen kunnen worden gedaan door de aanvangsdosis elke 2-4 weken te verlagen met 10 mg
290 vortioxetine.

291 **Behandeling van ADS**

292 Bij milde tot matige ADS is geruststelling vaak voldoende en is geen verdere behandeling nodig
293 [Dilsaver 1989, Haddad 2001, Vlaminck 2005, Warner 2006, Wolfe 1997]. Bij symptomen van ADS na
294 verlaging van een dosis, kan in afstemming met de patiënt de volgende verlaging worden uitgesteld,
295 tot de klachten zijn verminderd.

296 Als de symptomen van ADS ernstig zijn, verdient het de voorkeur om het antidepressivum te
297 verhogen of opnieuw te starten met de laagste dosis waarbij de symptomen afwezig of acceptabel
298 waren, gevolgd door meer geleidelijke afbouw [Dilsaver 1989, Dilsaver 1990, Haddad 2001, Haddad
299 2007, Vlaminck 2005, Warner 2006, Wolfe 1997], met, naast uitleg over ADS, indien nodig
300 aanvullende behandeling zoals hieronder voorgesteld.

301

302 **Aanvullende behandeling:**

- 303 • Benzodiazepinen kunnen kortdurend (bij voorkeur niet langer dan 2 weken) worden gebruikt voor
304 symptomen zoals slapeloosheid en angst [Shelton 2001, Vlaminck 2005].
305 • ADS als gevolg van het stoppen van serotonerge werkende TCA's (clomipramine, imipramine en
306 amitriptyline) kan mogelijk worden behandeld met een switch naar fluoxetine 20 mg/dag
307 gedurende tenminste 7 dagen. [Benazzi 1999, Benazzi 1996, Giakas 1997, Keuthen 1994].
308 Vanwege de lange halfwaardetijd van fluoxetine en zijn metaboliet, kan fluoxetine daarna direct
309 gestopt worden en veroorzaakt het meestal geen ADS. Fluoxetine kan daarom nuttig zijn wanneer
310 het afbouwen van het oorspronkelijke antidepressivum niet lukt.
311 • Bij het stoppen van TCA's kunnen volgens Dilsaver [1983c] symptomen, die mogelijk veroorzaakt
312 worden door de cholinerge overdrive worden behandeld met anticholinergica zoals atropine.

313 Deze aanbeveling is door verschillende anderen overgenomen [Garner 1993, Haddad 2001,
314 Haddad 2007, Lejoyeux 1996, Wolfe 1997]. Vanwege de complexiteit van het toedienen van
315 atropine adviseren we deze interventie alleen bij gehospitaliseerde patiënten toe te passen, als
316 andere interventies onvoldoende effectief zijn.

- 317 • Hoewel door antidepressiva veroorzaakte (hypo)manie meestal zelflimiterend is en daarom geen
318 behandeling nodig heeft [Dilsaver 1994], kan hervatting van het antidepressivum worden
319 overwogen. Wanneer hervatting wordt overwogen, moet men zeker zijn van de etiologie,
320 aangezien antidepressiva ook een manie kunnen veroorzaken. Als de etiologie onduidelijk is of de
321 manie ernstig is, kan de patiënt symptomatisch worden behandeld met antipsychotica, conform
322 de Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen [Haddad 2001, Kupka 2015].
323

324 Informatie voor patiënten

325 Simultaan aan de ontwikkeling van dit document is ook informatie voor patiënten ontwikkeld. Zie
326 [volgt]
327

328 Aanbevelingen op een rij

- 329 - Vertel patiënten die TCA's of MAO-remmers gebruiken (en eventueel hun naaste(n)) dat ze
330 vanwege het risico op ADS nooit zelf acuut moeten stoppen, maar altijd in overleg met hun
331 behandelaar een afbouwstrategie moeten kiezen en opstellen.
332
- 333 - Geef bij het afbouwen van antidepressiva altijd uitleg over het mogelijk kunnen optreden van
334 symptomen van ADS. Bespreek dit bij voorkeur ook al voor de start van antidepressiva.
335
- 336 - Maak afspraken tussen patiënt, eventueel diens naaste(n) en behandelaar over het tempo en de
337 doseringsstappen bij afbouwen van antidepressiva door middel van gedeelde besluitvorming
338 ('*shared decision making*').
339
- 340 - Maak afspraken over beschikbaarheid voor tussentijds contact tussen behandelaar, patiënt en
341 eventueel diens naaste.
342
- 343 - Bouw TCA's af met 25 mg per stap, in stappen per ≥ 2 weken. Bij risicofactoren adviseren wij een
344 tragere afbouw en daarnaast een extra laatste stap van 25 naar 10 mg/dag.
345
- 346 - Bouw MAO-remmers af met 10 mg tranylcypromine of 15 mg fenelzine per stap in stappen van
347 minimaal 2 weken. Vooral bij bipolaire spectrumpatiënten dient men alert te zijn op het
348 ontstaan van (hypo-)manische symptomen.
349
- 350 - Overige antidepressiva kunnen abrupt worden gestopt vanwege een lage kans op ADS. Indien de
351 patiënt daar de voorkeur aan geeft, of eerder ADS heeft gehad kan een geleidelijke afbouw
352 gewenst zijn.
353
- 354 - Bied bij milde tot matige symptomen van ADS begeleiding met behulp van geruststelling,
355 uitstellen van de volgende verlaging en/of ondersteunende medicatie.
356
- 357 - Keer bij het optreden van ernstige symptomen van ADS terug naar de laagste dosis zonder ADS,
358 kies voor een meer geleidelijke afbouw (qua tempo en/of doseringsstappen) vanaf deze dosis,
359 en overweeg opties voor aanvullende behandeling. De snelheid van het doorlopen van de
360 stappen is onderwerp van gedeelde besluitvorming en afhankelijk van het verloop van het
361 proces.
362

- 363 - Consulteer zo nodig een collega (psychiater/apotheker) met expertise ten aanzien van het
364 afbouwen van antidepressiva.
365
366 - Bagatelliseer symptomen van ADS niet.
367
368 - Aarzel niet bij ernstige symptomen van ADS de dosering weer te verhogen. Dit maakt het
369 onderscheid tussen symptomen van ADS en terugval of recidief helder. Leg dit goed uit aan de
370 patiënt en diens naaste(n).

371 **Autorisatie van het document**

372 Na de totstandkoming van dit document (zoals beschreven in noot 1) is de eerste definitieve versie
373 door alle partijen (bestuurlijk) goedgekeurd en in ??? 2022 gepubliceerd.
374

375 **Referenties**

- 376
377 Abou Kassm S, Naja W. Looking for bipolarity in antidepressant discontinuation manic states: Update
378 and diagnostic considerations of the phenomenon. *J Affect Disord.* 2018;235:551-6.
- 379 Babb SV, Dunlop SR, Hoffmann MA. Protracted ventricular arrhythmias occurring after abrupt
380 tricyclic antidepressant withdrawal. *Psychosomatics.* 1990;31(4):452-4.
- 381 Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, et al. The safety and tolerability of
382 vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension
383 studies. *J Psychopharmacol.* 2016;30(3):242-52.
- 384 Benazzi F. Venlafaxine withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry.* 1996;41(7):487.
- 385 Benazzi F. Fluoxetine for clomipramine withdrawal symptoms [4]. *American Journal of Psychiatry.*
386 1999;156(4):661-2.
- 387 Berigan TR. Bupropion-Associated Withdrawal Symptoms Revisited: A Case Report. *Prim Care
388 Companion J Clin Psychiatry.* 2002;4(2):78.
- 389 Berigan TR, Harazin JS. Bupropion-Associated Withdrawal Symptoms: A Case Report. *Prim Care
390 Companion J Clin Psychiatry.* 1999;1(2):50-1.
- 391 Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. Receptor sensitivity and the mechanism of action of
392 antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen
393 Psychiatry.* 1981;38(10):1160-80.
- 394 Cosci F. Withdrawal symptoms after discontinuation of a noradrenergic and specific serotonergic
395 antidepressant: A case report and review of the literature. *Personalized Medicine in Psychiatry.*
396 2017;1:81-4.
- 397 Cosci F, Chouinard G. Acute and Persistent Withdrawal Syndromes following Discontinuation of
398 Psychotropic Medications. *Psychotherapy and Psychosomatics.* 2020;89(5):283-306.
- 399 Dilsaver SC. Monoamine oxidase inhibitor withdrawal phenomena: symptoms and pathophysiology.
400 *Acta Psychiatr Scand.* 1988;78(1):1-7.
- 401 Dilsaver SC. Antidepressant withdrawal syndromes: phenomenology and pathophysiology. *Acta
402 Psychiatr Scand.* 1989;79(2):113-7.

- 403 Dilsaver SC. Heterocyclic antidepressant, monoamine oxidase inhibitor and neuroleptic withdrawal
404 phenomena. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1990;14(2):137-61.
- 405 Dilsaver SC. Withdrawal phenomena associated with antidepressant and antipsychotic agents. *Drug*
406 *Saf*. 1994;10(2):103-14.
- 407 Dilsaver SC, Greden JF. Antidepressant withdrawal syndromes: evidence for supersensitivity of
408 cholinergic system as an etiologic factor. *J Clin Psychopharmacol*. 1983a;3(5):330.
- 409 Dilsaver SC, Kronfol Z, Sackellares JC, Greden JF. Antidepressant withdrawal syndromes: evidence
410 supporting the cholinergic overdrive hypothesis. *J Clin Psychopharmacol*. 1983b;3(3):157-64.
- 411 Dilsaver SC, Feinberg M, Greden JF. Antidepressant withdrawal symptoms treated with
412 anticholinergic agents. *Am J Psychiatry*. 1983c;140(2):249-51.
- 413 Dilsaver SC, Greden JF. Antidepressant withdrawal-induced activation (hypomania and mania):
414 mechanism and theoretical significance. *Brain Res*. 1984;319(1):29-48.
- 415 Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin
416 Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review. *Psychother Psychosom*. 2015;84(2):72-81.
- 417 Fava GA, Park SK, Sonino N. Treatment of recurrent depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*.
418 2006a;6(11):1735-40.
- 419 Fava M. Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. *J Clin*
420 *Psychiatry*. 2006b;67:14-21.
- 421 Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Emergence of adverse events following
422 discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry*.
423 1997;154(12):1760-2.
- 424 Freudenmann RW, Baumgarten E, Hawlik AE, Schönfeldt-Lecuona C, Gahr M. Tranylcypromine
425 discontinuation symptoms and withdrawal delirium. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(4):574-6.
- 426 Gahr M, Schönfeldt-Lecuona C, Kölle MA, Freudenmann RW. Withdrawal and discontinuation
427 phenomena associated with tranylcypromine: a systematic review. *Pharmacopsychiatry*.
428 2013;46(4):123-9.
- 429 Garner EM, Kelly MW, Thompson DF. Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome. *Annals of*
430 *Pharmacotherapy*. 1993;27(9):1068-72..
- 431 Giakas WJ, Davis JM. Intractable withdrawal from venlafaxine treated with fluoxetine. *Psychiatric*
432 *Annals*. 1997;27:85-92.
- 433 Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatine prevents relapse in patients with major
434 depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized,
435 double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(8):1128-37.
- 436 Green B. Focus on agomelatine. *Current Medical Research and Opinion*. 2011;27(4):745-9.
- 437 Groot PC, Tapering C. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. *Tijdschr Psychiatrie*.
438 2013a;55:789-94.
- 439 Groot PC, Van Ingen Schenau J. Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen
440 van antidepressiva'. Een knelpuntenanalyse. www.bit.ly; 2013b.

- 441 Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol.* 1998;12(3):305-13.
- 442 Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf.* 2001;24(3):183-97.
- 443 Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms.
444 *Advances in Psychiatric Treatment.* 2007;13(6):447-57.
- 445 Halle MT, Dilsaver SC. Tranylcypromine withdrawal phenomena. *J Psychiatry Neurosci.*
446 1993;18(1):49-50.
- 447 Harvey BH, Slabbert FN. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. *Hum*
448 *Psychopharmacol.* 2014;29(6):503-16.
- 449 Henssler J, Heinz A, Br, t L, Bschor T. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. *Dtsch*
450 *Arztebl Int.* 2019;116(20):355-61.
- 451 Hodding GC, Jann M, Ackerman IP. Drug withdrawal syndromes-- a literature review. *West J Med.*
452 1980;133(5):383-91.
- 453 Huffstutler SY. Management of antidepressant withdrawal reactions. *J Am Acad Nurse Pract.*
454 1998;10(4):161-5.
- 455 Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A randomized, double-blind,
456 placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with
457 major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(5):575-82.
- 458 Keuthen NJ, Cyr P, Ricciardi JA, Minichiello WE, Buttolph ML, Jenike MA. Medication withdrawal
459 symptoms in obsessive-compulsive disorder patients treated with paroxetine. *J Clin*
460 *Psychopharmacol.* 1994;14(3):206-7.
- 461 Kleinsman ACM, Bijl AMH. Mirtazapine discontinuation syndrome. [Dutch]. *Pharmaceutisch*
462 *Weekblad.* 2005;140(24):812-3.
- 463 Kramer JC, Klein DF, Fink M. Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy.
464 *Am J Psychiatry.* 1961;118: 549-50.
- 465 Kupka R, Goossens P, van Bendegem M, Daemen P, Daggenvoorde T, Daniels M, et al.
466 Multidisciplinaire richtlijn Bipolaire stoornissen. Derde, herziene versie. Utrecht: De Tijdstroom;
467 2015.
- 468 Lejoyeux M, Adès J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry.*
469 1997;58:11-5; discussion 6.
- 470 Lejoyeux M, Ades J, Mourad I, Solomon J, Dilsaver S. Antidepressant withdrawal syndrome.
471 Recognition, prevention and management. *CNS Drugs.* 1996;5(4):278-92.
- 472 McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, Bazire S. The use of antidepressants in clinical
473 practice: Focus on agomelatine. *Human Psychopharmacology.* 2010;25(2):95-102.
- 474 Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation
475 symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a
476 randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *International Clinical*
477 *Psychopharmacology.* 2004;19:271-80.
- 478 Muzina DJ. Discontinuing an antidepressant? *Current Psychiatry.* 2010;9(3):7..

- 479 Narayan V, Haddad PM. Antidepressant discontinuation manic states: a critical review of the
480 literature and suggested diagnostic criteria. *J Psychopharmacol.* 2010;25(3):306-13.
- 481 Nishimura A, Aritomi Y, Sasai K, Kitagawa T, Mahableshwarkar AR. Randomized, double-blind,
482 placebo-controlled 8-week trial of the efficacy, safety, and tolerability of 5, 10, and 20 mg/day
483 vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.*
484 2018;72(2):64-72.
- 485 Ogle NR, Akkerman SR. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in
486 adults. *J Pharm Pract.* 2013;26(4):389-96.
- 487 Otani K, Sasa H, Kaneko S, Fukushima Y. Lack of withdrawal symptoms after discontinuation of
488 mianserin. *Lancet.* 1991;337(8742):673-4.
- 489 Otani K, Tanaka O, Kaneko S, Ishida M, Yasui N, Fukushima Y. Mechanisms of the development of
490 trazodone withdrawal symptoms. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994;9(2):131-3.
- 491 Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of
492 duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2005;89(1-3):207-
493 12.
- 494 Rajendra PN, Khanna S, Jee A. Tricyclic antidepressant withdrawal - a case report. *Indian J Psychiatry.*
495 1987;29(3):293-4.
- 496 Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome:
497 a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol.* 2013;4:45.
- 498 Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor
499 discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry.* 1998;44(2):77-87.
- 500 Ruhe HG, Batelaan N, Vinkers CH. Antidepressiva. In: Naarding P, Risselada A, Vinkers CH, editors.
501 *Molemans Praktische Psychofarmacologie Volledig herziene editie.* Houten: Prelum; 2022.
- 502 Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum JF, Young AH, et al. Possible biological
503 mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. Discontinuation
504 Consensus Panel. *J Clin Psychiatry.* 1997;58:23-7.
- 505 Shelton RC. Steps Following Attainment of Remission: Discontinuation of Antidepressant Therapy.
506 *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001;3(4):168-74.
- 507 Stein DJM, PhD Ahokas, Antti A. MD de Bodinat, Christian MD. Efficacy of Agomelatine in Generalized
508 Anxiety Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical*
509 *Psychopharmacology.* 2008;28(5):561-6.
- 510 Taylor D, Barnes T, Young A. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry.* 2018;13th edition.
- 511 Taylor D, Stewart S, Connolly A. Antidepressant withdrawal symptoms-telephone calls to a national
512 medication helpline. *J Affect Disord.* 2006;95(1):129-33.
- 513 Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of
514 discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol.* 2008;22(3):330-2.
- 515 Tyrer P. Clinical effects of abrupt withdrawal from tricyclic antidepressants and monoamine oxidase
516 inhibitors after long-term treatment. *Journal of Affective Disorders.* 1984;6:1-7.

- 517 Vlamincck JJD, Van Vliet IM, Zitman FG. Withdrawal symptoms of antidepressants. [Dutch].
518 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2005;149(13):698-701.
- 519 Wang HY, Chou WJ, Huang TY, Hung CF. Acute dystonia resulting from abrupt bupropion
520 discontinuation. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2007;31(3):766-8
- 521 Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. Am Fam
522 Physician. 2006;74(3):449-56.
- 523 Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. Am Fam Physician. 1997;56(2):455-62.
- 524
- 525

526 **Noten**¹ Wetenschappelijke onderbouwing voor het afbouwen van antidepressiva

In 2013 verscheen een artikel in het Tijdschrift voor Psychiatrie [Groot 2013a] waarin in navolging van eerdere signalen [Fava 1997, Haddad 1998, Haddad 2007, Perahia 2005, Rosenbaum 1998, Vlaminck 2005] aandacht werd gevraagd voor symptomen van ADS bij het afbouwen van antidepressiva, met name paroxetine en venlafaxine. In dit artikel werd vastgesteld dat er geen wetenschappelijke onderbouwing bestaat voor de manier van afbouwen, en dat het 'geleidelijk afbouwen' zonder verdere uitwerking wordt vermeld in richtlijnen/standaarden. In die publicatie werd door hoogleraren en experts op het gebied van de behandeling van stemmingsstoornissen opgeroepen om speciale afbouwmedicatie beschikbaar te maken (hierbij werd de term taperingstrips geïntroduceerd als een methode van geleidelijk afbouwen). Het afbouwen van SSRIs en SNRIs is in het Multidisciplinaire document 'Afbouwen SSRIs & SNRIs' [2018] beschreven. Het huidige document betreft de overige in Nederland beschikbare antidepressiva: TCAs (amitriptyline, clomipramine, imipramine, mianserine, nortriptyline), MAO-remmers (fenelzine, moclobemide, tranylcypromine) en een groep overige moderne antidepressiva (agomelatine, bupropion, mirtazapine, trazodon, vortioxetine).

De artikelen voor dit consensusdocument zijn gevonden met een systematische zoekstrategie in PubMed en EMBASE: ("Antidepressant discontinuation syndrome"[tiab] OR "antidepressant withdrawal"[tiab] OR "antidepressant discontinu*"[tiab] OR ("Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh] OR "Monoamine Oxidase Inhibitors" [Pharmacological Action] OR "TCA"[tiab] OR "MAOI"[tiab] OR Monoamine Oxidase Inhibitor*[tiab] OR "tricyclic antidepress*"[tiab] OR " Amitriptyline"[Mesh] OR "Nortriptyline"[Mesh] OR "Imipramine"[Mesh] OR "Clomipramine"[Mesh] OR "Tranylcypromine"[Mesh] OR "Phenelzine"[Mesh] OR "Mirtazapine"[Mesh] OR "Mianserin"[Mesh] OR "Moclobemide"[Mesh] OR "Trazodone"[Mesh] OR "Vortioxetine"[Mesh] OR "mirtazapine"[tiab] OR "Amitriptyline"[tiab] OR clomipramine[tiab] OR nortriptyline[tiab] OR imipramine[tiab] OR "tranylcypromine"[tiab] OR "phenelzine"[tiab] OR mianserin[tiab] OR moclobemide[tiab] OR trazodone[tiab] OR vortioxetine[tiab]) AND (Withdrawal symptom*[tiab] OR discontinuation symptom*[tiab] OR withdrawal syndrome*[tiab] OR discontinuation syndrome*[tiab] OR withdrawal phenom*[tiab] OR discontinuation phenom*[tiab] OR tapering[tiab])) NOT ((animals[mh] NOT humans[mh]) OR (child[mh] NOT adult[mh]) OR neonatal[ti])

Op basis van deze zoekstrategie zijn 1362 artikelen gevonden. Deze artikelen zijn voor dit document allemaal gescreend op basis van titel en abstract. De 302 artikelen die op basis van deze screening relevant geacht werden, zijn vervolgens full text gescreend. De op basis hiervan geselecteerde relevante artikelen (100) zijn vervolgens gecategoriseerd t.a.v. de onderwerpen die zijn beschreven in dit document. Uit deze literatuur werden nog 8 aanvullende artikelen gevonden die bruikbaar waren voor dit document.

Desondanks bleek veelvuldig dat er een gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing bestaat voor de manier van afbouwen van deze antidepressiva. Dit maakt dat er in het huidige document (en andere richtlijnen/standaarden) geen concrete *evidence-based* aanbevelingen gedaan kunnen worden. Op basis van het zo goed mogelijk bespreken en combineren van patiëntenperspectief, beschikbare (wetenschappelijke) literatuur, kennis over de psychofarmacologie, expert-opinion en praktijkervaringen, gevolgd door een commentaarfase, heeft deze multidisciplinaire werkgroep de huidige tekst en aanbevelingen geformuleerd.

² Onttrekking versus onthouding

Onthoudingsverschijnselen, craving en terugval in gebruik zijn gemeenschappelijke kenmerken van afhankelijkheid van alcohol, opiaten en stimulerende middelen. Craving en terugval in gebruik

kunnen ook nog voorkomen na lange perioden van onthouding. Daarentegen is er geen bewijs dat patiënten antidepressiva willen herstarten als ze ermee zijn gestopt of zich gedwongen voelen om terug te keren naar het nemen van antidepressiva als de symptomen van ADS zijn verdwenen [Haddad 2007].

³ Symptomen van ADS per groep antidepressiva

TCA's: Symptomen omvatten over het algemeen vier domeinen (F,I,N,H) van het FINISH acroniem: algemene somatische symptomen/griepachtige symptomen, slaapstoornissen/slapeloosheid, gastro-intestinale symptomen/misselijkheid en affectieve symptomen/hyperarousal). In sommige gevallen kan TCA-ontwenning leiden tot (hypo)manie of bewegingsstoornissen zoals acathisie en parkinsonisme. Bovendien zijn in sommige casusrapporten hartritme stoornissen beschreven na abrupte beëindiging van de TCA-behandeling. Symptomen met betrekking tot onbalans/onevenwichtigheid en sensorische symptomen komen minder vaak voor en worden meestal gerapporteerd in case-reports van meer serotonerge TCA's zoals imipramine en clomipramine.

MAO-remmers: Naast de symptomen die lijken op SSRI/SNRI- of TCA-ontwenning, wordt MAO-remming ook geassocieerd met cognitieve stoornissen (inclusief desoriëntatie en desorganisatie van gedachten), delirium, (hypo)manie en psychose. Over de reversibele MAO-remmer moclobemide werd geen informatie gevonden.

Overige antidepressiva: Voor bupropion worden in 3 case-reports symptomen van ADS als hoofdpijn, algemene pijnklachten en kwalen (d.w.z. griepachtige symptomen), prikkelbare stemming, angstig gevoel en slapeloosheid en éénmalig acute dystonie beschreven. Voor mianserine zijn paniekaanvallen en epilepsie beschreven in 2 afzonderlijke patiënten. Hoewel mirtazapine zelden symptomen van ADS lijkt te veroorzaken na stopzetting van de behandeling, zijn enkele symptomen zoals misselijkheid, braken, duizeligheid, hoofdpijn, slapeloosheid, verminderde behoefte aan slaap, nachtmerries, rusteloosheid, prikkelbaarheid/agitatie, opgetogen of depressieve stemming of stemmingswisselingen, spraakdrang, paresthesie, angst, paniekaanvallen, (hypo)manie en pruritis gemeld. Voor trazodon zijn in case-reports gastro-intestinale symptomen, griepachtige symptomen en symptomen van hypomanie, angst, rusteloze slaap, nachtmerries, depersonalisatie, rebound hypertensie en tachycardie, formicatie en hoofdpijn beschreven.

⁴ Pathofysiologische mechanismen

De cholinerge overdrive-hypothese bij het stoppen van TCA's is gebaseerd op binding van TCA's aan muscarinereceptoren die zowel centraal (in de hersenen) als perifeer (in bijv. darm) aanwezig zijn. De blokkade induceert tolerantie door het opreguleren van muscarinereceptoren om de muscarineblokkade tegen te gaan, wat de geleidelijke ontwikkeling van tolerantie voor deze bijwerkingen verklaart. Vanwege deze optredende tolerantie veroorzaakt plotse stopzetting van de TCA na chronische behandeling symptomen die wijzen op een verhoogde cholinerge neurotransmissie (dwz overdrive), zoals gastro-intestinale symptomen (diarree, misselijkheid en braken, buikpijn, anorexia), algemeen onwelbevinden (malaise, vermoeidheid, koude rillingen, zweten), slaapstoornissen (buitensporige, levendige en angstaanjagende dromen; slapeloosheid), rusteloosheid, angst, opwinding, delirium en bewegingsstoornissen (parkinsonisme, acathisie) [Dilsaver 1983a, 1983b, 1984, Wolfe 1997, Warner 2006]. Die laatste kunnen worden verklaard door een dopaminerge-cholinerge disbalans in de nigrostriatale en mesocorticale systemen [Dilsaver 1984, Lejoyeux 1996].

De adrenerge overdrive-theorie is minder uitgebreid beschreven [Lejoyeux 1996, Huffstutler 1998, Garner 1993]. TCA-behandeling veroorzaakt remming van de heropname van noradrenaline, wat resulteert in verhoogde noradrenalinespiegels in de synaps. Dit stimuleert aanvankelijk de presynaptische alfa-2-autoreceptoren die het vuren van adrenerge neuronen (via negatieve

feedback/autoregulatie) vermindert. Langdurige TCA-toediening vermindert echter de gevoeligheid van deze alfa-2-autoreceptor, waardoor de negatieve feedback afneemt, met daardoor een verhoogde netto-afgifte van noradrenaline in de cortex. Stopzetting van de TCA veroorzaakt een verlaging van de synaptische noradrenalinespiegels als gevolg van een verhoogde noradrenaline heropname. Aangezien de autoreceptoren gedurende een periode na TCA-onttrekking nog ongevoelig blijven, wordt aangenomen dat deze afname van synaptische noradrenalinespiegels leidt tot een relatief grotere afgifte van adrenerge afgifte, wat resulteert in een netto toename van noradrenaline-afgifte (ondanks verhoogde noradrenaline heropname) in de cortex. Dit zou dan resulteren in adrenerge overdrive met een toename van noradrenaline, vuursnelheid en noradrenerge afbraakproducten [Charney 1981]. Dit zou symptomen zoals schokken, angst, opwinding en aritmieën kunnen verklaren [Lejoyeux 1996, Huffstutler 1998].

Symptomen van ADS bij MAO-remmers worden enerzijds gekoppeld aan processen die vergelijkbaar zijn met het stoppen van chronisch amfetaminegebruik [Dilsaver 1990, Lejoyeux 1996, Dilsaver 1998]. Deze hypothese suggereert dat het de sympathomimetische effecten van de MAO-remmers zijn die ontweningsverschijnselen veroorzaken. Verder beïnvloedt langdurig gebruik van MAO-remmers de alfa-2-autoreceptoren en veroorzaken ze mogelijk, net als bij TCA's, ook downregulatie en desensitisatie van dopaminerge-autoreceptoren, die normaal gesproken catecholamine afgifte controleren door negatieve feedback. Dit leidt tot een verhoogde afgifte van noradrenaline en dopamine. Vervolgens leidt het stoppen met MAO-remmers/amfetamine tot een toename van de noradrenerge vuursnelheid (door minder stimulatie van de (ongevoelig gemaakte) alfa-2-autoreceptoren) met een veronderstelde netto toename van de afgifte van catecholamines. Dit, gecombineerd met de resterende verminderde afbraak van deze catecholamines door de remming van het MAO-enzym, resulteert in verhoogde hoeveelheden catecholamines in de synaps. Dit mechanisme zou vooral de symptomen psychose en delirium na het stoppen met MAO-remmers verklaren [Dilsaver 1988].

⁵ Risicofactoren

Vanuit de systematische literatuursearch kwam onvoldoende bewijs naar voren om klinisch relevante risicofactoren voor de ontwikkeling van ADS voor TCA's of MAO-remmers noch voor de overige moderne antidepressiva aan te wijzen [Haddad 2007, Narayan 2010, Vlamincq 2005]. Het bestaan van een bipolaire (spectrum)stoornis lijkt een risicofactor voor het optreden van (hypo)manie als onttrekkingsverschijnsel [Abou Kassm 2018].

Het bewijs voor de 'hogere dosis' risicofactor is laag voor TCA's en MAO-remmers. Bij TCA's zegt dosering waarschijnlijk minder omdat er op bloedspiegel wordt gedoseerd en bij MAO-remmers is er onvoldoende data beschikbaar om een relatie tussen dosering en optreden van ADS te kunnen leggen [Haddad 2007, Narayan 2010, Vlamincq 2005].

Hoewel de gegevens onvoldoende zijn om een vereiste minimale behandelingsduur voor de ontwikkeling van ADS aan te geven, met name voor andere antidepressiva dan SSRI of SNRI, is het waarschijnlijk dat antidepressiva enige tijd moeten worden gebruikt voordat ADS kan optreden. Dit zou in overeenstemming kunnen zijn met de synaptische veranderingen die optreden bij het starten van een behandeling met antidepressiva [Warner 2006, Kramer 1961]. Naar onze mening moet deze minimale behandelingsduur – zonder duidelijk tijdschema – gezien worden als een algemene voorwaarde voor het ontstaan van ADS, en niet als een risicofactor.

Hoewel niet vermeld in de literatuur, kunnen in lijn met het Multidisciplinair document afbouwen SSRI's en SNRI's de risicofactoren 'vorige ADS na stopzetting of een gemiste dosis' of 'eerdere mislukte pogingen om het antidepressivum te stoppen' ook risicofactoren zijn voor deze geneesmiddelen.

⁶ Adviezen afbouwen TCA's

De literatuur is consistent in het advies om TCA's geleidelijk af te bouwen in plaats van ze abrupt te stoppen, om het risico op ADS te minimaliseren [Fava 2006b, Hodding 1980, Rajendra 1987, Shelton 2001, Lejoyeux 1996, Dilsaver 1994, Warner 2006]. De adviezen over de duur van het afbouwen in de literatuur zijn gebaseerd op expert-opinion. Op basis van de waarneming van minder ADS na langzaam afbouwen versus sneller afbouwen, raden Hodding en collega's [1980] aan om het af te bouwen over niet minder dan twee weken. Ook Fava en collega's [2006] suggereren een verlaging van 25 mg van een TCA om de week. Anderen noemen een afbouwperiode van 2-3 maanden, ongeacht de dosis. Echter, gezien de gemiddelde doses van de meeste TCA's, zou dit over het algemeen in overeenstemming zijn met de aanbeveling van een verlaging van 25 mg elke tweede week [Lejoyeux 1996, Dilsaver 1994]. Bij trage metaboliseerders, die over het algemeen een lagere dosis van de TCA gebruiken, zou een afname van 25 mg om de week niet alleen een kortere afbouwperiode betekenen, maar ook een grotere procentuele afname, wat theoretisch zou kunnen leiden tot een hoger risico op ADS. Aangezien de eliminatie van de TCA bij deze patiënten echter langzamer is, kan dit tegelijkertijd het optreden van ADS bij deze patiënten voorkomen. Als ADS optreedt, is langzamer afbouwen aan te raden. Hoewel we in de literatuur geen specifiek advies met betrekking tot trage metaboliseerders hebben gevonden, zou bij deze patiënten langzamer afbouwen bijvoorbeeld kunnen worden gedaan door de lagere dosis voor een langere periode (bijvoorbeeld 3-4 weken) aan te houden.

Sommige auteurs bevelen aan om het afbouwen nog meer te vertragen tegen het einde van de stopzettingfase [Shelton 2001, Dilsaver 1994], aangezien ADS zelden voorkomt in eerdere stadia van afbouwen. Aangezien de minimaal beschikbare dosis in TCA's die in Nederland worden gebruikt 10 mg is (behalve voor imipramine; 25 mg), is dosisverlaging tot 10 mg/dag gedurende de laatste 2 weken mogelijk. Een alternatieve optie om langzamer af te bouwen zou kunnen zijn door de lagere dosis voor een langere periode (bijv. 3-4 weken) aan te houden alvorens te stoppen.

⁷ Adviezen afbouwen MAO-remmers

Gezien de potentieel ernstige ADS die bij het stoppen met MAO-remmers kunnen optreden, wordt in de literatuur geadviseerd om langzaam af te bouwen en de afbouw nauwlettend te volgen [Shelton 2001, Lejoyeux 1996, Dilsaver 2004, Freudenmann 2013, Gahr 2013, Halle 1993]. Halle en Dilsaver [1993] suggereren een geleidelijke stopzetting van weken tot maanden, een advies dat werd ondersteund door Gahr en collega's [2013]. Dilsaver gaf later het advies om niet meer dan 10 mg tranylcypromine of 15 mg fenelzine per 2 weken te verminderen [1994]. Dit advies werd daarna ondersteund door Lejoyeux en collega's [1996] en Shelton [2001]. Deze afbouwsnelheid lijkt een redelijk advies als er niet in een kortere tijdsperiode hoeft te worden afgebouwd (bijvoorbeeld overstappen of stoppen om ECT te starten).

⁸ Adviezen afbouwen overige moderne antidepressiva (niet SSRI's/SNRI's)

Agomelatine

Hoewel er alleen studies over korte termijn behandeling waren, vonden we geen indicatie van ontwenningssverschijnselen na abrupt stoppen met agomelatine [Montgomery 2004, Green 2011, McAllistar-Williams 2010].

Bupropion

In de weinige case-reports over ontwenningssverschijnselen van bupropion adviseren de auteurs geleidelijke stopzetting van het medicijn om deze symptomen te voorkomen [Berigan 2002, 1999, Wang 2007]. Het beperkte bewijs voor ADS na ontwenning van bupropion suggereert echter een laag a priori risico op ontwenningssverschijnselen. Daarom, wanneer snelle stopzetting de voorkeur heeft, lijkt het erop dat het geneesmiddel in de meeste gevallen abrupt kan worden stopgezet zonder ADS symptomen. Als er geen reden is voor snelle stopzetting, kan het a priori lage risico op ADS mogelijk

verder worden geminimaliseerd door de dosering geleidelijk af te bouwen en te verlagen met 150 mg per week. Er is geen bewijs om te bepalen of deze afbouwsnelheid gunstig is.

Mianserine

Otani [1991] onderzocht symptomen van ADS na ofwel geleidelijke (een maand) of abrupte stopzetting van mianserine bij 22 patiënten. Slechts één patiënt in deze studie (met een voorgeschiedenis van spanningshoofdpijn) noemde matige hoofdpijn tijdens dosisverlaging, alle andere patiënten ondervonden geen ontwenningsverschijnselen. Abrupt stoppen is bij de meeste mensen veilig, en kan zonder het optreden van ADS. Als er geen reden is voor snelle stopzetting, kan het a priori lage risico op ADS mogelijk verder worden geminimaliseerd door de dosering geleidelijk af te bouwen en te verlagen met 30 mg elke 2-4 weken.

Mirtazapine

Op basis van de weinige case-reports (klinische expert-opinion) die ontwenningsverschijnselen rapporteren na stopzetting van mirtazapine [Cosci 2017, Kleinsman 2005], adviseren Kleinsman en collega's [2005] geleidelijke (niet gekwantificeerde) afbouw. Het beperkte bewijs voor ontwenningsverschijnselen na ontwenning van mirtazapine suggereert echter dat deze symptomen slechts incidenteel optreden, waardoor abrupt stoppen bij de meeste mensen veilig zou zijn zonder het optreden van ADS. Als er geen reden is voor snelle stopzetting, kan het a priori lage risico op ADS mogelijk verder worden geminimaliseerd door de dosering geleidelijk af te bouwen en te verlagen met 15 mg elke 2-4 weken. Er is geen bewijs om te bepalen of deze afbouwsnelheid gunstig is.

Trazodon

We hebben geen aanbevelingen gevonden met betrekking tot het afbouwen van trazodon. Hoewel het veronderstelde lage risico op ADS na stopzetting van trazodon abrupte stopzetting mogelijk zou kunnen maken, zou een meer voorzichtige benadering een geleidelijke verlaging van de dosis in stappen van 50 mg (de laagst beschikbare dosis) in wekelijkse stappen kunnen zijn.

Vortioxetine

Hoewel er alleen studies over korte termijn behandeling waren, vonden we geen indicatie van ontwenningsverschijnselen na abrupt stoppen met vortioxetine [Baldwin 2016, Nishimura 2018, Jacobsen 2015].