

STAND VAN ZAKEN

HET AFBOUWEN VAN SSRI'S EN SNRI'S

HENRICUS G. (ERIC) RUHE, ANNEMIEKE HORIKX, MARIËLLE J.P. VAN AVENDONK,
BART F. GROENEWEG, HANS MULDER EN HÉLEN WOUTERSEN-KOCH*

* NAMENS DE WERKGROEP KNMP, MIND, NHG, NVVP T.B.V. HET AFBOUWEN VAN ANTIDEPRESSIVA,
WAARVAN DE OVERIGE LEDEN AAN HET EIND VAN DIT ARTIKEL VERMELD STAAN.



FOTO: FLIP FRANSEN/HOLLANDE HOOGTE

CASUS

Een 45-jarige verkoopmedewerkster, getrouwd en moeder van twee kinderen, heeft het afgelopen jaar citalopram 20 mg/dag gebruikt vanwege een eerste depressieve episode, waarvan zij sinds 8 maanden goed hersteld is. Ze wil de citalopram stoppen. Haar behandelaar is het daarmee eens. Eerder heeft ze een keer te laat haar recept opgehaald en een dag zonder medicijnen gezeten. Ze kreeg toen vervelende 'elektrische' schokjes en voelde zich grieperig. Patiënte en haar behandelaar vragen zich af hoe ze de citalopram gaan afbouwen.

Het onderbreken of abrupt staken van antidepressiva kan leiden tot een complex neuro-psychiatrisch syndroom, aangeduid als het antidepressivumdiscontinueringssyndroom.¹⁻⁴ De symptomen die bij dit syndroom optreden worden onttrekkingsverschijnselen genoemd (een overzicht hiervan staat in het supplement bij dit artikel). Onttrekkingsverschijnselen komen het meest voor bij selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's), maar zijn ook bij andere antidepressiva beschreven.^{2,5-9} In 2013 werd in Nederland opnieuw aandacht gevraagd voor onttrekkingsverschijnselen bij het afbouwen van antidepressiva,² met name bij paroxetine en venlafaxine.³ Hierbij riepen experts in de behandeling van stemmingsstoornissen op om speciale afbouwmedicatie beschikbaar te maken. De term 'taperingstrips' werd geïntroduceerd als een methode om antidepressiva geleidelijk af te bouwen. Hoewel deze taperingstrips inmiddels ontwikkeld en beschikbaar zijn, is er in het veld behoefte aan een rationale voor het afbouwen van

SAMENVATTING

- Het onderbreken of abrupt staken van antidepressiva kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen. Deze komen het meest voor bij selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's). Er is echter beperkte wetenschappelijke kennis over de prevalentie van onttrekkingsverschijnselen en de optimale manier om antidepressiva af te bouwen.
- Het multidisciplinaire document 'Afbouwen van SSRI's & SNRI's' biedt een rationale en een handvat voor het geleidelijk afbouwen van deze antidepressiva.
- De volgende factoren worden consistent genoemd als risicofactoren voor onttrekkingsverschijnselen: (a) de patiënt ervaart onttrekkingsverschijnselen bij therapie-ontrouw of overslaan van een dosis; (b) een eerdere stoppoging is mislukt; en (c) de patiënt wordt behandeld met hogere doseringen dan de minimaal effectieve dosis SSRI's of SNRI's.
- Bij patiënten met een of meer risicofactoren moet een afbouwschema met niet-lineaire stappen in de verlaging van de dosis overwogen worden. Het tempo waarin de stappen worden doorlopen, wordt bijgesteld op geleide van eventuele onttrekkingsverschijnselen.
- Gezamenlijke besluitvorming door patiënt en behandelaar is de beste manier om te kiezen voor een afbouwschema.

antidepressiva. Om die reden hebben de beroepsverenigingen van huisartsen (NHG), psychiaters (NVvP) en apothekers (KNMP) en de patiëntenkoepel MIND een werkgroep ingesteld die in september 2018 de eerste versie van het multidisciplinaire document Afbouwen SSRI's & SNRI's opleverde.¹⁰

PREVALENTIE VAN ONTTREKKINGSVERSCIJNSELEN

In de praktijk lijkt het erop er een sterke variatie is in de ervaring van onttrekkingsverschijnselen bij personen die stoppen met een antidepressivum. Bij de meeste patiënten zijn onttrekkingsverschijnselen afwezig of van korte duur en licht van aard. Bij een minderheid van de patiënten zijn ze ernstig, duren ze meerdere weken en veroorzaken ze een aanzienlijke ziekte last.⁷ Schattingen van de prevalentie van onttrekkingsverschijnselen bij patiënten die abrupt gestopt zijn met antidepressiva lopen uiteen van 20-78%.^{1,5,11} Geleidelijk afbouwen geeft minder onttrekkingsverschijnselen dan abrupt stoppen.¹²

PATHOFYSIOLOGIE

SSRI's en SNRI's antagoneren de serotoninetransporter; het resultaat is dat de concentratie serotonine in de synapsspleet toeneemt. Voor het ontstaan van onttrekkingsverschijnselen bij gebruikers van deze middelen zijn 2 hypothesen:

*Gerelateerd artikel:
Maak kennis met
Eric Ruhe (B1653), blz. 47*



SUPPLEMENT OP
NTVG.NL/D4004

STAND VAN ZAKEN

(a) Bij langdurig gebruik van deze antidepressiva vindt een downregulatie van postsynaptische serotonine-receptoren plaats; stoppen vraagt dan om een heradaptatie van de receptoren.

(b) Het afbouwen van serotonerge antidepressiva gaat gepaard met een snelle verdwijning van de blokkade van de presynaptische serotonineheropnametransporters, waardoor méér serotonine wordt heropgenomen en een relatieve hyposerotonerge neurotransmissie kan ontstaan.^{13,14}

De halfwaardetijd van het antidepressivum lijkt een belangrijke factor te zijn voor het al dan niet optreden van onttrekkingsverschijnselen. Bij middelen met een lange halfwaardetijd, zoals fluoxetine (halfwaardetijd van de actieve metabooliet: ≥ 10 dagen), treden minder vaak onttrekkingsverschijnselen op dan bij middelen met een korte halfwaardetijd.^{1,9} De snelle verandering van de bloedspiegel bij middelen met een kortere halfwaardetijd heeft directe gevolgen voor de remming van de serotonineheropname. Dit suggereert dat de tweede hypothese voor het ontstaan van onttrekkingsverschijnselen juist is.

Bij middelen die anticholinerge effecten hebben kan een cholinerge 'rebound' optreden die gepaard gaat met onder andere zweten, tremor, angst en slapeelheid, en die zodoende bijdraagt aan de onttrekkingsverschijnselen. Dit is waarschijnlijk minder relevant voor SSRI's en SNRI's, maar wel voor de tricyclische antidepressiva.

LITERATUURONDERZOEK ONTWIKKELING VAN HET DOCUMENT 'AFBOUWEN SSRI'S & SNRI'S'

De werkgroep ontwikkelde het multidisciplinaire document Afbouwen SSRI's & SNRI's op basis van literatuuronderzoek met de zoektermen 'discontinuation' en 'antidepressant*'. Hierbij werd specifiek naar informatie over de afbouw van SSRI's en SNRI's gezocht. Meerdere leden van de werkgroep lazen de verschillende publicaties – veelal narratieve overzichtsartikelen – die de zoekactie opleverde. Zij abstraherden feiten over epidemiologie, risicofactoren en aanbevelingen. De werkgroep besprak deze informatie en kwam tot consensus op basis van de combinatie van patiëntenperspectief, wetenschappelijke literatuur, preklinische literatuur over de affiniteit van antidepressiva voor transporters en receptoren en over de kinetiek bij de mens, de opinie van experts en praktijkervaringen. Dit leidde tot een eerste versie van het multidisciplinaire

document. De leden van de betrokken organisaties werden breed uitgenodigd om commentaar te geven, wat tientallen waardevolle reacties uit het veld opleverde; hiermee werd het document verder aangescherpt. De definitieve versie, onderschreven door alle leden van de werkgroep, werd hierna door de besturen van de KNMP, MIND, NHG en NVvP geautoriseerd en in september 2018 publiekelijk toegankelijk gemaakt.¹⁵ Dit document moet in de toekomst doorontwikkeld worden, ook voor andere klassen antidepressiva.

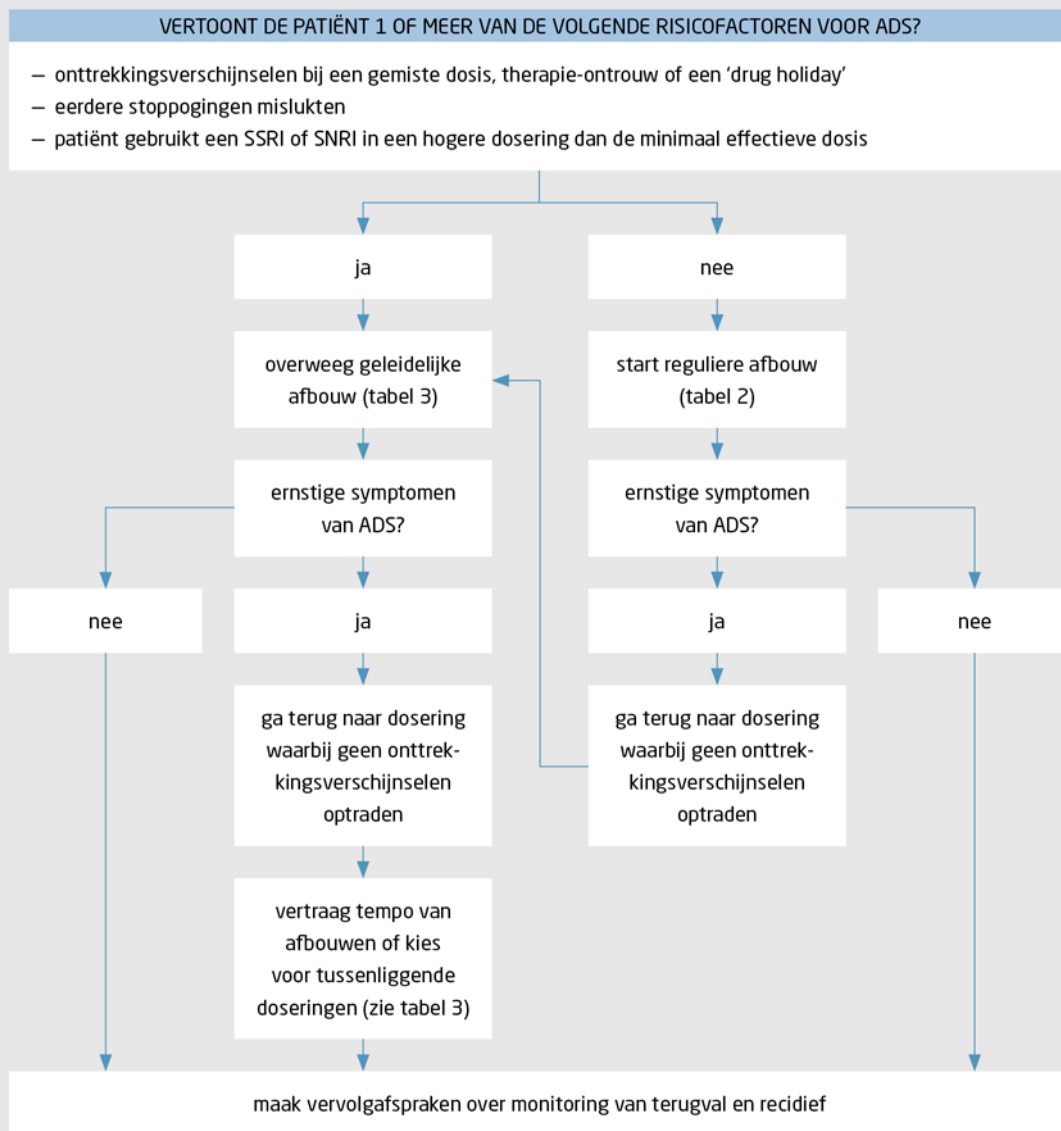
WAT IS DE OPTIMALE MANIER VAN AFBOUWEN?

Een systematisch literatuuronderzoek over het antidepressivumdiscontinueringssyndroom concludeerde dat er geen wetenschappelijke onderbouwing is voor een optimale manier om antidepressiva af te bouwen.⁴ In recentere publicaties werd evenmin empirisch bewijs voor een goede wijze van afbouwen gevonden.^{16,17} Het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing voor de manier waarop antidepressiva moeten worden afgebouwd maakt dat er in de huidige richtlijnen geen concrete evidencebased aanbevelingen worden gedaan en alleen het advies 'geleidelijk afbouwen' wordt gegeven, zonder verdere uitwerking. In één ongeblindeerd onderzoek bleek dat afbouwen in 3 versus 14 dagen geen verschil gaf in de mate waarin onttrekkingsverschijnselen optraden of de ernst ervan.¹¹ Er is geen ander systematisch vergelijkend onderzoek naar de beste methode van afbouwen gepubliceerd. De meeste onderbouwing voor het meer geleidelijk afbouwen – 'geleidelijk' in tempo of doseringsstappen – komt uit gevalbeschrijvingen en uit een observationeel cohortonderzoek dat het gebruik van afbouwmedicatie beschreef.¹⁸ Hieruit blijkt dat (a) abrupt staken onttrekkingsverschijnselen kan opleveren, (b) onttrekkingsverschijnselen verdwijnen wanneer de patiënt weer begint met het antidepressivum, en (c) onttrekkingsverschijnselen minder optreden of als minder ernstig ervaren worden bij een meer geleidelijke afbouw.

Bij sommige individuen is een zeer geleidelijke afbouw noodzakelijk om te voorkomen dat de onttrekkingsverschijnselen terugkeren.^{7,18} Een alternatieve manier om onttrekkingsverschijnselen tegen te gaan, is het vervangen van de minimaal effectieve dosering van een SSRI of SNRI door fluoxetine 20 mg per dag gedurende ten minste 7 dagen. Daarna zou fluoxetine ineens gestopt kunnen worden, omdat het een zeer lange halfwaarde-

FIGUUR 1

Algemene aanpak voor het afbouwen van antidepressiva



ADS = antidepressivumdiscontinueringssyndroom.

tijd heeft.¹⁹ Deze manier is echter nog minder goed beschreven en onderbouwd dan geleidelijk afbouwen. Bij het afbouwen van antidepressiva met een sterke remmende werking op het cytochroom P450-systeem – bijvoorbeeld paroxetine – moet er rekening mee worden gehouden dat andere medicatie sneller afgebroken

kan worden wanneer het antidepressivum in dosering is verlaagd.

RISICOFACTOREN VOOR ONTTREKKINGSVERSCHIJNSELEN

Tabel 1 geeft een overzicht van risicofactoren voor ont-

STAND VAN ZAKEN

trekkingsverschijnselen bij het afbouwen van antidepressiva. Hierin hebben wij zowel factoren aangegeven die consistent in de literatuur als risicofactor genoemd worden, als risicofactoren waarover de literatuur inconsistent is. Onderzoek naar de prevalentie van deze risicofactoren en het verband met onttrekkingsverschijnselen is niet uitgevoerd; daarom kunnen wij voor geen van de risicofactoren onderbouwd aangeven hoe sterk zij verband houden met het optreden van onttrekkingsverschijnselen.

BEGELEIDING BIJ AFBOWEN

Vóór het afbouwen moeten de patiënt en diens naasten erop gewezen worden dat onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden. Leg uit dat deze verschijnselen meestal vanzelf verdwijnen en geef in begrijpelijke taal voorlichting over de mogelijke farmacologische verklaringen voor de onttrekkingsverschijnselen. Wat lichte, matige of ernstige onttrekkingsverschijnselen zijn is subjectief en verschilt per patiënt. Ter ondersteuning kan er gebruik gemaakt worden van de

TABEL 1

Risicofactoren voor onttrekkingsverschijnselen bij het afbouwen van antidepressiva

factoren

risicofactoren die consistent genoemd worden in de literatuur*

- onttrekkingsverschijnselen werden ervaren bij een gemiste dosis, therapie-ontrouw of een 'drug holiday'^{33,34}
- eerdere stoppogingen mislukten door onttrekkingsverschijnselen of snelle terugval^{14,33,35}
- tijdens de behandeling met SSRI's of SNRI's waren voor een therapeutisch effect hogere doseringen nodig dan de minimaal effectieve dosis^{7,33,34,36†}

overige risicofactoren‡

- antidepressiva die hun eigen metabolisme remmen (met name paroxetine)³³
- genetisch bepaalde snelheid van het metabolisme ('ultrarapid metabolisers' met bepaalde polymorfismen van het CYP P450-enzym)³³
- het gebruik van comedicatie die P450-enzyminductie of -remming geeft³³
- de duur van het antidepressivagebruik^{7,14,33,37}
- bijwerkingen toen de patiënt met de medicatie begon (gemeld bij paroxetine)³⁷
- sterke angst voor afbouwen, polyfarmacie en zwangerschap

SSRI = selectieve serotonine-heropnameremmers; SNRI = serotonine-noradrenaline-heropnameremmers.

* Hoewel deze risicofactoren consistent terugkomen in de (veelal narratieve) reviews die wij hebben gevonden, wil dit niet zeggen dat de onderbouwing van deze risicofactoren hard genoeg is om te veronderstellen dat deze risicofactoren sterk verband houden met het optreden van onttrekkingsverschijnselen. In overleg met de patiënt kan besloten worden de risicofactor te negeren.

† De minimaal effectieve dosis van SSRI's en SNRI's staat in tabel 3 als dosis bij stap 1.

‡ Over deze risicofactoren werd wisselend en inconsistent gerapporteerd in de literatuur (wel/niet geassocieerd met onttrekkingsverschijnselen).

◊ Deze risicofactoren kwamen bij het opstellen van de multidisciplinaire richtlijn naar voren uit ervaringen in de praktijk.

TABEL 2**Afbouwschema voor antidepressiva**

Voorbeeld van een schema voor patiënten zonder risicofactoren voor onttrekkingsverschijnselen; reken 1 week per stap

stap	dosering in mg/dag*							
	CIT	EsCIT	FLV	FLX	PAR	SER	DUL	VLX
1†	20	10	(100)†	20	20	50	60	75
2	10	5	50	0	10	25	30	37,5
3	0	0	0		0	0	0	0

CIT = citalopram, EsCIT = escitalopram, FLV = fluvoxamine, FLX = fluoxetine, PAR = paroxetine, SER = sertraline, DUL = duloxetine, VLX = venlafaxine.

* Wanneer de patiënt bij de afbouw conform dit schema ernstige onttrekkingsverschijnselen ervaart, kunnen het tempo en/of de doseringsstappen worden aangepast; ook kan de patiënt overgaan op een afbouwschema conform tabel 3.

† De dosis in stap 1 is de minimale effectieve dosering; voor fluvoxamine is dit onduidelijk gerapporteerd als 50-100 mg/dag; de dosering van 100 mg kan veelal in één keer verlaagd worden van 100 naar 50 mg.

'Discontinuation emergent signs and symptoms' (DESS),⁹ die ook beschikbaar is in het Nederlands (<http://bit.ly/2dqiDNk>).

Maak regelmatige controle-afspraken met de patiënt om de afbouw te beoordelen en bied de mogelijkheid om elkaar in de tussentijd laagdrempelig te spreken. Als de patiënt tijdens het afbouwen gaandeweg lichte of matige onttrekkingsverschijnselen ondervindt, is geruststelling over de voorbijgaande aard hiervan vaak al voldoende. In overleg met de patiënt kunnen deze symptomen kortdurend met medicatie worden behandeld, bijvoorbeeld benzodiazepine voor slaapproblemen. Bij ernstigere onttrekkingsverschijnselen kan de dosering opnieuw worden ingesteld op de dosering waarbij geen onttrekkingsverschijnselen optraden. De onttrekkingsverschijnselen zullen dan gewoonlijk binnen 24 uur verdwijnen. Daarna kan het antidepressivum meer geleidelijk – geleidelijk in tempo en/of doseringsstappen – worden afgebouwd.

PRAKTISCH ADVIES VOOR AFBOUWEN PATIËNTEN ZONDER RISICOFACTOREN

Bij patiënten zonder de consistent in de literatuur genoemde risicofactoren (zie tabel 1) zijn in het algemeen lichte onttrekkingsverschijnselen te verwachten. Deze patiënten kunnen beginnen met de afbouw van

antidepressiva volgens het schema in tabel 2. Eventuele onttrekkingsverschijnselen kunnen symptomatisch behandeld worden, of de patiënt kan overstappen naar een afbouwschema voor patiënten mét risicofactoren (tabel 3).

PATIËNTEN MET EEN RISICOFACOR

De werkgroep die het multidisciplinaire document over de afbouw van SSRI's en SNRI's heeft opgesteld, adviseert een geleidelijke afbouw te overwegen conform tabel 3 en in overleg met de patiënt een snelheid voor het afbouwen vast te stellen als er een risico op onttrekkingsverschijnselen is. Op basis van de ervaringen en het optreden van onttrekkingsverschijnselen kan de snelheid van de afbouw worden aangepast of kunnen eventuele tussenliggende doseringen worden toegevoegd. Hou er hierbij rekening mee dat de dosering per stap niet lineair daalt.

Als de patiënt een hogere dosering gebruikt dan de minimaal effectieve dosering, kan de hoge dosering in overleg met de patiënt in een periode van minimaal 2 tot 4 weken worden afgebouwd tot de minimaal effectieve dosering. Als hierbij ernstige onttrekkingsverschijnselen optreden, kan in overleg met de patiënt ook voor dit stuk van het traject worden gekozen voor een – in tempo en/of doseringsstappen – meer geleide-

STAND VAN ZAKEN

lijke afbouw.

Met uitzondering van fluoxetine hebben alle SSRI's en SNRI's een halfwaardetijd < 40 uur,²⁰ wat inhoudt dat binnen 1 week na het wijzigen van de dosering een 'steady state' wordt bereikt. Daarom is de werkgroep uitgegaan van een afbouwtempo van 1 week per stap. Op geleide van ervaringen en het optreden van onttrekkingsverschijnselen kan de snelheid van de afbouw worden aangepast en kunnen tussenliggende doseringen worden toegevoegd of weggelaten. Omdat de half-

waardetijd van SSRI's en SNRI's – behalve fluoxetine – < 40 uur bedraagt, mogen deze middelen niet worden afgebouwd door om de dag te doseren. Dat geeft namelijk grote veranderingen van plasmaconcentraties die juist onttrekkingsverschijnselen kunnen veroorzaken.

BESCHOUWING

Er is onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing voor de manier van afbouwen van antidepressiva. Daarom geven de huidige richtlijnen en standaarden

TABEL 3

Afbouwschema voor patiënten met een risico op onttrekkingsverschijnselen*

Reken 1 week per stap†

stap	dosering in mg/dag‡						
	CIT	EsCIT	FLV	PAR	SER	DUL	VLX
1†	20	10	50	20	50	60	75
2	10	5	30	10	25	30	37,5
3	6	3	20	7	15	15	20
4	4	2	15	5	10	10	12
5	3	1,5	10	3	7,5	6	7
6	2	1	5	2	5	4	5
7	1	0,5	2,5	1	2,5	2	3
8	0,5	0,25	0	0,5	1,25	1	2
9	0	0		0	0	0	1
10							0

CIT = citalopram, EsCIT = escitalopram, FLV = fluvoxamine, FLX = fluoxetine, PAR = paroxetine, SER = sertraline, DUL = duloxetine, VLX = venlafaxine.

* Onder 'risico op onttrekkingsverschijnselen' wordt verstaan dat bij de patiënt 1 of meer factoren aanwezig zijn die in de literatuur consistent als risicofactor worden aangeduid (zie tabel 1).

† De dosis in stap 1 is de minimale effectieve dosering; voor fluvoxamine is dit onduidelijk gerapporteerd als 50-100 mg/dag; de dosering van 100 mg kan veelal in één keer verlaagd worden van 100 naar 50 mg.

‡ De afbouw doseringen zijn berekende doseringen en benaderen een daling in de bezettingsgraad van de serotoninetransporter van 10% per stap.²¹⁻²⁴ De standaardaanbeveling om 1 week per stap te rekenen kan op geleide van ervaringen en het optreden van onttrekkingsverschijnselen worden aangepast door de snelheid van afbouw te vertragen en/of tussenliggende doseringen toe te passen. De benodigde minimale doseereenheden in mg/dag zijn: CIT: 0,5; EsCIT: 0,25; FLV: 2,5; PAR: 0,5; SER: 1,25; DUL: 1; VLX: 1.

◊ Bij de berekening van de doseringen is geen rekening gehouden met veranderende kinetiek bij lagere doseringen, bijvoorbeeld bij inhibitie van P450-enzym CYP2D6 door paroxetine. Veranderde kinetiek kan ervoor zorgen dat de 'steady state' in de lagere doseringsstappen sneller wordt bereikt, wat eventuele tussenliggende stappen noodzakelijk kan maken. Evenmin is rekening gehouden met postsynaptische adaptaties bij langdurend gebruik van antidepressiva; er wordt wel verondersteld dat deze adaptaties relevant zijn voor onttrekking, maar hoe relevant is nog grotendeels onbekend.

daar geen concrete evidencebased aanbevelingen voor. Door de beschikbare literatuur te combineren met het patiëntenperspectief, de inzichten van experts, kennis over de psychofarmacologie en praktijkervaringen kon het multidisciplinaire document Afbouwen van SSRI's & SNRI's worden opgesteld, waarnaar inmiddels ook wordt verwezen in de NHG-standaarden 'Angst' en 'Depressie'.

RATIONALE VOOR HET AFBOUWSCHEMA

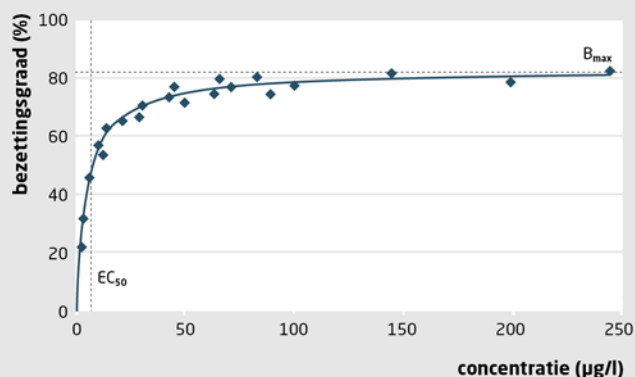
De rationale voor het schema in tabel 3 is dat het ontstaan van onttrekkingsverschijnselen te maken lijkt te hebben met semi-acute effecten van een verandering in de plasmaspiegel van het antidepressivum en bijkomende veranderingen in de bezettingsgraad van de serotoninetransporter, het primaire aangrijpingspunt van de SSRI's en SNRI's.¹³ Bij een trage verlaging van de plasmaspiegel – door geleidelijke afbouw of een lange halfwaardetijd – treden immers weinig onttrekkingsverschijnselen op, en de verschijnselen verdwijnen snel na het toedienen van hogere doseringen. Het verband tussen de plasmaspiegel en de bezettingsgraad is een hyperbole curve (figuur 2), wat maakt dat aan het eind van de afbouw steeds kleine doseringsstappen gewent zijn als men de bezetting geleidelijk en in gelijke stappen wil laten dalen. De doseringen van de afbouwschema's in tabel 3 zijn gebaseerd op deze curve en benaderen een 10% daling in de serotoninetransporterbezettingsgraad per stap.²¹⁻²⁴

Deze 10% daling in de bezettingsgraad per stap is tentatief.¹⁷ De arts en de patiënt moeten in gezamenlijke besluitvorming zoeken naar de balans tussen te snelle afbouw – in te grote stappen, een vorm van onderbehandeling – versus te trage afbouw – in te kleine stappen, 'overbehandeling'. In observationeel onderzoek leek een afbouwtraject van venlafaxine met lineaire verlaging van de dosering over een periode van 8 weken goed genoeg voor 58% van de patiënten, maar duurde dit traject voor 32% van de patiënten te lang. Bij een afbouwtraject van 12 weken slaagde 89% van de patiënten erin om succesvol af te bouwen, maar voor 58% van de patiënten was deze periode te lang.¹⁸ Omdat er bij het optreden van onttrekkingsverschijnselen in tweede instantie gekozen kan worden voor een tragere afbouw, geeft een afbouw in een periode van in beginsel 8 à 9 weken volgens de werkgroep een goede balans tussen te traag versus te snel afbouwen.

FIGUUR 2

Waarom afbouwen in steeds kleinere stappen?

Het verband tussen de SSRI-concentratie en de bezettingsgraad van de serotoninetransporter is een hyperbole curve



In deze curve is de bezettingsgraad van de serotoninetransporter bij een bepaalde SSRI-concentratie weergegeven. Deze curve wordt bepaald met de formule: bezettingsgraad = $B_{max} \cdot \text{concentratie} / (EC_{50} + \text{concentratie})$. B_{max} is de maximaal te bereiken bezettingsgraad; EC_{50} is de concentratie waarbij 50% bezettingsgraad wordt bereikt. Voor SNRI's is een vergelijkbare curve te construeren. Naarmate de concentratie daalt, daalt de bezettingsgraad van de serotoninetransporter met steeds grotere stappen. Om die bezettingsgraad gelijkmatig te laten dalen, moeten SSRI's en SNRI's in steeds kleinere stappen worden afgebouwd. Volgens deze curve geldt dat het sterkst bij concentraties onder de 50 µg/l. Voor verschillende SSRI's en SNRI's zijn de B_{max} en de EC_{50} bepaald.²¹⁻²⁴ Deze curve geeft een verklaring voor de bevinding dat de dosis-responsrelatie bij SSRI's in meta-analyses - en de klinische praktijk - erg vlak is.^{30,31} Dit werd eerder onderzocht met neuroimaging.³²

STAND VAN ZAKEN

IMPLEMENTATIE

Voor de implementatie van het multidisciplinaire document is het vereist dat de kleinere doseereenheden zoals genoemd in tabel 3 als doorgeleverde bereidingen bij elke apotheek beschikbaar zijn en voor vergoeding in aanmerking komen. Magistrale bereiding door de eigen apotheker wordt weliswaar vergoed, maar is tegen het huidige tarief voor apothekers niet kostendekkend; veel apothekers kunnen overigens niet meer zelf bereiden. Omdat het ook met de beschikbare druppels en vloeibare suspensies (citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline) onmogelijk is om de kleinste benodigde doseringen goed af te meten, zijn de fabriekspreparaten geen afdoende oplossing voor de genoemde doseringen.

Om te voorkomen dat onnauwkeurig af te meten vloeibare toedieningsvormen of het 'tellen van korrels' van preparaten met gereguleerde afgifte – venlafaxine,

duloxetine – leiden tot onveilige situaties,²⁵ is het van belang dat zorgverzekeraars en producenten van doorgeleverde bereidingen tot overeenstemming komen over een acceptabele prijsstelling van de kleinste doseringseenheden uit tabel 3. De werkgroep ervaart bereidheid bij verzekeraars de kleinere doseringseenheden als doorgeleverde bereiding te vergoeden en ook redelijkheid om deze zo nodig – in het kader van afbouwen – bij tussenliggende doseringsstappen te gebruiken. Toen wij dit artikel schreven, werden verdere oplossingen voor doorgeleverde bereidingen onderzocht, maar de verkrijgbaarheid van de kleinere doseringseenheden blijft een onderwerp om zich vooraf op te oriënteren. Dit vraagt goede samenwerking tussen arts en apotheker.

KANTTEKENINGEN BIJ 'AFBOUWEN VAN SSRI'S EN SNRI'S'

Met het multidisciplinaire document bieden de vier

REACTIE

KRITISCHE KANTTEKENINGEN BIJ 'AFBOUWEN VAN SSRI'S EN SNRI'S'

Door: Peter C. Groot, onderzoeker/ervaringsdeskundige, en Jim van Os, psychiater, beiden UMC Utrecht

Nadat patiënten jarenlang tevergeefs aandacht hadden gevraagd voor problemen rond het stoppen met antidepressiva zijn de beroepsgroepen aarzelend in beweging gekomen.¹⁻⁴ In Nederland resulteerde dit in het multidisciplinaire document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's', een stap op weg naar verantwoord afbouwen.⁵ Over de interpretatie van het document is echter tot in de Tweede Kamer onduidelijkheid en discussie.^{6,7} Dit heeft te maken met een aantal belangrijke tekortkomingen.

De werkgroep die het multidisciplinaire document heeft opgesteld, vermeldt nergens dat afbouwschema's op maat als taperingstrips kunnen worden voorgeschreven en dat deze afbouwmedicatie vanuit het basispakket kan worden vergoed. Enkele zorgverzekeraars – met name DSW – doen dat ook. Dat anderen dat nog niet willen doen, is geen reden om deze voor patiënten essentiële informatie te zwijgen.

Richtlijnen moeten worden gebaseerd op medische argumenten en niet op wat zorgverzekeraars willen vergoeden. De werkgroep lijkt echter uit te willen gaan van 'de bereidheid om bepaalde doseereenheden te vergoeden'. Suggestief schrijft de werkgroep: 'De lokale apotheker is bereid en in staat de benodigde eenheden magistraal

te maken'. Dit is opmerkelijk, want de praktijk is nu dat de behandelbaar simpelweg afbouwmedicatie voorschrijft – waarom dit niet noemen?

Verwijzingen naar relevante commentaren die bij de totstandkoming van het multidisciplinaire document een rol hebben gespeeld ontbreken,⁸⁻¹⁰ waardoor niet duidelijk is hoe de werkgroep hiermee is omgegaan.

Er is nieuwe en relevante literatuur over afbouwen.^{4,11-16} Het Engelse Royal College of Psychiatrists liet weten dat antidepressiva geleidelijk en in meerdere maanden moeten worden afgebouwd.¹ Er is ook een rapport voor de Tweede Kamer met ervaringen van voorschrijvers en patiënten met taperingstrips.¹⁷ Aan al deze zaken wordt ten onrechte geen aandacht besteed.

Er worden onrealistische voorstellen gedaan voor gerandomiseerd onderzoek, waarbij de OPERA-studie wordt genoemd. Dit onderzoek zal voor verbetering van de huidige afbouwpraktijk echter geen betekenis hebben.¹⁸ Het type onderzoek dat wel – en veel goedkoper – bij kan dragen is het pragmatisch verzamelen van een groot aantal 'n = 1'-trajecten met taperingstrips, waarover in een pilotonderzoek bij 895 patiënten reeds werd gerapporteerd.¹⁹

LITERATUUR OP NTVG.NL/D4004

betrokken partijen zowel een rationale als een handvat voor het geleidelijk afbouwen van SSRI's en SNRI's.¹⁵ Ze doen dit voor klinisch te definiëren risicogroepen en stellen concrete doseringen voor, zodat patiënten deze antidepressiva veilig kunnen afbouwen wanneer dat nodig is. Er zijn echter diverse kanttekeningen bij de huidige stand van zaken rond het afbouwen van SSRI's en SNRI's te maken.

Ten eerste koos de werkgroep ervoor om risicofactoren aan te merken als 'consistent genoemd' wanneer zij in de meeste narratieve reviews met onttrekkingsverschijnselen in verband werden gebracht. Omdat het hierbij gaat om 'expert opinion', is de onderbouwing voor deze risicofactoren niet sterk.

Ten tweede zijn in placebogecontroleerde afbouw-

registratiestudies antidepressiva vaak abrupt gestopt, zonder dat onttrekkingsverschijnselen werden gerapporteerd.²⁶⁻²⁸ Het probleem met deze registratiestudies is dat onttrekkingsverschijnselen meestal geen uitkomstmaat waren, en dat eventuele onttrekkingsverschijnselen wellicht gedeuid zijn als een terugval of recidief.²⁶⁻²⁸ Dit onderstreept dat het belangrijk is om in placebo-gecontroleerde afbouwstudies in het kader van registratie van antidepressiva ook onttrekkingsverschijnselen als uitkomstmaat te nemen.

Ten derde moet in goed opgezet placebo-gecontroleerd afbouwonderzoek aangetoond worden dat het voorgestelde afbouwschema inderdaad leidt tot betere resultaten – minder onttrekkingsverschijnselen en succesvollere afbouw – bij het staken van antidepressiva.

REACTIE

GEBREKKIGE KENNIS OVER STOPPEN MET ANTIDEPRESSIVA VRAAGT OM MEER GEDEGEN ONDERZOEK

Door: Christiaan H. Vinkers, psychiater, afd. Psychiatrie en afd. Anatomie en Neurowetenschappen, Amsterdam UMC

Elk jaar starten en stoppen honderdduizenden Nederlanders met antidepressiva. Daarmee is afbouwen van antidepressiva voor veel artsen en patiënten een belangrijk thema. Goed nieuws dat recent het multidisciplinaire consensusdocument 'Afbouwen SSRI/SNRI's' is verschenen.¹ In dit artikel geven Ruhe en collega's een gebalanceerd overzicht van het onderliggende wetenschappelijke bewijs en concrete afbouwschema's (zie tabel 3). Toch valt vooral op hoe weinig – goed – onderzoek er is gedaan naar stoppen met antidepressiva. Wat we wél weten: zolang iemand een antidepressivum blijft gebruiken is de kans op een terugval kleiner, en abrupt stoppen is onverstandig.² Wat we nog niet weten kan worden samengevat in drie kernvragen: (a) wie kan er stoppen, (b) wanneer moet iemand stoppen, en (c) hoe moet dat gebeuren? Wetenschappelijk onderbouwde antwoorden voor al deze vragen ontbreken grotendeels, zodat de praktijk uiteenlopend en weerbarstig is. Terecht dat hiervoor veel aandacht is in de media en de politiek, bijvoorbeeld over de vergoeding van taperingstrips. Toch kent deze publieke afbouwdiscussie ook nadelen, zoals risico op nocebo-effecten en ongewilde afbouw-angst. Tegenover patiënten met ernstige onttrekkingsklachten en afbouwproblemen staan immers patiënten die de medicatie zonder, of althans zonder grote problemen afbouwen.

Gericht onderzoek naar de drie kennislacunes (wie/wanneer/hoe?) is hard nodig. De recent gestarte landelijke OPERA-trial (<http://opera-project.nl>) onderzoekt wanneer en bij wie antidepressiva het beste afgebouwd kunnen worden. De 'hoe'-vraag blijft vooralsnog onbeantwoord. Daarvoor is aanvullend dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek nodig. Afbouwstrategieën zijn namelijk complexer dan serotoninetransporter(SERT)-bezetting in het bloed, omdat antidepressiva zich in het brein anders gedragen dan in het bloed (zo verschilt de halfwaardetijd),³⁻⁵ een andere farmacokinetiek kennen bij lagere doseringen, en onderling verschillen in farmacokinetische én farmacodynamische eigenschappen; zo bindt mirtazapine niet aan de SERT maar kunnen toch onttrekkingsverschijnselen optreden.

Kortom, wat complex is, moeten we niet onnodig versimpelen. Als we patiënten beter willen informeren en helpen bij het stoppen met antidepressiva, dan is meer kennis hard nodig. Daarvoor moeten we de hand aan de ploeg slaan. Er is nog veel werk te verrichten. Belangenverklaring: Christiaan Vinkers is betrokken bij het OPERA-onderzoek, oprichter van de website <https://antidepressiva.nl>, medeoprichter van het onafhankelijke psychiatercollectief en website DeJongePsychiater.nl, en een van de schrijvers van het boek 'Even slikken' over de zin en onzin van antidepressiva.

LITERATUUR OP NTVG.NL/D4004

STAND VAN ZAKEN

Ten vierde verhoogt het afbouwen van antidepressiva in veel gevallen het risico op terugval of een recidief.²⁶⁻²⁸ Er zijn specifieke situaties bij patiënten met angst- en stemmingsstoornissen die het stoppen met antidepressiva meer of minder risicovol maken; zo is het risico op recidieven afhankelijk van het aantal eerdere episodes, de ernst van de index-episode en eventuele restklachten. Sommige mensen kunnen vanwege een hoog recidiefrisico beter doorgaan met het gebruik van antidepressiva, maar omgekeerd moet er geen 'afbouwangst' ontstaan.

Een goede inschatting van het recidiefrisico moet voorafgaan aan de keuze om te gaan afbouwen. De multidisciplinaire richtlijnen, zorgstandaarden en NHG-standaarden voor depressie en angststoornissen geven goed onderbouwde adviezen over de indicatie voor het stoppen van antidepressiva. Voor het stellen van de indicatie tot afbouwen van antidepressiva verwijzen wij naar die richtlijnen en standaarden. Het optreden van ernstige onttrekkingsverschijnselen bij een eerdere stoppoging is een reden voor een tragere afbouw. Als

de patiënt wil afbouwen nadat er bij een eerdere afbouw pas na verloop van maanden een recidiefdepressie is opgetreden – en er in die maanden kennelijk geen onttrekkingsverschijnselen waren –, dan is dat op zichzelf geen reden om trager af te bouwen; recidieven worden waarschijnlijk niet voorkomen met een tragere afbouw.²⁹

CONSEQUENTIES VOOR ONDERZOEK

Om de keuzes bij het afbouwen van antidepressiva op empirie te baseren zijn twee onderzoeksvragen relevant: (a) bij welke patiënt moet men geleidelijk afbouwen, en (b) hoe moet men dan afbouwen? Het OPERA-onderzoek (waarin OPERA staat voor 'Onderzoek naar optimaal gebruik antidepressiva', <https://opera-project.nl>) gaat onder meer in op de vraag hoe vaak het voorkomt dat er onttrekkingsverschijnselen optreden bij patiënten die de antidepressiva in deze studie afbouwen en welke risicofactoren daarbij een rol spelen. Een vergelijking tussen verschillende afbouwstrategieën valt echter buiten het bestek

REACTIE

OVER TAPERINGSSTRIPS EN ANGST VOOR AFBOWEN

Door: C. (Kees) Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen, en Bas van de Steeg, openbaar apotheker, Wijchen

In hun artikel geven Ruhe en collega's een praktisch handvat hoe antidepressiva af te bouwen. Aan twee aspecten besteedt dit artikel weinig aandacht. Ten eerste is het afbouwen van antidepressiva moeilijk, zowel voor de patiënt als voor de dokter. De PANDAtrial die tot doel had om een strategie om tot afbouwen te komen te onderzoeken, mislukte omdat eigenlijk vrijwel geen enkele patiënt tot afbouwen kwam;¹ ofwel de patiënt, ofwel de behandelend arts zag onoverkomelijke bezwaren. In dit artikel geven Ruhe en collega's onvoldoende handvatten voor de begeleiding van patiënten met angst voor afbouwen (lees: angst voor terugval, angst voor onttrekkingsverschijnselen, en angst voor uitval of disfunctioneren tijdens de afbouw). De oplossingsrichtingen die hiervoor worden geboden blijven hangen bij doseringsbeschrijvingen en globaal geruststellen. Meer aandacht voor professionele begeleiding bij de afbouw is wenselijk. Daarbij dient ook rekening gehouden te worden met aannames en de attitude van de professional.^{2,3}

Een groot knelpunt bij het toepassen van deze adviezen zit hem verder in het voorschrijven van de zeer lage doseringen die nodig zijn bij patiënten met een of meer risicofactoren. Er zijn nauwelijks nog apothekers die zelf bereiden. Magistrale capsules ad hoc laten maken door een centrale bereidingsapothek is omslachtig en kostbaar. Bovendien gaat het om niet-gestandaardiseerde receptuur, waardoor vergoeding een probleem is. Voor citalopram en paroxetine kom je in de praktijk een heel eind met de vloeibare toedieningsvormen, maar voor venlafaxine en sertraline is die mogelijkheid er niet.

Het inzetten van taperingstrips is de meest verantwoorde oplossing voor patiënten met risicofactoren voor onttrekkingsverschijnselen. Helaas is ook de vergoeding van taperingstrips niet vanzelfsprekend en afhankelijk van de gekozen zorgverzekeraar. Het is wenselijk dat voor de meestgebruikte antidepressiva lagere doseringen op de markt komen. Anders zal het lastig zijn om de adviezen van de werkgroep in de praktijk te brengen.

LITERATUUR OP [NTVG.NL/D4004](https://www.ntvg.nl)

van OPERA-studie. Daarvoor is aanvullend onderzoek noodzakelijk.

TERUG NAAR DE PATIËNT

De patiënte uit de casus aan het begin van dit artikel bespreekt met haar behandelaar de kans op onttrekkingsverschijnselen bij het afbouwen van de citalopram. Hoewel er een risicofactor is, besluiten zij de citalopram af te bouwen volgens tabel 2, dat wil zeggen: halvering van de huidige dosering en deze na 4 weken stoppen. De halvering van de dosering gaat prima; bij tussenliggende afspraken beschrijft patiënte geen onttrekkingsverschijnselen. 3 dagen nadat zij volledig gestopt is met de citalopram ervaart patiënte echter opnieuw 'elektrische' schokjes en heeft zij last van malaise, die haar de laatste dagen sterk hindert in haar functioneren. Wanneer zij opnieuw begint met citalopram 10 mg/dag verdwijnen deze klachten binnen 3 uur. Hierop besluiten de behandelaar en patiënte om het afbouwschema van tabel 3 te volgen. De lokale apotheker is bereid en in staat de benodigde eenheden magistraal te maken. Met een geleidelijke afbouw lukt het de patiënte om in 6 weken de resterende stappen van tabel 3 te doorlopen, zonder dat zij opnieuw last krijgt van onttrekkingsverschijnselen. Als recidiefpreventie voor haar depressieve klachten volgt zij een cursus preventieve cognitieve therapie.

CONCLUSIE

Bagatelliseer onttrekkingsverschijnselen niet. Geleidelijk afbouwen van antidepressiva geeft minder onttrekkingsverschijnselen dan abrupt stoppen. In het multidisciplinaire document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's' staan schema's die aangeven hoe en bij wie de antidepressiva geleidelijker afgebouwd moeten worden.¹⁵ Individuele verschillen tussen de patiënten kunnen het echter noodzakelijk maken om op geleide van onttrekkingsverschijnselen de schema's aan te passen. Gezamenlijke besluitvorming tussen patiënt en behandelaar is de beste manier om tot beslissingen over de afbouw van antidepressiva te komen. Nu het multidisciplinaire document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's' is goedgekeurd en ook de zorgverzekeraars dit document onderschrijven, is een breed draagvlak gecreëerd voor het beschikbaar maken van afbouwme-

dicatie. De beschikbaarheid en vergoeding van kleinere doseereenheden is een laatste maar essentiële stap voor de implementatie van de afbouwschema's in de praktijk.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D4004
- Radboudumc, afd. Psychiatrie, Nijmegen: dr. H.G. Ruhe, psychiater (tevens: Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Nijmegen en Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, Utrecht). Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), Den Haag: drs. A. Horikx, apotheker. Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht: dr. M.J.P. van Avendonk, huisarts niet praktiserend; dr. H. Woutersen-Koch, arts. MIND - Depressie Vereniging, Amersfoort: dr. B.F. Groeneweg. Wilhelmina Ziekenhuis, Apotheek, Assen: dr. H. Mulder, ziekenhuisapotheker (tevens: GGZ Drenthe, Assen en Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, Utrecht).
- Contact: H.G. Ruhe (eric.ruhe@radboudumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- De werkgroep KNMP, MIND, NHG, NVvP t.b.v. het afbouwen van antidepressiva telde naast de auteurs ook de volgende leden: H. Jelsma (openbaar apotheker), L.M. Roosjen-de Feiter en L. Kurt-Grotenhuis.
- Aanvaard op 17 september 2019
- Citeer als: *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2019;163:D4004

LITERATUUR

- 1 Warner CH, Bobo W, Warner C, et al. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician.* 2006;74:449-56.
- 2 Vlamincq JJD, Zitman FG, Van Vliet IM. Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149:698-701.
- 3 Groot PC; Consensusgroep Tapering. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. *Tijdschr Psychiatr.* 2013;55:789-794.
- 4 Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review. *Psychother Psychosom.* 2015;84:72-81.
- 5 Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry.* 1997;154:1760-2.
- 6 Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol.* 1998;12:305-13.
- 7 Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Adv Psychiatr Treat.* 2007;13:447-57.
- 8 Perahia DG, Rajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2005;89:207-12.
- 9 Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry.* 1998;44:77-87.
- 10 Ruhe HG, Horikx A, van Avendonk MJP, Groeneweg BF, Woutersen-Koch H; Discontinuation of Antidepressants Taskforce. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry.* 2019;6:561-2.
- 11 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;22:330-2.
- 12 Van Geffen ECG, Hugtenburg JG, Heerdink ER, van Hulst RP, Egberts ACG. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation.

STAND VAN ZAKEN

- Eur J Clin Pharmacol. 2005;61:303-7.
- 13 Delgado PL. Monoamine depletion studies: implications for antidepressant discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(Suppl 4):22-6.
 - 14 Muzina DJ. Discontinuing an antidepressant? Tapering tips to ease distressing symptoms. *Curr Psychiatr*. 2010;9:51-61.
 - 15 Horikx A, Jeslma H, Groeneweg BF, et al. Multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's'. Utrecht: KNMP, MIND, NHG en NVvP; 2019.
 - 16 Groot PC, van Os J. Overtuigend 'bewijs' voor de rationaliteit van taperingstrips. In: *Ontwikkeling en rationaliteit van taperingstrips*. Den Haag; 2017.
 - 17 Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry*. 2019;6:538-46.
 - 18 Groot PC, van Os J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. *Psychosis*. 2018;10:142-5.
 - 19 Giakas JW, Davis JM. Intractable withdrawal from venlafaxine treated with fluoxetine. *Psychiatr Ann*. 1997;27:85-92.
 - 20 Ruhe HG, Haarman BC, de Boer MK et al. Antidepressiva. In: Naarding P, Beers E, red. *Praktische psychofarmacologie*. Houten: Prelum, 2015.
 - 21 Klein N, Sacher J, Geiss-Granadia T, et al. Higher serotonin transporter occupancy after multiple dose administration of escitalopram compared to citalopram: an [123I]ADAM SPECT study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;191:333-9.
 - 22 Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*. 2004;161:826-35.
 - 23 Suhara T, Takano A, Sudo Y, et al. High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:386-91.
 - 24 Takano A, Suzuki K, Kosaka J, et al. A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185:395-9.
 - 25 Ryu GS, Lee YJ. Analysis of liquid medication dose errors made by patients and caregivers using alternative measuring devices. *J Manag Care Pharm*. 2012;18:439-45.
 - 26 Kaymaz N, van Os J, Loonen AJ, Nolen WA. Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:1423-36.
 - 27 Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003;361:653-61.
 - 28 Batelaan NM, Bosman RC, Muntingh A, et al. Risk of relapse after antidepressant discontinuation in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis of relapse prevention trials. *BMJ*. 2017;358:j3927.
 - 29 Gueorguieva R, Chekroud AM, Krystal JH. Trajectories of relapse in randomized, placebo-controlled trials of treatment discontinuation in major depressive disorder: an individual patient-level data meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4:230-7.
 - 30 Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6:601-9.
 - 31 Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N, Taylor MJ, Bloch MH. Systematic Review and Meta-Analysis: Dose-Response Relationship of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2016;173:174-83.
 - 32 Ruhe HG, Booij J, van Weert HC, et al. Evidence why dose-escalation of paroxetine in major depressive disorder is not effective: a randomized controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:999-1010.
 - 33 Harvey BH, Slabbert FN. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29:503-16.
 - 34 Ogle NR, Akkerman SR. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults. *J Pharm Pract*. 2013;26:389-96.
 - 35 Lejoyeux M, Adès J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(Suppl 7):11-5.
 - 36 Hosenbocus S, Chahal R. SSRIs and SNRIs: A review of the Discontinuation Syndrome in Children and Adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20:60-7.
 - 37 Himei A, Okamura T. Discontinuation syndrome associated with paroxetine in depressed patients: a retrospective analysis of factors involved in the occurrence of the syndrome. *CNS Drugs*. 2006;20:665-72.