Afbouw van antidepressiva

Anton Gadeyne, UGent

Lore Lievens, UGent

Promotor: Prof. Dr. Thierry Christiaens, UGent

Co-promotor: Dr. Ellen Van Leeuwen, UGent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2022 – 2023

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Dankwoord

Tijdens het schrijven van deze masterproef werden wij enorm goed bijgestaan door onze co-promotor, dr. Ellen Van Leeuwen. Haar enthousiasme omtrent het onderwerp en de mogelijke publicatie van een addendum aan de richtlijn Depressie van Domus Medica werkte aanstekelijk. Zij was altijd bijzonder vlot bereikbaar en wist ons snel en duidelijk antwoord te bieden op onze vele vragen.

Daarnaast gaat onze dank ook uit naar onze promotor, prof. Thierry Christiaens, om tijd vrij te maken voor het uitdiepen van dit onderwerp samen met ons en voor zijn waardevol advies om dit document te perfectioneren.

Tenslotte willen we ook graag onze medestudente Deborah Saunders bedanken. Hoewel we het traject jammer genoeg niet tot aan het einde samen konden doorlopen, verliep de samenwerking met haar gedurende de eerste twee jaar van onze masterproef erg goed en leverde zij een grote bijdrage aan dit werk.

Abstract

Inleiding: In België gebruikt zo'n 12% van de bevolking een antidepressivum, waarbij 72% van de patiënten deze medicatie langer dan een jaar nemen. Gebruik van antidepressiva langer dan aanbevolen zorgt voor risico op bijwerkingen en interacties met andere geneesmiddelen en onnodige kosten. Kwalitatief onderzoek bij Belgische huisartsen toont aan dat zij het moeilijk vinden om antidepressiva te stoppen. Dit addendum aan de Richtlijn Depressie van Domus Medica wil dan ook concrete handvaten aanreiken voor het afbouwen van antidepressiva.

Totstandkoming: Voor de totstandkoming van dit addendum werd de Leidraad Richtlijnontwikkeling van de WOREL (Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn) gevolgd. Na het opstellen van de klinische vragen werd er gezocht naar richtlijnen in volgende databanken: EBPnet, GIN, NHG, NHS, Guideline Central, TRIP database, HAS, richtlijnendatabase.nl en SIGN. Uit de oorspronkelijke 5202 zoekresultaten werden finaal vijf richtlijnen weerhouden op basis van relevantie en methodologische kwaliteit, zoals beoordeeld door het AGREE II-instrument. Hieruit werden aanbevelingen geëxtraheerd die een antwoord bieden op de klinische vragen. Aanvullend werd de recente literatuur doorgenomen via COCHRANE, TRIP DATABASE en PUBMED. Ten slotte werd er gezocht naar Belgische publicaties over het onderwerp via KCE, de Hoge Gezondheidsraad, Minerva, Farmaka en het BCFI. Aldus werden de aanbevelingen getoetst aan de recente literatuur en de Belgische zorgcontext en werden ze beoordeeld via de GRADE-classificatie.

Resultaten: *Communicatie:* De huisarts dient het afbouwen van antidepressiva zelf aan te brengen en de voor- en nadelen van het langdurig verderzetten van de antidepressiva te bespreken. Er dient gewaarschuwd te worden voor mogelijke onttrekkingsverschijnselen bij plots stoppen of onderbreken van de behandeling en de noodzaak voor begeleid afbouwen moet benadrukt worden. Tijdens de afbouw dient er overlegd te worden met de patiënt zelf en moet er aandacht zijn voor mogelijke onttrekkingsverschijnselen. *Risicofactoren*: Vooraf moeten mogelijke risicofactoren voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen opgespoord worden. *Afbouwschema's:* Bij afwezigheid van risicofactoren kan men de dosis halveren en vervolgens stoppen na vier weken. Bij aanwezigheid van risicofactoren dient men de dosis meer geleidelijk af te bouwen, in overleg met de patiënt en rekening houdend met eventuele onttrekkingsverschijnselen. *Onttrekkingsverschijnselen:* Het onderscheid tussen onttrekkingsverschijnselen en herval kan gemaakt worden via volgende factoren: het moment van optreden van de symptomen (dagen versus weken na afbouwen), de aanwezigheid van klachten die verschillen van de symptomen van depressie of angst en de reactie op het herstarten van het antidepressivum. Bij optreden van te veel of hinderlijke onttrekkingsverschijnselen moet het antidepressivum herstart worden aan de laagste dosis waarbij er geen klachten waren. *Ondersteuning:* Bijkomende hulp tijdens het afbouwproces kan bestaan uit ondersteuning van een arts of psycholoog of online of geschreven bronnen. De psychotherapeutische noden kunnen afgestemd worden op het hervalrisico van de individuele patiënt.

Discussie: De laatste jaren is er meer aandacht voor het belang van stoppen van antidepressiva wat leidt tot recente publicaties van internationale richtlijnen van goede kwaliteit, maar ook van artikels die inzicht geven in de Belgische zorgcontext. De studies waarop de aanbevelingen gebaseerd zijn, zijn echter vaak van lage tot zeer lage kwaliteit. Veel aanbevelingen zijn hierdoor gebaseerd op consensus of worden met een hoge graad van onzekerheid vertaald in het addendum. Bijkomende beperkingen in dit addendum zijn het ontbreken van een formele consensusprocedure (bijvoorbeeld Delphi-procedure) en van een stakeholdersbevraging. Ten

slotte bestaat de auteursgroep enkel uit huisartsen, huisartsen in opleiding en klinisch farmacologen, waar er idealiter meer disciplines betrokken worden bij de opstelling van een addendum.

Conclusie: Het stoppen van antidepressiva kan bereikt worden bij de meerderheid van de patiënten. Door middel van heldere communicatie met de patiënt betreffende het verwachte verloop en met gebruik van geleidelijke afbouwschema's en eventuele psychologische ondersteuning bij het afbouwproces kan het risico op herval of onttrekkingsverschijnselen sterk verminderd worden. Er is nood aan meer pragmatische RCT's *(Randomised Controlled Trials)* waarbij verschillende afbouwschema's met een afbouwduur langer dan vier weken worden vergeleken, met inclusie van patiënten bij wie de medicatie gedurende de aanbevolen duur of langer genomen werd en met aandacht voor het onderscheid tussen onttrekkingsverschijnselen en recidief van depressie in deze onderzoeken. Bovendien is het aangeraden om meer studies uit te voeren in de eerste lijn met focus op patiënten die geen of één depressieve episode in de voorgeschiedenis hebben om zo de toepasbaarheid in de eerste lijn te verhogen.

Inhoudstafel

Dankwoord 3
Abstract 4
Inhoudstafel 6
Inleiding 8
Doel van de richtlijn 8
Motivatie van de richtlijn 8
Methodologie 9
Algemeen 9
Auteurs 9
Klinische vragen 9
Literatuuronderzoek 10
Recente literatuur 13
Belgische zorgcontext 14
Graden van aanbeveling (Grade) 14
Resultaten 16
1. Wat zijn de voor- en nadelen van het discontinueren van antidepressiva minimum zes maanden na verbetering tegenover het doorgeven van antidepressiva? 16
Aanbeveling 16
Toelichting 16
Onderbouwing 17
2. Wat zijn de voor- en nadelen van het gradueel stoppen tegenover het abrupt stoppen van antidepressiva? 20
Aanbeveling 20
Toelichting 20
Onderbouwing 21
3. Over welke tijdsduur en met welke afbouwstappen dienen antidepressiva gradueel gestopt te worden? 23
Aanbeveling 23
Toelichting 23
Onderbouwing 25
4. Hoe kan het onderscheid gemaakt worden tussen onttrekkingsverschijnselen en recidief van depressie? 26
Aanbeveling 26
Toelichting 26
Onderbouwing 27
5. Is er een meerwaarde van psychotherapeutische interventies bij het afbouwen van antidepressiva? 29
Aanbeveling 29
Toelichting 29
Onderbouwing 30
Discussie 32
Samenvatting van de resultaten 32
Sterktes en beperkingen 32
Conclusie 33
Aanbevelingen voor de praktijk 33

Aanbevelingen voor onderzoek 34
Referenties 35
Bijlage: Persoonlijke reflectie 38
Lore Lievens 38
Anton Gadeyne 40

Inleiding

Deze masterproef is een uitwerking van een addendum aan een richtlijn volgens de methodologie van de Leidraad Richtlijnontwikkeling die werd opgesteld door WOREL (Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn). De structuur van deze masterproef is dan ook aangepast aan de opbouw van een richtlijn volgens WOREL.

Doel van de richtlijn

Dit document heeft als doel een addendum aan de richtlijn 'Depressie bij volwassenen' (2017) van Domus Medica te vormen. In deze richtlijn wordt dieper ingegaan op de diagnostiek, behandeling en opvolging van depressie bij volwassenen. Zo wordt er in de paragraaf omtrent afbouwen aanbevolen om het antidepressivum geleidelijk te stoppen en dit onder opvolging van de symptomen van de patiënt (1). Het ontbreekt hier echter aan concrete richtlijnen voor dit afbouwproces. Dit addendum wil hier graag een antwoord op bieden.

Motivatie van de richtlijn

In 2020 gebruikte 12,8% van de Belgische bevolking een antidepressivum. Hiermee is België de zevende grootste gebruiker van de OECD-landen (*Organisation for Economic Co-operation and Development).* Zo'n 72% van alle antidepressivagebruikers in België in 2019 nam deze medicatie gedurende langer dan een jaar (2,3). 88% van alle antidepressiva in België worden voorgeschreven door huisartsen, waarbij het soms ook gaat om een vervolgbehandeling opgestart door een specialist (vooral psychiaters) (4). Wanneer antidepressiva langer dan de aanbevolen duur verder gegeven worden, zorgt dit voor toegenomen kosten voor zowel de patiënt als de maatschappij en voor mogelijke bijwerkingen en interacties met andere medicatie.

Uit kwalitatief onderzoek bij Belgische huisartsen is echter gebleken dat huisartsen het moeilijk vinden om antidepressiva te stoppen. Hiervoor werden verschillende redenen genoemd. Enerzijds werd het langdurig gebruik van antidepressiva niet als problematisch beschouwd daar deze aanzien worden als een werkzame en veilige behandeling, zelfs na jarenlang gebruik. Daarnaast was er angst voor herval. Ten slotte weten huisartsen niet hoe te starten met de afbouw en wensen ze meer ondersteuning. In deze studie werd ook door verschillende huisartsen gemeld dat de richtlijnen geen duidelijke informatie geven omtrent het omgaan met langdurig gebruik van antidepressiva en werd er aangehaald dat er nood is aan een praktische richtlijn voor het afbouwen van deze medicatie (5).

Methodologie

Algemeen

Dit document heeft als doel een addendum aan de richtlijn 'Depressie bij volwassenen' (2017) van Domus Medica betreffende het afbouwen van antidepressiva te vormen. De methodologie is in overeenstemming met de Leidraad Richtlijnontwikkeling die werd opgemaakt door WOREL in 2020 en geüpdatet in januari 2021 (6).

Auteurs

De auteurs van deze richtlijn zijn:

Naam	**Discipline**
Thierry Christiaens	Huisarts in Gent, professor en klinisch farmacoloog, UGent
Ellen Van Leeuwen	Huisarts in Gent, postdoctoraal onderzoeker en klinisch farmacoloog, UGent
Anton Gadeyne	Huisarts in opleiding, UGent
Lore Lievens	Huisarts in opleiding, UGent
Deborah Saunders	Huisarts in opleiding, UGent Werkzaam t.e.m. september 2022

Klinische vragen

Er werden 5 klinische vragen opgesteld. Deze klinische vragen werden uitgewerkt aan de hand van PIPOH-elementen. Hierbij staat P voor *patient population/disease characteristics*, I voor *intervention(s) of interest*, P voor *professionals targeted by the guideline*, O voor *outcomes and endpoints to be taken into consideration* en H voor *healthcare setting and context*.

1. Wat zijn de voor- en nadelen van het stoppen van antidepressiva minimum zes maanden na verbetering tegenover het doorgeven van antidepressiva?

P	Patiënten onder behandeling met antidepressiva na minimum 6 maanden gebruik
I	Stoppen of doorgeven van antidepressiva
P	Huisartsen
O	Herval of nieuwe depressie, onttrekkingsverschijnselen, succesvol stoppen, kosteneffectiviteit
H	Eerste en tweede lijn

2. Wat zijn de voor- en nadelen van het gradueel stoppen tegenover het abrupt stoppen van antidepressiva?

P	Patiënten onder behandeling met antidepressiva na minimum 6 maanden gebruik
I	Antidepressiva stoppen via afbouwschema of abrupt stoppen
P	Huisartsen
O	Herval of nieuwe depressie, onttrekkingsverschijnselen, therapietrouw, succesvol stoppen van antidepressiva
H	Eerste en tweede lijn

3. Over welke tijdsduur en met welke afbouwstappen dienen antidepressiva gradueel gestopt te worden?

P	Patiënten onder behandeling met antidepressiva na minimum 6 maanden gebruik
I	Afbouwschema's met verschillende tijdsduur en afbouwstappen
P	Huisartsen
O	Herval of nieuwe depressie, onttrekkingsverschijnselen, therapietrouw, succesvol stoppen van antidepressiva
H	Eerste en tweede lijn.

4. Hoe kan het onderscheid gemaakt worden tussen onttrekkingsverschijnselen en recidief van depressie?

Gezien dit een kwalitatieve vraag betreft, werd deze niet geformuleerd volgens de PIPOH-methode.

5. Is er een meerwaarde van psychotherapeutische interventies bij het afbouwen van antidepressiva?

P	Patiënten onder behandeling met antidepressiva na minimum 6 maanden gebruik
I	Psychotherapeutische interventies
P	Huisartsen
O	Herval of nieuwe depressie, onttrekkingsverschijnselen, succesvol stoppen, kosteneffectiviteit
H	Eerste en tweede lijn

Literatuuronderzoek

Er werden zoektermen geëxtraheerd uit de PIPOH-elementen, die vervolgens werden ingegeven in volgende databanken: EBPnet, GIN, NHG, NHS, Guideline Central, TRIP database, HAS, richtlijnendatabase.nl en SIGN. De zoektermen die werden ingegeven in de Nederlandstalige databanken zijn de volgende: "antidepressiva", "antidepressiva AND depressie", "depressie AND behandeling", "depressie AND herval". In de Engelstalige databanken werden volgende zoektermen ingegeven: "antidepressants", "depression AND treatment", "depression AND therapy", "depression", "antidepressants AND drug tapering", "depressive disorder AND treatment", "depressive disorder AND therapy". In de Franstalige HAS databank werden de Engelse zoektermen ingegeven met bijkomstig nog een aantal Franse zoektermen: "antidépresseurs", "dépression", "dépression AND antidépresseurs", "dépression AND traitement", "antidépresseurs AND diminution". De in- en exclusiecriteria worden weergegeven in volgende tabel:

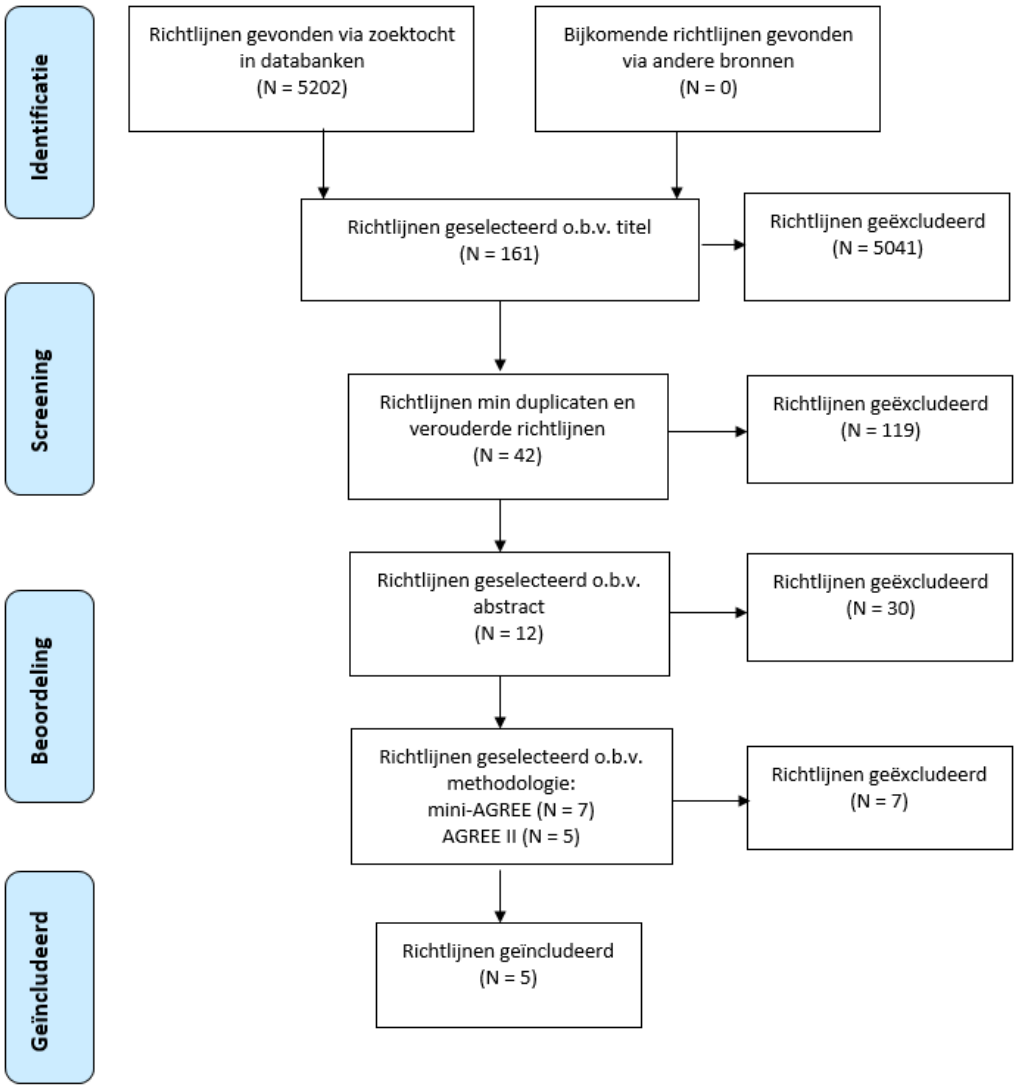
	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Populatie	Volwassenen en ouderen onder behandeling met antidepressiva, minimum 6 maanden na verbetering	Patiënten bij wie nog geen verbetering is opgetreden, kinderen
Setting	Ambulant	Opname
Publicatietaal	Nederlands, Engels en Frans	Andere talen
Publicatiedatum	Minder dan 10 jaar oud	Meer dan 10 jaar oud

Deze zoektocht werd uitgevoerd in augustus en september 2021. Na filtering op het weergeven van enkel richtlijnen, bleven in totaal 5202 zoekresultaten over. Alle zoekresultaten werden onafhankelijk door 2 auteurs (AG, LL of DS) gescreend op relevantie op basis van titel. Bij onenigheid werd er overlegd met een derde auteur (EVL). In de databank EBPnet werden 33 van de 359 zoekresultaten weerhouden (AG en LL). Via GIN werden 21 van de 82 resultaten geselecteerd (LL en DS). In de NHG-richtlijnendatabank werden 2 zoekresultaten van de 189 hits meegenomen (AG en DS). De NHS leverde 18 zoekresultaten op met relevante titel tegenover een totaal van 413 hits (AG en LL). Er werden in de databank van GuidelineCentral 18 van de 266 zoekresultaten weerhouden (AG en LL). Via TRIP database werden 62 relevante richtlijnen weerhouden van de 1906 resultaten (AG, LL en DS). HAS leverde 4 relevante titels binnen 603 zoekresultaten (AG, LL en DS). Op Richtlijnendatabase.nl werden 3 van 1366 zoekresultaten geselecteerd (AG, LL en DS). Binnen SIGN konden na het screenen van 18 zoekresultaten geen relevante titels worden weerhouden (LL en DS). In totaal werden 161 richtlijnen weerhouden op basis van titel over alle databanken heen. Na exclusie van dubbele zoekresultaten, bleven nog 44 richtlijnen over. Richtlijnen ouder dan 10 jaar (gepubliceerd vóór 2012) werden als gedateerd beschouwd en bijgevolg geëxcludeerd (N=2), waarna nog 42 richtlijnen overbleven. Vervolgens werden de abstracts van deze 42 richtlijnen door 2 auteurs (AG, LL of DS) onafhankelijk van elkaar gescreend op relevantie. Bij discrepantie werd een 3e auteur (EVL) aangesteld om te beslissen of de richtlijn al dan niet werd meegenomen in de literatuurstudie. Na screening werden 30 richtlijnen geëxcludeerd, waardoor 12 richtlijnen overbleven. Deze werden methodologisch gescreend door middel van de mini-AGREE (AG, LL of DS). 5 werden geëxcludeerd omwille van een gebrekkige methodologie of onduidelijkheden omtrent de totstandkoming van de richtlijn. De 7 richtlijnen die na deze screening overbleven, worden weergegeven in volgende tabel:

CANMAT	Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540–60.
NHG	Claassen N, Groeneweg B, Heineman H, Kool M, Kurver M, Magnee T, et al. NHG - Standaard Depressie. NHG. 2019;(Mei).
DM	Declercq T, Habraken H, Van Den Ameele H, et al. Depressie bij volwassenen. Domus Medica. 2017;45.
NICE	Kapur N, Brown J, Chew-Graham C, Clarke J, Dervin S, Ekers D, et al. Depression in adults: treatment and management. NICE. 2018;(May)

HAS	HAS (Haute autorité de Santé). Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : Prise en charge en soins de premier recours - Prise en charge thérapeutique et suivi. HAS. 2017;(Octobre)
VA/DoD	Oslin DW, Vaughan L, Glenn K, Brockinton RJ, Henderson JL, Crowe CM, et al. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Major Depressive Disorder. Dep Veteran Aff - Dep Def. 2016;
RANZCP	Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. R Aust New Zeal Coll Psychiatr. 2021;55(1):7–117.

Vervolgens werden de 7 richtlijnen onderworpen aan een volledig methodologische screening volgens het AGREE II-instrument, een checklist met 23 items voor het beoordelen van de methodologische kwaliteit van de richtlijn en de rapportering (AG, LL en DS). Dit bracht 2 richtlijnen naar voor die een sterke tot zeer sterke methodologie hadden: de NICE-richtlijn en de DM-richtlijn. Daarnaast werden ook de NHG-richtlijn, de HAS-richtlijn en de CANMAT-richtlijn weerhouden met een acceptabele methodologie. De NHG-richtlijn in het bijzonder bleek zeer relevant binnen de vooropgestelde onderzoeksvragen. De VA/DoD-richtlijn had eveneens een acceptabele methodologie maar bleek te weinig relevant in kader van de onderzoeksvragen. De methodologie van de RANZCP-richtlijn kon onvoldoende beoordeeld worden gezien de beperkte informatie die hieromtrent te vinden was. Ook na contact met de verantwoordelijke auteur kon geen uitgebreide methodologie bekomen worden. Als gevolg werd deze richtlijn niet meegenomen. Tijdens het schrijven van dit addendum werd er een update gepubliceerd van zowel de NICE-richtlijn (in juni 2022) als van de NHG-standaard (in september 2022). In het volgende stroomschema wordt de selectie van de richtlijnen schematisch weergegeven:



Vervolgens werden per klinische vraag de relevante aanbevelingen uit de diverse richtlijnen geëxtraheerd. In navolging van de Leidraad Richtlijnontwikkeling van de WOREL werd er gekeken naar de gebruikte zoekstrategie, de samenvatting en interpretatie van het wetenschappelijk bewijs en de interpretatie en formulering van de aanbevelingen.

Recente literatuur

Tijdens het proces van het ontwikkelen van de aanbevelingen, kreeg de NHG-richtlijn een update in september 2022. De NICE richtlijn werd volledig herbekeken en geüpdatet op 29 juni 2022. Aangezien de NICE-richtlijn een volledige update van de bestaande richtlijn onderging, werd de recente literatuur opgezocht startende van de datum van de laatste literatuurzoektocht van de auteurs van de nieuwe NICE-richtlijn, zijnde maart 2021.

De Cochrane bibliotheek werd doorzocht voor recente systematische reviews tussen maart 2021 en juli 2022. Volgende zoektermen werden gebruikt in drie zoekopdrachten: “antidepressive agents AND discontinuation”, “depression AND antidepressants AND withdrawal AND relapse” en “antidepressive agents AND discontinuation AND psychotherapy”. Deze zoektermen leverden in totaal 28 resultaten op, waarvan 6 werden weerhouden op basis van titel. Na het verwijderen van 2 paar duplicaten bleven 4 relevante systematische reviews over.

Vervolgens werd TRIP database opnieuw geraadpleegd tussen maart 2021 en juni 2022 met volgende zoektermen: “antidepressants discontinuation”, “antidepressants tapering”, “withdrawal symptoms relapse depression”, “antidepressants discontinuation psychotherapy”. Dit leverde 211 resultaten op, waarvan acht weerhouden werden op basis van titel. Na het verwijderen van duplicaten bleven nog vijf resultaten over, die verder gescreend werden.

Ten slotte werd ook in Pubmed nog een laatste search uitgevoerd in de periode van maart 2021 tot en met juni 2022. Volgende zoektermen werden ingegeven: “antidepressants[MeSH Terms]) AND ((tapering) OR (discontinuation))”, “(agents, antidepressive[MeSH Terms]) AND ((drug withdrawal symptom[MeSH Terms]) OR (relapse[MeSH Terms]))”, (antidepressants[MeSH Terms]) AND ((tapering) OR (discontinuation)), “(agents, antidepressive[MeSH Terms]) AND ((drug withdrawal symptom[MeSH Terms]) OR (relapse[MeSH Terms]))”, (("Psychotherapy"[Mesh] OR "Psychotherapy")) AND (antidepressants[MeSH Terms]) AND ((tapering) OR (discontinuation)). Deze zoekopdrachten leverden, na filtering op (systematische) reviews, meta-analyses en RCT’s nog 107 resultaten op. Na het selecteren op basis van titel en het verwijderen van duplicaten bleven nog 12 relevante zoekresultaten over.

Belgische zorgcontext

Er werd gezocht naar artikels en richtlijnen gepubliceerd in de laatste 10 jaar (tot augustus 2022) waarin het afbouwen van antidepressiva wordt bekeken in het kader van de Belgische zorgcontext. Hiervoor werden de databanken van het KCE, de Hoge Gezondheidsraad, Minerva, Farmaka en het BCFI doorzocht met als zoekterm “depressie”. Dit leverde 5 relevante zoekresultaten op. Daarnaast werden nog 2 relevante kwalitatieve studies specifiek voor de Belgische zorgcontext weerhouden.

Graden van aanbeveling (Grade)

De geselecteerde aanbevelingen werden, in navolging van de WOREL-leidraad, beoordeeld door middel van de GRADE-classificatie. GRADE (‘Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation’) is een uniforme methode die kan gebruikt worden om de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs en de sterkte van de aanbeveling weer te geven. Aldus bestaat de classificatie uit twee onderdelen. Eerst wordt de zekerheid van het wetenschappelijk bewijs beoordeeld. Deze wordt uitgedrukt in 4 niveaus (A = hoog, B = matig, C = laag, D = zeer laag, in België vaak weergegeven door GPP = Good Practice Point). Hierbij geven systematische reviews van RCT’s en RCT’s zelf een hoge zekerheid van bewijs, observationele studies geven dan weer een lage zekerheid van bewijs. Daarnaast kunnen er ook verschillende factoren leiden tot het downgraden (verlagen) van de initiële zekerheid van het bewijs, bijvoorbeeld inconsistentie, imprecisie, risico op bias, beperkingen in de studieopzet, indirectheid of publicatiebias. Factoren die kunnen zorgen voor het upgraden (toenemen) van de zekerheid van het initiële bewijs zijn bijvoorbeeld een goede effectgrootte, een hoge dosis-responsgradiënt of de aanwezigheid van plausible confounding. Een GPP wordt toegekend indien er enkel indirect bewijs bestaat voor de aanbeveling maar er toch een duidelijk voordeel aan is. Vervolgens wordt er ook een evaluatie gemaakt van de sterkte van de aanbeveling, die wordt weergegeven door een cijfer (1 = sterk, 2 = zwak). Bij een sterke aanbeveling overtreffen de voordelen van de interventie duidelijk de nadelen ervan, bij een zwakke aanbeveling is er onzekerheid hieromtrent of zijn de voor- en nadelen in evenwicht (6).

GRADE		Voordelen versus nadelen of risico's	Betekenis zekerheid van bewijs	Implicaties
1A	Sterke aanbeveling, hoge zekerheid van bewijs	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	We hebben een sterk vertrouwen dat het werkelijke effect dicht bij het geschatte effect ligt.	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
1B	Sterke aanbeveling, matige zekerheid van bewijs		We hebben een behoorlijk vertrouwen in het geschatte effect. Wellicht ligt dit effect dicht bij het werkelijke effect, maar het is mogelijk dat dit ook behoorlijk afwijkt.	
1C	Sterke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs		Ons vertrouwen in het geschatte effect is beperkt. Het werkelijke effect wijkt mogelijk sterk af van het geschatte effect.	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er bewijs van hogere kwaliteit beschikbaar komt.
2A	Zwakke aanbeveling, hoge zekerheid van bewijs	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	We zijn sterk overtuigd dat het werkelijke effect dicht bij het geschatte effect ligt.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
2B	Zwakke aanbeveling, matige zekerheid van bewijs		We hebben een behoorlijk vertrouwen in het geschatte effect. Wellicht ligt dit dicht bij het werkelijke effect, maar het is mogelijk dat dit ook behoorlijk afwijkt.	
2C	Zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs	Onzekerheid over voor- of nadelen, evenwicht tussen beide is mogelijk	Ons vertrouwen in het geschatte effect is beperkt. Het werkelijke effect wijkt hiervan mogelijk sterk af.	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen even goed te verantwoorden zijn.
GPP	Sterke aanbeveling zonder directe onderbouwing (zonder aanduiding van GRADE).			

Tabel: GRADE- classificatie (6)

Resultaten

1. Wat zijn de voor- en nadelen van het discontinueren van antidepressiva minimum zes maanden na verbetering tegenover het doorgeven van antidepressiva?

Aanbeveling

Oorspronkelijke aanbevelingen:

Om herval te voorkomen is het aanbevolen de behandeling met antidepressiva ten minste zes maanden voort te zetten na een goede respons op de initiële behandeling en dat aan dezelfde dosis (GPP).

Nieuwe aanbevelingen:

Om herval te voorkomen is het aanbevolen de behandeling met antidepressiva ten minste zes maanden voort te zetten na een goede respons op de initiële behandeling en dat aan dezelfde dosis (GPP).

Het is de rol van de arts om het stoppen van antidepressiva zelf ter sprake te brengen (GCP).

Bespreek de voor- en nadelen van het langdurig voortzetten van de behandeling met antidepressiva, zoals bijwerkingen en moeilijkheden met stoppen van antidepressiva (GRADE 1A).

Bespreek met de patiënt dat het verderzetten van de behandeling met antidepressiva of psychotherapie na remissie het risico op herval van een depressieve episode mogelijks kan verminderen (GRADE 1B).

Bespreek met de patiënt de risico's van het verderzetten van de behandeling met antidepressiva, waaronder bijwerkingen en moeilijkheden met het stoppen van de medicatie en weeg deze af tegenover het risico op herval (GRADE 1B).

Overweeg bij risicofactoren voor herval de behandeling gedurende minstens 1-2 jaar te continueren of in sommige situaties om deze verder te zetten in het kader van terugvalpreventie (GRADE 2C).

Herevalueer minstens halfjaarlijks de nood aan antidepressiva en begeleid een eventuele afbouw van antidepressiva (GPP).

Toelichting

Weeg met de patiënt het risico op herval van een depressieve episode af tegenover potentiële risico's van het verderzetten van antidepressiva op lange termijn. Het risico op bijwerkingen blijft ook bestaan bij langdurig gebruik (7). Frequent voorkomende bijwerkingen van SSRI's (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, selectieve serotonine heropname remmer) zijn seksuele stoornissen, diarree, nausea, slapeloosheid, slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, agitatie, overmatig zweten, beven en een verhoogde suïcideneiging (vooral bij het begin van de behandeling en bij jongeren). Ernstige, doch zeldzame bijwerkingen zijn bloedingen ter hoogte van huid en mucosa en hyponatriëmie (vooral bij ouderen en concomitant diuretica gebruik). Patiënten moeten er zich van bewust zijn dat de seksuele stoornissen als bijwerking van SSRI's soms persisteren na stoppen. Het is nog onduidelijk hoe lang deze kunnen aanhouden (8). Frequent voorkomende bijwerkingen van TCA's (Tricyclische Antidepressiva) zijn

gewichtstoename, orthostatische hypotensie, duizeligheid, droge ogen en mond, obstipatie, urineretentie, en sedatie. Hartritmestoornissen zijn een ernstige, doch zeldzame bijwerking (9). Moeilijk stoppen met antidepressiva is een bijkomend nadeel van langdurig gebruik van deze medicatie (7).

Bij patiënten in remissie met een verhoogde kans op herval kan in samenspraak met de patiënt overwogen worden de antidepressiva verder te zetten. De kans op herval is groter bij patiënten met recidiverende of eerdere ernstige persisterende depressies, een onvolledige respons op behandeling, ineffectieve copingmechanismen, concomitante chronische fysieke of psychische problemen en bij het nog aanwezig zijn van factoren die bijgedragen hebben tot de depressie (7,10).

Herevalueer na remissie elke 6 maanden de behandeling met antidepressiva ter preventie van herval en raad aan vroegtijdig contact op te nemen bij recidief van de depressieve klachten. Beoordeel de stemming en eventuele bijwerkingen. Evalueer de aanwezigheid van factoren die een verhoogd risico op herval met zich meebrengen en verwijs hen naar de juiste diensten (o.a. sociale dienst). Bespreek met de patiënt het al dan niet verderzetten van de behandeling met antidepressiva (7) en de noodzaak van begeleid afbouwen (10). Het is de rol van de arts om het stoppen van antidepressiva zelf ter sprake te brengen (5).

Onderbouwing

De NICE richtlijn onderzocht achttien RCT's waar SSRI's verderzetten vergeleken werd met stoppen via placebo als onderhoudstherapie na stabilisatie van de depressie ter preventie van herval. Patiënten die de behandeling met SSRI's verderzetten aan dezelfde dosis waarmee de depressie klinisch verbeterde, hadden tegenover placebo statistisch significant minder herval in zeven RCT's van zeer lage kwaliteit (N=1653). Twee RCT's van eveneens zeer lage kwaliteit (N=268) merkten dat dit significant voordeel van SSRI's verdween na twee jaar. Negen van de achttien RCT's die vermeld worden in de *evidence tables*, worden niet verder toegelicht. De lage kwaliteit van de studies is te wijten aan het risico op rapportagebias, aangezien het merendeel van de studies gesponsord is door de farmaceutische industrie. De methode van randomiseren en het dubbelblind houden van de studiegroepen tegenover de onderzoekers is vaak niet gerapporteerd (7).

Daarnaast werden door de auteurs van de NICE richtlijn zes RCT's bekeken die TCA's vergeleken tegenover placebo ter preventie van herval van een depressieve episode. Twee studies van lage kwaliteit (N = 155) toonden een statistisch significant voordeel van het verder innemen van TCA's na remissie tegenover placebo als hervalpreventie na vier tot zes maanden. Drie RCT's van zeer lage kwaliteit (N=185) toonden een correlatie ten voordele van TCA's, doch zonder statistische significantie na één à twee jaar. Slechts één RCT maakte gebruik van een taperingperiode waarover het antidepressivum vervangen werd door placebo (7).

De follow-up periode van alle bovengenoemde RCT's was nooit langer dan twee jaar. Een aantal RCT's gaf de antidepressiva niet door tot zes maanden na remissie van de depressie, zoals in de huidige richtlijnen wordt aangeraden. Een belangrijke beperking bij alle vergeleken studies is het ontbreken van een taperingperiode waarover het antidepressivum zou moeten worden afgebouwd, waardoor onttrekkingssymptomen van antidepressiva door het abrupt stoppen mogelijks foutief kunnen toegeschreven worden aan herval. Bovendien zijn weinig studies uitgevoerd in een eerstelijnscontext. Bijgevolg is er een gebrek aan data over de juiste behandelduur ter preventie van herval bij patiënten behandeld in de eerste lijn (7).

Het advies van de NHG-richtlijn om de behandeling met antidepressiva minimaal zes maanden na het verdwijnen van een eerste depressieve episode voort te zetten is gebaseerd op consensus, omdat het bewijs over de optimale behandelduur ontbreekt (10).

Om te vermijden dat patiënten onnodig lang behandeld worden met antidepressiva, raadt de NICE-richtlijn aan minstens elke zes maanden de bestaande therapie te herevalueren op basis van de noden en voorkeuren van de patiënt en indien nodig aan te passen (7). De NHG-richtlijn raadt bij gebruik van antidepressiva gedurende meer dan één jaar aan jaarlijks de voor- en nadelen van het langdurig gebruik van antidepressiva te bespreken met de patiënt (10).

De evidentie betreffende het inschatten of een patiënt al dan niet een verhoogd risico op herval van depressie heeft, is grotendeels gebaseerd op consensus. Vanuit ervaring van experten en hun kennis van de literatuur werden risicofactoren geïdentificeerd (7).

Een meta-analyse van 97 onderzoeken toonde een significant voordeel van antidepressiva als onderhoudsmedicatie op frequentie van herval tegenover placebo gedurende de eerste twaalf maanden en ook hierna, alhoewel het verschil na zes maanden beduidend kleiner wordt volgens andere studies (11–14). Het verschil zou volgens één van bovenstaande reviews, die vijftien onderzoeken analyseerde, niet te wijten zijn aan onttrekkingsverschijnselen, aangezien het verschil nog steeds merkbaar is indien herval de eerste vier weken niet wordt meegerekend. De studie zelf heeft echter verschillende beperkingen. Er werd namelijk geen meta-analyse uitgevoerd door de heterogeniteit van de studie-opzetten. Daarnaast is er geen info over het aantal eerdere depressieve episodes bij patiënten in de studies (12). Bovendien zijn in de studies waar bovenstaande meta-analyses op gebaseerd zijn meestal te korte afbouwtermijnen gebruikt. De studies die vergeleken werden zijn ook opgenomen in de review van de NICE en NHG-richtlijn.

Het advies tot verderzetten van de therapie gedurende meer dan twee jaar bij aanwezigheid van risicofactoren op herval is gebaseerd op zeer lage kwaliteit van evidentie en expertconsensus (14).

De recente ANTLER-RCT vergeleek het effect van continueren van SSRI na succesvolle behandeling van een depressieve episode tegenover afbouwen van het antidepressivum over acht weken en vervangen door placebo bij patiënten die zich goed genoeg voelden om te stoppen. (N=478). Het verderzetten van de behandeling toonde significant minder herval in de continuatiegroep tegenover de placebogroep na 52 weken, (39% tegenover 56%, p<0,001) maar succesvol stoppen met antidepressiva was wel mogelijk bij 44%. De hervalratio is daarnaast mogelijks overschat door het moeilijk onderscheid tussen herval en onttrekkingsverschijnselen.

Het onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten in de eerste lijn, doch meer dan 90% van de patiënten hadden een voorgeschiedenis van drie of meer depressieve episodes, wat niet overeenkomt met de typische patiënt uit de eerste lijn die langdurig antidepressiva neemt en wat de hoge hervalratio in de groep die antidepressiva voortzette kan verklaren. Slechts 6% van alle uitgenodigde patiënten stemden in met studiedeelname, waarvan meer dan de helft van de patiënten door de huisarts werd geëxcludeerd. Dit verhoogt het risico op selectiebias. (15).

Een systematische Cochrane-review uit 2021 onderzocht 33 studies (N=4995) die het effect van abrupt stoppen en geleidelijk afbouwen van antidepressiva en het al dan niet associëren van preventieve cognitieve therapie bij de afbouw, onderzochten. Tapering van antidepressiva bleek een verhoogd risico op herval met zich mee te brengen tegenover het doorgeven van antidepressiva, maar de geïncludeerde studies waren van zeer lage kwaliteit. Hierdoor was het volgens de auteurs niet mogelijk om conclusies te trekken. Er werd geen onderscheid gemaakt

tussen herval of onttrekkingsverschijnselen, waardoor het mogelijk is dat door overlap tussen beide de onttrekkingsverschijnselen bijgedragen hebben tot een (onterecht) hoger hervalpercentage in de groep van patiënten die het antidepressivum stopten. Bovendien waren de meeste afbouwschema's beperkt tot maximum vier weken, wat relatief snel is. De auteurs concludeerden dat er nood is aan studies met langere afbouwperiodes en studies die het onderscheid tussen onttrekkingsverschijnselen en herval van depressie maken. De meerderheid van de studies werden uitgevoerd bij personen met chronische of recidiverende depressie bij wie risico op herval hoger ligt. De auteurs concludeerden dat er nood is aan studies bij patiënten met één of twee doorgemaakte episodes van depressie, alsook studies over het effect van afbouwen bij ouderen en studies met tragere afbouwschema's. (16).

Twee kwalitatieve onderzoeken (N=34) uitgevoerd bij enerzijds Belgische huisartsen en anderzijds patiënten in de eerste lijn onderzochten wat de redenen waren om langer dan aanbevolen antidepressiva verder te zetten zonder duidelijke klinische indicatie. De auteurs concludeerden dat huisartsen niet geneigd zijn om afbouw van antidepressiva aan te brengen. Een belangrijke bevinding was dat huisartsen antidepressiva als werkzaam en veilig beschouwen, ook na jaren gebruik, wat erop wijst dat huisartsen onvoldoende kennis hebben van de effectiviteit en veiligheid van deze geneesmiddelen. Een tweede barrière bij huisartsen is de veronderstelling dat patiënten weigerachtig staan tegenover het bespreken van stoppen van antidepressiva. Daartegenover werd duidelijk dat patiënten echter wel verwachten dat huisartsen het stoppen van antidepressiva zelf aankaarten tijdens de consultatie en hen begeleiden in een succesvolle afbouw. Op deze manier wachten beide partijen op de ander om het onderwerp aan te snijden, waardoor het nut van de antidepressiva niet meer in vraag wordt gesteld en patiënten mogelijks op eigen initiatief antidepressiva al dan niet succesvol afbouwen en opnieuw opstarten bij recidief van symptomen (5,17,18). De aanbeveling om het afbouwen als arts zelf aan te brengen en elke zes maanden het gebruik van antidepressiva te herevalueren is op deze evidentie gebaseerd.

2. Wat zijn de voor- en nadelen van het gradueel stoppen tegenover het abrupt stoppen van antidepressiva?

Aanbeveling

Oorspronkelijke aanbevelingen:

Adviseer de patiënt om het antidepressivum geleidelijk te stoppen onder controle van de klachten (GPP).

Adviseer de patiënt dat hij de huisarts moet contacteren voor advies wanneer hij onttrekkingsverschijnselen ervaart (GPP).

Nieuwe aanbevelingen:

Bespreek met de patiënt het afbouwen van het antidepressivum (GPP).

Waarschuw patiënten voor de mogelijkheid van het optreden van onttrekkingsverschijnselen bij plots stoppen of onderbreken van de behandeling en de noodzaak voor begeleid afbouwen. Haal dit reeds aan op het moment van de opstart van de medicatie (GRADE 1B).

Leg aan de patiënt uit dat het meestal noodzakelijk is om de medicatie geleidelijk aan te verminderen en dat de meeste patiënten erin slagen om succesvol te stoppen met hun antidepressivum (GRADE 1B).

De afbouw dient in overleg met de patiënt te gebeuren, met opvolging van diens klachten. De mogelijke onttrekkingsverschijnselen dienen hierbij onder controle te zijn vooraleer de afbouw wordt verdergezet (GPP).

Volg de patiënt regelmatig en proactief op tijdens en na het afbouwproces en schenk hierbij aandacht aan mogelijke onttrekkingsverschijnselen of herval van depressie. Verzeker een goede begeleiding zowel tijdens als na het afbouwproces met regelmatig contact en overleg (GPP).

Toelichting

Het doel van een geleidelijke afbouw is het vermijden van onttrekkingsverschijnselen. Personen verschillen onderling sterk in hun gevoeligheid voor het ervaren van deze verschijnselen, het type en de ernst ervan (7).

Onttrekkingsverschijnselen komen frequent voor: een systematische review uit 2019 stelde vast dat de incidentie van onttrekkingsverschijnselen varieert van 27% tot 86%, met een gewogen gemiddelde van 56%. Bijna de helft (46%) van deze patiënten met onttrekkingsverschijnselen had ernstige symptomen. In de verschillende studies die keken naar de gemiddelde duur van de onttrekkingsverschijnselen werden 5 dagen, 10 dagen, 43 dagen en 79 weken beschreven, bij heterogene populaties. Gezien het frequent voorkomen van onttrekkingsverschijnselen en de mogelijke lange duur hiervan, is dit een belangrijk aandachtspunt bij het afbouwproces (19).

De kans op het optreden van onttrekkingsverschijnselen is groter wanneer er in het verleden reeds stoppogingen ondernomen zijn zonder succes, wanneer de patiënt dergelijke klachten kreeg bij het missen van een dosis, of wanneer er hogere dosissen van het antidepressivum nodig waren tijdens de behandeling (10).

Mogelijke onttrekkingsverschijnselen bij het plots stoppen van antidepressiva zijn: griepachtige symptomen (vb. hoofdpijn, spierpijn, zweten), misselijkheid, slapeloosheid, evenwichtsproblemen, sensorische klachten (vb. tintelingen, elektrische schokken),

maagdarmklachten (vb. misselijkheid, diarree) en psychische klachten (vb. prikkelbaarheid, angst). In de meeste gevallen treden deze klachten enkele dagen na het onderbreken van het antidepressivum op of na een dosisvermindering (7,10).

Men moet er zich van bewust zijn dat patiënten angstig kunnen zijn omtrent het stoppen van hun antidepressivum (vb. angst voor herval of voor onttrekkingsverschijnselen) en dat extra ondersteuning nodig kan zijn om succesvol af te bouwen, vooral indien vorige pogingen mislukt zijn. Mogelijkheden voor deze ondersteuning zijn: regelmatige opvolging bij hun arts tijdens en na het afbouwen, het meegeven van geschreven of online patiëntinformatie, regelmatig telefonisch contact met de patiënt, advies geven over slaaphygiëne en sociaal contact (7).

Een kwalitatief onderzoek bij Belgische patiënten die langdurig antidepressiva gebruikten, wees uit dat de belangrijkste bezorgdheid omtrent het stoppen van hun medicatie een mogelijk herval van depressie was. Antidepressiva worden bovendien vaak aanzien als veilige medicatie met weinig of geen bijwerkingen, wat er eveneens aan bijdraagt dat patiënten verkiezen hun medicatie verder te zetten. Daar staat tegenover dat er soms ook twijfels waren omtrent de effectiviteit en veiligheid van antidepressiva. Andere redenen die patiënten ervan weerhouden om te stoppen zijn een gebrek aan zelfvertrouwen en negatieve ervaringen bij vorige stoppogingen. Patiënten rapporteerden dat een goede begeleiding door hun huisarts of andere zorgverleners en steun vanuit hun eigen sociaal netwerk factoren zijn die kunnen bijdragen tot succesvol stoppen. De deelnemers waren van mening dat het aan de huisarts is om de afbouw ter sprake te brengen (17).

Onderbouwing

Verschillende internationale richtlijnen zijn het erover eens dat het de voorkeur geniet om antidepressiva geleidelijk te stoppen, wegens het risico op het optreden van onttrekkingsverschijnselen bij het abrupt stoppen van de medicatie. Er is echter een gebrek aan onderbouwing omtrent de optimale manier van afbouwen, met name de duur van de afbouwperiode, de dosisvermindering per stap en de snelheid van het doorlopen van de verschillende stappen (1,7,10,14,20).

In de NICE-richtlijn werd gekeken naar drie RCT's (N= 700) van lage tot zeer lage kwaliteit die verschillende tijdspannes voor de afbouw van antidepressiva vergelijken. Hieruit kon worden geconcludeerd dat een geleidelijke afbouw te verkiezen is boven abrupt stoppen (7). In twee van de drie studies, waarbij de bestudeerde afbouwduur varieerde van zeven dagen tot veertien dagen, werd namelijk een voordeel gezien op vlak van het optreden van onttrekkingsverschijnselen voor de groep waarbij de medicatie geleidelijk werd afgebouwd (21,22). In de derde studie, waarbij werd vergeleken tussen afbouwen over drie dagen versus afbouwen over veertien dagen, kon geen klinisch verschil tussen beide groepen weerhouden worden op vlak van het optreden van onttrekkingsverschijnselen (23). Het is belangrijk hierbij op te merken dat een afbouw over veertien dagen nog steeds korter is dan wordt aanbevolen in de klinische praktijk. Bovendien is het ook relevant om te vermelden dat de meerderheid van de patiënten uit de studies die in de NICE-richtlijn geciteerd worden, de antidepressiva slechts voor een korte periode genomen hadden (soms gedurende amper vijf weken), terwijl de patiënten bij wie in de praktijk de antidepressiva moeten afgebouwd worden, de medicatie meestal gedurende een veel langere periode genomen hebben. Hierdoor is het mogelijk dat het optreden van onttrekkingsverschijnselen werd onderschat in deze studies. Een laatste belangrijke kanttekening is dat de onderzochte populatie in één van de studies een groep vrouwen betrof die de medicatie namen omwille van menopauzale klachten.

De onderbouwing voor de NHG-aanbeveling voor geleidelijk afbouwen komt uit observationeel onderzoek (N = 895) met afbouwmedicatie ('*tapering strips*', medicatiestrips met hierin dosissen van een antidepressivum in afbouwende hoeveelheid), die een geleidelijke dosisvermindering mogelijk maken. De patiënten uit deze groep namen reeds lange tijd antidepressiva (mediaan twee tot vijf jaar) en 62% van hen had reeds zonder succes proberen stoppen met de medicatie in het verleden, waarbij 97% van hen onttrekkingsverschijnselen had ervaren. Uiteindelijk slaagde 71% van hen erin succesvol te stoppen met hun medicatie dankzij het gebruik van de afbouwmedicatie, over een mediane afbouwduur van 56 dagen (10,24). De slaagkans van het gebruik van tapering strips na één tot vijf jaar bedroeg nog steeds 68%, waarbij 66% volledig gestopt was en 2% de medicatie nam aan een lagere dosis (N = 408) (25). In een derde studie (N = 824) stopte 72% van de deelnemers hun antidepressiva dankzij het gebruik van afbouwmedicatie, over een mediane duur van 56 dagen. In deze groep was de mediane gebruiksduur vijf tot tien jaar en 71% van hen had reeds een eerdere stoppoging achter de rug (26). Deze *tapering strips* zijn niet commercieel beschikbaar in België.

Uit een recente systematische review bleek eveneens dat in 71% van de onderzochte richtlijnen werd aanbevolen dat antidepressiva geleidelijk worden afgebouwd. Er werden echter in geen enkele van deze 21 richtlijnen concrete instructies gegeven omtrent de dosisreductie (27). Belangrijk om hierbij op te merken is dat de zoektocht naar literatuur in deze studie liep tot mei 2021. De NHG-richtlijn, waarvan een update werd gepubliceerd in september 2022, bevat wel enkele concrete afbouwschema's, die werden overgenomen uit het multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's en SNRI's' (10). Dit wordt uitgebreid besproken in de derde klinische vraag.

Binnen de Belgische literatuur is er de handleiding voor het afbouwen van antidepressiva die werd gepubliceerd in BCFI Folia. Ook hierin wordt aangeraden om de medicatie geleidelijk aan af te bouwen. Meer concrete schema's uit deze handleiding worden eveneens besproken bij de derde klinische vraag (28).

3. Over welke tijdsduur en met welke afbouwstappen dienen antidepressiva gradueel gestopt te worden?

Aanbeveling

Oorspronkelijke aanbevelingen:

Adviseer de patiënt om het antidepressivum geleidelijk te stoppen onder controle van de klachten (GPP).

Adviseer de patiënt dat hij de huisarts moet contacteren voor advies wanneer hij onttrekkingsverschijnselen ervaart (GPP).

Nieuwe aanbevelingen:

Ga na of er risicofactoren zijn voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen bij de individuele patiënt (GPP).

Bij patiënten zonder risicofactoren kan men de dosis halveren en vervolgens stoppen na vier weken (GPP).

Bij patiënten met risicofactoren dient men de dosis meer geleidelijk af te bouwen over meerdere weken tot maanden. In overleg met de patiënt wordt dan gekozen voor een tempo aangepast aan diens ervaring en het eventuele optreden van onttrekkingsverschijnselen (GPP).

Stel de patiënt gerust bij het optreden van milde onttrekkingsverschijnselen. Herstart het antidepressivum aan de laagste dosis zonder onttrekkingsverschijnselen wanneer er te veel en/of hinderlijke klachten optreden (GPP).

Overleg indien nodig met een psychiater met ervaring in het stoppen van antidepressiva of met een apotheker omtrent de meest praktische en economische methode voor de afbouw (GPP).

Raad abrupt stoppen (GRADE 1C) en afbouwschema's met inname van het antidepressivum om de andere dag af (GPP).

Toelichting

Binnen de NHG-richtlijn wordt er aangeraden om na te gaan of er risicofactoren zijn voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen bij de patiënt. Mogelijke factoren die dit risico kunnen verhogen zijn: het falen van eerdere stoppogingen, het optreden van onttrekkingsverschijnselen bij het missen van een dosis of de nood aan hogere dosissen tijdens de behandeling vooraleer het beoogde effect bereikt werd. Wanneer er geen risicofactoren aanwezig zijn, dient een eventuele dosis boven de minimaal werkzame dosis te worden verminderd tot de minimaal werkzame dosis. Na minstens twee weken kan deze dosis gehalveerd worden. Vervolgens kan men na twee tot vier weken volledig stoppen. In navolging van BCFI Folia wordt er in deze richtlijn voor gekozen om uit voorzichtigheid te opteren voor het langste tijdsinterval, namelijk vier weken. Wanneer er één of meer risicofactoren aanwezig zijn, verdient het de voorkeur om de dosis meer geleidelijk af te bouwen vooraleer te stoppen. Ook hier dient een dosering hoger dan de minimaal werkzame dosering te worden afgebouwd tot de minimaal werkzame dosering en dit in een periode van twee tot vier weken. In deze richtlijn werd opnieuw gekozen voor de langere afbouw van vier weken. Bij het optreden van onttrekkingsverschijnselen kan deze afbouw nog langzamer gebeuren. Vervolgens wordt de dosis verder afgebouwd aan een standaardtempo van één week per stap of langzamer bij het optreden van onttrekkingsverschijnselen. De NHG-richtlijn biedt enkele voorbeelden aan van afbouwschema's voor de verschillende antidepressiva (10,28).

De NICE-richtlijn adviseert om rekening te houden met de farmacokinetiek van het af te bouwen antidepressivum en met de duur van behandeling om te bepalen aan welk tempo de medicatie kan afgebouwd worden. De dosis dient stapsgewijs afgebouwd te worden, waarbij telkens een percentage van de vorige dosis wordt voorgeschreven (bijvoorbeeld 50%). Bij het bereiken van lagere dosissen, kan er overwogen worden om in kleinere stappen af te bouwen (bijvoorbeeld 25%). Bij erg lage dosissen wordt aangeraden om eventueel gebruik te maken van vloeibare preparaten (7).

Het wordt niet aangeraden om tijdens het afbouwen van antidepressiva de medicatie om de dag te laten innemen, gezien er dan grote schommelingen kunnen ontstaan in de plasmaconcentratie, wat kan lijden tot het ontstaan van onttrekkingsverschijnselen. Fluoxetine kent een lange halfwaardetijd en geeft aldus minder kans op onttrekkingsverschijnselen bij het overslaan van een dosis dan de andere antidepressiva. In de NICE-richtlijn wordt gesuggereerd dat patiënten die Fluoxetine 20 mg per dag nemen de medicatie kunnen stoppen door gedurende een periode de medicatie om de dag te geven. BCFI Folia noteert dan weer dat Fluoxetine 20 mg abrupt kan gestopt worden. In de NHG-richtlijn wordt een methode beschreven waarbij de minimaal werkzame dosis van een SSRI of SNRI kan worden vervangen door Fluoxetine 20mg, om dit dan na een periode van minstens 7 dagen ineens te stoppen. Voor deze methode is er echter nog minder onderbouwing dan voor het stapsgewijs afbouwen van antidepressiva. Ook BCFI Folia raadt deze methode af (7,10,28).

Belangrijk bij het proces van de afbouw is dat de patiënt inspraak heeft in de manier waarop er afgebouwd wordt en dat het tempo wordt aangepast naargelang de ervaring van de patiënt en het eventuele optreden van onttrekkingsverschijnselen. Stel de patiënt gerust bij het optreden van milde onttrekkingsverschijnselen en volg de symptomen op. Leg hierbij uit dat deze klachten frequent voorkomen en gewoonlijk van tijdelijke aard zijn. Bij het optreden van te veel en/of hinderlijke onttrekkingsverschijnselen dienen de antidepressiva herstart te worden aan de laagste dosis waarbij er geen onttrekkingsverschijnselen waren, om vervolgens, wanneer de symptomen verdwenen zijn, op een trager tempo en in kleinere stappen opnieuw te proberen afbouwen. Het kan weken of maanden duren vooraleer de medicatie volledig kan afgebouwd worden. Wanneer de patiënt ernstige bijwerkingen ervaart op de medicatie, zoals gastro-intestinale bloedingen of elektrolytstoornissen, kan een snellere afbouw aangewezen zijn (7,10).

Omwille van praktische redenen werd ervoor gekozen om de NHG-richtlijn te volgen. Deze werd tevens door BCFI Folia herwerkt voor de Belgische context. Ook hier wordt de opdeling in patiënten met en zonder risicofactoren gevolgd. Er worden concrete afbouwschema's aangereikt voor de verschillende antidepressiva binnen de Belgische gezondheidszorgcontext. De tapering strips die in Nederland beschikbaar zijn, zijn in België niet verkrijgbaar. De vloeibare preparaten waarvan sprake is in de NICE-richtlijn zijn evenmin beschikbaar op de Belgische markt. Bij het afbouwen kan men de patiënt laten gebruik maken van een pillensnijder voor het halveren van de commercieel beschikbare dosissen. Bij het bereiken van lagere dosissen waarbij men tabletten meer dan één keer zou moeten delen, wordt het risico op doseerfouten te groot. In dit geval wordt aangeraden om de verschillende sterktes magistraal voor te schrijven, met name door het aantal milligram door de apotheker in capsules te laten bereiden. Hierbij is het niet nodig om elke dosis uit het afbouwschema apart voor te schrijven. Men kan verschillende capsule-dosissen combineren om tot de correcte dosis te komen. Hierbij is overleg tussen de arts, de apotheker en de patiënt van cruciaal belang. Het voorschrijven van een vloeibare magistrale bereiding is niet aangeraden, opnieuw vanwege een groter risico op doseerfouten (28).

Er kan overlegd worden met de apotheker omtrent de beschikbaarheid van aangepaste doseringen. Wanneer het niet lukt om de antidepressiva af te bouwen, kan er overlegd worden met of verwezen worden naar een psychiater met ervaring in het afbouwen van antidepressiva (10).

Onderbouwing

De NHG-aanbevelingen haalden de risicofactoren voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen uit vijf reviews en een onderzoeksartikel (29–34). De aanbevelingen voor de geleidelijke afbouw van antidepressiva zijn voornamelijk gebaseerd op een observationeel cohortonderzoek (N = 895) waarbij gebruik werd gemaakt van '*tapering strips*'. 71% van de patiënten in dit onderzoek slaagden erin succesvol te stoppen met hun medicatie met het gebruik van de *tapering strips*, over een mediane duur van 56 dagen (24).

In de NICE-richtlijn werd gekeken naar twee RCT's (N = 412) van lage tot zeer lage kwaliteit die verschillende tijdsduren voor de afbouw van antidepressiva vergelijken. De evidentie leek aan te tonen dat een langere afbouw te verkiezen is boven een kortere afbouw. In een studie vergeleek men vier verschillende tijdsduren voor afbouw van Desvenlafaxine, waarbij men een voordeel zag voor de geleidelijke afbouwschema's in vergelijking met abrupt stoppen op vlak van onttrekkingsverschijnselen. Ook zag men dat stapsgewijze afbouw beter werd verdragen dan dag om dag doseren (21). Een tweede studie vergeleek afbouwen over drie dagen met afbouwen over veertien dagen. Hier zag men geen klinisch verschil op vlak van onttrekkingsverschijnselen. Hieruit werd geconcludeerd dat veertien dagen te kort is voor het afbouwen van antidepressiva (23). Belangrijke opmerkingen bij deze beide studies zijn dat de duur van de behandeling bij de patiënten soms niet meer dan zes weken bedroeg, dat in sommige gevallen de medicatie was opgestart omwille van menopauzale klachten en dat bij anderen de reden van afbouw was om te kunnen omschakelen naar een ander antidepressivum. De NICE-werkgroep en patiëntvertegenwoordigers waren van mening dat de afbouw veel trager moet gebeuren dan in de beschreven studies, namelijk over een periode van minimaal vier weken, en dit op voorwaarde dat er zich geen problemen of onttrekkingsverschijnselen voordoen. Er was een consensus dat het belangrijkste aspect van de afbouw is dat het tempo van afbouwen in overleg met de individuele patiënt bepaald wordt. Een specifieke afbouwduur kan niet worden aanbevolen, gezien de beperkingen in de studies en het bewijs die voorhanden zijn (7).

4. Hoe kan het onderscheid gemaakt worden tussen onttrekkingsverschijnselen en recidief van depressie?

Aanbeveling

Oorspronkelijke aanbevelingen:

Adviseer de patiënt dat hij de huisarts moet contacteren voor advies wanneer hij onttrekkingsverschijnselen ervaart (GPP).

Geef de instructie om vroegtijdig contact op te nemen bij recidief van de depressieve klachten (GPP).

Nieuwe aanbevelingen:

Het onderscheid tussen onttrekkingsverschijnselen en herval kan gemaakt worden via volgende factoren: het moment van optreden van de symptomen (dagen versus weken na afbouwen), de aanwezigheid van klachten die verschillen van de symptomen bij depressie of angst en de reactie op het herstarten van het antidepressivum (GPP).

Herstart bij het optreden van te veel en/of hinderlijke onttrekkingsverschijnselen opnieuw de vorige dosis van het antidepressivum zonder onttrekkingsverschijnselen. Indien het gaat om onttrekkingsverschijnselen en niet om een herval, zullen de klachten meestal binnen enkele dagen verdwijnen (GPP).

Leg uit aan de patiënt dat afbouwen van antidepressiva een moeizaam proces kan zijn, maar dat het optreden van onttrekkingsverschijnselen niet betekent dat stoppen niet mogelijk is. Wel betekent het dat de afbouw langzamer moet aangepakt worden. (GPP).

Toelichting

Zoals reeds beschreven in de tweede klinische vraag, zijn onttrekkingsverschijnselen variabel qua ernst, presentatie en duur en treden ze niet bij alle patiënten op. Het is belangrijk waakzaam te blijven en niet zomaar de symptomen toe te schrijven aan onttrekkingsverschijnselen, maar kritisch te blijven nadenken over mogelijke alternatieve diagnoses (7).

Sommige onttrekkingsverschijnselen kunnen ook wijzen op herval van een depressieve episode en het onderscheid tussen beide kan onduidelijk en moeilijk zijn. Factoren die het onderscheid kunnen helpen maken tussen onttrekkingsverschijnselen en herval zijn de aanwezigheid van lichamelijke en psychische klachten die verschillen van de oorspronkelijke symptomen bij start van de ziekte, het moment van optreden van de klachten na afbouwen van de medicatie (dagen versus weken) en een snelle reactie bij herstarten van het antidepressivum. Luister naar de symptomen van de patiënt bij de oorspronkelijke episode waarvoor de medicatie werd voorgeschreven en de klachten tijdens afbouw en analyseer deze alvorens de symptomen tijdens afbouw toe te schrijven aan herval (7,16,28).

Bij onttrekking zijn enkele typische klachten duizeligheid, misselijkheid en schokachtige sensaties, die verschillend zijn van de symptomen bij depressie of angst. Het kan nuttig zijn om de klachten van de patiënt op te volgen met een gestandaardiseerde vragenlijst (zoals de *Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms Scale*). Daarnaast kan het ook helpen om, wanneer er klachten optreden bij het afbouwen of stoppen van het antidepressivum, te vragen aan de patiënt om deze te vergelijken met de symptomen waarvoor de medicatie werd opgestart (16,28).

Onttrekkingsverschijnselen treden meestal op binnen enkele dagen na het afbouwen of stoppen van een antidepressivum, maar kunnen zelden ook later dan één week na het stoppen nog optreden. Bij een herval van depressie is het typisch dat de klachten minstens 2 à 3 weken, maar vaak ook later na onderbreking van de antidepressiva optreden, waarbij de symptomen geleidelijk aan erger worden. Wanneer een patiënt onttrekkingsverschijnselen ervaart bij het stoppen of afbouwen van antidepressiva, is het belangrijk om de patiënt gerust te stellen dat het niet gaat om een herval. Informeer de patiënt dat deze symptomen frequent voorkomen en dat herval meestal niet optreedt meteen na het stoppen of afbouwen van de medicatie (7,28).

Bij het ontstaan van milde onttrekkingsverschijnselen, kan de patiënt gerustgesteld worden. Adviseer om contact op te nemen met de behandelende arts indien de klachten niet verbeteren na twee weken of indien ze toenemen (7,10).

Keer bij het optreden van te veel en/of hinderlijke onttrekkingsverschijnselen terug naar de vorige dosis van het antidepressivum zonder onttrekkingsverschijnselen. Dit kan helpen om het onderscheid tussen onttrekkingsverschijnselen en herval duidelijk maken: bij onttrekkingsverschijnselen zullen de klachten snel verdwijnen en bij herval niet. Leg uit dat het één tot drie dagen kan duren nadat de antidepressiva herstart worden alvorens de onttrekkingsverschijnselen verdwijnen, maar dat dit zelden ook tot twee weken kan duren. Probeer vervolgens, wanneer de klachten verdwenen zijn, op een trager tempo en met kleinere stappen af te bouwen. Indien de klachten langer dan één week na herstarten van de medicatie persisteren, moet er gedacht worden aan een mogelijk herval van een depressieve episode (7,10,28).

Onderbouwing

De auteurs van de NICE richtlijn onderzochten negen kwalitatieve studies en tien kwantitatieve studies die onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva beschreven. De kwantitatieve studies waren van lage tot zeer lage kwaliteit, vaak door risico op selectiebias. De opvolgperiode van patiënten na tapering was vaak maar enkele dagen tot weken. Ook de kwalitatieve studies waren van lage tot zeer lage kwaliteit. De evidentie toonde een klinisch relevant verschil op het gebied van onttrekkingsverschijnselen tussen patiënten die antidepressiva afbouwden tegenover patiënten die de medicatie verder innamen. De onttrekkingsverschijnselen die werden waargenomen waren de volgende: nervositeit, angst, slecht gemoed, huilbuien, verwardheid, concentratiestoornissen, vergeetachtigheid, spier- en gewrichtspijn/stijfheid, discoördinatie, onstabiele gang, (draai)duizeligheid en ijlhoofdigheid. De auteurs gaven aan dat het moeilijk is om een onderscheid te maken tussen onttrekkingsverschijnselen en een herval van de depressieve episode. Spier- en gewrichtspijnen zijn volgens de onderzoekers geen symptomen van depressie en kunnen bijgevolg met grotere zekerheid worden gedefinieerd als onttrekkingsverschijnselen. Er werd echter geen lijst opgemaakt van definitieve onttrekkingsverschijnselen, gezien dit het ontdekken van een andere diagnose of herval, aan de hand van symptomen die toevallig opgesomd staan als onttrekkingsverschijnsel, zou kunnen vertragen. De auteurs gaven mee dat het optreden van nieuwe symptomen tijdens de afbouw telkens opnieuw kritisch moet worden geëvalueerd als zijnde een mogelijks onttrekkingsverschijnsel of een nieuwe diagnose op basis van de klinische ervaring (7).

De aanbevelingen van NHG zijn gebaseerd op twee literatuurstudies uit 2006 en 2007 (29,35). In het multidisciplinair document ‘Afbouwen SSRI’s en SNRI’s’ van NHG werd aangehaald dat bij optreden van onttrekkingsverschijnselen eventueel tijdelijk ondersteunende medicatie kan worden voorgeschreven, bijvoorbeeld kortdurend gebruik van een benzodiazepine bij

slapeloosheid (10). Gezien de negatieve risico-batenverhouding van benzodiazepines koos de werkgroep ervoor om deze aanbeveling niet te weerhouden, maar bij hinderlijke onttrekkingsverschijnselen opnieuw de vorige dosis waarbij er nog geen klachten waren te herstarten.

De auteurs van de BCFI Folia richtlijn inzake afbouw van antidepressiva baseerden zich enerzijds op het multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's en SNRI's' van NHG, een literatuurstudie uit 2006 en een studie uit 2019 (10,35,36).

De factoren die het onderscheid kunnen helpen maken tussen onttrekkingsverschijnselen en herval werden ook beschreven in een Cochrane Systematische Review uit 2021, waarin 33 RCT's met 4995 patiënten onderzocht werden (16).

5. Is er een meerwaarde van psychotherapeutische interventies bij het afbouwen van antidepressiva?

Aanbeveling

Oorspronkelijke (te adapteren) aanbevelingen:

/

Nieuwe (geadapteerde) aanbevelingen:

Patiënten kunnen terughoudend zijn betreffende de afbouw van antidepressiva en kunnen hulp nodig hebben om succesvol te stoppen met antidepressiva. De hulp kan bestaan uit ondersteuning van een arts of psycholoog of online of geschreven bronnen (GPP).

Optimaliseer copingtechnieken door middel van psychotherapie ter preventie van herval van depressie vóór de start van het afbouwen van antidepressiva (GPP).

Maak een onderscheid tussen patiënten met een hoog risico en een laag risico op herval en stem de psychotherapeutische noden hierop af. Patiënten met een hoog risico op herval kunnen ondersteund worden met MBCT (*Mindfulness-Based Cognitive Therapy*) en PCT (Preventieve Cognitieve Therapie) tijdens de afbouw (GRADE 2C), terwijl voor patiënten met een laag risico op herval laag intensieve psychotherapie voldoende kan zijn (GPP).

Toelichting

Kwalitatief onderzoek toont aan dat niet alle patiënten open staan en gemotiveerd zijn om antidepressiva af te bouwen, onder andere door angst om te hervallen in een depressieve episode en door slechte ervaringen met vorige stoppogingen. Daarnaast is het voor de patiënt moeilijk een onderscheid te maken tussen onttrekkingsverschijnselen en herval en wordt bij twijfel vaak herstart met de antidepressiva. Er is weinig vertrouwen in de eigen copingstrategieën. Patiënten willen extra steun van de huisarts en het eigen sociaal netwerk om hen te begeleiden in de afbouw van antidepressiva. Psychotherapeutische interventies om goede copingstrategieën en terugvalpreventietechnieken aangeleerd te krijgen, kunnen hierbij helpen. Het is de rol van de therapeut om het stoppen met antidepressiva aan te kaarten en te begeleiden (17).

Ondersteunende cognitieve therapie tijdens de afbouw van antidepressiva kan ervoor zorgen dat meer patiënten succesvol kunnen stoppen met antidepressiva. Patiënten met een hoog risico op herval kunnen begeleid worden door middel van MBCT of PCT (16). De beschikbaarheid van kortdurende laag-intensieve psychotherapeutische ondersteuning via het principe van eerstelijnspsychologen in de Belgische zorgcontext is voorlopig nog niet bestudeerd geweest. Er zijn echter onderzoeken hierover lopende (vb. REDUCE-studie).

De psychotherapeutische interventies dienen te focussen op het aanleren van terugvalpreventietechnieken, zoals reflecteren omtrent wat nuttige strategieën waren om tot remissie te leiden, uitlokkende factoren van de depressieve episode identificeren, herkennen van de eerste symptomen van herval, een concreet plan opstellen om in remissie te blijven en hoe moeilijke gebeurtenissen aan te pakken in de toekomst (7).

Na het bereiken van remissie van de depressieve episode kunnen psychotherapeutische interventies een valabel alternatief zijn op het verder geven van antidepressiva (7,10).

Herevalueer na het beëindigen van de psychotherapeutische sessies het risico op herval en de eventuele nood aan verdere behandeling (7).

Toegankelijkheid en betaalbaarheid van de psychologische hulp zijn randvoorwaarden voor een correcte samenwerking met de psycholoog. De implementatie van kortdurende hoog-intensieve psychotherapie (MBCT en PCT) bij patiënten met recidiverende of chronische depressie, zoals deze wordt voorgesteld in de Britse en Nederlandse zorgcontext, kent in België nog belangrijke barrières omwille van de lange wachttijden en slechts beperkte terugbetaling van deze interventie (1). Laag intensieve psychologische begeleiding zou door eerstelijnsspyschologen kunnen worden aangeboden, maar dit is nog niet onderzocht en wordt nog niet toegepast in de Belgische context.

Onderbouwing

Er is beperkte evidentie dat ondersteunende cognitieve therapie het succes op stoppen verhoogt. Een Cochrane systematische review vond gebaseerd op vier studies dat er bewijs was van zeer lage zekerheid dat PCT of MBCT, gecombineerd met een geleidelijke afbouw van de antidepressiva ervoor kan zorgen dat volledig stoppen van de medicatie bereikt kan worden in 40-75% van de patiënten met recidiverende of chronische depressie. Daarnaast blijkt dat het afbouwen van antidepressiva met behulp van psychotherapie geen significant hogere kans geeft op herval tegenover het continueren van antidepressiva (N = 690). Er zijn echter geen gegevens van de controlegroep beschikbaar. Bijkomend is er geen evidentie betreffende patiënten met één of geen depressieve episodes in de voorgeschiedenis (16). Het advies betreffende het toevoegen van laag-intensieve psychotherapie aan de geleidelijke afbouw van antidepressiva bij patiënten met een laag risico op herval is gebaseerd op expertconsensus.

De NHG richtlijn baseert zich op een meta-analyse van individuele patiëntendata uit RCT's die het effect van MBCT bestudeerden als methode voor terugvalpreventie van een depressieve episode bij patiënten met een voorgeschiedenis van drie of meer depressieve episodes. Hieruit bleek dat MBCT significant minder terugval van depressie gaf tegenover de standaardbehandeling. Het effect bleek wel meer uitgesproken bij patiënten met ernstigere depressieve episodes (10,37).

Studies naar het effect van psychotherapeutische interventies ter preventie van herval hadden over het algemeen een langere termijnopvolging van de participanten dan studies die farmacologische interventies bestudeerden, met bepaalde studies die tot drie jaar follow-up data ter beschikking hadden. De grootte van de onderzoekspopulatie was bij psychotherapeutische interventies echter over het algemeen veel kleiner dan de farmacologische studies. Geen van deze studies onderzocht echter psychotherapie ter ondersteuning van afbouw tegenover het continueren van antidepressiva (7).

De kwaliteit van de studies was variabel: van hoge tot zeer lage kwaliteit. De meerderheid van de evidentie had een gemiddelde kwaliteit met een klein aantal participanten in de studies. Er was een gebrek aan evidentie betreffende de eerste lijn. Er was geen goede evidentie die verschillende psychotherapeutische interventies met elkaar vergeleek (7).

De meeste evidentie van werkzaamheid binnen de psychotherapeutische interventies was terug te vinden voor cognitieve gedragstherapie in groepsverband, al dan niet gebaseerd op mindfulness (MBCT). Er was ook beperkte evidentie voor een aanhoudend effect op langere termijn (7). Bij recidiverende depressies konden twee RCT's een significant effect van aanvullend MBCT aantonen tegenover reguliere behandeling en een vergelijkbaar effect weerhouden tegenover antidepressiva als preventie van herval (10).

De NICE richtlijn onderzocht één studie waarbij geleidelijke afbouw met psychotherapie werd vergeleken tegenover geleidelijke afbouw zonder psychotherapie. De studie toonde geen klinisch

voordeel van psychotherapie, maar door beperkingen in de studie-opzet (waaronder een verschil in intensiteit van de psychotherapie) waren de auteurs van mening dat er geen aanbeveling kon gedaan worden op basis van deze evidentie. De auteurs erkennen dat in sommige instanties psychotherapie als begeleiding bij afbouw nuttig kan zijn (7).

Er is een gebrek aan studies die afbouw van antidepressiva combineren met laag intensieve psychotherapeutische begeleiding.

Een systematische review van kwalitatieve studies gaf aan dat ondersteunende psychotherapie tijdens de afbouw een facilitator kan zijn voor de patiënt om tot een succesvolle afbouw te komen door het aangeleerd krijgen van effectieve copingstrategieën en het verhogen van het vertrouwen om dit te verwezenlijken (38).

De NICE-richtlijn benadrukte ook het belang van het aanleren van vaardigheden ter preventie van herval tijdens de psychotherapeutische sessies, alhoewel hier geen evidentie voor is (7).

Er is zeer weinig evidentie betreffende het effect van psychotherapeutische interventies ter preventie van herval op de levenskwaliteit (7).

Discussie

Samenvatting van de resultaten

Bij een behandeling met antidepressiva moet er minstens halfjaarlijks geëvalueerd worden of er nog nood is aan verderzetten van de medicatie. De huisarts dient het afbouwen van antidepressiva zelf aan te brengen en de voor- en nadelen van het langdurig verderzetten van de antidepressiva te bespreken, zoals mogelijke bijwerkingen, een moeizame afbouw of risico op herval.

Het is aangewezen om als huisarts het afbouwen van het antidepressivum te bespreken met de individuele patiënt. Er dient gewaarschuwd te worden voor de mogelijkheid van het optreden van onttrekkingsverschijnselen bij plots stoppen of onderbreken van de behandeling en de noodzaak voor begeleid afbouwen. Belangrijk hierbij is om uit te leggen dat de medicatie geleidelijk aan moet verminderd worden en dat de meeste patiënten erin slagen om volledig te stoppen met hun medicatie. Bij het afbouwen dient er overlegd te worden met de patiënt zelf en dient er aandacht besteed te worden aan mogelijke onttrekkingsverschijnselen, waarbij deze onder controle moeten zijn vooraleer de afbouw wordt verdergezet.

Voor het starten van het afbouwproces dient er nagekeken te worden of er risicofactoren zijn voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen, met name het falen van eerdere stoppogingen, het optreden van onttrekkingsverschijnselen bij het missen van een dosis of de nood aan hogere dosissen tijdens de behandeling vooraleer het beoogde effect bereikt werd. Bij afwezigheid van risicofactoren kan men de dosis halveren en vervolgens stoppen na vier weken. Bij aanwezigheid van risicofactoren dient men de dosis meer geleidelijk af te bouwen. In overleg met de patiënt wordt dan gekozen voor een tempo aangepast aan diens ervaring en het eventuele optreden van onttrekkingsverschijnselen.

Het onderscheid tussen onttrekkingsverschijnselen en herval kan gemaakt worden via volgende factoren: het moment van optreden van de symptomen (dagen versus weken na afbouwen), de aanwezigheid van klachten die verschillen van de symptomen van depressie of angst en de reactie op het herstarten van het antidepressivum. Wanneer er milde onttrekkingsverschijnselen optreden, kan de patiënt gerustgesteld worden. Bij optreden van te veel en/of hinderlijke onttrekkingsverschijnselen moet het antidepressivum herstart worden aan de laagste dosis waarbij er geen klachten waren. Indien het effectief gaat om onttrekkingsverschijnselen en niet om een herval, zullen de klachten meestal binnen enkele dagen verdwijnen.

Patiënten kunnen terughoudend zijn betreffende de afbouw van antidepressiva en kunnen hulp nodig hebben om succesvol te stoppen. De hulp kan bestaan uit ondersteuning van een arts of psycholoog of online of geschreven bronnen. De psychotherapeutische noden kunnen afgestemd worden op het hervalrisico van de individuele patiënt. Patiënten met een hoog risico op herval kunnen ondersteund worden met *Mindfulness-Based Cognitive Therapy* (MBCT) en Preventieve Cognitieve Therapie (PCT) tijdens de afbouw, terwijl voor patiënten met een laag risico op herval laag intensieve psychotherapie voldoende kan zijn.

Sterktes en beperkingen

Dit addendum is gebaseerd op zeer recente internationale richtlijnen van goede kwaliteit, daar zowel de NICE- als de NHG-richtlijn in de loop van 2022 geüpdatet werden. Daarnaast wordt het belang van stoppen van antidepressiva de laatste jaren meer erkend en wordt over het onderwerp frequent gepubliceerd, waarbij ook in de Belgische zorgcontext reeds enkele studies interessante inzichten konden bieden.

De studies die werden gebruikt om de aanbevelingen vorm te geven zijn echter vaak van lage tot zeer lage kwaliteit. Zo wordt er in veel studies geen onderscheid gemaakt tussen onttrekkingsverschijnselen en herval van de depressieve episode, wordt er over een te kort interval afgebouwd en is er een gebrek aan lange termijn follow-up. Er zijn veel studies uitgevoerd bij patiënten met meerdere depressieve episodes in de voorgeschiedenis, maar er is een gebrek aan hoogkwalitatieve studies bij patiënten zonder depressie of één depressieve episode in de voorgeschiedenis, wat de toepasbaarheid van het addendum in de eerste lijn beperkt en mogelijks het slaagpercentage van stoppen van antidepressiva negatief beïnvloedt. Bijgevolg zijn veel aanbevelingen gebaseerd op consensus of worden deze met een hoge graad van onzekerheid vertaald in het addendum. Bij deze aanbevelingen waarvoor het wetenschappelijk bewijs onduidelijk of van lage kwaliteit is, dient er eigenlijk een formele consensusprocedure doorlopen te worden om tot een GPP *(Good Practice Point)* te komen. In de Leidraad Richtlijnontwikkeling van de WOREL wordt de voorkeur gegeven aan de formele Delphi-consensusprocedure. Bij deze procedure worden diverse externe experts aangesteld en wordt er in twee of meer rondes via het gebruik van vragenlijsten en een evaluatie van de samenvattingen een consensus bereikt. Wegens tijdsgebrek kon er geen Delphi-procedure meer doorlopen worden en werd de consensus op een informele manier toegekend door overleg tussen de verschillende auteurs.

Het bestuderen van de internationale richtlijnen bracht ook beperkingen van de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext naar boven, zoals de lange wachttijden bij psychologen, het gebrek aan betaalbaarheid van psychologische hulp of het niet beschikbaar zijn van bijvoorbeeld *tapering strips.*

Een bijkomende beperking in de methodologie van dit addendum is dat de auteursgroep uitsluitend uit huisartsen, huisartsen in opleiding en klinisch farmacologen bestaat. Idealiter zou deze groep multidisciplinair samengesteld zijn en zouden er bijvoorbeeld ook psychologen, psychiaters en patiënten die ervaring hebben met de ziekte betrokken zijn. Het perspectief van de patiënten komt wel aan bod via de toetsing aan een recent kwalitatief Belgisch onderzoek met patiënten die langdurig antidepressiva innamen (17).

Ten slotte zou het een meerwaarde zijn als dit addendum na opmaak van de eerste versie had kunnen getoetst worden via een stakeholdersbevraging. Bij een dergelijke bevraging wordt er aan minstens vijf stakeholders gevraagd om te oordelen over zowel het onderwerp van de richtlijn als de relevantie en haalbaarheid ervan. Helaas kon deze stap wegens tijdsgebrek niet meer uitgevoerd worden. De volgende stap bij het doorlopen van het richtlijnontwikkelingsproces, namelijk het indienen voor validatie van de richtlijn bij Cebam, kon eveneens niet meer uitgevoerd worden.

Conclusie

Om een maximale impact van het addendum te bereiken is een implementatieplan voor optimale verspreiding en verwezenlijking van het addendum nodig.

Aanbevelingen voor de praktijk

Voor de klinische praktijk van de huisarts bevelen wij aan dat er bij het voorschrijven van de chronische medicatie wordt stilgestaan bij de noodzaak van het verder innemen van antidepressiva. De in dit addendum geformuleerde richtlijnen kunnen een handvat bieden bij het opstarten van een afbouwschema voor deze medicatie.

De patiënt dient zesmaandelijks langs te komen bij de huisarts ter bespreking van de voor- en nadelen van antidepressiva, waarbij de huisarts dit onderwerp zelf dient aan te kaarten. Het afbouwen van antidepressiva dient stapsgewijs te gebeuren volgens de schema's die in dit addendum worden aangereikt, afhankelijk van het gebruikte product en de dosering. Bij patiënten met recidiverende depressies bij wie beslist wordt om te stoppen, kan het nuttig zijn contact te leggen met de behandelende psycholoog om samen een afbouwplan op te stellen, waarbij psychotherapie een hoeksteen van de behandeling kan zijn en waarbij de psycholoog laagdrempelig contact opneemt bij problemen. Tijdens de afbouwfase dient regelmatig een controle bij de huisarts ingepland te worden ter evaluatie van het gemoed en eventuele onttrekkingsverschijnselen.

Aanbevelingen voor onderzoek

Er is nood aan meer pragmatische RCT's waarbij verschillende afbouwschema's met een afbouwduur langer dan vier weken worden vergeleken, met inclusie van patiënten bij wie de medicatie gedurende de aanbevolen duur of langer genomen wordt. Daarnaast dient er ook duidelijk een onderscheid te worden gemaakt tussen onttrekkingsverschijnselen en recidief van depressie in deze onderzoeken. Ten slotte is het aangeraden om meer studies uit te voeren in de eerste lijn met focus op patiënten die geen of één depressieve episode in de voorgeschiedenis hebben om zo de toepasbaarheid in de eerste lijn te verhogen.

Referenties

1. Declercq T, Habraken H, Van Den Ameele H, et al. Depressie bij volwassenen. Domus Medica. 2017;45.
2. Intermutualistisch Agentschap [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: https://www.ima-aim.be/Cijfers-en-statistieken
3. Organisation for Economic Co-operation and Development [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: stats.oecd.org
4. Farmanet [Internet]. RIZIV. 2020. Available from: https://www.riziv.fgov.be/nl/statistieken/geneesmiddel/Paginas/Statistieken-geneesmiddelen-apotheken-farmanet.aspx
5. Van Leeuwen E, Anthierens S, Van Driel ML, De Sutter A, van den Branden E, Christiaens T. 'Never change a winning team': GPs' perspectives on discontinuation of long-term antidepressants. Scand J Prim Health Care. 2021;39(4):533–42.
6. WOREL. Leidraad richtlijnontwikkeling. ebpractinenet. 2021;
7. Kapur N, Chew-Graham C, Clarke J, Ekers D, Kumar Gangadharan S, Gupta T, et al. Depression in adults: treatment and management. NICE. 2022;(June).
8. Christiaens T, Maloteaux JM. Seksuele stoornissen door antidepressiva: soms lang aanhoudend, zelfs na stoppen van het geneesmiddel. Folia Pharmacother. 2020;(Maart).
9. Christiaens T, Maloteaux J-M, Gustin P, Laurier L, Brillon S, Baitar A, et al. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie [Internet]. Available from: https://www.bcfi.be
10. Claassen N, Groeneweg BF, Heineman H, Kool M, Kurver MJ, Magnee T, et al. NHG-Standaard Depressie. NHG. 2022;(September).
11. Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of Relapse and Recurrence in Adults with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses of Controlled Trials. Int J Neuropsychopharmacol. 2015;1–13.
12. Borges S, Chen Y, Laughren TP, Temple R, Patel HD, David PA, et al. Review of Maintenance Trials for Major Depressive Disorder: A 25-Year Perspective From the US Food and Drug Administration. J Clin Psychiatry. 2014;75(3):205–14.
13. Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J, Sum MY, Sim K. Duration of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression. J Clin Psychopharmacol. 2015 Feb;35(1):75–6.
14. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540–60.
15. Lewis G, Marston L, Duffy L, Freemantle N, Gilbody S, Hunter R, et al. Maintenance or Discontinuation of Antidepressants in Primary Care. N Engl J Med. 2021;385(14):1257–67.
16. Van Leeuwen E, Van Driel ML, Horowitz MA, Kendrick T, Donald M, De Sutter AI, et al. Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2021;April.
17. Van Leeuwen E, Anthierens S, Van Driel ML, De Sutter A. Should I, can I, dare I? Patients' view on stopping long-term antidepressant use, a qualitative study. Acta Clin Belg.

2022;77(6):962–9.

18. Guy A, Brown M, Lewis S, Horowitz M. The 'patient voice': patients who experience antidepressant withdrawal symptoms are often dismissed, or misdiagnosed with relapse, or a new medical condition. Ther Adv Psychopharmacol. 2020;10:1–15.
19. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects : Are guidelines evidence-based ? Addict Behav. 2019;97(September 2018):111–21.
20. HAS (Haute autorité de Santé). Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : Prise en charge en soins de premier recours - Prise en charge thérapeutique et suivi. HAS. 2017;(Octobre).
21. Gallagher JC, Strzinek RA, Cheng RFJ, Ausmanas MK, Astl D, Seljan P. The effect of dose titration and dose tapering on the tolerability of desvenlafaxine in women with vasomotor symptoms associated with menopause. J Women's Heal. 2012;21(2):188–98.
22. Khan A, Musgnung J, Ramey T, Messig M, Buckley GM, Ninan PT. Abrupt Discontinuation Compared With a 1-Week Taper Regimen in Depressed Outpatients Treated for 24 Weeks With Desvenlafaxine 50 mg/d. J Clin Psychopharmacol. 2014;34:365–8.
23. 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.
24. Groot PC, Os J Van. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. Psychosis. 2018;1–4.
25. Groot PC, Van Os J. Outcome of antidepressant drug discontinuation with taperingstrips after 1 – 5 years. Ther Adv Psychopharmacol. 2020;10:1–8.
26. Groot PC, Van Os J. Successful use of tapering strips for hyperbolic reduction of antidepressant dose : a cohort study. Ther Adv Psychopharmacol. 2021;(11):1–15.
27. Sørensen A, Jørgensen KJ, Munkholm K. Clinical practice guideline recommendations on tapering and discontinuing antidepressants for depression : a systematic review. Ther Adv Psychopharmacol. 2022;12.
28. Christiaens T, Maloteaux JM. Handvaten voor het afbouwen van antidepressiva. Folia Pharmacother. 2022;49(juni):1–11.
29. Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. Adv Psychiatr Treat. 2007;13(6):447–57.
30. Harvey BH, Slabbert FN. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. Hum Psychopharmacol. 2014;503–16.
31. Ogle NR, Akkerman SR. Guidance for the Discontinuation or Switching of Antidepressant Therapies in Adults. J Pharm Pract. 2013;26(4).
32. Hosenbocus S, Chahal R. SSRIs and SNRIs : A review of the Discontinuation Syndrome in Children and Adolescents. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011;(February).
33. Lejoyeux M, Adès J. Antidepressant Discontinuation : A Review of the Literature. J Clin Psychiatry. 1997;58:11–6.
34. Muzina DJ. Discontinuing an antidepressant? Tapering tips to ease distressing symptoms. Curr Psychiatr. 2010;9(3):51–61.
35. Warner C, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant Discontinuation Syndrome. Am Fam Physician. 2006;74(3):449–56.
36. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms.

The Lancet Psychiatry. 2019;6(6):538–46.

37. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, Whalley B, Crane C, Bondolfi G, et al. Efficacy of Mindfulness-Based Cognitive Therapy in Prevention of Depressive Relapse: An Individual Patient Data Meta-analysis From Randomized Trials. JAMA Psychiatry. 2019;73(6):565–74.

38. Maund E, Dewar-Haggart R, Williams S, Bowers H, Geraghty AWA, Leydon G, et al. Barriers and facilitators to discontinuing antidepressant use: A systematic review and thematic synthesis. J Affect Disord. 2019;245:38–62.

Bijlage: Persoonlijke reflectie

Lore Lievens

Aan de start van fase één begonnen we aan deze masterproef met vier studenten. Vrij snel al haakte er iemand af door het starten van een doctoraat. Met de drie overgebleven masterstudenten slaagden we er naar mijn aanvoelen heel goed in om het werk eerlijk te verdelen. Zowel in het zoeken naar richtlijnen als in het zoeken naar aanvullende literatuur werden de databanken zo opgesplitst dat iedereen ongeveer evenveel titels beoordeelde. Ook de methodologische screening met de mini-AGREE en de AGREE-II werd zodanig verdeeld dat de werklast voor iedereen vergelijkbaar was. Door regelmatig met de drie auteurs samen te zitten, slaagden we erin om het overzicht te bewaren en op de hoogte te blijven van de vorderingen. Helaas besloot één van de medestudenten om aan het einde van fase twee de HAIO-opleiding stop te zetten, waardoor we uiteindelijk met twee van de oorspronkelijke vier studenten overbleven. Dit zorgde natuurlijk voor een forse toename van de werklast, wat niet altijd gemakkelijk te combineren was met de drukte in de praktijk. De start van het derde jaar viel namelijk samen met de start van het klassieke infectieseizoen, wat in elke praktijk wel voor een toegenomen aantal consultaties zorgt. Gelukkig verliep de samenwerking met mijn collega-auteur vlot. We waren er ons dan ook allebei zeer van bewust dat we beiden een extra inspanning zouden moeten leveren om onze masterproef tijdig te kunnen indienen. Voor het eigenlijke uitschrijven van de antwoorden op de klinische vragen, verdeelden we deze dan ook opnieuw. Hierbij focuste ik voornamelijk op vraag twee en drie en mijn medestudent voornamelijk op vraag één en vijf, en formuleerden we samen het antwoord op vraag vier. Natuurlijk lazen we ook elkaars vragen meermaals na en zorgden we waar nodig voor aanvullingen. Ten slotte zorgde ik voor een correcte opmaak en het invoegen van de referenties.

Een bijkomende uitdaging tijdens het schrijven van deze masterproef was het verschijnen van een update van zowel de NICE- als de NHG-richtlijn in de loop van 2022. Voor ons eigenlijke werk was dit uiteraard zeer interessant, gezien in deze updates nieuwe aanbevelingen aan bod kwamen. Anderzijds zorgde dit ook voor een extra tijdsinvestering gezien we hierdoor een deel van het werk opnieuw moesten uitvoeren. Gelukkig werden we in dit hele proces continu bijgestaan door onze co-promotor, dr. Van Leeuwen. Zij was erg vlot bereikbaar via mail en kon steeds snel en duidelijk een antwoord bieden op onze vele vragen.

Het schrijven van deze masterproef brengt absoluut een meerwaarde in mijn klinische praktijkvoering. Daar waar ik bij andere artsen soms merk dat chronische medicatie zoals een antidepressivum vaak aan het einde van het consult nog snel wordt voorgeschreven zonder kritisch na te denken of er voor deze medicatie nog steeds een indicatie is, tracht ik hier extra aandachtig voor te zijn. Zo probeer ik op zijn minst bij patiënten die sinds minimum zes maanden beterschap vertonen alvast de mogelijke afbouw van deze medicatie eens aan te kaarten. Vaak is dit iets waar patiënten zelf nog niet bij stilgestaan hebben, omdat het voor hen een vanzelfsprekendheid is geworden om deze medicatie in te nemen en omdat zij dikwijls een grote emotionele waarde hechten aan deze medicatie, gezien deze hen geholpen heeft op een moment dat ze zich absoluut niet goed voelden. Wanneer ze even tijd hebben gehad om over een mogelijke afbouw na te denken, merk ik dat velen onder hen hier wel voor open staan. Ik voel me nu als arts ook veel meer capabel en zelfzeker om patiënten te informeren over wat ze kunnen verwachten van deze afbouw en om hen gerust te stellen wanneer ze bezorgdheden aan het licht brengen, omdat ik de afgelopen drie jaar zo intensief met dit onderwerp ben bezig geweest. In het bijzonder denk ik hierbij aan een 59-jarige dame die ik leerde kennen in mijn huidige praktijk, die reeds

antidepressiva nam op het moment dat ik haar ontmoette en die door een slechte ervaring in het verleden nu erg angstig was om haar medicatie proberen te stoppen. Ze was namelijk op eigen houtje abrupt gestopt met het nemen van haar medicatie en had hierbij onttrekkingsverschijnselen ervaren, waardoor ze ervan overtuigd was dat het geen goed idee was om deze medicatie proberen te stoppen. Dankzij mijn vergaarde kennis kon ik haar correct informeren omtrent het afbouwen van deze medicatie en intussen zijn we langzaam maar zeker bezig met het afbouwen van haar antidepressiva en gaat het zeer goed met haar.

Ik hoop dan ook dat onze masterproef zal kunnen gepubliceerd worden als addendum aan de Domus Medica-richtlijn omtrent depressie en dat andere huisartsen en HAIO's hierdoor de tools in handen zullen hebben om dergelijke gesprekken aan te gaan met hun patiënten. Hopelijk kan de informatie die hier beschreven wordt ook aan andere artsen de zelfzekerheid bieden om te reageren op mogelijke vragen en bezorgdheden van hun patiënten. Wanneer ik nog verder mag dromen, hoop ik dat ons werk zal kunnen bijdragen aan minder consumptie van antidepressiva en aldus minder mogelijke bijwerkingen, interacties en onnodige kosten.

Anton Gadeyne

Het schrijven van een addendum aan de richtlijn depressie was een boeiend, maar tijdsintensief proces. Aanvankelijk werd er gestart met vier HAIO's om de werklast te kunnen verdelen, maar bij het schrijven van het eindproduct bleven we echter nog maar met twee over. Het persoonlijk aandeel van de twee auteurs is gelijk gebleven doorheen het volledige proces van de masterproef. Er werd in groep en samen met promotor en co-promotor beslist wat onze klinische vragen zouden worden en van hieruit werden de bijhorende zoekelementen vastgelegd. Vervolgens werden door elk lid bepaalde databanken doorzocht. De titels werden altijd door twee collega's onafhankelijk gescreend en werden daarna verder nagekeken op relevantie. Na het proces van zoeken en screenen werden de overgebleven richtlijnen door elk van de auteurs gescreend door middel van de mini-AGREE en uiteindelijk het AGREE II-instrument. Ook het screenen van recente literatuur en de zoektocht naar evidentie in de Belgische zorgcontext werd evenwaardig verdeeld. Bij het effectieve schrijfproces werden de klinische vragen verdeeld over de twee resterende auteurs, waardoor deze zich gemakkelijker konden verdiepen in de specifieke onderwerpen. Ikzelf verdiepte me in vraag één en vijf en werkte samen met mijn collega aan vraag vier. Er werd continu feedback gegeven door de andere auteur en evidentie of aanbevelingen die van toepassing waren op de klinische vragen van de collega, werden aangereikt. De antwoorden op de klinische vragen werden ten slotte door beide auteurs nagelezen en doorgestuurd voor feedback. Gedurende het volledige proces, van methodologisch correct werken tot en met het schrijven van het addendum, werden we zeer goed begeleid door onze co-promotor dr. Van Leeuwen die ons voortdurend bijstuurde en relevante inzichten gaf betreffende nieuwe recente literatuur om van dit addendum een echt up-to-date document te kunnen maken.

Vooral het begin van het academiejaar 2022 bleek een lastig jaar te zijn voor ons, aangezien dit het moment was dat ook een tweede collega besloot niet verder te werken aan het addendum en het bovendien zeer druk was in de praktijk. Daarnaast werden er ook updates gepubliceerd van de NICE-richtlijn en de NHG-richtlijn, waardoor deze opnieuw volledig moesten nagekeken worden. Er stonden immers veel nieuwe aanbevelingen in deze nieuwe versies tegenover vorige versies en deze twee richtlijnen vormen ook een groot deel van de aanbevelingen in het huidige addendum. De aanpassingen van de andere richtlijnen zorgen er wel voor dat dit addendum zeer up-to-date is met de meest recente inzichten en dat het onderwerp internationaal ook erkend wordt als belangrijk.

Het addendum is een goede aanvulling aan de bestaande richtlijn voor depressie en focust op het afbouwen van antidepressiva. Het geeft een concreet handvat aan de huisarts hoe dit te doen en geeft een antwoord op de belangrijkste vragen en situaties die zich voordoen in de eerste lijn. In België worden antidepressiva vaak routinematig opnieuw voorgeschreven op vraag van de patiënt zonder dat de indicatie nog in vraag gesteld wordt. Het addendum probeert artsen attent te maken op het voorschrijfgedrag van antidepressiva en adviseert minstens elke zes maanden de nood aan antidepressiva te herevalueren. Het onderwerp past ook in het bredere kader van *deprescribing* waar bijvoorbeeld de laatste tijd al veel aandacht is gegaan naar slaapmedicatie en chronische inname van zuurremmende medicatie. In België was tot voor kort het zorglandschap voor psychologische hulp onvoldoende laagdrempelig betreffende zowel wachttijden als betaalbaarheid. Recent zijn eerstelijnspsychologen geïntroduceerd in het zorglandschap, wat de wachttijden kan verminderen en kosten voor bepaalde patiënten goed kan drukken. Ik kijk vol verwachting uit welke rol deze actoren kunnen spelen in de ondersteuning bij het afbouwen van antidepressiva.

Ten slotte heeft het addendum ook een invloed op mijn persoonlijke praktijkvoering. Ik vind het moeilijk als arts om antidepressiva bij patiënten af te bouwen, zeker bij patiënten die je als HAIO minder goed kent en bij wie je nog niet betrokken was bij de depressieve episode en het opstarten van de medicatie. Het blijft vaak een pijnlijke en moeilijke periode voor de patiënt om aan terug te denken en de angst voor herval van de depressieve episode bij het staken van de medicatie is vaak sterk aanwezig. Nu ik mij echter meerdere jaren in het onderwerp heb verdiept, heb ik meer vertrouwen om de medicatie af te bouwen, omdat ik beter antwoord kan geven op vragen en bezorgdheden van de patiënt. Ik veronderstelde ook foutief dat bijwerkingen van antidepressiva in het begin van de behandeling uitgesproken kunnen zijn, maar dat deze na verloop van tijd volledig verdwijnen bij de meeste patiënten. Met deze nieuwe informatie kan ik zeker aan de slag gaan om met meer vertrouwen antidepressiva af te bouwen bij patiënten die hier mogelijks geen nood meer aan hebben.

Wat betreft de toekomst hoop ik dat er binnenkort nog meer studies van goede kwaliteit worden uitgevoerd in de eerste lijn om op die manier de aanbevelingen, die nu vaak GPP zijn, te kunnen omzetten in nog sterkere aanbevelingen. Het addendum is geen eindpunt, want er is in dit onderzoeksdomein de laatste jaren veel in beweging en nieuwe evidentie zal ongetwijfeld leiden tot nieuwe adviezen, maar ik hoop dat met deze eerste aanzet toch een tendens tot afbouwen van antidepressiva in België kan worden ingezet.