

# Afbouwen van psychofarmaca: een kritisch overzicht van de wetenschappelijke evidentie\*

P.C.F. van Haaren, J.M. van Gaalen, R.W. Kupka, B.W.J.H. Penninx, H.G. Ruhé, A.F.A. Schellekens, S.E. Veldman, W. Veling, R. Vis, L.E. de Wit, J.J. Luykx, C.H. Vinkers

- Achtergrond** Farmacotherapie is een effectieve behandelstrategie voor psychiatrische stoornissen. Niettemin bouwt een groot aantal patiënten op enig moment hun medicatie af. Evidence-based handvatten voor patiënten, klinici en beleidsmakers over het afbouwen van psychofarmaca zijn daarom belangrijk. Er zijn echter weinig richtlijnen en consensus over dit onderwerp.
- Doel** Samenvatten van en kritisch reflecteren op het wetenschappelijk bewijs voor het afbouwen van vier klassen psychofarmaca: antidepressiva, antipsychotica, benzodiazepinen en stemmingsstabilisatoren.
- Methode** Experts van iedere medicatieklasse voerden een literatuuronderzoek uit en kwamen in consensusbijeenkomsten samen om overeenkomsten en verschillen tussen de medicatieklassen te identificeren. Voor elke klasse bespreken we de volgende vragen: 1. wie kan afbouwen (o.a. terugvalrisico en risico op ernstige onttrekkingsklachten); 2. wanneer kan iemand afbouwen (o.a. optimale gebruiksduur van medicatie) en; 3. hoe kan iemand afbouwen (o.a. interventies om terugvalrisico te beperken, en dosisreductie versus geheel stoppen). Tevens beschrijven we overeenkomsten en verschillen tussen de klassen.
- Resultaten** Abrupt of snel afbouwen van de meeste psychofarmaca geeft meer onttrekkingsklachten dan geleidelijk afbouwen en een verdubbeld terugvalrisico in vergelijking met het continueren van medicatie. Een aanzienlijk deel van de patiënten valt echter na succesvol afbouwen van psychofarmaca niet terug. Er zijn per klasse psychofarmaca wel verschillen in de optimale timing en snelheid van afbouwen.
- Conclusie** Het integreren en vergelijken van wetenschappelijke kennis over afbouwen van verschillende klassen psychofarmaca biedt patiënten en professionals handvatten om op een goede manier beslissingen te nemen over afbouwen en identificeert kennishiaten. Er is behoefte aan onderzoek waarin de rol van farmacotherapeutische afbouwschema's en psychologische interventies worden onderzocht, met een breder scala aan voor de patiënt relevante uitkomstmaten (zoals sociaal functioneren).

Wetenschappelijke richtlijnen bevelen over het algemeen voortzetting van farmacotherapie aan na het bereiken van symptomatische remissie, alhoewel de minimale duur hiervan vaak niet gespecificeerd of variabel is. Het merendeel van de patiënten bouwt op een bepaald moment hun medicatie af, soms vanwege een gebrek aan ziektebesef of -inzicht, maar ook vanwege een gebrek aan effectiviteit, bijwerkingen, of een negatieve invloed op het algemeen functioneren.<sup>1</sup> Zowel patiënten als artsen maken zich zorgen over recidivering van de psychiatrische stoornis en mogelijke onttrekkingsverschijnselen tijdens of na het afbouwen.<sup>2</sup> Daarom is het essentieel om gedegen wetenschappelijke

evidentie te hebben over het afbouwen van psychofarmaca, om patiënten en behandelaars te ondersteunen in hun gezamenlijke besluitvorming. Afbouwen kan hierbij zowel volledig stoppen als dosisreductie (doorgaan met medicatie op een lagere dosis, soms onder de minimaal effectieve dosis) betekenen.<sup>3</sup> Het thema afbouwen is relevant voor alle veelgebruikte medicatieklassen in de psychiatrie: antidepressiva, antipsychotica, benzodiazepinen, stemmingsstabilisatoren, stimulantia en opioïden. In dit artikel geven we een overzicht van het huidige wetenschappelijke bewijs over het afbouwen van de eerste vier klassen psychofarmaca (antidepressiva, antipsychotica, benzodiazepinen en

## AUTEURS

**Paul van Haaren\***, arts in opleiding tot psychiater, Reinier van Arkel, Den Bosch, en promovendus, afd. Psychiatrie, Radboudumc, Nijmegen.

**Jakob van Gaalen\***, arts in opleiding tot psychiater, GGZ inGeest, Amsterdam, en promovendus, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam.

**Ralph Kupka**, psychiater en hoogleraar Bipolaire stoornissen, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam en GGZ inGeest, Amsterdam.

**Brenda Penninx**, hoogleraar Psychiatrische epidemiologie, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam.

**Henricus Ruhé**, psychiater, afd. Psychiatrie, Radboudumc, Nijmegen.

**Arnt Schellekens**, psychiater en hoogleraar Verslaving en psychiatrie, afd. Psychiatrie, Radboudumc, Nijmegen en NISPA, Nijmegen.

**Stijn Veldman**, arts-onderzoeker, afd. Psychiatrie, Radboudumc, Nijmegen; NISPA, Nijmegen en Novadic-Kentron verslavingszorg, Vught.

**Wim Veling**, psychiater en hoogleraar Psychiatrie, afd. Psychiatrie, UMG, Rijksuniversiteit Groningen.

**Roeland Vis**, ziekenhuisapotheker, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht/Nieuwegein.

**Laura de Wit**, psychiater en klinisch farmacoloog, afd. Psychiatrie, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht/Nieuwegein.

**Jurjen Luykx\***, onderzoeker, afd. Psychiatrie, Maastricht UMC, Maastricht; onderzoeker, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC,

Vrije Universiteit Amsterdam en psychiater, GGZ inGeest, Amsterdam.

**Christiaan Vinkers\***, psychiater en hoogleraar Stress en veerkracht in de psychiatrie, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam, Amsterdam Public Health, GGZ inGeest, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, afd. Anatomie & Neurosciences, Amsterdam.

\*Gedeeld eerste auteur.

\*Gedeeld laatste auteur.

PvH, JvG, RK, BP, HR, AS, WV, JL en CV waren lid van de projectgroep Multidisciplinaire Verkenning Afbouwen psychofarmaca, mogelijk gemaakt door Akwa GGZ.

## Correspondentie

Paul van Haaren (paul.vanhaaren@radboudumc.nl).

Strijdige belangen: Ruhé meldde grants van ZonMw, de Hersenstichting en ministerie van VWS, een educational grant van Janssen en honoraria van Janssen en Lundbeck; Vinkers meldde grants van ZonMw.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-8-2024.

## Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(10):603-610

stemmingsstabilisatoren). Het is niet-systematisch van aard, maar meer gericht op de overeenkomsten en verschillen tussen deze klassen psychofarmaca en het identificeren van kennislacunes in de bestaande literatuur. De overige klassen (opioïden en stimulantia) zijn opgenomen in de volledige versie van het artikel waarop dit overzicht is gebaseerd.<sup>4</sup>

We bespreken voor elke medicatieklasse drie belangrijke klinische vragen: wie kan stoppen, wat is het beste moment daarvoor en hoe kan men het beste stoppen? Tot slot vergelijken we overeenkomsten en verschillen tussen de medicatieklassen. In dit overzicht hanteren we met name terugval en onttrekkingsklachten als uitkomstmaten tijdens of na het afbouwen, omdat hierover de meeste evidentie beschikbaar is. In de praktijk kunnen er echter voor de patiënt individueel andere factoren worden meegewogen die minder in dit overzicht aan bod komen, zoals het optreden van bijwerkingen of herstel van sociaal functioneren.

## METHODE

Experts op het gebied van elke medicatieklasse werden uitgenodigd om bij te dragen aan dit artikel. Vier consensusbijeenkomsten vonden plaats, waarin drie vragen over afbouwen werden gedefinieerd die als klinisch meest relevant werden beschouwd:

1. Wie kan afbouwen met een acceptabel risico op terugval of onttrekkingsklachten? (Determinanten van het risico op onttrekkingsklachten en terugval en risico op recidivering na afbouwen.)
2. Wanneer is het beste moment om af te bouwen na het bereiken van symptomatische remissie?
3. Hoe kan medicatie het meest effectief worden afgebouwd om terugval of onttrekkingsklachten te voorkomen? (Strategieën voor dosisreductie en aanvullende (preventieve) interventies.)

Voor elke medicatieklasse voerden één of meerdere expert(s) vervolgens een literatuurzoekopdracht uit en selecteerden relevante onderzoeksartikelen van hoge kwaliteit. Na het beschouwen van de literatuur over

**Tabel 1. Samenvatting van het wetenschappelijke bewijs voor het afbouwen van de vier medicatieklassen**

Medicatieklasse	Terugvalrisico na stoppen versus continueren	Risico op onttrekkingsklachten	Timing van afbouw	Specifieke middelen met onttrekkingsklachten	Interventies rondom afbouwen
<b>Antidepressiva</b>	40% vs 20% na 1 jaar <sup>5</sup>	≈15% <sup>6</sup>	Ten minste 4-6 maanden na eerste depressieve episode, langer bij recidieven. <sup>7</sup>	Paroxetine, duloxetine en venlafaxine <sup>8</sup>	Preventieve CGT <sup>9,10</sup>
<b>Antipsychotica</b>	64% vs 25% na 1 jaar <sup>11</sup>	37-70% <sup>12</sup>	Ten minste 1-2 jaar voortzetten na eerste psychose; eventueel na 6 maanden afbouwen bij snelle remissie en weinig risicofactoren	Clozapine	Terugvalpreventieplan met patiënt en familieleden maken.
<b>Stemmingsstabilisatoren</b>	54% vs 25% na 6 jaar <sup>13</sup>	Onbekend	Zet de onderhoudsbehandeling voort gedurende jaren of onbepaalde tijd indien een recidief heeft plaatsgevonden.	Lithium, valproïnezuur	Terugvalpreventieplan met patiënt en familieleden; frequent en voortgezet monitoren ten minste één jaar na staken.
<b>Benzodiazepinen</b>	Onbekend	59-78% <sup>14</sup>	Stop benzodiazepinen zo snel mogelijk.	Lorazepam, temazepam	Farmacotherapeutisch: valproïnezuur, pregabaline, <sup>15</sup> carbamazepine, TCA's <sup>15</sup> Psychologisch: CGT, gecombineerde stopinterventies

afbouwen identificeerde het expertpanel overeenkomsten tussen medicatieklassen en bereikte consensus over aanbevelingen voor de klinische praktijk en toekomstig onderzoek.

## RESULTATEN

Per medicatieklasse bespreken we de wetenschappelijke evidentie voor de drie vragen: wie, wanneer en hoe? Zie **tabel 1** voor een samenvatting van het wetenschappelijke bewijs over afbouwen voor de vier medicatieklassen.

### Antidepressiva

#### Wie kan afbouwen?

##### Terugvalpercentages na stoppen

Het voortzetten van antidepressiva bij patiënten met een depressieve stoornis die reageerden op acute behandeling, halveert het terugvalrisico in vergelijking met placebo (van 40% naar 20%).<sup>5</sup> Een groot gerandomiseerd onderzoek wees in dezelfde richting in de context van eerstelijnszorg.<sup>16</sup> Een belangrijke beperking van dub-

belblinde, placebogecontroleerde afbouwonderzoeken is het snel of abrupt staken van antidepressiva en een relatief korte follow-upperiode (gemiddeld 40 weken na afbouwen).<sup>17</sup>

#### Onttrekkingsklachten

Onttrekkingsklachten van antidepressiva omvatten somatische en psychologische symptomen en worden onderverdeeld in zes typen: griepachtige symptomen, slaapproblemen, gastro-intestinale symptomen, duizeligheid en balansproblemen, sensorische symptomen en hyperarousal.<sup>2</sup> In een recente meta-analyse werd een incidentie van 15% gevonden voor het optreden van onttrekkingsklachten na het staken van een antidepressivum.<sup>6</sup> In openlabelstudies en enquêtes wordt een hogere incidentie van onttrekkingsklachten bij SSRI's gevonden dan in dubbelblinde studies, mogelijk als gevolg van selectiebias en kleinere nocebo-effecten in dubbelblinde studies.<sup>18</sup> Onttrekkingsklachten komen met name voor tijdens behandeling met SSRI's en SNRI's die een relatief korte eliminatiehalfwaardetijd hebben (< 24 uur), zoals paroxetine en venlafaxine, hoewel ook andere mechanismen die niet gerelateerd zijn aan eliminatie kunnen bijdragen. Verondersteld wordt dat het optreden van

onttrekkingsklachten samenhangt met grote afnames in de bezettingsgraad van de serotoninetransporter (SERT), die met name optreden bij het stoppen van lage doses van standaardpreparaten.<sup>19</sup> Onttrekkingsklachten verdwijnen over het algemeen snel na dosisverhogingen of het opnieuw toedienen van het antidepressivum, wat kan helpen bij het maken van een onderscheid tussen onttrekking en terugval.<sup>2</sup>

### Risicofactoren voor terugval of onttrekkingsklachten na afbouwen

Uit empirisch onderzoek komen geen consistent genoemde, patiëntspecifieke risicofactoren naar voren die het vóórkomen van onttrekkingsklachten bij antidepressiva voorspellen. Hieronder vallen restsymptomen en het aantal eerdere episodes dat iemand gehad heeft.<sup>20</sup> De duur van het gebruik van antidepressiva is mogelijk een risicofactor voor het optreden van onttrekkingsklachten voor sommige antidepressiva. Mogelijke voorspellers van terugval na stoppen zijn de *effort-reward decision time* en cognitieve reactiviteit, waarbij laatstgenoemde de meest consistente voorspeller onafhankelijk van restsymptomen is.<sup>21</sup>

### Wanneer afbouwen?

De meeste richtlijnen raden aan om antidepressiva ten minste 4-6 maanden na het bereiken van symptomatische remissie voort te zetten bij patiënten met een eerste depressieve episode, en langer na een recidief van een depressieve episode.<sup>7</sup> Patiënten met een recidiverende depressieve stoornis moeten langer en soms voor onbepaalde tijd doorgaan met de behandeling.

### Hoe af te bouwen?

#### Afbouwstrategieën

Het geleidelijk afbouwen van antidepressiva geniet consensus, maar in weinig gerandomiseerde studies heeft men afbouwstrategieën daadwerkelijk onderzocht. In de meeste onderzoeken gebruikte men een vrij snelle afbouwperiode van twee weken met hoogstens twee stappen. Vergeleken met abrupt staken verlagen afbouw-schema's van één tot drie weken de frequentie van onttrekkingsklachten.<sup>22</sup> Hyperbolisch afbouwen, waarbij dosisverlagingen bij opeenvolgende stappen van het afbouwen kleiner worden, is nog niet in gerandomiseerd onderzoek onderzocht, alhoewel deze methode wel door *expert opinion* wordt ondersteund.<sup>23</sup> Deze afbouwstapen zijn gebaseerd op de bezettingsgraad van de SERT, waardoor via geleidelijke afbouw het optreden van onttrekkingsklachten zou kunnen worden voorkomen. Hyperbolisch afbouwen wordt ook toegepast bij andere klassen psychofarmaca, zoals benzodiazepinen en stemmingsstabilisatoren.

#### Dosisreductie

Een meta-analyse van vijf gerandomiseerde onderzoeken vond dat dosisverlagingen van fenelzine, maproti-

line, imipramine, amineptine en paroxetine het risico op recidivering van een depressieve stoornis met 62% verhoogden, vergeleken met een groep die de onderhoudsdosis continueerde.<sup>24</sup>

### Interventies rondom afbouwen

In een meta-analyse van vier gerandomiseerde onderzoeken vond men geen significant verschil in tijd tot terugval in depressie tussen patiënten die psychologische behandeling ontvingen (bijv. cognitieve gedragstherapie) tijdens of na het afbouwen van antidepressiva, vergeleken met patiënten die hun antidepressiva continueerden.<sup>9</sup> Een andere meta-analyse van twaalf RCT's toonde aan dat patiënten met een depressieve stoornis die psychotherapie ontvingen tijdens behandeling met antidepressiva of afbouw daarvan, een lager terugvalpercentage hadden dan degenen die enkel behandeling met antidepressiva of gebruikelijke zorg ontvingen.<sup>10</sup> Preventieve psychotherapie lijkt even effectief als onderhoudsbehandeling met antidepressiva; de combinatie vormt de beste terugvalpreventie.

## Antipsychotica

### Wie kan afbouwen?

#### Terugvalrisico na afbouw

Binnen 18 maanden na aanvang stopt 74% van de patiënten met schizofrenie hun behandeling met antipsychotica, vanwege bijwerkingen of onvoldoende werkzaamheid.<sup>25</sup> In een netwerkmeta-analyse van RCT's vond men dat het voortzetten van antipsychotica een lager risico op terugval geeft dan stopzetting, met grote risicoreducties ten opzichte van stoppen bij het voortzetten van de standaarddosis (RR: 0,37; NNT = 3,2) en switchen tussen antipsychotica (RR: 0,47; NNT = 3,6).<sup>26</sup> Dosisreductie was matig effectief in het voorkómen van terugval (RR: 0,68; NNT = 6,3) en is significant minder effectief dan switchen of het voortzetten van de standaarddosis. Doses onder de minimaal effectieve dosering waren tevens geassocieerd met terugval in andere studies (bij eerste en recidiverende episodes van psychose).<sup>27</sup> Bovendien is het risico op slechte klinische uitkomsten bij patiënten met schizofrenie die antipsychotica stoppen tweemaal zo hoog als bij voortzetting van antipsychotica na 10 jaar follow-up.<sup>28</sup>

#### Onttrekkingsklachten

Onttrekkingsklachten van antipsychotica kunnen somatisch (bijv. misselijkheid en zweten), motorisch (bijv. rusteloosheid) en psychologisch (bijv. prikkelbaarheid) van aard zijn.<sup>12</sup> Hyperkinesie kan ook optreden bij stopzetting en maanden aanhouden.<sup>29</sup> In een systematische review van vijf onderzoeken (van matige kwaliteit) vond men een gemiddelde frequentie van onttrekkingsklachten van 53%, terwijl abrupte stopzetting resulteerde in onttrekkingsklachten bij 37-70% van de patiënten, waarbij nocebo-effecten mogelijk een rol speelden.<sup>12</sup>

## Risicofactoren voor terugval na afbouw

Vastgestelde risicofactoren voor terugval na dosisreductie of stoppen zijn: de diagnose schizofrenie (in vergelijking met andere psychotische stoornissen), een langere ziekteduur, slecht premorbide functioneren, het ontbreken van psychosociale interventies tijdens afbouwen, een kortere klinische follow-up en het krijgen van intramurale zorg.<sup>30-32</sup> Een verhoogde prolactineconcentratie, herhaalde ziekenhuisopnames, een hogere score op de *Clinical Global Impression*-schaal (CGI), orale antipsychotische behandeling (in vergelijking met depotpreparaten) en roken zijn ook geïdentificeerd als voorspellers voor terugval na afbouw.<sup>33</sup>

## Wanneer afbouwen?

Hoewel richtlijnen verschillen in hun aanbevelingen, wordt voortzetting van antipsychotica 1 tot 2 jaar na een *first-episode psychosis* (FEP) en levenslange onderhoudsbehandeling na meerdere psychotische episodes door de meeste richtlijnen geadviseerd. In Nederland wordt voortzetting tot 1 jaar na FEP aangehouden. Voor degenen met een FEP kan stopzetting na zes maanden van symptomatische remissie echter worden overwogen als sprake is van snel herstel en weinig ongunstige prognostische factoren. Het risico op terugval neemt toe met langere ziekteduur en tijd sinds stopzetting.<sup>28</sup>

## Hoe af te bouwen?

### Afbouwstrategieën

Voor het afbouwen van antipsychotica bestaat geen bewijs dat geleidelijke afbouw het risico op onttrekingsklachten vermindert, hoewel sommigen geleidelijke en langzame (in maanden, mogelijk hyperbolische) afbouw aanbevelen boven sneller of abrupt afbouwen.<sup>32</sup> Geleidelijk afbouwen (in vergelijking met abrupt staken) kan het risico op somatische symptomen na stoppen verminderen.

### Dosisreductie

Een meta-analyse vond dat dosisreductie het terugvalrisico verdubbelt in vergelijking met het continueren van de onderhoudsdosering, vooral bij een chloorpromazine-equivalent lager dan 200 mg/dag of een risperidon-equivalent lager dan 2,5 mg per dag.<sup>34</sup> In een andere meta-analyse vond men geen verhoogd terugvalrisico bij dosisreductie over meer dan 10 weken in vergelijking met het continueren van de onderhoudsdosering, echter, de einddosering na dosisreductie was in deze studies hoog.<sup>32</sup> Het enige onderzoek waarin men dosisreductie van antipsychotica over meerdere maanden met onderhoudsbehandeling vergeleek, werd uitgevoerd bij mensen met recidiverende psychoses of FEP.<sup>3</sup> De resultaten toonden dat het sociaal functioneren na 2 jaar gelijk was in beide groepen, maar dat het risico op ernstige terugval hoger is in de dosisreductiegroep (mediane reductie van 33% tot 200 mg chloorpromazine-

zinedosisequivalent) dan in de onderhoudsgroep. Enkele observationele onderzoeken wijzen wel op mogelijke verbetering in functioneren na dosisreductie van antipsychotica in vergelijkbare patiëntengroepen, maar *confounding by indication* in deze observationele onderzoeken is een beperking.<sup>35</sup> Meerdere onderzoeken waarin men dosisreductie of volledige afbouw vergelijkt met voortgezette onderhoudsbehandeling zijn bezig, waaronder de HAMLETT-studie in Nederland.<sup>36</sup> Naast onderzoeken naar dosisreductie is ook intermitterende behandeling voorgesteld, met regelmatige onderbrekingen in de behandeling (variërend van enkele dagen tot enkele weken), of louter gebruik van antipsychotica indien psychotische symptomen optreden.<sup>37</sup> Beide strategieën verhoogden echter het risico op terugval en heropname. Verdere overwegingen over het stoppen van antipsychotica, waaronder voor de patiënt in de echte wereld, worden elders besproken.<sup>38</sup>

## Afbouwinterventies

Er zijn geen interventies beschreven om het risico op terugval bij het stoppen van antipsychotica te verminderen. In de klinische praktijk worden patiënten die antipsychotica afbouwen nauwlettend gevolgd, waarbij familie en naasten betrokken worden en overige psychosociale interventies kunnen worden ingezet.

## Stemmingsstabilisatoren

### Wie kan afbouwen?

### Terugvalrisico na afbouw

**Algemeen.** De vraag of men een stemmingsstabilisator (lithium, valproïnezuur, lamotrigine en carbamazepine) moet voortzetten of stoppen is relevant voor de langdurige, preventieve onderhoudsbehandeling van de bipolaire stoornis. Patiënten met meerdere recidieven zijn duidelijke kandidaten voor voortzetting, maar overtuigend bewijs voor deze strategie is schaars.<sup>39</sup> Gezien het heterogene verloop van de bipolaire stoornis vereisen beslissingen over het al dan niet stoppen van onderhoudsbehandeling een grondige evaluatie van het ziekteverloop vóór en tijdens behandeling en beoordeling van risicofactoren voor terugval bij elke patiënt, evenals eerdere ervaringen van deze patiënt met het stoppen van stemmingsstabilisatoren.

**Lithium.** In één observationele studie vond men dat voortgezet lithiumgebruik gedurende zes jaar follow-up het terugvalrisico halveerde in vergelijking met stopzetting.<sup>13</sup> Het is belangrijk op te merken dat het staken van lithium, vooral abrupt staken, ook kan leiden tot verhoogde suïcidaliteit.<sup>40</sup>

**Valproïnezuur, carbamazepine en lamotrigine.** In een meta-analyse van lithium, lamotrigine en tweede-generatieantipsychotica (SGA's) vonden de auteurs een relatieve dosisreductie op terugval van 61% na zes maanden voor onderhoudsbehandeling met deze middelen versus afbouw.<sup>41</sup>

## Onttrekkingsklachten

**Lithium.** Het afbouwen van lithium kan leiden tot prikkelbaarheid, angst, rusteloosheid, duizeligheid en lichtheid in het hoofd, met name in de eerste week. Deze symptomen zijn over het algemeen licht en voorbijgaand van aard. Het snel afbouwen van lithium (binnen twee weken) kan leiden tot *rebound* manische en depressieve episodes.<sup>42</sup> Er is geen sterk bewijs dat lithium minder effectief is als het wordt herstart na volledige afbouw, vergeleken met continue behandeling. Dit fenomeen is beschreven bij sommige casussen en bij ongeveer 15% van de patiënten in zeven gepubliceerde cohortstudies.<sup>43</sup> (Zie ook het overzichtsartikel van Pörtzgen e.a. in het novembernummer van dit tijdschrift.<sup>44</sup>)

**Valproïnezuur, carbamazepine en lamotrigine.** Bij afbouw van carbamazepine, valproïnezuur en lamotrigine kunnen onttrekkingsklachten optreden als angst, agitatie, prikkelbaarheid, gebrek aan energie, depressie, slapeloosheid, depersonalisatie en verminderde concentratie en geheugen.<sup>29</sup>

## Risicofactoren voor terugval na afbouw

Hoewel direct bewijs ontbreekt, lijken de volgende factoren het risico op terugval na afbouw te vergroten: een vroege ontstaansleeftijd, psychotische kenmerken, meerdere ziekte-episodes, een snel, cyclisch verloop, comorbide angstklachten, middelengebruik en aanhoudende subklinische symptomen. Deze risicofactoren gelden (in mindere mate) waarschijnlijk ook voor patiënten met een voortgezette onderhoudsbehandeling.<sup>45</sup>

## Wanneer afbouwen?

De meeste richtlijnen adviseren stemmingsstabilisatoren die zijn toegepast voor acute manische of depressieve episodes ten minste tot enkele maanden na symptomatische remissie voort te zetten.<sup>46</sup> Bij de meeste patiënten met een bipolaire stoornis wordt echter aanbevolen een stemmingsstabilisator voort te zetten voor langdurige preventieve onderhoudsbehandeling om terugvallen te voorkomen of de ernst daarvan te beperken, en het functioneren tussen ziekte-episodes te verbeteren.

## Hoe af te bouwen?

### Afbouwstrategieën

**Lithium.** Geleidelijke afbouw van lithium (gedurende ten minste een maand) vermindert het risico op onttrekkingsklachten en vroege terugval in vergelijking met snellere afbouw.<sup>42</sup> In de klinische praktijk worden lithium en andere stemmingsstabilisatoren vaak hyperbolisch afgebouwd. Als lithium moet worden stopgezet vanwege ineffectiviteit of ernstige bijwerkingen, kan het worden vervangen door een andere stemmingsstabilisator of door een SGA.<sup>47</sup> Het is onduidelijk of dit ook geldt voor de stemmingsstabilisatoren valproïnezuur, carbamazepine en lamotrigine.

## Dosisreductie

**Lithium.** Voor de preventie van manische en depressieve episodes worden doses aanbevolen die leiden tot bloedplasmaspiegels van 0,6-0,8 mmol/l, of in sommige gevallen 0,4-0,6 mmol/l. Dosisreductie onder deze concentraties kan de effectiviteit verminderen.

**Valproïnezuur, carbamazepine en lamotrigine.** Minimaal effectieve bloedspiegels zijn minder robuust vastgesteld dan voor lithium: 50 mg/l voor valproïnezuur, 4 mg/l voor carbamazepine en 3 mg/l voor lamotrigine.

## Interventies rondom afbouwen

Behoudens een goed signaleringsplan zijn er geen interventies bekend die het risico op terugval of onttrekking tijdens of na afbouwen van stemmingsstabilisatoren verminderen. Het wordt aanbevolen om stemmingsstoornissen nauwlettend te volgen tijdens afbouwen van stemmingsstabilisatoren, gedurende ten minste één jaar.

## Benzodiazepinen

### Wie kan afbouwen?

#### Terugvalrisico na afbouwen

Het algemene risico op terugval is moeilijk vast te stellen, vanwege de diversiteit aan klachten waarvoor benzodiazepinen kunnen worden voorgeschreven. Desalniettemin slaagt de meerderheid van de patiënten erin om met benzodiazepinen te stoppen, zoals blijkt uit systematische reviews en meta-analyses waarin men een gemiddeld succespercentage vond van 55-64% na één jaar.<sup>14,48,49</sup>

#### Onttrekkingsklachten

De meeste patiënten die benzodiazepinen afbouwen, ervaren enige mate van onttrekkingsklachten (59-78%).<sup>50</sup> Fysieke onttrekkingsklachten zijn onder andere spierspanning, -zwakte en -spasmen, pijn en griepachtige symptomen (zweeten en rillen). Psychologische onttrekkingsklachten omvatten angst en paniekaanvallen, rusteloosheid, agitatie, depressie, stemmingswisselingen, concentratieproblemen en slaapproblemen. In zeldzame gevallen kan het snel afbouwen ernstige onttrekkingsklachten veroorzaken, waaronder epileptische insulden en psychotische symptomen. Onttrekkingsklachten kunnen weken na stopzetting optreden of verergeren en lijken meer voor te komen bij benzodiazepinen met een korte eliminatiehalfwaardetijd (temazepam en lorazepam).<sup>51</sup>

#### Risicofactoren voor terugval na afbouw

Patiënten willen vaak stoppen na langdurig gebruik van benzodiazepinen. Belemmeringen die afbouw kunnen verhinderen, zijn onder andere afhankelijkheid of misbruik van benzodiazepinen, en de vrees voor het ontstaan van slaapproblemen na het stoppen.<sup>52</sup> Intrinsieke

motivatie bij de patiënt en voldoende tijd om de voordelen van afbouw te bespreken kunnen helpen.

### Wanneer afbouwen?

Voor de meeste patiënten wegen de bijwerkingen van langdurig gebruik van benzodiazepinen (zoals een verhoogd valrisico, sedatie en een verminderd cognitief functioneren) niet op tegen de voordelen. Bij voorkeur worden benzodiazepinen gestaakt voordat tolerantie zich ontwikkelt (na de eerste weken van gebruik).<sup>53</sup> Er zijn aanwijzingen dat er geen tolerantie optreedt voor de anxiolytische effecten van benzodiazepinen. De balans tussen werking en bijwerkingen moet men bij langdurig gebruik minstens jaarlijks bespreken en men moet afbouw adviseren waar mogelijk.

### Hoe af te bouwen?

#### Afbouwstrategieën

Benzodiazepinen moeten geleidelijk worden afgebouwd om epileptische insulten en ernstige onttrekkingsklachten te voorkomen. Afbouwen over een periode van minder dan zes maanden is meestal haalbaar en passend, ook na langdurig gebruik.<sup>54</sup> Geleidelijke afbouw vermindert de ernst van onttrekkingsklachten en vergroot de slagingskans. Britse richtlijnen stellen pragmatisch voor om ongeveer 12,5% van de dagelijkse dosis elke twee weken te verminderen.<sup>55</sup> In Nederland wordt in de klinische praktijk vaak een wekelijkse vermindering van 25% voor de eerste 75% van de dosis gebruikt, gevolgd door hyperbolische afbouw of stappen van 12,5% voor de laatste 25% van de dosis. Overschakelen naar een langwerkend benzodiazepine voor stopzetting kan de voorkeur hebben voor sommige patiënten, vooral wanneer eerdere stop pogingen zijn mislukt, of bij gebruik van hoge doses (meer dan 30 mg diazepam-equivalent).

#### Dosisreductie

Er is geen onderzoek dat dosisreductie vergelijkt met stopzetting. Langdurig gebruik van benzodiazepinen wordt over het algemeen niet aanbevolen en streven naar volledig staken is het uitgangspunt.

#### Afbouwinterventies

Geleidelijk afbouwen gecombineerd met een korte of 'minimale' interventie (zoals een gepersonaliseerde brief en zelfhulpinformatie) in de eerstelijnszorg is superieur aan standaardzorg.<sup>52</sup> Over het algemeen zijn interventies gericht op psycho-educatie van de patiënt succesvol bij het stoppen. Hoewel cognitieve gedragstherapie en motiverende gespreksvoering vaak worden gebruikt tijdens de begeleiding van het afbouwen van benzodiazepinen, is er weinig wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit hiervan.<sup>57</sup> Valproïnezuur, carbamazepine en tricyclische antidepressiva kunnen helpen bij het stoppen van benzodiazepinen, zij het dat het bewijs van lage kwaliteit is.<sup>14</sup> Het gebruik van flumazenil voor het stoppen van benzodiazepinen is experimenteel.<sup>58</sup>

## DISCUSSIE

Vanuit het huidige wetenschappelijke bewijs over het afbouwen van de vier medicijnklassen hebben we zeven discussiepunten geïdentificeerd die we in het navolgende bespreken. Duidelijk is dat het onderzoek naar afbouwen methodologische beperkingen heeft, waaronder een korte follow-upduur en abrupte of zeer snelle afbouwschema's.<sup>59</sup> Er is dus een sterke behoefte aan bewijs van hogere kwaliteit om de besluitvorming over het stoppen van psychofarmaca te verbeteren.

### Onttrekkingsklachten veelvoorkomend

Onttrekkingsklachten komen veel voor, vooral na abrupte of snelle afbouw van medicatie. Deze symptomen verminderen over het algemeen na verloop van tijd en lijken minder frequent voor te komen wanneer afbouw geleidelijk plaatsvindt. In het algemeen is het risico op onttrekkingsklachten groter bij psychofarmaca met een kortere eliminatiehalfwaardetijd. Toch zijn schattingen van de prevalentie van onttrekkingsklachten over de verschillende medicatieklassen heterogeen. Een beperking is dat onttrekkingsklachten vaak helemaal niet worden gemeten en de uitvoering van dergelijke metingen varieert.<sup>18</sup> Bovendien werd in veel geblindeerde onderzoeken de medicatie abrupt gestopt. Huidige schattingen van onttrekkingsklachten zijn door ontbreken van blinding vaak ook onderhevig aan nocebo-effecten. Ten slotte kan het moeilijk zijn om onttrekkingsklachten te onderscheiden van terugval vanwege symptoomoverlap.<sup>2</sup> Dit kan ertoe leiden dat onttrekkingsklachten in afbouwonderzoeken als terugval worden gediagnosticeerd of vice versa.

### Bij voorkeur geleidelijk afbouwen

Het is duidelijk dat het abrupt stoppen van psychofarmaca niet alleen geassocieerd is met meer onttrekkingsklachten, maar ook met een verhoogd terugvalrisico bij bepaalde medicatieklassen, zoals benzodiazepinen. De optimale tijdsduur waarbinnen medicatie moet worden afgebouwd en het tempo van dosisreductie zijn onduidelijk. Pragmatisch gezien is afbouwen over maanden aan te bevelen, maar hiervoor bestaat geen gedegen wetenschappelijke onderbouwing.

Geleidelijke afbouw van medicatie wordt aanbevolen om verschillende redenen. Ten eerste kan een terugval minder ernstig zijn als een patiënt een lage dosis gebruikt ten opzichte van geen medicatie. Daarnaast kan een acute behandel dosering sneller worden bereikt als terugval optreedt en een patiënt nog niet geheel is afgebouwd. Ten derde kan geleidelijke afbouw comfortabeler zijn voor patiënten vanwege een lagere kans op onttrekkingsklachten. Geleidelijke afbouw is voor veel medicatieklassen mogelijk met conventionele doseringseenheden. Indien bij het afbouwen meer problemen verwacht worden, kan een afbouwschema met kleinere doses worden overwogen. Een andere optie is het overschakelen naar medicatie met een lange eliminatiehalfwaardetijd, bijv.

diazepam en fluoxetine (hoewel van deze laatste interventie alleen gevalbeschrijvingen bekend zijn).

### Meer onderzoek nodig naar preventie

De literatuur over farmacotherapeutische en psychologische interventies om patiënten te helpen met het starten en afronden van afbouwschema's is heterogeen. Voor preventieve cognitieve gedragstherapie bestaat bewijs dat het kan helpen bij het succesvol stoppen met antidepressiva. Er zijn meer interventieonderzoeken nodig om te beoordelen of tijdsintensieve psychosociale interventies, CGT of eenvoudige interventies patiënten kunnen helpen bij het afbouwen.

### Veel patiënten vallen niet terug

Hoewel het risico op terugval toeneemt na afbouw (tweemaal zo hoog voor antidepressiva en hoger voor antipsychotica), valt een aanzienlijk deel van de patiënten niet terug. Omgekeerd valt een aanzienlijk deel van de patiënten nog steeds terug terwijl ze medicatie gebruiken. Gedurende de behandeling kan daardoor de balans tussen voor- en nadelen verschuiven richting de nadelen en kan afbouwen worden overwogen. Het afwegen van risico's versus voordelen wat betreft afbouwen is persoonlijk en omvat overwegingen over bijwerkingen, psychiatrische voorgeschiedenis, de effectiviteit van de medicatie en de voorkeuren van de patiënt. Het voortzetten of stoppen van medicatie moet men periodiek met patiënten en hun naasten bespreken, waarbij een signaleringsplan en terugvalpreventieplan nuttige interventies kunnen zijn.

### Andere afwegingen bij benzodiazepinen

De kwestie rondom stoppen met benzodiazepinen is anders dan die voor het stoppen met antidepressiva, stemmingsstabilisatoren of antipsychotica vanwege hun verslavingsrisico. De beslissing om te stoppen moet gebaseerd zijn op gezamenlijke besluitvorming van patiënten en hun families, artsen en apothekers. Gezamenlijke besluitvorming kan helpen om te komen tot de haalbaarste strategie, die vaak overwegingen omvat over het risico op terugval, evenals andere domeinen, zoals kwaliteit van leven en welzijn.

### Andere uitkomstmaten nodig in onderzoek

Onderzoeken zijn voornamelijk gericht op het risico op terugval, waarbij andere voor patiënten relevante uitkomsten veelal niet zijn meegenomen. Bovendien zijn er verschillende definities van terugval en remissie, zowel binnen als tussen verschillende classificaties. Deze heterogeniteit van definities bemoeilijkt vergelijkingen van terugvalpercentages tussen stoornissen en benadrukt het belang van het opnemen van uitkomsten die transdiagnostisch zijn en op terugval gebaseerde uitkomsten overstijgen. Het opnemen van dergelijke uitkomsten en het opnemen van patiëntengroepen met aandoeningen zoals schizoaffectieve stoornis en bipolaire depressie zijn cruciaal om ons begrip van verschillende psychiatri-

sche stoornissen te verbreden en een meer gepersonaliseerde behandeling mogelijk te maken.

### Belang gezamenlijke besluitvorming

Gezamenlijke besluitvorming is essentieel voor het succes van de afbouwopgave, waarin besluiten op de behoeften van de patiënt worden afgestemd, terwijl tegelijkertijd zorgvuldig de voor- en nadelen van afbouwen worden afgewogen.<sup>60</sup> Interdisciplinaire samenwerking, waarbij artsen en apothekers samen met patiënten beslissen of stopzetting al dan niet wenselijk is, kan het besluitvormingsproces versterken.

### NOOT

\*Dit artikel is een verkorte vertaling van het artikel Vinkers CH, Kupka RW, Penninx BW, e.a. Discontinuation of psychotropic medication: a synthesis of evidence across medication classes, in *Molecular Psychiatry* (2024; 29: 2575-86).<sup>4</sup> In de Engelse versie is de volledige literatuurlijst te vinden, evenals de evidentie over het afbouwen van opiaten en stimulantia.

### LITERATUUR

- 1 Samalin L, Belzeaux R. Why does non-adherence to treatment remain a leading cause of relapse in patients with bipolar disorder? *Eur Neuropsychopharmacology* 2023; 73: 16-8.
- 2 Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 538-46.
- 3 Moncrieff J, Crellin N, Stansfeld J, e.a. Antipsychotic dose reduction and discontinuation versus maintenance treatment in people with schizophrenia and other recurrent psychotic disorders in England (the RADAR trial): an open, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2023; 10: 848-59.
- 4 Vinkers CH, Kupka RW, Penninx BW, e.a. Discontinuation of psychotropic medication: a synthesis of evidence across medication classes. *Mol Psychiatry* 2024; 29: 2575-86.
- 5 Geddes JR, Carney SM, Davie C, e.a. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 653-61.
- 6 Hensler J, Schmidt Y, Schmidt U, e.a. Incidence of antidepressant discontinuation symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2024; 11: 526-35.
- 7 Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 Suppl E1: e04.
- 8 Quilichini JB, Revet A, Garcia P, e.a. Comparative effects of 15 antidepressants on the risk of withdrawal syndrome: A real-world study using the WHO pharmacovigilance database. *J Affect Disord* 2022; 297: 189-93.
- 9 Breedvelt JF, Warren FC, Segal Z, e.a. Continuation of antidepressants vs sequential psychological interventions to prevent relapse in depression: an individual participant data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 868-75.
- 10 Guidi J, Fava GA. Sequential combination of pharmacotherapy and psychotherapy in major depressive disorder. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 261.
- 11 Leucht S, Tardy M, Komossa K, e.a. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2063-71.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.