

Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine

P.C. GROOT, EN DE CONSENSUSGROEP TAPERING¹

ACHTERGROND Taperingstrips kunnen worden gebruikt voor het geleidelijk afbouwen van medicijnen zoals antidepressiva en benzodiazepines. Deze strips bevatten iedere volgende dag een iets lagere dosis. Dit voorkomt onttrekkingsverschijnselen, waar nu nog te veel patiënten last van hebben, en verlaagt de kans op terugval.

DOEL Beschikbaar stellen van taperingstrips voor antidepressiva.

METHODE De Consensusgroep Tapering onderzocht via literatuuronderzoek en raadpleging van deskundigen of beschikbaar stellen van taperingstrips paroxetine en venlafaxine haalbaar is.

RESULTATEN De Stichting Cinderella Therapeutics (www.cinderella-tx.org), een non-profitorganisatie die zich ten doel stelt om zogenaamde stiefkindgeneesmiddelen en -behandelingen voor de patiënt bereikbaar te maken, wil taperingstrips mogelijk maken voor paroxetine en venlafaxine, de twee antidepressiva die in de praktijk voor de meeste problemen zorgen. Het proces van produceren, verpakken, controleren van de afbouwende doseringen is ISO-gecertificeerd, iedere afzonderlijke strip is voorzien van een barcode en kan worden gevolgd en getraceerd. Daarmee kan aan de veiligheidseisen worden voldaan. Gezien de aantallen gebruikers van paroxetine en venlafaxine is er veel behoefte aan de taperingstrips.

CONCLUSIE Financieel, marketingtechnisch en praktisch is de introductie van taperingstrips haalbaar. De patiënt zal hier zeer mee geholpen zijn. De paroxetinetaperingstrips worden als eerste gerealiseerd en zijn naar verwachting vanaf december 2013 beschikbaar.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)10, 789-794]

TREFWOORDEN afbouwen, antidepressiva, onttrekkingsverschijnselen, paroxetine, SSRI, tapering, taperingstrips, venlafaxine

Stoppen met antidepressiva blijkt in de praktijk vaak moeilijker dan verwacht en levert in ruim de helft van de gevallen problemen op (van Geffen e.a. 2005). Vooral het afbouwen van antidepressiva met een korte halfwaardetijd, zoals paroxetine en venlafaxine, gaat vaak gepaard met het optreden van, soms ernstige, onttrekkingsverschijnselen (zie hieronder). Dat gebeurt vooral als deze middelen langer dan een paar maanden en in hogere doseringen zijn gebruikt.

Waarom geleidelijk afbouwen belangrijk is

De belangrijkste oorzaak voor deze problemen is te snel afbouwen, waardoor het lichaam onvoldoende tijd heeft om zich aan de lagere doseringen aan te passen. In officiële richtlijnen en bijsluiters staat daarom terecht dat antidepressiva in overleg met de arts en geleidelijk dienen te worden afgebouwd (van Weel-Baumgarten e.a. 2012). Wat 'geleidelijk' precies inhoudt, wordt echter niet vermeld. Richtlijnen voor het afbouwen van antidepressiva ontbreken (Groot & van Ingen Schenau 2013).

Abrupt stoppen na herstel van depressie leidt vaker en sneller tot terugval dan een meer geleidelijke afbouw (Baldessarini e.a. 2010). Hoe sterk dit effect is, is niet duidelijk. Prospectief onderzoek met gerandomiseerde klinische trials, dat hierover uitsluitend zou kunnen geven, is nooit gedaan en lijkt ook lastig uitvoerbaar.

De Consensusgroep Tapering onderzocht met literatuuronderzoek en raadpleging van deskundigen of het beschikbaar stellen van taperingstrips paroxetine en venlafaxine haalbaar is.

ONTTREKKINGSVERSCHIJNSELEN

Onttrekkingsverschijnselen worden gedefinieerd als de lichamelijke en psychische verschijnselen die optreden na beëindiging, onderbreking of te snelle reductie van de dosis van een geneesmiddel. Ze kunnen zich bij alle antidepressiva voordoen, maar ze treden eerder op en de symptomen zijn ernstiger, naarmate de halfwaardetijd van een antidepressivum korter is. Kenmerkend voor onttrekkingsverschijnselen is dat ze optreden binnen 1-4 dagen na verlaging van de dosering of na staken van het antidepressivum. Om onttrekkingsverschijnselen bij het gebruik van antidepressiva zo veel mogelijk te voorkomen is een goede en zorgvuldige voorlichting bij zowel de start als de beëindiging van de behandeling zeer belangrijk (Vlaminck e.a. 2005).

De symptomen van onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva kunnen worden ingedeeld in 8 groepen, te weten griepachtige verschijnselen (hoofdpijn, lethargie, zweten, rillingen, moeheid, eetlustvermindering, spierpijn), gastro-intestinale symptomen (buikpijn, nausea, vomitus, diarree, anorexie), evenwichtsstoornissen (duizeligheid, coördinatiestoornissen), extrapiramidale verschijnselen (parkinsonisme, acathisie, katatonie, tremoren, dystonie, ataxie), psychische symptomen (agitatie, prikkelbaarheid, stemmingsdaling, huilbuien, angst, manie, hypomanie, hallucinaties, delirium, agressiviteit, paranoïde wanen), slaapstoornissen (inslaapstoornis, nachtmerries, excessief dromen, levendige dromen), sensorische

stoornissen ('elektrische schok'-sensaties, paresthesiën) en overige verschijnselen (cognitieve stoornissen, hartritmestoornissen).

WAAROM TAPERINGSTRIPS?

Voor paroxetine betekent geleidelijk afbouwen meestal dat de dosering in stappen van 5 mg wordt verlaagd tot een dosis van 5 mg/dag, waarna in één keer wordt gestopt. Venlafaxine wordt op soortgelijke wijze in stappen afgebouwd tot een dagelijkse dosis van 37,5 mg, de laagste standaarddosering die de apotheker levert. Het is aan de arts, in overleg met de patiënt, om te beslissen hoe lang over iedere stap wordt gedaan, meestal één of twee weken, soms langer.

Onvoorspelbaar probleem

Artsen staan bij het afbouwen voor twee problemen. Het eerste is dat ze niet (kunnen) weten wat voor een gegeven patiënt een goed afbouwschema is. Er zijn patiënten die er met de huidige schema's in slagen om hun antidepressiva met succes af te bouwen. Of zij daarbij klachten onderkennen en hoe groot die zijn, krijgt de arts echter in veel gevallen niet te horen. Er zijn ook patiënten bij wie, ook als ze netjes volgens deze schema's afbouwen, het afbouwen niet lukt omdat ze nog steeds veel last hebben van onttrekkingsverschijnselen.

De meeste klachten lijken zich voor te doen in de laatste fase van de afbouw. De stap van 5 mg naar nul bij paroxetine en van 37,5 mg naar nul bij venlafaxine blijkt voor veel patiënten te groot te zijn. Om te begrijpen waarom dat zo is, moeten we kijken naar het verschil tussen de biochemische effecten van antidepressiva en de klinische effecten, waar de huidige standaarddoseringen uiteindelijk op zijn gebaseerd. SSRI's remmen de heropname van serotonine door binding aan en blokkade van de serotoninereceptor en dat gebeurt al bij zeer lage concentraties. Het verband tussen de SSRI-concentratie en de bezetting van de serotoninereceptor bij die lage concentraties is exponenti-

eel (Meyer e.a. 2004). Een kleine verlaging van de dagelijkse dosis, vooral als die al veel lager ligt dan de laagste standaarddosering, leidt daardoor tot een sterke daling van de bezetting van de serotoninerceptor. Het optreden van onttrekkingsverschijnselen juist bij die lage doseringen kan hierdoor goed worden verklaard.

Praktisch probleem

Het tweede probleem voor artsen bij het afbouwen is dat zij slechts beperkte praktische mogelijkheden hebben om de patiënt hierbij te helpen. Bij paroxetine kan de patiënt zijn pil in tweeën of in vieren delen of kan het antidepressivum in druppelvorm worden voorgeschreven. Bij venlafaxine, dat in capsules wordt geleverd, heeft de arts deze mogelijkheden niet. Met de beste bedoelingen wordt daarom soms het onjuiste advies gegeven om dan maar om de andere dag een capsule/tablet te slikken, met als gevolg dat de patiënt om de andere dag last heeft van onttrekkingsverschijnselen. In de praktijk lossen sommige gebruikers van venlafaxine dit probleem zelf op door hun capsules open te breken, de korreltjes daarin te tellen en iedere dag een paar korreltjes minder in te nemen.

Door zelf met hun medicijnen te rommelen doen deze patiënten iets wat in het algemeen als buitengewoon onverstandig moet worden beschouwd, maar ze slagen er zo wel in om met succes hun antidepressiva in hun eigen tempo af te bouwen, soms over een periode van maanden. Een laatste strategie is om het betreffende antidepressivum eerst te vervangen door fluoxetine (met een zeer lange halfwaardetijd), dat door die lange halfwaardetijd zeer geleidelijk uit het lichaam verdwijnt, waardoor minder of geen onttrekkingsverschijnselen zullen optreden. Voor patiënt en arts maakt dit het afbouwen echter een stuk ingewikkelder. De patiënt wordt hier in de steek gelaten omdat farmaceutische bedrijven niet leveren wat nodig is.

Deze praktische problemen hoeven zich niet meer voor te doen als de patiënt voor de laatste fase

van het afbouwen gebruik zou kunnen maken van taperingstrips (Groot 2011; Leurink 2004), die afbouwschema's mogelijk maken die veel geleidelijker zijn en tot een lagere concentratie doorlopen dan de schoksgewijs dalende schema's die thans noodzakelijkerwijs gehanteerd moeten worden. Een bijkomend en belangrijk voordeel van zulke strips is dat die de arts helpen bij de communicatie met de patiënt. Een strip voor 28 dagen is gemakkelijker uit te leggen en is voor de patiënt beter te begrijpen dan het gebruik van steeds weer andere doseringen in andere verpakkingen waarvoor de patiënt ook nog eens meerdere keren naar de apotheek terug moet.

Onttrekkingsverschijnselen kunnen waarschijnlijk nooit helemaal worden voorkomen. Maar ze zullen bij gebruik van taperingstrips minder vaak voorkomen en minder ernstig zijn dan bij de meer abrupte afbouw waarvan op dit moment nog sprake moet zijn.

TAPERINGSTRIPS: TECHNISCH MOGELIJK

Voor het maken van een taperingstrip waarmee paroxetine in 28 dagen kan worden afgebouwd vanaf een dosering van 20 mg per dag zijn 28 verschillende, steeds iets lagere, doseringen nodig. Dit wordt bereikt door pillen met verschillende sterktes te combineren, vergelijkbaar met de manier waarop we met geld omgaan. Daarbij kan ieder willekeurig bedrag worden betaald met een beperkt aantal muntstukken. Op soortgelijke wijze volstaan vijf standaarddoseringen om paroxetine in 28 dagen heel geleidelijk in hele kleine stappen af te bouwen, waarbij 1 tot maximaal 4 tabletten per dag moeten worden geslikt. Door de pillen slim te verpakken wordt ervoor gezorgd dat hierover bij de patiënt geen onduidelijkheid ontstaat.

Er zijn apotheken die zich hebben toegelegd op het individueel verpakken van alle medicijnen voor bijvoorbeeld de bewoners van verpleeg- en verzorgingstehuizen. De pillen die een bepaalde patiënt moet slikken, worden volautomatisch in een strip verpakt. Daarbij wordt voor iedere afzon-

derlijke pil of combinatie van pillen aangegeven op welk tijdstip de patiënt ze moet innemen. Het hele proces is ISO-gecertificeerd, de pillen of capsules worden na verpakking door een camera gecontroleerd en iedere afzonderlijke strip is voorzien van een barcode en kan dus worden gevolgd en getraceerd. Aan de veiligheidseisen waaraan medicijnen moeten voldoen, kan dus prima worden voldaan. Dankzij deze automatisering is het bovendien mogelijk om afwijkende afbouwschema's te realiseren als daar behoefte aan is. Daarmee kunnen patiënten geholpen en gerustgesteld worden die ook bij zeer langzaam afbouwen nog problemen ondervinden.

HET BELANG VAN DE PATIËNT

Voor het maken van taperingstrips staan geen wetten in de weg, maar wel praktische bezwaren. In principe volstaat een recept en een apotheker die de strip wil maken. De farmaceutische industrie is echter niet geïnteresseerd. Een willekeurige arts zal geen recept voor een taperingstrip uitschrijven in de wetenschap dat er geen apotheker te vinden is die dat ene recept zal willen uitvoeren en geen verzekeraar die dat zal willen vergoeden. Omgekeerd zal een apotheek niet besluiten om uit eigen beweging in grotere aantallen, en dus tegen aanvaardbare prijzen, taperingstrips te gaan maken zo lang daar geen recepten voor worden uitgeschreven.

In 2011 gebruikten in Nederland bijna 200.000 mensen paroxetine en ruim 100.000 mensen venlafaxine (GIP-database). Bij deze aantallen moet het mogelijk zijn om tegen aanvaardbare kosten taperingstrips te produceren. Het is zelfs goed denkbaar dat het gebruik van taperingstrips de samenleving uiteindelijk geld bespaart. Terugkeer van depressie en de soms ernstige onttrekkingsverschijnselen waar een aantal patiënten nu last van heeft, kosten namelijk ook veel geld. Denk aan patiënten die zich te ziek voelen om te werken, die bang zijn omdat ze denken dat hun depressie terugkomt, die hun antidepressiva niet verder durven af te bouwen, extra doktersbezoeken enzovoort.

Afgezien van deze financiële en marketingtechnische argumenten is het belangrijkste argument om voor de introductie van taperingstrips te pleiten uiteraard dat ze de patiënt helpen. Het initiatief van Cinderella om de huidige Catch-22-situatie te doorbreken verdient daarom alle steun. Artsen kunnen die steun geven en hun patiënten en zichzelf helpen door deze taperingstrips te gaan voorschrijven zodra die geleverd kunnen worden.

NOOT

1 Namens de Consensusgroep Tapering, waarvan behalve de auteur deel uitmaken (in alfabetische volgorde): Baer Arts, psychiater, Maastricht UMC; Ton van Balkom, psychiater en hoogleraar Evidence-based Psychiatrie, afd. Psychiatrie en EMGO Instituut, VUmc en GGZ inGeest, Amsterdam; Aartjan Beekman, hoogleraar Psychiatrie, dienst onderzoek GGZ inGeest/afd. Psychiatrie, Vumc, Amsterdam; Marc Blom, psychiater, directeur zorg en bestuurder, PsyQ; Tom Birkenhäger, psychiater, Erasmus MC Rotterdam; Bert M. van Hemert, hoogleraar Psychiatrie, LUMC, Leiden; Witte J. Hoogendijk, hoogleraar Psychiatrie, Erasmus MC Rotterdam; Jan van Ingen Schenau, arts, samensteller Silhouet literatuurservice angst en depressie, 1e Exloërmond; René S. Kahn, hoogleraar Psychiatrie, UMC Utrecht; Ralph Kupka, hoogleraar Bipolaire stoornissen, VUmc, en psychiater, GGZ inGeest en Altrecht GGZ; Roos C. van der Mast, hoogleraar Ouderenpsychiatrie/opleider Psychiatrie, LUMC, Leiden; Willem A. Nolen, emeritus hoogleraar Psychiatrie, in het bijzonder Emotionele Stoornissen, afd. Psychiatrie, UMC Groningen; Jim van Os, hoogleraar Psychiatrische epidemiologie, Maastricht UMC; Frenk Peeters, psychiater, Maastricht UMC en Riagg, Maastricht; Eric Ruhé, psychiater-epidemioloog, afd. Stemming- en Angststoornissen, UMC Groningen en Zorgprogramma Stemmingstoornissen, afd. Psychiatrie, AMC Amsterdam; Aart Schene, hoogleraar Psychiatrie, Zorgprogramma Stemmingstoornissen, afd. Psychiatrie, AMC, Universiteit van Amsterdam; Floor Scheepers, hoofd afd. Psychiatrie, UMC Utrecht; Robert Schoevers, hoogleraar Psychiatrie en afdelingshoofd, UMC Groningen; Anne Speckens, hoogleraar Psychiatrie, UMC St Radboud, Nijmegen; Jan Spijker, hoogleraar Chronische depressie, UMC St Radboud, Nijmegen, psychiater, Pro Persona, Nijmegen en Trimbo-instituut, Utrecht; Jan Swinkels, psychiater en hoogleraar Richtlijnontwikkeling in de gezondheidszorg, AMC, Amsterdam; Ton Vergouwen, psychiater en opleider psychiatrie, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam; Frank C. Verhulst, hoogleraar Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Erasmus MC-Sophia, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie, Rotterdam.

☞ De paroxetine-taperingstrips zullen als eerste gerealiseerd worden en zullen naar verwachting vanaf december 2013 beschikbaar zijn (de bestelprocedure is te vinden op www.cinderella-tx.org/tapering).

LITERATUUR

- Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 934-41.
- Geffen EC van, Hugtenburg JG, Heerdink ER, van Hulst RP, Egberts AC. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 303-7.
- Groot PC. Antidepressiva afbouwen. Tijd voor een andere benadering. Silhouet herfst 2011; www.vraagbaak-angstendepressie.nl/files/Groot-h11.pdf
- Groot PC, van Ingen Schenau J. Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'. Een knelpuntenanalyse. eBook. Den Haag; 2013 (vrij te downloaden vanaf <http://medischcontact.artsennet.nl/>, zoekterm 'Antidepressiva beter afbouwen').
- Leurink H. De medicijnontwenningstrip. *NRC Handelsblad* 31 dec 2004.
- Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, 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.
- Vlaminck JJD, van Vliet IM, Zitman FG. Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 698-701.
- Weel-Baumgarten E van, van Gelderen G, Grundmeijer H, Licht-Strunk E, van Marwijk H, van Rijswijk E, et al. NHG-standaard Depressie (2de herz.). *Huisarts en Wetenschap* 2012; 55: 252-9.

AUTEUR

PETER C. GROOT, ervaringsdeskundige, moleculair geneticus en onderzoeker, vakgroep Psychiatrie en Psychologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum.
Correspondentieadres: dr. Peter C. Groot, vakgroep Psychiatrie en Psychologie, Universitair Medisch Centrum, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.
E-mail: p.c.groot@maastrichtuniversity.nl

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-6-2013.

SUMMARY

Taperingstrips for paroxetine and venlafaxine – P.C. Groot and the Consensusgroup Tapering

BACKGROUND Tapering strips can be used for the gradual reduction of the dose of certain types of drugs such as antidepressants and benzodiazepines. The strips contain a slightly lower dose on each consecutive day. This prevents the withdrawal symptoms still experienced by too many patients and lowers the risk of relapse.

AIM To make tapering strips of antidepressant drugs available for patients in need of a tapering-off procedure.

METHOD The Consensusgroup Tapering studied the literature and consulted with experts to find out whether the plan to make tapering strips of paroxetine and venlafaxine available for patients is feasible.

RESULTS The Cinderella Therapeutic Foundation (www.cinderella-tx.org), a not-for-profit organisation which aims to give patients access to orphan drugs and treatments, wants to make tapering strips of paroxetine and venlafaxine available since these are the two antidepressants that cause the most problems. The process of producing, packaging and checking the tapering doses is ISO-certified; each strip is provided with a bar-code and can be followed and traced. Therefore the strips will conform to current safety regulations. In view of the large number of patients taking paroxetine and venlafaxine there is likely to be a considerable demand for tapering strips.

CONCLUSION From a financial, marketing and practical point of view, the introduction of tapering strips is feasible. Patients will derive considerable benefits. The paroxetine strips will be produced first and are expected to be available from December 2013.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)10, 789-794]

KEY WORDS antidepressants, dose reduction, SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors), tapering, tapering strips, withdrawal symptoms