

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: 27-03-2023

* 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, psychiater, Dr. H.G. Ruhé, psychiater.

Inleiding

In de praktijk is er vanuit patiënten, naasten, apothekers en artsen behoefte aan handvatten voor het afbouwen van antidepressiva. Het afbouwen van SSRI's en SNRI's is in 2018 in het '[Multidisciplinaire document Afbouwen SSRI's en SNRI's](#)' beschreven. Dit was het eerste multidisciplinaire document met concrete aanbevelingen over het afbouwen van deze antidepressiva. Het huidige document betreft het afbouwen van de overige in Nederland beschikbare antidepressiva **[Tabel 1]**. Dit document biedt vanuit een multidisciplinaire invalshoek algemene handvatten voor de praktijk. Vanwege de beperkte wetenschappelijke literatuur zijn de aanbevelingen gebaseerd op kennis over psychofarmacologie, expert-opinion, patiëntenperspectief en praktijkervaring.¹ Gedeelde besluitvorming (*shared decision making*) tussen patiënt (diens naaste) en behandelend arts is een essentieel uitgangspunt bij het beleid rond het afbouwen.

Scope

Dit document geeft handvatten voor de afbouw van tricyclische antidepressiva (TCA's), monoaminoxidase-remmers (MAO-remmers) en overige antidepressiva (agomelatine, bupropion, mianserine, mirtazapine, trazodon en vortioxetine) **[Tabel 1]**.

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

TCA's			MAO-remmers			Overige antidepressiva		
	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) vermeld voor het gebruik als antidepressivum; de kolom 't½' geeft de eliminatiehalfwaardetijd in uren aan

* Dosering op basis van bloedspiegel; # actieve metaboliet

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

Buiten de scope van dit document vallen:

- Indicaties voor het voorschrijven van antidepressiva
- Redenen om te stoppen met antidepressiva.
- Indicaties voor interventies gericht op terugvalpreventie

Hiervoor verwijzen we naar de multidisciplinaire richtlijnen en NHG-Standaarden, zorgstandaarden en de beschikbare literatuur voor depressie en angststoornissen.

Achtergronden

Het onderbreken of abrupt staken van antidepressiva wordt vaak geïnitieerd door patiënten die hun medicatie willen stoppen [Koomen 2022] en kan leiden tot een complex fysiologisch en neuropsychiatrisch syndroom aangeduid als het antidepressivumdiscontinueringssyndroom (ADS) [Fava 2015, Groot 2013a, Vlaminck 2005, Warner 2006]. De symptomen die bij ADS optreden (zie hieronder), worden ook onttrekkingssymptomen genoemd om verwarring met de term onthouding, dat bij middelenmisbruik en afhankelijkheid optreedt, te voorkomen.²

Het optreden van ADS is niet exclusief geassocieerd met selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenaline heropnameremmers (SNRI's), maar ook met het afbouwen van TCA's en MAO remmers [Haddad 2007, Lejoyeux 1997, Schatzberg 1997, Vlaminck 2005].

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

Symptomen van ADS kunnen worden ingedeeld in:

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

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

Bij het staken van **TCA's** blijken vooral de volgende klachten voor te komen: griepachtige verschijnselen, slaapproblemen, gastro-intestinale klachten en psychische klachten (F,I,N,H) [Warner 2006, Wolfe 1997, Dilsaver 1990, Dilsaver 1989], Hodding 1980, Dilsaver 1983, Dilsaver 1984b, Haddad 2007, Shelton 2001, Shatan 1966, Kraft 1977, Benazzi 1999, Rajendra 1987, Rickels 1993, Mourad 1998, Zemishlany 1992]. Evenwichtsproblemen en sensorische klachten (I,S) komen minder vaak voor [Haddad 2001, Haddad 2007]. In zeldzame gevallen kan na het staken van TCA's een (hypo)manie, delier of bewegingsstoornissen (akathisie, parkinsonisme) optreden [Dilsaver 1990, Lejoyeux 1996]. Enkele casus van hartritmestoornissen na het staken van TCA's zijn gemeld [Babb 1990, Lejoyeux 1996].

Het staken van **MAO-remmers**, met name niet-selectieve irreversibele MAO-remmers, kan, gebaseerd op expert-opinion, over het algemeen meer ernstige klachten geven [Haddad 2001, Lejoyeux 1996]. De klachten zoals beschreven in het acronym FINISH kunnen voorkomen, echter ook andere, ernstigere klachten van ADS zijn in case-reports beschreven en kunnen op de voorgrond staan: cognitieve klachten (desoriëntatie), delier en psychose (evt. te vatten onder 'Hyperarousal') [Gahr 2013, Haddad 2007, Lejoyeux 1996]. Ook is het staken van MAO-remmers, net als bijvoorbeeld TCA's, geassocieerd met het ontstaan van (hypo)manie [Haddad 2007]. Psychische klachten die

optreden na het staken van MAO-remmers kunnen in enkele gevallen zelfs ernstiger zijn dan de klachten waarvoor de patiënt initieel het middel is gaan gebruiken [Halle 1993, Lejoyeux 1996].

Ten aanzien van de **overige antidepressiva** is geen specifiek ADS-beeld beschreven [Goodwin 2009, Montgomery 2004, Stein 2008, Baldwin 2016, Jacobsen 2015, Nishimura 2018, Berigan 2002, Berigan 1999, Wang 2007, Cosci 2017].³

Onderscheid tussen ADS en terugval/recidief

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

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 angststoornissen die langer duren dan > 1 week na de afbouw wijzen <i>mogelijk</i> op een terugval in of recidief van de depressie of angststoornis*†
Verdwijnen symptomen	Meestal spontaan in enkele weken (≤ 6 weken bij lange t _{1/2})†	
Verdwijnen symptomen na het hervatten van de oorspronkelijke dosis 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].		

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

Pathofysiologie

De pathofysiologie van ADS is niet goed bekend en multifactorieel. Er is waarschijnlijk sprake van verstoringen in de serotonerge transmissie in de synapsspleet en van variabele betrokkenheid van

adrenerge, glutamaterge, dopaminerge, cholinerge en andere neurotransmitters [Harvey 2014, Renoir 2013, Schatzberg 1997, Warner 2006]. Up- en downregulatie van receptoren binnen deze signaaltransductieroutes kan het gevolg zijn van langdurig medicatiegebruik. Het staken (of afbouwen) van psychofarmaca geeft dan een verstoring in de opgebouwde balans binnen de signaaltransductie-systemen. Het verstoren van en aanpassen aan deze veranderde balans kan op ADS lijken.

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

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

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

Incidentie ADS en beloop

Hoe vaak ADS bij TCA's, MAO-remmers en overige antidepressiva voorkomen is niet goed bekend [Groot 2020].

Over de incidentie van ADS bij **TCA's** worden zeer uiteenlopende cijfers gemeld (16-100%) [Lejoyeux 1996, Vlaminck 2005, Read 2020]. Voor nortriptyline wordt de laagste incidentie van onttrekkingsverschijnselen gerapporteerd (16%), dit is hoger voor amitriptyline (80%) en imipramine (21,5-100%), echter dit betreft geen directe vergelijkingen [Taylor 2018].

Voor **MAO-remmers** vermeldt Tyrer [1984] een incidentie van 32,3% na abrupte stopzetting van fenelzine bij 34 patiënten. Overige kennis bij MAO-remmers berust op case-reports zodat een schatting van de incidentie niet mogelijk is. Uit een melding van telefoontjes naar een landelijke medicatiehulplijn in Groot Brittannië bleek dat, relatief ten opzichte van het aantal recepten, de meeste telefoontjes over onttrekkingsverschijnselen na het stoppen met antidepressiva, betrekking hadden op het staken van MAO-remmers [Taylor 2006].

Voor de **overige antidepressiva** blijkt uit kortdurende placebogecontroleerde studies, dat er voor agomelatine [Goodwin 2009, Montgomery 2004, Stein 2008] en vortioxetine [Baldwin 2016, Jacobsen 2015, Nishimura 2018] bij abrupt stoppen geen ADS ontstaat. Voor bupropion (case-reports [Berigan 2002, Berigan 1999, Wang 2007]), mianserine (case-reports [Cosci 2020, Otani 1991]), mirtazapine (case-reports [Cosci 2017, Kleinsman 2005, Spitznogle 2019]) en trazodon (case-reports [Cosci 2020]) wordt zelden ADS gerapporteerd. Echter, op internetfora [White 2021] en informatie vanuit de medicatiehulplijn in Groot Brittannië worden veel onttrekkingsverschijnselen na het stoppen met mirtazapine gemeld [Taylor 2006].

Mogelijke risicofactoren voor ADS

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

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

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

Afbouwen

Switchen tussen antidepressiva of afbouwen bij het starten van elektroconvulsieve therapie

Bij switchen tussen antidepressiva vanwege ineffectiviteit is langzaam afbouwen van het eerste antidepressivum niet praktisch, zeker als dit lange tijd in beslag neemt. Dit verlaat namelijk het moment dat het nieuwe antidepressivum kan worden gestart [Tint 2008]. Wij adviseren in dergelijke gevallen een versnelde op- en afbouw bijvoorbeeld door het starten van het nieuwe antidepressivum en het gelijktijdig afbouwen van het oude antidepressivum of een abrupte overschakeling, mits er geen potentiële interacties dreigen, noch een uitwasperiode (zoals bij MAO-remmers) vereist is [Harvey 2014]. Overweeg een klinische observatie van het switchen (inclusief het afbouwen daarvoor) indien snel afbouwen gewenst is, bijvoorbeeld om over te gaan op een ander antidepressivum of voor het starten met elektroconvulsieve therapie. Overweeg dit zeker bij het afbouwen van MAO-remmers.

Stoppen van het antidepressivum

Uitgangspunt is dat de behandelaar die het antidepressivum start, ook degene is die dit weer afbouwt. Als patiënt (eventueel diens naaste) en behandelend arts samen besluiten om de behandeling met een antidepressivum te stoppen, is er volgens de nu beschikbare informatie alleen bij TCA's en MAO-remmers reden om de aanwezigheid van mogelijke risicofactoren voor ADS mee te nemen bij de wijze van afbouwen. Het optreden van symptomen van ADS en de ernst ervan, gaandeweg het afbouwproces, kunnen leiden tot aanpassing van de gekozen afbouwstrategie. Hier is op basis van de beperkt beschikbare literatuur geen nadere aanwijzing in mogelijk.

Begeleiding bij de afbouw

De expert opinion (van behandelaars, patiënten en naasten) is dat de slagingskans van afbouw van antidepressiva mede afhankelijk is van de begeleiding door de behandelaar ten tijde van het afbouwproces. Hierbij zijn voorlichting over mogelijk optredende symptomen, controle van mogelijk veranderende interacties met gelijktijdig gebruikte andere geneesmiddelen, afspraken over het afbouwtempo en de doseringsstappen, bereikbaarheid voor tussentijds overleg en geregelde contacten (face-to-face, telefonisch, anderszins) belangrijke onderdelen. Het afbouwtraject moet door behandelaar en patiënt (en eventueel diens naaste(n)) gezamenlijk zo worden vormgegeven dat daaruit voor de patiënt de beste beslissingen volgen.

Let bij de begeleiding op de volgende zaken:

- Vertel patiënt (en naaste) vóór het afbouwen over het mogelijk optreden van symptomen van ADS (zie Incidentie ADS en beloop) en het meestal voorbijgaande karakter hiervan. Idealiter worden de patiënt en naasten voor de start van het antidepressivum gebruik al op de hoogte gebracht van het risico op ADS wanneer men wil stoppen met de medicatie.
- Maak keuzes over het plan van aanpak (doseringsstappen en duur daarvan) in gezamenlijkheid.
- Wees alert op dat antidepressiva verschillende interacties hebben met andere geneesmiddelen, de interacties kunnen door het afbouwen veranderen.
- Maak regelmatige controle-afspraken met de patiënt (en naaste) om de mogelijke ADS-symptomen te beoordelen en de afbouw te monitoren. Bied de mogelijkheid om elkaar in de tussentijd laagdrempelig te spreken. Wat als lichte, matige of ernstige symptomen van ADS wordt ervaren, is subjectief en verschilt per patiënt. Ter ondersteuning kan er gebruik gemaakt worden van de 'Discontinuation Emergent Signs and Symptoms' (DESS) vragenlijst [Rosenbaum 1998], die in het Nederlands is vertaald [Groot 2013b].
- Bij het optreden van ADS kan worden gehandeld zoals beschreven bij 'Behandeling van ADS'
- Indien er gaandeweg het afbouwen lichte of matige symptomen van ADS optreden, is geruststelling over de voorbijgaande aard veelal voldoende. In overleg en afstemming met de patiënt (en eventueel diens naaste) kunnen deze klachten symptomatisch met medicatie worden

behandeld. Slapeloosheid kan bijvoorbeeld kortdurendⁱ met een benzodiazepine worden behandeld.

- Als de symptomen van ADS ernstig zijn, kan het antidepressivum in overleg en afstemming met de patiënt in dosering worden teruggebracht naar de vorige dosering waarbij geen ADS-symptomen optraden. De symptomen van ADS zullen dan gewoonlijk binnen 24 uur verdwijnen. Daarna kan het antidepressivum meer geleidelijk (qua tempo en/of doseringsstappen) worden afgebouwd.
- Bij voorkeur is de behandelaar die het antidepressivum start, ook degene die dit weer afbouwt. Wanneer een andere behandelaar het antidepressivum initieel heeft voorgeschreven, is overleg over afbouw (onder andere over de indicatie) gewenst. Overleg bij afwijken van dit uitgangspunt, vóór het starten met afbouwen, zo mogelijk met de initiële voorschrijver of diens vervanger. Zie ook het [NHG-Standpunt Herhalen gespecialiseerde ggz-medicatie](#).

Manieren van afbouwen

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

TCA's⁶

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

MAO-remmers⁷

- De werkgroep adviseert dosisverlagingen van 10 mg tranylcypromine of 15 mg fenelzine in stappen van ≥ 2 weken [Dilsaver 1994, Freudenmann 2013, Gahr 2013, Halle 1993, Lejoyeux 1996, Shelton 2001].
- Wees vooral bij bipolaire spectrumpatiënten alert op het ontstaan van (hypo)manische symptomen.
- Als een snellere stopzetting noodzakelijk of wenselijk is, moet de patiënt nauwlettender worden gevolgd, eventueel klinisch.
- Indien zodoende niet wordt voorkomen dat ernstige ADS optreedt die niet behandeld kan worden (zie Behandeling van ADS), dan moeten kleinere doseringseenheden worden overwogen (via 'magistrale bereiding') om langzamer afbouwen vanaf de laagst aanvaardbare dosis mogelijk te maken. Op grond van de literatuur kunnen geen specifiekere aanbevelingen geformuleerd worden.
- We adviseren huisartsen om voor het afbouwen van MAO-remmers de patiënt door te verwijzen naar een psychiater.

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

Overige antidepressiva⁸

Agomelatine

- Indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft, of als de patiënt eerder ADS heeft gehad, kan een geleidelijke afbouw gewenst zijn. Hoewel niet gebaseerd op onderliggende literatuur, kan dit afbouwen worden gedaan door de dosering bij aanvang van het afbouwen elke 2-4 weken te verlagen met 25 mg agomelatine.
- Agomelatine kan ook abrupt worden gestopt vanwege een lage kans op ADS [Green 2011, McAllister-Williams 2010, Montgomery 2004].

Bupropion

- Indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft, of als de patiënt eerder ADS heeft gehad, kan een geleidelijke afbouw gewenst zijn [Berigan 2002, Berigan 1999, Wang 2007]. Hoewel niet gebaseerd op onderliggende literatuur, kan dit afbouwen worden gedaan door de dosering bij aanvang van het afbouwen elke 2-4 weken te verlagen met 150 mg bupropion.
- Bupropion kan ook abrupt worden gestopt vanwege een lage kans op ADS [Berigan 2002, Berigan 1999, Wang 2007].

Mianserine

- Indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft, of als de patiënt eerder ADS heeft gehad, kan een geleidelijke afbouw gewenst zijn [Cosci 2020, Otani 1991]. Hoewel niet gebaseerd op onderliggende literatuur, kan dit afbouwen worden gedaan door de dosering bij aanvang van het afbouwen elke 2-4 weken te verlagen met 30 mg mianserine.
- Mianserine kan ook abrupt worden gestopt vanwege een lage kans op ADS [Cosci 2020, Otani 1991].

Mirtazapine

- Indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft, of als de patiënt eerder ADS heeft gehad, [Taylor 2006] kan een geleidelijke afbouw gewenst zijn [Cosci 2017, Kleinsman 2005]. Hoewel niet gebaseerd op onderliggende literatuur, kan dit afbouwen worden gedaan door de dosering bij aanvang van het afbouwen elke 2-4 weken te verlagen met 15 mg mirtazapine en bij ernstige ADS kleinere doseringsstappen te maken.
- Mirtazapine kan ook abrupt worden gestopt vanwege een lage kans op ADS [Cosci 2017].

Trazodon

- Indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft, of als de patiënt eerder ADS heeft gehad, kan een geleidelijke afbouw gewenst zijn. Hoewel niet gebaseerd op onderliggende literatuur, kan dit afbouwen worden gedaan door de dosering bij aanvang van het afbouwen elke 2-4 weken te verlagen met 50 mg trazodon.
- Trazodon kan ook abrupt worden gestopt vanwege een lage kans op ADS [Cosci 2020, Otani 1994].

Vortioxetine

- Indien de patiënt daar de voorkeur aan geeft, of als de patiënt eerder ADS heeft gehad, kan een geleidelijke afbouw gewenst zijn. Hoewel niet gebaseerd op onderliggende literatuur, kan dit afbouwen worden gedaan door de dosering bij aanvang van het afbouwen elke 2-4 weken te verlagen met 5 mg vortioxetine.
- Vortioxetine kan ook abrupt worden gestopt vanwege een lage kans op ADS [Baldwin 2016, Jacobsen 2015, Nishimura 2018].

Indien bij bovenstaande overige antidepressiva ernstige ADS optreedt die niet behandeld kan worden (zie Behandeling van ADS), dan moeten in het kader van persoonsgerichte zorg alsnog kleinere doseringseenheden worden overwogen (via 'magistrale bereiding') om langzamer afbouwen vanaf de laagst aanvaardbare dosis mogelijk te maken.

Behandeling van ADS

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

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

Aanvullende behandeling:

- Benzodiazepinen kunnen kortdurend, bij voorkeur niet langer dan 2 weken, worden gebruikt voor symptomen zoals slapeloosheid en angst [Shelton 2001, Vlaminck 2005].
- ADS, als gevolg van het stoppen van serotonerg werkende TCA's (clomipramine, imipramine en amitriptyline), kan mogelijk worden behandeld met een switch naar fluoxetine 20 mg/dag gedurende tenminste 7 dagen [Benazzi 1999, Benazzi 1996, Giakas 1997, Keuthen 1994].
- Vanwege de lange eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine en zijn metaboliet, kan fluoxetine daarna direct worden gestopt en veroorzaakt het meestal geen ADS. Fluoxetine kan daarom nuttig zijn wanneer het afbouwen van het oorspronkelijke antidepressivum niet lukt. De switch naar fluoxetine is echter nauwelijks beschreven, noch empirisch onderbouwd, zodat patiënten alleen na goede voorlichting over de onzekerheden voor deze manier van afbouwen, kunnen kiezen.
- Bij het stoppen van TCA's kunnen volgens Dilsaver [1983c] symptomen, die mogelijk veroorzaakt worden door de cholinerge overdriveⁱⁱ worden behandeld met anticholinergica zoals orale atropine.ⁱⁱⁱ Deze aanbeveling is door verschillende anderen overgenomen [Garner 1993, Haddad 2001, Haddad 2007, Lejoyeux 1996, Wolfe 1997]. Wij adviseren orale atropine in eerste instantie alleen bij gehospitaliseerde patiënten toe te passen, als andere interventies onvoldoende effectief zijn.
- Hoewel door antidepressiva veroorzaakte (hypo)manie meestal zelflimiterend is en daarom geen behandeling nodig heeft [Dilsaver 1994], kan hervatting van het antidepressivum worden overwogen. Wanneer hervatting wordt overwogen, moet men zeker zijn van de etiologie, aangezien antidepressiva ook een manie kunnen veroorzaken. Als de etiologie onduidelijk is of de manie ernstig is, kan de patiënt symptomatisch worden behandeld met antipsychotica, conform de Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen [Haddad 2001, Kupka 2015].

Informatie voor patiënten

Simultaan aan de ontwikkeling van dit document is ook informatie voor patiënten en naasten ontwikkeld. Zie <https://depressievereniging.nl/themas/depressie-en-medicatieafbouw/>

ⁱⁱ Gastro-intestinale symptomen (diarree, misselijkheid en braken, buikpijn, anorexia), algemeen ongemak (malaise, vermoeidheid, koude rillingen, zweten), slaapstoornissen (buitensporige, levendige en angstaanjagende dromen, slapeloosheid), rusteloosheid, angst, opwinding, delirium, bewegingsstoornissen (parkinsonisme, acathisie) en mogelijk ook hyperactiviteit ((hypo)manie).

ⁱⁱⁱ Doseringen van 3x daags 1 mg tot eenmalig 8 mg atropine zijn beschreven [Dilsaver 1983c].

Aanbevelingen op een rij

Betrek bij onderstaande aanbevelingen zo mogelijk ook betrokken naaste(n).

- De behandelaar die het antidepressivum start is bij voorkeur ook degene die dit weer afbouwt.
- Vertel patiënten die TCA's of MAO-remmers gebruiken dat ze vanwege het risico op ADS nooit zelf abrupt moeten stoppen, maar dit altijd moeten overleggen met hun behandelaar.
- Geef bij het afbouwen van antidepressiva altijd uitleg over het mogelijk kunnen optreden van symptomen van ADS. Bespreek dit bij voorkeur ook al voor de start van antidepressiva.
- Maak afspraken met de patiënt over het tempo en de doseringsstappen bij afbouwen van antidepressiva door middel van gedeelde besluitvorming ('*shared decision making*').
- Maak afspraken met de patiënt over de mogelijkheid van tussentijds contact.
- Bouw TCA's af met 25 mg per stap, in stappen van minimaal 2 weken. Bij mogelijke risicofactoren adviseren wij een langzamere afbouw en daarnaast een extra laatste stap van 25 naar 10 mg/dag.
- Bouw MAO-remmers af met 10 mg tranylcyproline of 15 mg fenelzine per stap in stappen van minimaal 2 weken. Vooral bij bipolaire spectrumpatiënten dient men alert te zijn op het ontstaan van (hypo)manische symptomen.
- Voor overige antidepressiva (agomelatine, bupropion, mianserine, mirtazapine, trazodon en vortioxetine) kan een geleidelijke afbouw gewenst zijn indien de patiënt daar de voorkeur voor heeft, of eerder ADS heeft gehad of alsnog ADS ontwikkelt. Deze overige antidepressiva kunnen ook abrupt gestopt worden vanwege een lage kans op ADS.
- Bagatelliseer symptomen van ADS niet.
- Bied bij milde tot matige symptomen van ADS begeleiding met behulp van geruststelling, uitstellen van de volgende verlaging en/of ondersteunende medicatie.
- Keer bij het optreden van ernstige symptomen van ADS terug naar de laagste dosis zonder ADS, kies voor een meer geleidelijke afbouw (qua tempo en/of doseringsstappen) vanaf deze dosis, en overweeg opties voor aanvullende behandeling. De snelheid van het doorlopen van de stappen is onderwerp van gedeelde besluitvorming en afhankelijk van het verloop van het proces.
- Aarzel niet bij ernstige symptomen van ADS de dosering weer te verhogen. Dit maakt het onderscheid tussen symptomen van ADS en terugval of recidief helder. Leg dit goed uit aan de patiënt en diens naaste(n).
- Consulteer zo nodig een collega (psychiater/apotheker) met expertise ten aanzien van het afbouwen van antidepressiva.

Autorisatie van het document

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

Verklarende woordenlijst

Antidepressivum discontinueringssyndroom (ADS)	Een aantal lichamelijke en psychiatrische/mentale verschijnselen die optreden als onttrekkingsverschijnselen die alleen of met elkaar gezamenlijk voorkomen (= syndroom)
Cholinerge transmissie	Signaaloverdracht via de boodschapperstof acetylcholine
Dopaminerge transmissie	Signaaloverdracht via de boodschapperstof dopamine
Eliminatie halfwaardetijd	De tijd die het lichaam nodig heeft om de helft van de hoeveelheid van het geneesmiddel af te breken
Extrapiramidale verschijnselen	Symptomen in het bewegingsapparaat die lijken op de ziekte van Parkinson (verstijving, trillen, verminderde gezichtsuitdrukking) maar optreden als bijwerking van psychofarmaca
Glutamaterge transmissie	Signaaloverdracht via de boodschapperstof glutamaat
MAO-remmer	Groep van antidepressiva waarbij het monoamine-oxidase enzym wordt geremd. Hieronder vallen fenelzine en tranylcypromine
Noradrenerge transmissie	Signaaloverdracht via de boodschapperstof noradrenaline
Overige antidepressiva	Restgroep van antidepressiva die qua werkingsmechanisme niet als SSRI, SNRI, TCA of MAO-remmer worden geclassificeerd. Hieronder vallen in dit document agomelatine, bupropion, mianserine, mirtazapine, trazodon en vortioxetine
Selectieve serotonine-heropnameremmers	Groep van antidepressiva waarbij specifiek de hoeveelheid serotonine wordt verhoogd wat tot toegenomen signaaloverdracht in het serotoninesysteem leidt
Seronerger transmissie	Signaaloverdracht via de boodschapperstof serotonine
Serotonine-noradrenalineheropnameremmers	Groep van antidepressiva waarbij naast de verhoging van de hoeveelheid serotonine ook noradrenaline wordt verhoogd
Signaaltransductieroutes	Een reeks van gebeurtenissen waarmee de prikkeling van een zenuwcel via het uitscheiden van boodschapperstoffen en het opvangen van de signalen van die boodschapperstoffen door een tweede zenuwcel leidt tot een verandering in die tweede zenuwcel
Synapsspleet	Ruimte tussen twee zenuwcellen waar signalen worden overgebracht door bijvoorbeeld serotonine, noradrenaline, dopamine of glutamaat
Tricyclische antidepressiva (TCA's)	Groep van antidepressiva die gekenmerkt wordt door de chemische structuur, hieronder vallen amitriptyline, clomipramine, imipramine, nortriptyline.

Referenties

- Abou Kassm S, Naja W. Looking for bipolarity in antidepressant discontinuation manic states: Update and diagnostic considerations of the phenomenon. *J Affect Disord.* 2018;235:551-6.
- Babb SV, Dunlop SR, Hoffmann MA. Protracted ventricular arrhythmias occurring after abrupt tricyclic antidepressant withdrawal. *Psychosomatics.* 1990;31(4):452-4.
- Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol.* 2016;30(3):242-52.
- Benazzi F. Venlafaxine withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry.* 1996;41(7):487.
- Benazzi F. Fluoxetine for clomipramine withdrawal symptoms. *Am J Psychiatry.* 1999;156(4):661-2.
- Berigan TR. Bupropion-Associated Withdrawal Symptoms Revisited: A Case Report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2002;4(2):78.
- Berigan TR, Harazin JS. Bupropion-Associated Withdrawal Symptoms: A Case Report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 1999;1(2):50-1.
- Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1981;38(10):1160-80.
- Cosci F. Withdrawal symptoms after discontinuation of a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant: A case report and review of the literature. *Personalized Medicine in Psychiatry.* 2017;1:81-4.
- Cosci F, Chouinard G. Acute and Persistent Withdrawal Syndromes following Discontinuation of Psychotropic Medications. *Psychotherapy and Psychosomatics.* 2020;89(5):283-306.
- Dilsaver SC. Monoamine oxidase inhibitor withdrawal phenomena: symptoms and pathophysiology. *Acta Psychiatr Scand.* 1988;78(1):1-7.
- Dilsaver SC. Antidepressant withdrawal syndromes: phenomenology and pathophysiology. *Acta Psychiatr Scand.* 1989;79(2):113-7.
- Dilsaver SC. Heterocyclic antidepressant, monoamine oxidase inhibitor and neuroleptic withdrawal phenomena. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1990;14(2):137-61.
- Dilsaver SC. Withdrawal phenomena associated with antidepressant and antipsychotic agents. *Drug Saf.* 1994;10(2):103-14.
- Dilsaver SC, Greden JF. Antidepressant withdrawal syndromes: evidence for supersensitivity of cholinergic system as an etiologic factor. *J Clin Psychopharmacol.* 1983a;3(5):330.
- Dilsaver SC, Kronfol Z, Sackellares JC, Greden JF. Antidepressant withdrawal syndromes: evidence supporting the cholinergic overdrive hypothesis. *J Clin Psychopharmacol.* 1983b;3(3):157-64.
- Dilsaver SC, Feinberg M, Greden JF. Antidepressant withdrawal symptoms treated with anticholinergic agents. *Am J Psychiatry.* 1983c;140(2):249-51.
- Dilsaver SC, Greden JF. Antidepressant withdrawal-induced activation (hypomania and mania): mechanism and theoretical significance. *Brain Res.* 1984a;319(1):29-48.

- Dilsaver SC, Greden JF. Antidepressant withdrawal phenomena. *Biol Psychiatry*. 1984b;19(2):237-56.
- Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review. *Psychother Psychosom*. 2015;84(2):72-81.
- Fava GA, Park SK, Sonino N. Treatment of recurrent depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2006a;6(11):1735-40.
- Fava M. Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2006b;67:14-21.
- Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry*. 1997;154(12):1760-2.
- Freudenmann RW, Baumgarten E, Hawlik AE, Schönfeldt-Lecuona C, Gahr M. Tranylcypromine discontinuation symptoms and withdrawal delirium. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(4):574-6.
- Gahr M, Schönfeldt-Lecuona C, Kölle MA, Freudenmann RW. Withdrawal and discontinuation phenomena associated with tranylcypromine: a systematic review. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46(4):123-9.
- Garner EM, Kelly MW, Thompson DF. Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome. *Annals of Pharmacotherapy*. 1993;27(9):1068-72..
- Giakas WJ, Davis JM. Intractable withdrawal from venlafaxine treated with fluoxetine. *Psychiatric Annals*. 1997;27:85-92.
- Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(8):1128-37.
- Green B. Focus on agomelatine. *Current Medical Research and Opinion*. 2011;27(4):745-9.
- Groot PC, Tapering C. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. *Tijdschr Psychiatrie*. 2013a;55:789-94.
- Groot PC, Van Ingen Schenau J. Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'. Een knelpuntenanalyse. <http://bit.ly/2dqiDNk>; 2013b.
- Groot PC, van Os J. How user knowledge of psychotropic drug withdrawal resulted in the development of person-specific tapering medication. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020;10:2045125320932452.
- Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol*. 1998;12(3):305-13.
- Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf*. 2001;24(3):183-97.
- Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2007;13(6):447-57.
- Halle MT, Dilsaver SC. Tranylcypromine withdrawal phenomena. *J Psychiatry Neurosci*. 1993;18(1):49-50.
- Harvey BH, Slabbert FN. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(6):503-16.

Henssler J, Heinz A, Br, t L, Bschor T. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(20):355-61.

Hodding GC, Jann M, Ackerman IP. Drug withdrawal syndromes-- a literature review. *West J Med.* 1980;133(5):383-91.

Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(5):575-82.

Keuthen NJ, Cyr P, Ricciardi JA, Minichiello WE, Buttolph ML, Jenike MA. Medication withdrawal symptoms in obsessive-compulsive disorder patients treated with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 1994;14(3):206-7.

Kleinsman ACM, Bijl AMH. Mirtazapine discontinuation syndrome. [Dutch]. *Pharmaceutisch Weekblad.* 2005;140(24):812-3.

Koomen LEM, de Boer JN, van den Eijnden MJM, Vos de Wael NMAM, Berg N, Wilting I, Cahn W. Deprescriptie van psychofarmaca; praktijk en behoeften van patiënten en naasten. *Tijdschr Psychiatrie* 2022;64:424-430.

Kraft TB. Severe withdrawal symptoms following use of clomipramine. [Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1977;121: 1293.

Kramer JC, Klein DF, Fink M. Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy. *Am J Psychiatry.* 1961;118: 549-50.

Kupka R, Goossens P, van Bendegem M, Daemen P, Daggenvoorde T, Daniels M, et al. Multidisciplinaire richtlijn Bipolaire stoornissen. Derde, herziene versie. Utrecht: De Tijdstroom; 2015.

Lejoyeux M, Adès J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 1997;58:11-5; discussion 6.

Lejoyeux M, Ades J, Mourad I, Solomon J, Dilsaver S. Antidepressant withdrawal syndrome. Recognition, prevention and management. *CNS Drugs.* 1996;5(4):278-92.

McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, Bazire S. The use of antidepressants in clinical practice: Focus on agomelatine. *Human Psychopharmacology.* 2010;25(2):95-102.

Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *International Clinical Psychopharmacology.* 2004;19:271-80.

Mourad I, Lejoyeux M, Adès J. Prospective evaluation of antidepressant discontinuation [French]. *Encephale.* 1998;24(3): 215-22.

Muzina DJ. Discontinuing an antidepressant? *Current Psychiatry.* 2010;9(3):7..

Narayan V, Haddad PM. Antidepressant discontinuation manic states: a critical review of the literature and suggested diagnostic criteria. *J Psychopharmacol.* 2010;25(3):306-13.

NICE Guideline 215. Medicines associated with dependence or withdrawal symptoms: safe prescribing and withdrawal management for adults (ng215). 20 April 2022a. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng215

NICE Guideline 222. Depression in adults: treatment and management (ng222). 29 June 2022b. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng222

Nishimura A, Aritomi Y, Sasai K, Kitagawa T, Mahableshwarkar AR. Randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy, safety, and tolerability of 5, 10, and 20 mg/day vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2018;72(2):64-72.

Ogle NR, Akkerman SR. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults. *J Pharm Pract*. 2013;26(4):389-96.

Otani K, Sasa H, Kaneko S, Fukushima Y. Lack of withdrawal symptoms after discontinuation of mianserin. *Lancet*. 1991;337(8742):673-4.

Otani K, Tanaka O, Kaneko S, Ishida M, Yasui N, Fukushima Y. Mechanisms of the development of trazodone withdrawal symptoms. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9(2):131-3.

Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2005;89(1-3):207-12.

Rajendra PN, Khanna S, Jee A. Tricyclic antidepressant withdrawal - a case report. *Indian J Psychiatry*. 1987;29(3):293-4.

Read J. How common and severe are six withdrawal effects from, and addiction to, antidepressants? The experiences of a large international sample of patients. *Addict Behav*. 2020 Mar;102:106157.

Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol*. 2013;4:45.

Rickels K et al. Maintenance drug treatment for panic disorder. II. Short- and long-term outcome after drug taper. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(1):61-8.

Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998;44(2):77-87.

Ruhe HG, Batelaan N, Vinkers CH. Antidepressiva. In: Naarding P, Risselada A, Vinkers CH, editors. *Molemans Praktische Psychofarmacologie Volledig herziene editie*. Houten: Prelum; 2022.

Shatan C. Withdrawal symptoms after abrupt termination of imipramine. *Can Psychiatr Assoc J*. 1966; 11 Suppl:150-8.

Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum JF, Young AH, et al. Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. Discontinuation Consensus Panel. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:23-7.

Shelton RC. Steps Following Attainment of Remission: Discontinuation of Antidepressant Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001;3(4):168-74.

Spitznogle B, Gerfin F. Pruritus associated with abrupt mirtazapine discontinuation: Single case report. *Ment Health Clin [Internet]*. 2019;9(6):401-3.

Stein DJM, PhD Ahokas, Antti A. MD de Bodinat, Christian MD. Efficacy of Agomelatine in Generalized Anxiety Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2008;28(5):561–6.

Taylor D, Barnes T, Young A. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 2018;13th edition.

Taylor D, Stewart S, Connolly A. Antidepressant withdrawal symptoms—telephone calls to a national medication helpline. *J Affect Disord*. 2006;95(1):129–33.

Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol*. 2008;22(3):330–2.

Tyrer P. Clinical effects of abrupt withdrawal from tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors after long-term treatment. *Journal of Affective Disorders*. 1984;6:1–7.

Vlaminck JJD, Van Vliet IM, Zitman FG. Withdrawal symptoms of antidepressants. [Dutch]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2005;149(13):698–701.

Wang HY, Chou WJ, Huang TY, Hung CF. Acute dystonia resulting from abrupt bupropion discontinuation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2007;31(3):766–8

Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician*. 2006;74(3):449–56.

White E, Read J, Julio S. The role of Facebook groups in the management and raising of awareness of antidepressant withdrawal: is social media filling the void left by health services? *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021;11:2045125320981174

Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. *Am Fam Physician*. 1997;56(2):455–62.

Zemishlany Z, Aizenberg D, Hermesh H, Weizman A. Withdrawal reactions after clomipramine [Hebrew]. *Harefuah*. 1992;123(7):252–5, 307.

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 Groot opgeroepen om speciale afbouwmedicatie beschikbaar te maken, hetgeen door hoogleraren en experts op het gebied van de behandeling van stemmingsstoornissen voor dit doel gebundeld in de consensusgroep Tapering werd onderschreven. In dit artikel werd de term taperingstrips geïntroduceerd als een methode van geleidelijk afbouwen. Het afbouwen van SSRIs en SNRIs is in het Multidisciplinaire document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's' [2018] beschreven. Het huidige document betreft de overige in Nederland beschikbare antidepressiva: TCA's (amitriptyline, clomipramine, imipramine, nortriptyline), MAO-remmers (fenelzine, moclobemide, tranylcypromine) en een groep overige antidepressiva (agomelatine, bupropion, mianserine, mirtazapine, trazodon, vortioxetine).

De artikelen voor dit consensusdocument zijn gevonden met een systematische zoekstrategie in PubMed en EMBASE (uitgevoerd op 30-3-2021): ("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]) Voor bupropion is een aparte zoekstrategie (PubMed en EMBASE) uitgevoerd om extra hits i.v.m. de indicatie stoppen met roken te verminderen: (((Bupropion[mesh] OR bupropion[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 (smoking[mesh] OR smoking[ti] OR tobacco[ti] OR nicotine[ti])).

Op basis van deze zoekstrategieën 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 werden geacht, zijn vervolgens full text gescreend. De op basis hiervan geselecteerde relevante artikelen (99) zijn vervolgens gecategoriseerd t.a.v. de onderwerpen die zijn beschreven in dit document. Uit deze literatuur werden nog 9 aanvullende artikelen gevonden die bruikbaar waren voor dit document. Zie <https://bit.ly/3YichSR> en <https://bit.ly/3FruEvM> voor meer gedetailleerde beschrijving van de zoekstrategie, selectie en categorisatie.

Tevens heeft 'National Institute for Health and Care Excellence' (NICE) in 2022 de herziene richtlijn 'Depression in adults' gepubliceerd met aanbevelingen over stoppen van antidepressiva [NICE 2022b] en een algemene richtlijn over afbouwen van medicatie [NICE 2022a].

Uit deze richtlijnen en de artikelen bleek dat er een gebrek aan (of: zeer beperkte) wetenschappelijke onderbouwing bestaat voor de manier van afbouwen van antidepressiva, ook voor de 'overige antidepressiva'. Dit maakt dat er in het huidige document (en andere richtlijnen/standaarden) geen concrete *evidence-based* aanbevelingen kunnen worden gedaan. 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, opioïden en stimulerende middelen. Craving en terugval in gebruik kunnen ook nog voorkomen na lange periode 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 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 pruritus 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 (gekriebel op de huid) 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 bijvoorbeeld 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 acute stopzetting van de

TCA na chronische behandeling symptomen die wijzen op een verhoogde cholinerge neurotransmissie (dat wil zeggen 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, 1984a, Wolfe 1997, Warner 2006]. Die laatste kunnen worden verklaard door een dopaminerge-cholinerge disbalans in de nigrostriatale en mesocorticale systemen [Dilsaver 1984a, Lejoyeux 1996]. Gedragsactivatie (hypomanie, manie) door TCA onttrekking kan mogelijk ook verklaard worden door de cholinerge overdrive, in combinatie met 'antidepressant-primed' activatie van het monoaminerge activatie systeem [Dilsaver 1984a].

De adrenerge overdrive-theorie is minder uitgebreid beschreven [Lejoyeux 1996, Garner 1993, Wolfe 1997]. 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 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, Wolfe 1997].

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 onttrekkingsverschijnselen 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 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 Mogelijke 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 antidepressiva aan te wijzen [Haddad 2007, Narayan 2010, Vlaminck 2005, NICE 2022a]. Het bestaan van een bipolaire (spectrum)stoornis lijkt een mogelijke 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, Vlaminck 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 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 mogelijke 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 mogelijke 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 stopzettingsfase [Shelton 2001, Dilsaver 1994], aangezien ADS zelden voorkomt in eerdere stadia van afbouwen. Aangezien de minimaal beschikbare dosis van de in Nederland gebruikte TCA's 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 (bijvoorbeeld 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 antidepressiva (niet SSRI's/SNRI's)

Agomelatine

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

Bupropion

In de weinige case-reports over onttrekkingsverschijnselen van bupropion adviseerden de auteurs geleidelijke stopzetting van het geneesmiddel 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 onttrekkingsverschijnselen. 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 onttrekkingsverschijnselen. 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 case-reports (klinische expert opinion) die onttrekkingsverschijnselen rapporteren na stopzetting van mirtazapine [Cosci 2017, Kleinsman 2005, Spitznogle 2019], adviseerden Kleinsman en collega's [2005] geleidelijke (niet gekwantificeerde) afbouw. Het beperkte bewijs voor onttrekkingsverschijnselen 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 onttrekkingsverschijnselen na abrupt stoppen met vortioxetine [Baldwin 2016, Nishimura 2018, Jacobsen 2015].