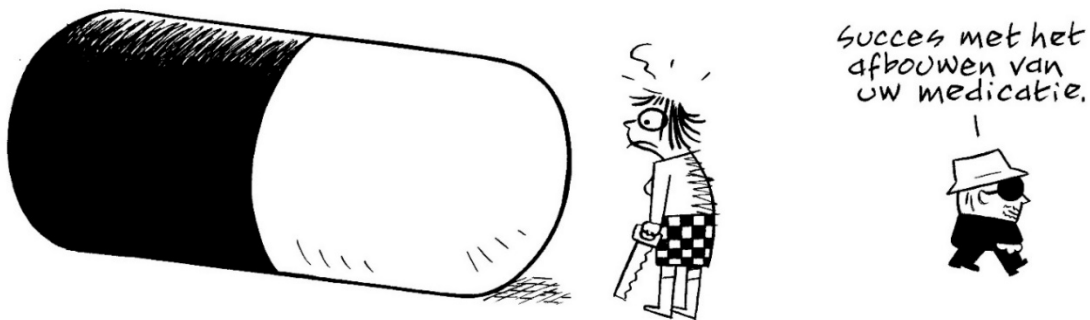


Verantwoord afbouwen van medicijnen die onttrekkingsverschijnselen kunnen veroorzaken

Wat is daarvoor nodig?



180524

Sigmund copyright 2018 Peter de Wit

Dr. Peter C. Groot

Prof. Jim van Os

10 juni 2019

Dr. Peter C. Groot



Peter Groot is als onderzoeker en ervaringsdeskundige verbonden aan het User Research Center van Maastricht/Utrecht UMC.

Na een studie scheikunde deed Groot jarenlang moleculair genetisch DNA onderzoek aan de Vrije Universiteit, waar hij in 1989 promoveerde, het Nederlands Kanker Instituut, en de Faculteiten Diergeneeskunde en Farmacie van Universiteit Utrecht.

In 2004 leidde een zware depressie tot antidepressivegebruik en een zoektocht naar praktische manieren om verantwoord stoppen mogelijk te maken van medicijnen die onttrekkingsverschijnselen kunnen veroorzaken. Groot heeft zich hierdoor kunnen ontwikkelen tot een deskundige op het gebied van verantwoorde medicatieafbouw.

Contact: p.c.groot@maastrichtuniversity.nl

Prof. Dr. Jim van Os



Jim van Os is psychiater en hoogleraar psychiatrische epidemiologie en publieke ggz, lid van de KNAW, en voorzitter van de Divisie Hersenen van UMC Utrecht.

Van Os is medeoprichter van De Nieuwe GGZ en bestuurslid van Stichting PsychoseNet, twee brede bewegingen van hulpverleners en patiënten en tevens online community's. [De Nieuwe GGZ](#) staat voor normaliserende zelfhulp, herstelgerichte weerbaarheids-

bevordering, sociale holding en een consumer-driven sociale economie. [PsychoseNet](#) strijdt tegen misverstanden, onterecht pessimisme en vooroordelen over psychose, zoals: 'na een psychose kun je nooit meer een normaal leven leiden', en 'psychotische mensen zijn gevaarlijk'.

Contact: j.j.vanos-2@umcutrecht.nl

SAMENVATTING

In Nederland gebruiken meer dan 3 miljoen mensen antidepressiva, antipsychotica, slaap- en kalmeringsmiddelen, anti-epileptica of opioïde pijnstillers zoals oxycodon. Stoppen met deze medicijnen kan, als dat niet op de juiste manier gebeurt, tot grote problemen leiden.

In 2004 stond in NRC Handelsblad een idee om verantwoord afbouwen praktisch mogelijk te maken. In 2012 werd in Medisch Contact een oproep gedaan voor het ontwikkelen van een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'. In 2019 plaatste het British Medical Journal een vergelijkbare oproep, waarschuwde de Amerikaanse FDA dat artsen patiënten niet meer abrupt met opioïde pijnstillers mogen laten stoppen en liet ook het Engelse Royal College of Psychiatrists weten dat medicijnen zoals antidepressiva geleidelijk en in meerdere maanden moeten worden afgebouwd.

In 2019 zijn er nog geen richtlijnen voor het afbouwen van medicijnen waar niet goed kunnen stoppen voor problemen zorgt. Wel kan inmiddels afbouwmedicatie (in taperingstrips) worden voorgeschreven waarmee dokters patiënten geleidelijk en in kleine stapjes kunnen laten afbouwen met een snelheid die bij ze past, om zo onttrekkingsverschijnselen zoveel mogelijk te voorkomen. Daardoor kunnen patiënten nu wel stoppen waar dat eerder niet lukte.

Over deze afbouwmedicatie is discussie omdat niet alle zorgverzekeraars die willen vergoeden. In de Tweede Kamer gaat hierover op juni een ronde tafel gesprek plaatsvinden met leden van de Vaste Kamercommissie van VWS.

In dit document wordt uitleg gegeven over het hoe en waarom van verantwoord afbouwen. Maar eerst wordt ingegaan op de geschiedenis van medicijnen die onttrekkingsverschijnselen kunnen veroorzaken. Farmaceutische bedrijven die deze geneesmiddelen op de markt brachten hoefden niet aan te tonen of patiënten daar na (langdurig) gebruik weer veilig mee konden stoppen. Ze werden ook niet verplicht om voor problemen bij stoppen en afbouwen een oplossing te bieden. Mede hierdoor kon medicatie op maat die verantwoord afbouwen mogelijk maakt tot voor kort niet worden voorgeschreven. Nu dat wel mogelijk is wordt de rekening gepresenteerd aan de patiënten die al zo lang niet op een goede manier konden afbouwen.

In dit document wordt duidelijk gemaakt dat afbouwmedicatie mogelijk maakt wat vele jaren lang door zowel de farmaceutische industrie als door de psychiatrie is nagelaten: behandelaars in staat te stellen om patiënten na (langdurig) gebruik weer verantwoord met een medicijn te laten stoppen*.

* In dit document wordt niet ingegaan op argumenten van zorgverzekeraars om afbouwmedicatie niet te vergoeden. Dat is op andere plaatsen al gedaan¹⁻⁴.

INHOUD

1. Hoe konden de huidige problemen ontstaan?	5
1. Nieuwe producten worden beter en veiliger	
2. Veel medicijnen zijn niet veiliger geworden	
3. Wat niet in richtlijnen staat	
2. Veranderende houding	8
2004: De ' <i>medicijnontwenningstrip</i> '	
2012: Oproep voor een richtlijn voor afbouw antidepressiva	
2012: NVvP acht bestaande behandelrichtlijnen toereikend	
2017: Multidisciplinaire werkgroep afbouw SSRIs' en SNRI's	
2018: ZonMW: te weinig kennis over veilig stoppen	
2018: Ervaringen van patiënten tellen nog steeds niet mee	
2019: FDA waarschuwt: niet abrupt stoppen maar geleidelijk afbouwen	
2019: Oproep in BMJ voor aanpassing van NICE richtlijnen	
3. Kennis 'van buiten' werd niet op waarde geschat	12
4. Onttrekkingsverschijnselen	13
1. Onttrekkingsverschijnselen zijn al heel lang bekend	
2. Wat zijn onttrekkingsverschijnselen?	
3. Bij welke medicijnen kunnen onttrekkingsverschijnselen optreden?	
4. Hoe vaak onttrekkingsverschijnselen bij afbouw van antidepressiva?	
5. Hoe kunnen onttrekkingsverschijnselen worden voorkomen?	
5. De essentie van verantwoord afbouwen	14
1. Zelf prutsen met medicijnen: doe-het-zelf farmacotherapie	
2. Patiënten zoeken al heel lang in de juiste richting	
3. Waarom afbouwen juist bij lage doseringen voor problemen zorgt	
4. 'Lineair' afbouwen is geen goede manier om af te bouwen	
5. Verantwoord afbouwen is 'hyperbolisch' afbouwen	
6. Afbouwmedicatie	17
1. Hoe afbouwmedicatie werkt	
2. Afbouwmedicatie kan worden voorgeschreven en mag worden vergoed	
3. Afbouwmedicatie maakt geleidelijk afbouwen praktisch mogelijk	
7. (Verborgen) kosten van niet goed kunnen afbouwen	18
1. Kosten van pillen makkelijker te berekenen dan besparingen door veilig afbouwen	
2. 'milde' onttrekkingsverschijnselen	
3. 'matige' onttrekkingsverschijnselen	
4. 'ernstige' onttrekkingsverschijnselen	
5. 'zeer ernstige' onttrekkingsverschijnselen	
6. Deprescribing	
7. Omvangrijke en vermijdbare schade	
8. Verantwoord afbouwen is een vorm van preventie	20
1. Verantwoord afbouwen voorkomt suicidaliteit en suïcide	
2. Risicofactoren en veiligheidsgordels	
9. Verantwoord afbouwen door samen beslissen	21
1. Samen beslissen is de nieuwe norm	
2. Samen beslissen is gebruik maken van de kennis die patiënten hebben	
3. Onnodige beperkingen in het Multidisciplinair Document	
4. Patiënten willen niet onnodig lang over afbouwen doen	
10. Conclusies	23
Referenties	24

1. HOE KONDEN DE HUIDIGE PROBLEMEN ONTSTAAN?

Stoppen met medicijnen kan moeilijk zijn en tot problemen leiden. Toch was voor die problemen en voor de onderliggende oorzaken heel lang weinig aandacht en werd ook heel weinig gedaan om hiervoor oplossingen te vinden. We doen een poging om dit te verklaren.

1. Nieuwe producten worden beter en veiliger

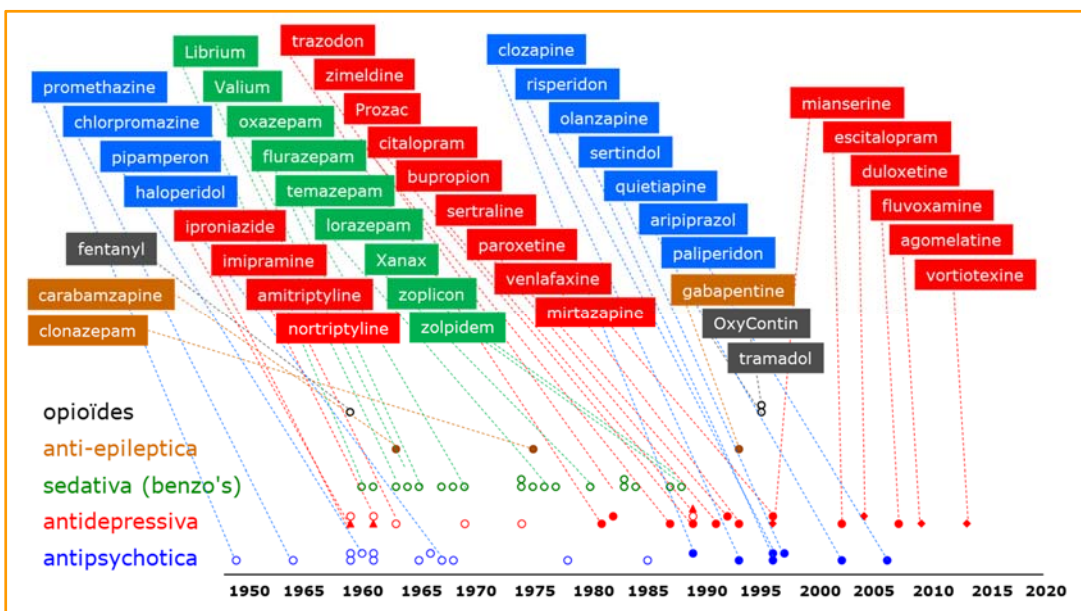
Nieuwe producten hebben kinderziektes. Verbetering zijn vrijwel altijd mogelijk en vinden ook plaats, zeker bij producten die door heel veel mensen worden gebruikt. Auto's, computers en vliegtuigen zijn in een paar decennia veel beter en veel veiliger geworden. Ook omdat actie wordt ondernomen als er ongelukken gebeuren:



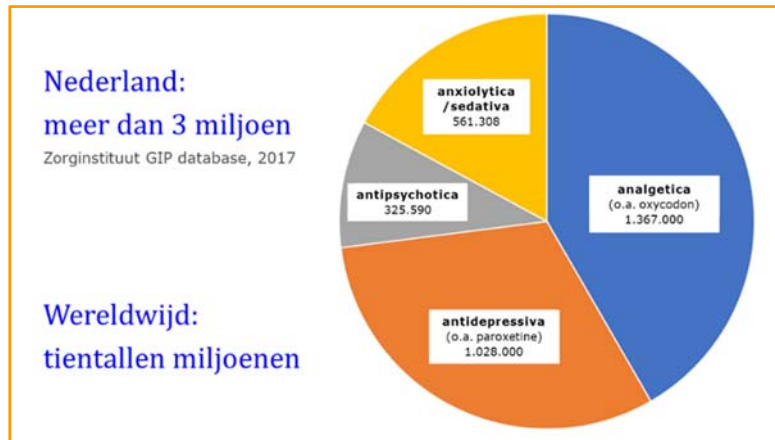
Bij medicijnen zien we na ongelukken vaak geruststelling: *'bij de meeste patiënten zien we deze problemen niet en er worden door deze medicijnen toch ook heel veel mensen geholpen'*.

2. Veel medicijnen zijn niet veiliger geworden

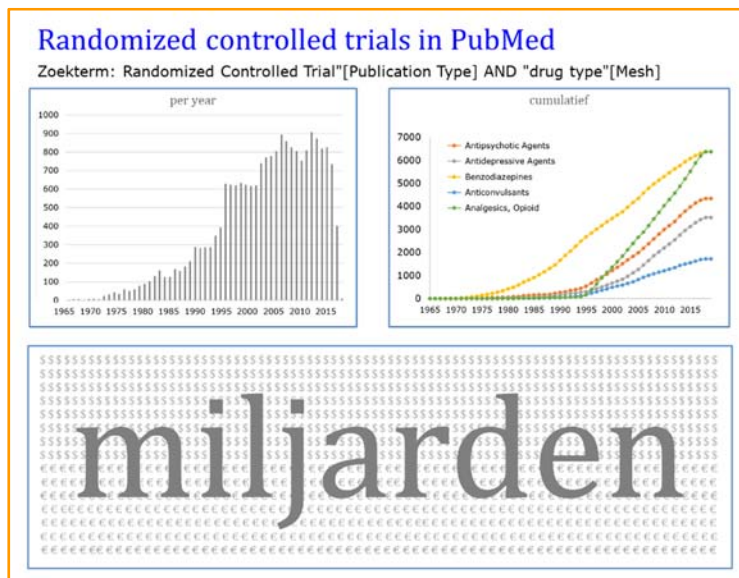
De meeste psychiatrische medicijnen werden vanaf de jaren 50 van de vorige eeuw ontwikkeld (iedere stip in de figuur hieronder staat voor een medicijn dat vanaf een bepaald jaar kon worden voorgeschreven). Voor registratie hoefden farmaceutische bedrijven niet te onderzoeken of patiënten na (langdurig) gebruik weer zonder problemen kunnen stoppen en ze hoefden ook geen oplossing te ontwikkelen. Dat is nog steeds zo. Bij andere producten is dat anders. Auto's zonder remmen mogen de weg niet op.



De meeste medicijnen uit de figuur hierboven worden nog steeds gebruikt. Wereldwijd worden ze steeds vaker en steeds langduriger, aan vele tientallen miljoenen mensen voorgeschreven:



Naar de effectiviteit van al deze middelen zijn in de loop der jaren zeer veel onderzoeken gedaan, die bij elkaar vele miljarden hebben gekost:



Net als bij auto's, computers en vliegtuigen zouden we verwachten dat inmiddels duidelijk zou zijn wie deze medicijnen wel moet gebruiken en wie niet. Hoe lang een patiënt ze moet gebruiken en hoe een behandelaar een patiënt weer verantwoord kan laten stoppen. Dat is niet zo:

'There is enormous investment in basic neuroscience research and intensive searches for informative biomarkers of treatment response and toxicity.

The yield is close to nil'

'Even optimists acknowledge that, currently, there is still no clinically useful way to predict which patients will respond best to widely used medications such as antidepressants'

John Ioannidis, maart 2019⁵

Het lukt behandelaars vaak nog steeds niet om patiënten verantwoord te laten stoppen. Ondanks al die ervaringen van al die miljoenen patiënten, ondanks al die kostbare onderzoeken. Dat dit niet lukt is niet omdat we niet weten wat bij afbouwen belangrijk is. In richtlijnen, handleidingen en bijsluiters staat namelijk al heel lang dat afbouwen geleidelijk moet gaan⁶.

3. Wat niet in richtlijnen staat

Wat niet in richtlijnen staat is wat een behandelaar moet en kan doen om geleidelijk afbouwen praktisch mogelijk te maken. Een zeer belangrijk probleem hierbij is de medicatie. Farmaceutische bedrijven registreren altijd slechts een beperkt aantal doseringen waarbij de laagste doseringen te hoog zijn om iedere patiënt verantwoord te kunnen laten afbouwen. Maatwerk is hierdoor in de praktijk niet goed mogelijk:

standaarddoseringen



10, 20, 50 mg



maatwerk

Aanbevelingen in richtlijnen zijn groepsgemiddeldes, voor zeer verschillende patiënten staan in richtlijnen dezelfde aanbevolen doseringen. De kans dat de twee honden in de figuur hieronder van een dierenarts dezelfde aanbevolen dosering van een medicijn krijgen is kleiner dan bij mensen aan wie een psychiatrisch medicijn wordt voorgeschreven.



2. VERANDERENDE HOUDING

Door een steeds actievere houding van patiënten, zowel in Nederland als daarbuiten, en door de komst van afbouwmedicatie, is er steeds meer aandacht gekomen voor problemen bij afbouwen. Onttrekkingsverschijnselen worden inmiddels als een serieus probleem gezien waar iets aan moet worden gedaan. Er is duidelijk sprake van een omslag in het denken. Dat dit nog niet zo lang geleden anders was blijkt uit het volgende overzicht:

2004: De 'medicijntwenningstrip'

In 2004 stond in NRC Handelsblad een idee van Harry Leurink om medicijnen op een praktische manier geleidelijk en verantwoord af te bouwen: de 'medicijntwenningstrip'⁷. In 2010 startte de Stichting Cinderella een project om dit om dit idee praktisch uit te werken, dat heeft geleid tot de ontwikkeling van afbouwmedicatie.

2012: Oproep voor een richtlijn voor afbouw antidepressiva

In 2012 werd in Medisch Contact een oproep gedaan voor de totstandkoming van een richtlijn voor het afbouwen van antidepressiva⁸. De bijbehorende knelpuntennota is nog steeds actueel⁹ maar vanuit de psychiatrie werd er niets mee gedaan:

The image shows two documents side-by-side. The left document is a news article from Medisch Contact, dated 12 December 2012, by Peter Groot. The title is 'Afbouw antidepressiva kan veel beter'. The text discusses the lack of knowledge among doctors and the need for guidelines. The right document is a 'knelpuntennota' (key points note) titled 'ANTIDEPRESSIVA BETER AFBOUWEN'. It contains a red oval around the text 'Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva''. Below this, it says 'Een knelpuntenanalyse' and lists 'Peter Groot' and 'Jan van Ingen Schenau' as authors. The publication date is 2 January 2013.

2012: NVvP acht bestaande behandelrichtlijnen toereikend

In 2016 liet de NVvP aan het Zorginstituut weten dat ze bij afbouwen eigenlijk geen problemen zag en dat specifieke behandelrichtlijnen toereikend zouden moeten zijn^{10,11}. Dat standpunt werd door het Zorginstituut gedeeld met de minister van VWS¹².

2017: Multidisciplinaire werkgroep afbouw SSRI's en SNRI's

In 2017 veranderde de NVvP haar eerdere standpunt door tijdens een door het Zorginstituut georganiseerde Scoping over afbouw van antidepressiva¹³, samen met het NHG, de KNMP en MIND, het initiatief te nemen voor het instellen van een multidisciplinaire werkgroep die de eerste stappen moest zetten op weg naar een richtlijn voor het afbouwen van antidepressiva.

2018: ZonMW: te weinig kennis over veilig stoppen

Op 14 november 2018 liet ZonMW een nieuwsbericht uitgaan met daarin een aantal uitspraken van hoogleraren en onderzoekers die duidelijk maakten dat er onvoldoende kennis is over veilig afbouwen van antidepressiva¹⁴:

'het ontbreekt aan evidentie bij wie je veilig kunt afbouwen'

Brenda Penninx, Hoogleraar psychiatrische epidemiologie

***'over veilig afbouwen is te weinig kennis beschikbaar.
Daarom zijn er vooral veel meningen'***

Pim Assendelft, Hoogleraar huisartsgeneeskunde

***'Veel patiënten willen het liefst stoppen,
maar niemand weet goed hoe dat het beste kan'***

Mattijs Numans, Hoogleraar huisartsgeneeskunde

***'In de geneeskunde is het probleem dat we veel weten van
starten met medicatie, maar nog heel weinig van veilig stoppen'***

Christiaan Vinkers, Psychiater en onderzoeker

2018: Ervaringen van patiënten tellen nog steeds niet mee

Op 30 januari 2018 werd aan de Tweede Kamer het rapport '*Verantwoord Afbouwen Mogelijk Maken*' aangeboden¹⁵. Daarin staan ervaringen met afbouwmedicatie van 357 gebruikers en 73 behandelaars die relevant zijn omdat ze iets zeggen over het gebruik van afbouwmedicatie in de dagelijkse klinische praktijk. In het *Multidisciplinair Document afbouwen SSRI's en SNRI's*¹⁶ van september 2018 blijven deze ervaringen ongenoemd. Ook wordt geen woord gewijd aan de duizenden ervaringen van patiënten met afbouwen die op goed gemodereerde internetfora zijn te vinden¹⁷. Alle aandacht gaat nog steeds vooral uit naar wat er over afbouwen in de wetenschappelijke literatuur te vinden is, ook al geeft de multidisciplinaire werkgroep zelf aan dat daaruit niet of nauwelijks conclusies kunnen worden getrokken.

2019: FDA waarschuwt: niet abrupt stoppen maar geleidelijk afbouwen

Op 9 april wees de Amerikaanse FDA¹⁸ op de gevolgen van de huidige opioïde crisis waarvan de gevolgen ook in Nederland merkbaar worden^{19,20}:

FDA identifies harm reported from sudden discontinuation of opioid pain medicines and requires label changes to guide prescribers on gradual, individualized tapering

FDA Drug Safety Communication

Safety Announcement

[4-9-2019] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has received reports of serious harm in patients who are physically dependent on opioid pain medicines suddenly having these medicines discontinued or the dose rapidly decreased.

These include serious withdrawal symptoms, uncontrolled pain, psychological distress, and suicide.

In de Verenigde Staten sterven op dit moment iedere dag 130 mensen aan de gevolgen van een overdosis opioïde. De levensverwachting in de VS is als gevolg van de opioïde crisis gedaald. Ongelukken, suicidaliteit en suicide als gevolg van opioïde misbruik zijn een groot probleem. Grote aantallen patiënten moeten langere tijd klinisch worden behandeld. Een van de oorzaken van deze problemen is dat patiënten niet goed (kunnen) stoppen.

De FDA wil **dat artsen patiënten voortaan altijd geleidelijk laten afbouwen**. Omdat er geen standaard afbouwschema bestaat dat voor iedere patiënt geschikt is moet altijd een individueel afbouwplan worden gemaakt. Afbouw moet zorgvuldig worden gemonitord om onttrekkingsverschijnselen, verergering van pijn en psychologisch ongemak voor de patiënt zoveel mogelijk te voorkomen. Bestaande voorschriften moeten hiervoor volgens de FDA worden aangepast. Wat voor stoppen met opioïde pijnstillers geldt, geldt ook voor andere medicijnen die onttrekkingsverschijnselen kunnen veroorzaken.

2019: Oproep in BMJ voor aanpassing van NICE richtlijnen

Op 21 mei 2019 verscheen in The British Medical Journal een dringende oproep aan het gezaghebbende Engelse National Institute for Health and Care Excellence (NICE) om de huidige richtlijnen over gebruik en afbouw van antidepressiva aan te passen²¹. Teksten in de huidige richtlijnen zijn namelijk zowel gedateerd als onjuist.



BMJ 2019;365:l2238 doi: 10.1136/bmj.l2238 (Published 21 May 2019)

ANTIDEPRESSANT WITHDRAWAL

Clinical guidelines on antidepressant withdrawal urgently need updating

James Davies *reader*¹, John Read *professor*², Michael P Hengartner *senior lecturer*³, Fiammetta Cosci *associate professor*⁴, Giovanni Fava *professor*⁵, Guy Chouinard *professor*⁶, Jim van Os *professor*⁷, Antonio Nardi *professor*⁸, Peter Göttsche *professor*⁹, Peter Groot *researcher*¹⁰, Emanuela Offidani *assistant professor*¹¹, Sami Timimi *visiting professor*¹², Joanna Moncrieff *reader*¹³, Marcantonio Spada *professor*¹⁴, Anne Guy *researcher*¹⁵

2019: Royal College of Psychiatrists: antidepressiva in meerdere maanden afbouwen

Op 30 mei 2019 kwam het Engelse Royal College of Psychiatrists terug op haar eerdere standpunt dat onttrekkingsverschijnselen voor het overgrote deel van de patiënten mild zijn en binnen twee weken vanzelf weer overgaan. In het '*Position statement on antidepressants and depression*'²² schrijft het College:

- dat bij afbouwen de dosis geleidelijk over een periode van meerdere maanden moet worden verlaagd met een snelheid die de patiënt aankan
- dat hoewel onttrekkingsverschijnselen vaak mild en zelflimiterend zijn, er ook sprake is van grote verschillen tussen patiënten onderling en dat de symptomen ook veel ernstiger en veel langduriger kunnen zijn

Het College maakt ook duidelijk dat de kennis ontbreekt om voor een individuele patiënt te kunnen voorspellen of en hoeveel last die zal krijgen van onttrekkingsverschijnselen. Een behandelaar kan voor een individuele patiënt niet voorspellen wat de optimale afbouw-snelheid is. *One-size-fits-all* aanbevelingen in richtlijnen zijn niet de oplossing.

Dit overzicht laat zien dat er voor problemen bij stoppen afbouwen en voor de ervaringen van patiënten die niet in de officiële wetenschappelijke literatuur terecht komen heel lang te weinig aandacht is geweest. Neerstortende vliegtuigen werden al heel lang zeer serieus genomen (zie punt 1.1). Bij 'neerstortende' patiënten gebeurde dat helaas veel minder.

3. KENNIS 'VAN BUITEN' WERD NIET OP WAARDE GESCHAT

Vanuit farmaceutische bedrijven en vanuit de psychiatrie was er jarenlang (te) weinig aandacht voor de gevolgen van onttrekkingsverschijnselen en voor het belang van het tegengaan daarvan. Vanuit patiënten was die aandacht er des te meer en in toenemende mate. Wereldwijd melden patiënten hun ervaringen aan elkaar. Omdat ze het gevoel hebben niet voldoende te worden gehoord en omdat het hun behandelaars, ook al doen die nog zo hun best, vaak toch niet lukt om ze goed te helpen. Ze geven elkaar adviezen en hebben websites gebouwd waarop ervaringen worden gedeeld^{17,23,24}. Ze gaan zelf op onderzoek uit en proberen zelf praktische oplossingen uit te werken, al dan niet geholpen door artsen en onderzoekers die ook vinden dat er iets moest veranderen. De ontwikkeling van afbouwmedicatie (taperingstrips) is hiervan een voorbeeld.

De stelling kan worden verdedigd dat deze initiatieven hebben geleid tot meer kennis over verantwoord afbouwen in de praktijk dan de medische stand en farmaceutische bedrijven konden bieden.

In de wetenschappelijke literatuur is, zoals door de FDA¹⁸, het Royal College of Psychiatrists²² en in het *Multidisciplinair Document afbouw SNRI's en SSRI's*¹⁶ ook wordt toegegeven, geen 'evidence-based' bewijs voor de huidige manier van afbouwen te vinden. Toch wordt bij de totstandkoming van nieuwe richtlijnen aan de wetenschappelijke literatuur en aan '*expert-opinion*' nog steeds veel meer waarde gehecht dan aan kennis die door patiënten, al dan niet samen met betrokken artsen en onderzoekers, vanuit de praktijk is ontwikkeld.

4. ONTTREKKINGSVERSCIJNSELEN

1. Onttrekkingsverschijnselen zijn al heel lang bekend

Dat medicijnen onttrekkingsverschijnselen kunnen veroorzaken is al heel lang bekend. De eerste meldingen in de medische literatuur over onttrekkingsverschijnselen bij antidepressiva zijn 60 jaar oud²⁵. Farmaceutische bedrijven hadden voor onttrekkingsverschijnselen niet alleen weinig tot geen aandacht maar probeerden zelfs om het voorkomen en de ernst daarvan zoveel mogelijk te bagatelliseren. Ook vanuit de psychiatrie was er voor onttrekkingsverschijnselen helaas heel lang weinig aandacht. Bij de introductie van antidepressiva, antipsychotica, benzodiazepines en ook van opioïde pijnstillers was de boodschap steeds opnieuw dat het ging om nieuwe en veelbelovende middelen die veilig konden worden gebruikt. Onttrekkingsverschijnselen waren weliswaar vervelend maar gingen vanzelf binnen korte tijd weer over en de meeste mensen konden zonder problemen stoppen.

2. Wat zijn onttrekkingsverschijnselen?

Medicijnen kunnen door (langdurig) gebruik veranderingen in het lichaam teweeg brengen. Hierbij treedt gewenning op. Er ontstaat een nieuw evenwicht dat in stand blijft zolang het geneesmiddel wordt gebruikt en de dosis niet verandert. Abrupt stoppen of te snelle dosisverlaging verstoort dit evenwicht wat kan leiden tot klachten die onttrekkingsverschijnselen worden genoemd.

Onttrekkingsverschijnselen kunnen mild of ernstig, fysiek en/of psychisch zijn, afhankelijk van het medicijn, de patiënt en de situatie²⁶. Hoe lang onttrekkingsverschijnselen kunnen duren is niet helemaal duidelijk. Bij een deel van de patiënten verdwijnen de klachten binnen niet al te lange tijd, maar het wordt steeds duidelijker dat ze soms ook veel langer kunnen duren^{16,21,22,27-37}.

Onttrekkingsverschijnselen zijn een belangrijk probleem bij stoppen of afbouwen maar zonder onttrekkingsverschijnselen hoeft stoppen of afbouwen niet moeilijk te zijn.

3. Bij welke medicijnen kunnen onttrekkingsverschijnselen optreden?

Medicijnen waarbij het voorkomen van onttrekkingsverschijnselen een bekend probleem is zijn psychofarmaca zoals antidepressiva, antipsychotica en slaap- en kalmeringsmiddelen. Ook bij somatische medicijnen zoals opioïde pijnstillers zoals oxycodon en fentanyl, anti-epileptica en maagzuurremmers veroorzaken onttrekkingsverschijnselen (grote) problemen.

4. Hoe vaak onttrekkingsverschijnselen bij afbouw van antidepressiva?

Onttrekkingsverschijnselen bij afbouw van antidepressiva zijn niet zeldzaam. Volgens een recent review uit 2018²⁸ hadden in 14 verschillende studies 27% tot 86% van alle patiënten last van onttrekkingsverschijnselen, met een gewogen gemiddelde van 56%. Dit is aanzienlijk meer dan heel lang werd gedacht. Verklaringen hiervoor zijn het feit dat farmaceutische bedrijven voor registratie van een nieuw medicijn niet hoefden — en nog steeds niet hoeven! — aan te tonen dat patiënten daar na gebruik weer zonder problemen mee kunnen stoppen en dat vrijwel alle eerdere onderzoeken niet waren opgezet om onttrekkingsverschijnselen goed in kaart te brengen.

5. Hoe kunnen onttrekkingsverschijnselen worden voorkomen?

Onttrekkingsverschijnselen kunnen worden voorkomen door het lichaam voldoende tijd te geven om zich aan een veranderende dosering aan te passen. De dosis mag niet te snel en niet in te grote stappen veranderen en na iedere stap moet voldoende tijd worden genomen (zie punt 5).

5. DE ESSENTIE VAN VERANTWOORD AFBOUWEN

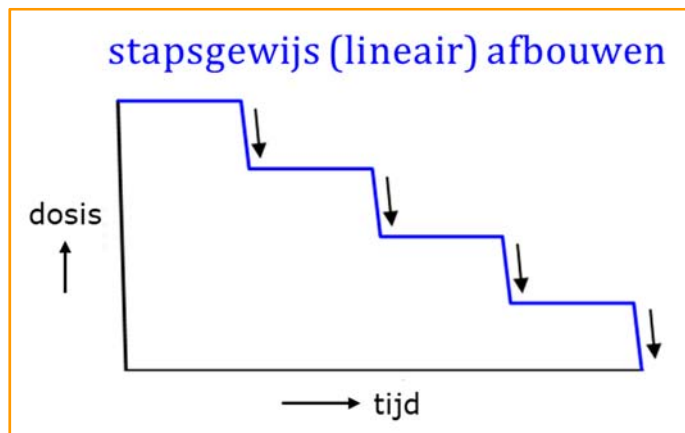
1. Zelf prutsen met medicijnen: *doe-het-zelf farmacotherapie*

Patiënten over de hele wereld proberen al heel lang om verantwoord afbouwen mogelijk te maken door middel van *doe-het-zelf farmacotherapie*: in je eigen keuken zelf met je medicijn prutsen. Je kunt het zo gek niet bedenken of patiënten hebben het wel geprobeerd:



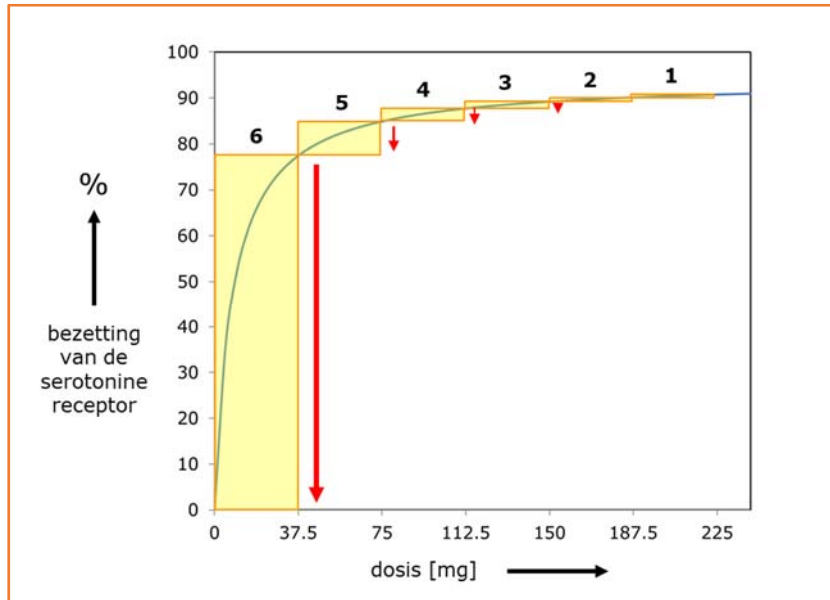
2. Patiënten zoeken al heel lang in de juiste richting

Patiënten die thuis zelf proberen om de dosis in kleine stapjes te verlagen zoeken in de juiste richting. Ze voelen zich daartoe gedwongen omdat de standaarddoseringen die farmaceutische bedrijven leveren ze anders dwingt om in te grote en vrijwel even grote stappen 'lineair' af te bouwen en omdat hun behandelaar er daardoor niet in slaagt om ze goed te helpen³⁸:



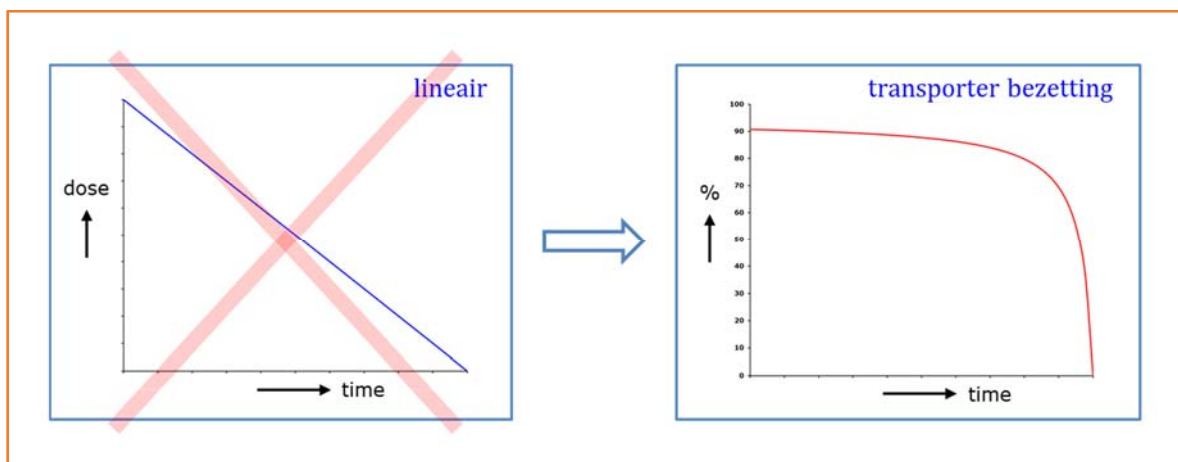
3. Waarom afbouwen juist bij lage doseringen voor problemen zorgt

SSRI's werken door remming van de serotonine transporter. Het verband tussen de dosis en de mate van remming is niet lineair maar exponentieel. Dosisverlaging in (vrijwel even) grote stappen ('lineair' afbouwen) heeft daardoor bij hogere doseringen nauwelijks effect op de transporter bezetting en bij lage doseringen juist des te meer. In de figuur hieronder is dat te zien door te kijken naar de lengte van de rode pijlen. De eerste 5 stappen waarin de dosis steeds met 37,5 mg wordt verlaagd hebben maar weinig effect op de bezetting van de serotonine transporter. Het bestaande evenwicht in het lichaam van de patiënt verandert dus maar weinig. Stap 6, de laatste stap van 37,5 mg naar 0 mg, heeft daarentegen een enorm effect: de bezetting van de transporter gaat in één keer heel snel van bijna 80% naar 0%.



4. 'Lineair' afbouwen is geen goede manier om af te bouwen

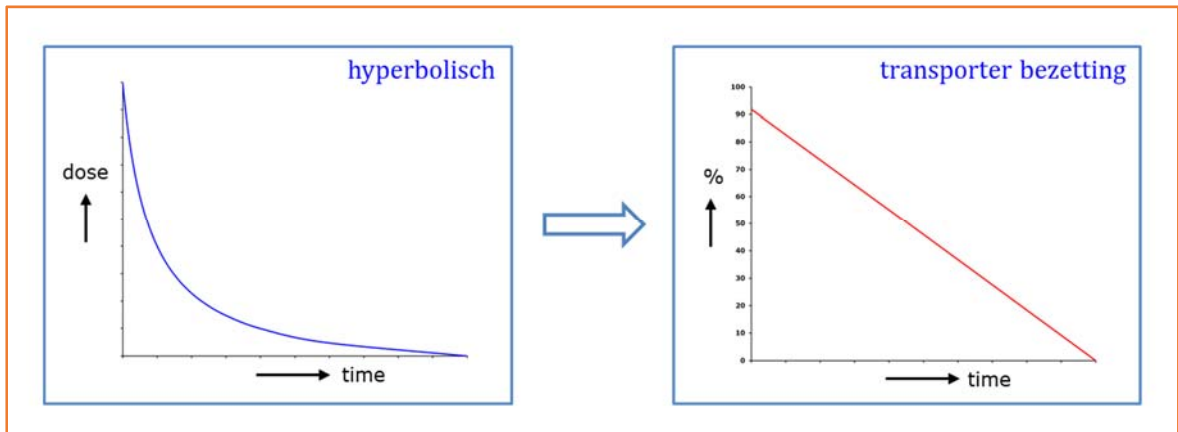
Lineair afbouwen in (vrijwel) even grote stappen is, zoals de figuur hiervoor laat zien, geen goede manier om af te bouwen omdat de transporter bezetting dan, vooral aan het einde van het afbouwtraject, veel te snel zal dalen waardoor het bestaande evenwicht in het lichaam van de patiënt sterk wordt verstoord. Deze effecten zijn het grootst aan het einde van een afbouwtraject, bij (zeer) lage doseringen:



5. Verantwoord afbouwen is '*hyperbolisch*' afbouwen

Onttrekkingsverschijnselen kunnen worden voorkomen door de transporter bezetting gedurende het hele afbouwtraject geleidelijk te laten dalen. Dat doel kan worden bereikt door de stappen waarmee de dosis wordt verlaagd steeds kleiner te maken. Deze manier van afbouwen wordt, vanwege de vorm van de afbouwcurve, '*hyperbolisch*' afbouwen genoemd³⁷. Om inzichtelijk te maken wat hiermee bedoeld wordt kunnen we een vergelijking met de manier waarop we bij hoge snelheid met een auto veilig kunnen stoppen: door in het begin heel hard op de rem te trappen en daarna steeds een beetje minder hard. Als we dat goed doen kunnen we zonder zelfs maar een klein schokje te voelen veilig tot stilstand komen.

Hyperbolisch afbouwen op maat van de patiënt voorkomt onttrekkingsverschijnselen. Bij het ontwikkelen van afbouwmedicatie is er vanaf het begin naar gestreefd om deze wijze van afbouwen (naar het einde toe steeds kleinere stappen) praktisch mogelijk te maken^{39,40}:



Wat hiervoor wordt beschreven is de essentie van verantwoord afbouwen. Met het (te) beperkte aantal door farmaceutische bedrijven geregistreerde doseringen lukt het behandelaars in de praktijk niet om al hun patiënten bij afbouwen goed te helpen. Met afbouwmedicatie, waarin ook magistraal bereide doseringen worden gebruikt, lukt dat wel.

6. AFBOUWMEDICATIE

1. Hoe afbouwmedicatie werkt

Op basis van concrete ideeën van patiënten^{7,41} om geleidelijke afbouw praktisch mogelijk te maken is (alleen) in Nederland zogenaamde afbouwmedicatie (taperingstrips) ontwikkeld^{39,40}. Iedere dagdosering bestaat uit één of meer tabletten van verschillende sterktes, vergelijkbaar met hoe ieder geldbedrag met één of meer (verschillende) munten kan worden betaald. Iedere dagdosering zit in een afzonderlijk zakje van een baxter-strip (ook wel: 'medicatie op rol'⁴²). Het gebruik van baxter-strips bevordert therapietrouw⁴³ en voorkomt medicatiefouten omdat patiënten niet meer met losse hele of halve tabletten hoeven te werken.



2. Afbouwmedicatie kan worden voorgeschreven en mag worden vergoed

Afbouwmedicatie mag worden voorgeschreven⁴⁴. Behandelaars hebben dus de mogelijkheid om een patiënt met behulp van afbouwmedicatie te laten afbouwen. Zorgverzekeraars mogen afbouwmedicatie ook vergoeden en sommige zorgverzekeraars, met name DSW, doen dat ook.

3. Afbouwmedicatie maakt geleidelijk afbouwen praktisch mogelijk

De Amerikaanse FDA¹⁸, het Amerikaanse Center for Disease Control⁴⁵ en het Engelse Royal College of Psychiatrists²² laten allemaal weten dat afbouwen geleidelijk moet gaan. **Hoe** hun adviezen kunnen en moeten worden opgevolgd wordt niet duidelijk gemaakt. Afbouwmedicatie biedt een praktische oplossing. Behandelaars kunnen daarmee op basis van samen beslissen de medicatie voorschrijven waarmee ze een patiënt geleidelijk, 'hyperbolisch' en op maat kunnen laten afbouwen. Observationeel onderzoek liet zien dat dit in de praktijk heel goed werkt⁴⁶. Betere of vergelijkbare alternatieven voor afbouwmedicatie die veilig en geleidelijk afbouwen praktisch mogelijk maken zijn voor zover wij weten op dit moment nergens ter wereld beschikbaar.

7. (VERBORGEN) KOSTEN VAN NIET GOED KUNNEN AFBOWEN

1. Kosten van pillen makkelijker te berekenen dan besparingen door veilig afbouwen

De discussie over de vergoeding van afbouwmedicatie gaat over kosten en baten van verantwoord afbouwen. Het argument dat hierbij tot nu steeds weer terugkomt is *'wat voor de zorgverzekeraar het meest economisch is'*.

De kosten van pillen zijn makkelijk te berekenen. De medicijnen waarvoor afbouwmedicatie is ontwikkeld zijn allemaal uit patent en door het uiterst succesvolle preferentiebeleid van de laatste jaren inmiddels zeer goedkoop. Zo goedkoop dat iedere interventie die een patiënt moet helpen om beter te kunnen afbouwen al snel (veel) duurder is dan het vergoeden van blijven gebruiken. Hierbij kan worden gedacht aan extra consulten, extra begeleiding, vormen van ondersteunende psychotherapie, (verplichte) klinische opnames om een patiënt onder begeleiding te laten afbouwen, et cetera. Of aan afbouwmedicatie waarvoor op dit moment geen vergelijkbaar alternatief beschikbaar is.

Een goede schatting maken van de (verborgen) kosten van niet goed kunnen afbouwen is veel moeilijker dan het berekenen van de kosten van pillen. Omdat de precieze omvang van de problemen bij afbouwen nog nooit goed in kaart is gebracht weten we niet goed bij hoeveel mensen we welke kosten zouden kunnen besparen door verantwoord afbouwen mogelijk te maken. Zonder nader onderzoek is een betrouwbare schatting van de schade niet goed mogelijk.

Het is wel mogelijk om een overzicht te geven van wat er allemaal kan gebeuren als afbouwen niet goed gaat. Om daarvan een idee te geven maken we onderscheid tussen milde, matige, ernstige en zeer ernstige onttrekkingsverschijnselen, die we als volgt definiëren.

2. 'milde' onttrekkingsverschijnselen

Onder 'milde' onttrekkingsverschijnselen verstaan we klachten van voorbijgaande aard die afbouwen niet in de weg staan. Patiënten hebben misschien wel enige last maar de klachten zijn overkomelijk. Voor patiënten en zorgverzekeraars zijn er weinig of geen financiële gevolgen.

3. 'matige' onttrekkingsverschijnselen

Onder 'matige' onttrekkingsverschijnselen verstaan we onttrekkingsverschijnselen waardoor patiënten zich bijvoorbeeld een paar dagen niet helemaal lekker voelen. Hun normale functioneren wordt erdoor beïnvloed maar ze slagen er wel in om met hun medicatie te stoppen en de klachten zijn voorbijgaande aard. Deze klachten kunnen voor patiënten wel (financiële) gevolgen hebben waarvan echter moeilijk een schatting is te maken.

4. 'ernstige' onttrekkingsverschijnselen

Onder 'ernstige' onttrekkingsverschijnselen verstaan we onttrekkingsverschijnselen waar patiënten zoveel last van hebben dat het bijvoorbeeld niet meer lukt om nog goed te kunnen werken, om nog sociaal naar behoren te functioneren, of waardoor patiënten ziek worden. Dit hoeft niet te betekenen dat afbouwen niet lukt, want in de meeste gevallen zullen deze klachten tijdelijk zijn. Belangrijk is dat ze kunnen optreden zonder dat een behandelaar dat weet. Hoe vaak dat in het verleden is gebeurd en hoe vaak dat nog steeds gebeurt weten we niet goed. Duidelijk is wel dat deze klachten voor de patiënt (financiële) gevolgen kunnen en waarschijnlijk ook zullen hebben. Indirect zal dat voor de zorgverzekeraar waarschijnlijk ook zo zijn.

5. 'zeer ernstige' onttrekkingsverschijnselen

Onder 'zeer ernstige' onttrekkingsverschijnselen verstaan we onttrekkingsverschijnselen waar patiënten zoveel last van hebben dat ze in een crisis raken. Bijvoorbeeld omdat ze als gevolg van het optreden van onttrekkingsverschijnselen depressief of psychotisch worden, of agressief of suïcidaal. Dat ze, als gevolg hiervan, al dan niet verplicht en al dan niet langdurig, klinisch moeten worden opgenomen, of dat er daadwerkelijk sprake is van suicide, of zelfs van geweld. We weten dat al deze dingen kunnen gebeuren en ook gebeuren. Wat we niet goed weten is hoe vaak zulke gebeurtenissen een direct of indirect gevolg zijn van het niet goed kunnen afbouwen of van verkeerd gebruik van medicijnen (bijvoorbeeld te snelle dosisveranderingen, pillen overslaan, polyfarmacie). Duidelijk is wel dat de gevolgen van zulke (zeldzame) gebeurtenissen voor zowel de patiënt als voor de samenleving zeer groot kunnen zijn en dat we hier te maken hebben met (vermijdbaar) leed met grote financiële consequenties.

6. Deprescribing

Medicijngebruik brengt indirecte schade met zich mee. Minder voorschrijven of mensen met middelen die ze niet nodig hebben laten stoppen - '*deprescribing*' – verkleint die schade en levert winst op: minder onnodig leed en lagere zorgkosten. We geven één concreet voorbeeld: het gebruik van antidepressiva, benzodiazepines en antipsychotica, of combinaties daarvan, leidt bij ouderen aantoonbaar tot meer gebroken heupen⁴⁷. Geleidelijk afbouwen van deze medicijnen kan een aantal van deze breuken voorkomen⁴⁸.

7. Omvangrijke en vermijdbare schade

Het bovenstaande maakt hopelijk duidelijk dat de (financiële) schade als gevolg van niet goed kunnen stoppen vele vormen kan aannemen (zie ook punt 8.1) en zeer aanzienlijk is. Door onttrekkingsverschijnselen te voorkomen kan een deel van deze schade worden voorkomen.

8. VERANTWOORD AFBOUWEN IS EEN VORM VAN PREVENTIE

1. Verantwoord afbouwen voorkomt suïcidaliteit en suicide

Omdat een van ons persoonlijk te maken heeft gehad met het verlies van een naaste door suicide⁴⁹ gaan we nader in op gevolgen hiervan. De kosten van een suicide zijn moeilijk te berekenen. De levens van nabestaanden worden levenslang beïnvloedt. De financiële gevolgen voor zowel de nabestaanden als voor de samenleving zijn nauwelijks in kaart te brengen. Dat de Nederlandse overheid het belangrijk vindt om het aantal suïcides omlaag te brengen blijkt uit het bedrag van 14 miljoen euro dat 113Online en ProRail hiervoor in 2017 ontvingen⁵⁰.

Suïcidaliteit en suicide komt niet alleen voor bij gebruik of misbruik van opioïde pijnstillers maar ook bij psychofarmaca zoals antidepressiva, antipsychotica en benzodiazepines. Niet goed afbouwen en verkeerd gebruik van medicijnen (te snelle dosisverandering, pillen overslaan, polyfarmacie) kan daarvan een oorzaak zijn. Meldingen van suïcidaliteit bij afbouwen zijn niet zeldzaam. Hoe vaak dat leidt tot daadwerkelijke suicide weten we niet goed. Op grond van de bestaande samenhang tussen suïcidaliteit en suicide mag worden aangenomen dat onttrekkingsverschijnselen niet alleen tot suicide kunnen leiden maar ook zullen leiden. Verantwoord afbouwen mogelijk maken is een vorm van preventie om dit te helpen voorkomen.

2. Risicofactoren en veiligheidsgordels

In het Multidisciplinair Document¹⁶ worden risicofactoren gebruikt om artsen te adviseren hoe langzaam een patiënt moet afbouwen. Patiënten met één of meer risicofactoren mogen dat geleidelijker doen dan patiënten zonder. Patiënten zonder risicofactoren moeten eerst proberen om sneller af te bouwen en mogen, om voor vergoeding van afbouwmedicatie door een aantal zorgverzekeraars in aanmerking te komen, pas langzamer afbouwen als daarbij problemen optreden. In goed Nederlands: patiënten moeten eerst ziek worden voordat ze de behandeling mogen krijgen die ze nodig hebben.

We vinden dit problematisch. De genoemde risicofactoren zijn gebaseerd op 'expert-opinion' want evidence-based onderbouwing op basis van gerandomiseerd onderzoek voor de verschillende risicofactoren is er niet. Patiënten met veel risicofactoren hoeven in de praktijk geen last te krijgen van onttrekkingsverschijnselen en patiënten zonder risicofactoren kunnen daar wel degelijk heel veel last van hebben. Een behandelaar kan dit voor een individuele patiënt niet voorspellen.

Om het probleem zoals wij dat zien duidelijk te maken maken we een vergelijking met het dragen van veiligheidsgordels. De risico's van rijden zonder veiligheidsgordel zijn duidelijk groter bij 130 dan bij 30 km per uur. Maar ook iemand die 30 rijdt kan een (ernstig) ongeluk krijgen. Om preventieve redenen zijn daarom veiligheidsgordels in beide situaties verplicht gesteld. We weten dat dit leed en levens bespaart.

Bij afbouwen is de situatie vergelijkbaar. Patiënten met risicofactoren lopen een grotere kans op het optreden van onttrekkingsverschijnselen dan patiënten zonder risicofactoren. Maar ook patiënten zonder risicofactoren kunnen risico lopen. Een behandelaar kan dit niet voorspellen.

Kiezen voor een systeem waarin patiënten op basis van de aan of afwezigheid van risicofactoren wel of niet met een bepaalde snelheid mogen afbouwen is volgens ons, net als bij het dragen van veiligheidsgordels, onjuist, onverstandig en contra-productief.

9. VERANTWOORD AFBOUWEN DOOR SAMEN BESLISSEN

1. Samen beslissen is de nieuwe norm

*Samen beslissen is een beweging in de zorg
en die beweging is niet meer te stoppen*

zegt Sjaak Wijma, voorzitter van Zorginstituut Nederland



De gemiddelde patiënt bestaat niet. Toch zijn behandelingen en informatie daarover vaak wel afgestemd op deze 'gemiddelde patiënt'. Dat moet anders.



Patiënt en arts besluiten samen welke zorg het beste bij de patiënt en zijn persoonlijke situatie past



Samen Beslissen
Arts en patiënt beslissen samen over de zorg die het beste past

Samen beslissen in de zorg moet leiden tot betere en ook goedkopere zorg⁵¹. Zorgverzekeraars zijn enthousiast en juichen dit toe⁴⁹. Bij afbouwmedicatie zien we dit enthousiasme echter niet terug. Is men bang dat patiënten onnodig lang over afbouwen zullen gaan doen als afbouwmedicatie op basis van samen beslissen mag worden voorgeschreven? Als dat zo is, dan is die angst ongegrond.

2. Samen beslissen is gebruik maken van de kennis die patiënten hebben

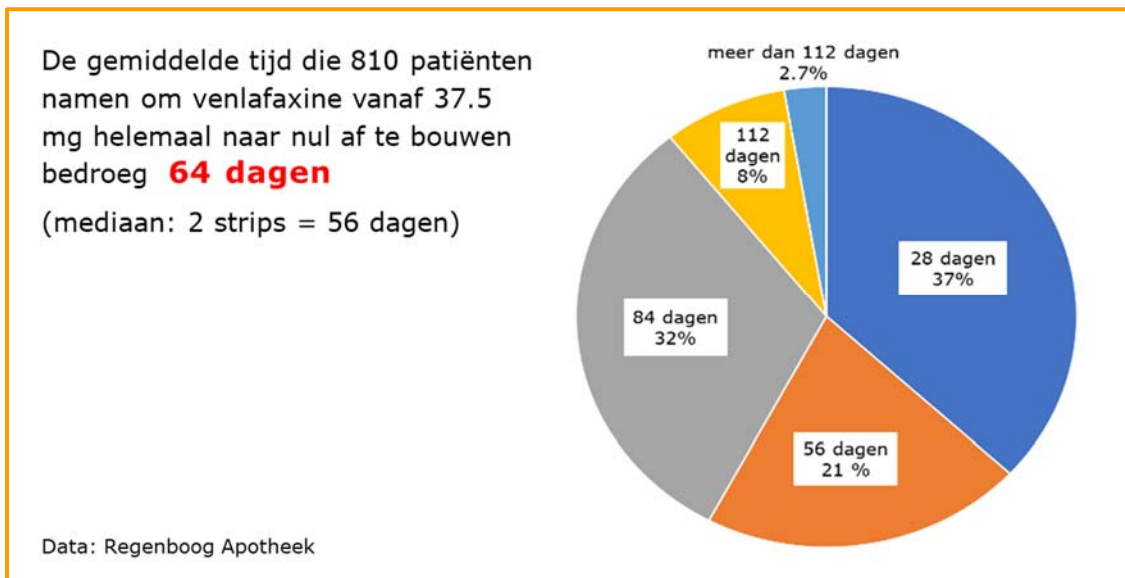
Patiënten die problemen hebben ervaren bij het gebruik van antidepressiva of bij eerdere (mislukte) afbouwproeven beschikken over kennis die een behandelaar niet heeft. Samen beslissen is een goede manier om van die kennis gebruik te maken.

3. Onnodige beperkingen in het Multidisciplinair Document

In het Multidisciplinair Document¹⁶ worden afbouwschema's voorgesteld waarin de dosering in wekelijkse stappen daalt en niet in kleinere dagelijkse stappen zoals dat met behulp van afbouwmedicatie mogelijk is. Voor de praktijk betekenen dit dat patiënten eerst in grotere stappen moeten afbouwen waarna ze, als dat problemen geeft, alsnog met kleinere stappen mogen gaan afbouwen. Dat is contraproductief. Behandelaars en patiënten worden hierdoor onnodig beperkt in hun mogelijkheden om meteen voor het een geleidelijker afbouwschema te kunnen kiezen²¹.

4. Patiënten willen niet onnodig lang over afbouwen doen

Patiënten willen verantwoord kunnen stoppen, zonder onttrekkingsverschijnselen. Geleidelijk afbouwen helpt om dat doel te bereiken. Maar dat betekent dat patiënten allemaal zolang mogelijk over afbouwen willen gaan doen. Uit de voorschrijfdata van taperingstrips voor venlafaxine bleek dat de gemiddelde afbouwduur voor afbouwen vanaf de laagste geregistreerde dosering van venlafaxine maar nul 64 dagen was (mediaan 56 dagen = 2 taperingstrips). Dat is het traject dat in de praktijk bij het afbouwen van venlafaxine voor de meeste problemen zorgt en dat met de medicatie die de fabrikant levert onmogelijk geleidelijk kan worden afgebouwd, ook al adviseert de fabrikant dat in de bijsluiter wel³⁸.



Het taartdiagram laat zien dat bijna 60% van alle gebruikers in samenspraak met hun behandelaar had gekozen voor afbouw in minder dan 64 dagen (1 of 2 strips), dat 32% had gekozen voor afbouw in 84 dagen (3 strips), 8% voor afbouw in 112 dagen (4 strips) en 2.7% voor afbouw in 112 dagen of meer (5 of meer strips).

Venlafaxine is, met paroxetine, het meest problematische antidepressivum om af te bouwen. Voor andere antidepressiva mag daarom worden verwacht dat behandelaars op basis van samen beslissen, afhankelijk van het antidepressivum, gemiddeld genomen (veel) kortere afbouwtrajecten zullen voorschrijven.

We hebben geen redenen om aan te nemen dat afbouwtrajecten van meer dan 84 dagen ten onrechte aan een kleine groep patiënten (ongeveer 10%) waren voorgeschreven. Dat een klein deel van alle patiënten voor een relatief groot deel van de zorgbehoefte verantwoordelijk is zien we ook bij andere vormen van zorg.

Wat het taartdiagram laat zien is wat de zorgverzekeraars zelf ook zeggen (zie punt 9.1): De gemiddelde patiënt bestaat niet. Arts en patiënt moeten samen beslissen over de zorg die het beste past.

10. CONCLUSIES

1. Patiënten laten al vele jaren weten dat ze tegen (grote) problemen aanlopen als ze met medicijnen zoals antidepressiva proberen te stoppen maar aan hun meldingen werd vanuit de medische wetenschap heel lang ten onrechte weinig aandacht besteed.
2. De Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie en het Engelse Royal College of Psychiatrists hebben zowel bij hun eigen leden als bij patiënten heel lang de indruk gewekt dat richtlijnen voor afbouwen toereikend waren en dat onttrekkingsverschijnselen voor het overgrote deel van de patiënten geen groot probleem zijn maar erkennen inmiddels dat dit onjuist was.
3. In richtlijnen, handboeken en bijsluiters staat al jarenlang dat behandelaars patiënten geleidelijk moeten laten afbouwen maar wat er niet in stond was hoe dat advies in de praktijk kan worden gebracht.
4. Aanbevelingen in het Multidisciplinair Document, van de Amerikaanse FDA en het Engelse Royal College of Psychiatrists zeggen inmiddels allemaal hetzelfde: iedere patiënt is anders, afbouw moet geleidelijk gaan in een tempo dat passend is voor de patiënt, waarbij gedacht moet worden aan periodes van maanden of langer.
5. De kennis ontbreekt om voor een individuele patiënt te kunnen voorspellen of die last zal krijgen van onttrekkingsverschijnselen en wat een optimaal afbouwtraject zal zijn. Nieuw onderzoek zal daar weinig aan veranderen. In deze situatie is samen beslissen de beste manier om tot een goed behandeladvies te komen.
6. De **voorbeeld** afbouwschema's in het Multidisciplinair Document zijn niet *evidence-based* maar gebaseerd op '*expert-opinion*'. Het is onjuist en contraproductief om behandelaars te beperken in hun professionele mogelijkheden om — op basis van samen beslissen — afbouwmedicatie op maat voor te schrijven.
7. Farmaceutische bedrijven wisten al heel lang van het bestaan van onttrekkingsverschijnselen en van de problemen die die met zich meebrengen, ze hadden de kennis en de mogelijkheden om praktische oplossingen te ontwikkelen maar hebben dat niet gedaan.
8. Afbouwmedicatie is een oplossing voor een probleem dat er was vanaf het moment dat de medicijnen die onttrekkingsverschijnselen kunnen veroorzaken twintig, dertig, veertig of meer dan vijftig jaar geleden op de markt kwamen, en waarvoor nooit eerder een praktische oplossing is ontwikkeld. Het is onbegrijpelijk dat zorgverzekeraars patiënten nu voor de kosten van de oplossing willen laten opdraaien.
9. Voor verantwoord afbouwen is nodig dat behandelaars op basis van samen beslissen de medicatie kunnen voorschrijven die daarvoor nodig is en dat een afbouwschema als dat nodig is tijdens het afbouwen eenvoudig kan worden aangepast. Afbouwmedicatie maakt dit praktisch mogelijk.

Referenties

1. Groot PC. Ontwikkeling en rationaliteit van taperingstrips. Rapport met informatie voor de bijeenkomst over taperingstrips die op 29 maart 2017 is gehouden op initiatief van Zorginstituut Nederland. Met aanvullingen tot 20 juni 2017. Samensteller: P.C. Groot. <http://bit.ly/2sTjOJi>
2. Groot PC, van Os J. Handvatten voor het afbouwen van antidepressiva en andere medicijnen. Commentaar op het Consensus document afbouwen SSRI's & SNRI's. 15 maart 2018. <http://bit.ly/2pgCnGe>.
3. Groot PC, van Os J. Onderbouwing afbouwschema's antidepressiva. Notitie 30 jan 2019. www.taperingstrip.nl/wp-content/uploads/2017/07/GvO_afbouwschemas_antidepressiva_30-01-2019.pdf.
4. Groot PC, van Os J. Interpretatie van het Multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's'. Notitie 27 febr 2019. https://www.taperingstrip.nl/wp-content/uploads/2017/07/GvO_InterprMultidiscDoc_27-02-2019.pdf.
5. Ioannidis JPA. Therapy and prevention for mental health: What if mental diseases are mostly not brain disorders? *Behavioral and Brain Sciences*. 2019;42:e13.
6. Groot PC, van Os J. Literatuuronderzoek Richtlijnen. Ontwikkeling en rationaliteit van taperingstrips. blz. 28-35. <http://bit.ly/2kfbVx9>.
7. Leurink H. De medicijnontwenningstrip. NRC Handelsblad, 31 dec 2004. <http://bit.ly/2ekZLq9>
8. Groot PC, van Ingen Schenau J. Afbouw antidepressiva kan veel beter. <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/afbouw-antidepressiva-kan-veel-beter.htm>. *Medisch Contact*. 2012;67(50):2844-2845.
9. Groot PC, van Ingen Schenau J. Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'. Een knelpuntenanalyse. . 2013; www.taperingstrip.nl/wp-content/uploads/2017/07/Antidepressiva_beter_afbouwen_Knelpuntenanalyse.pdf.
10. Brief Zorginstituut Nederland aan Groot en van Os van 16 augustus 2016. Onderwerp: 'Taperingstrips'.
11. Brief Zorginstituut Nederland aan Groot en van Os van 1 november 2016. Onderwerp: 'Taperingstrips'.
12. Brief VWS aan Cliëntenraad Arkin. Betreft: 'Oproep invoering van taperings methodiek bij afbouw medicatie'. 1 september 2017.
13. Groot PC, van Os J. Reactie op voorstel ZiN voor scopingsbijeenkomst taperingstrips. Notitie 20 juni 2017. Ontwikkeling en rationaliteit van taperingstrips, blz. 303-309. <http://bit.ly/2sTjOJi>.
14. ZonMW nieuwsbericht van 14 novemer 2018: '*OPERA: Grote trial brengt veilig afbouwen antidepressiva dichterbij*'. .
15. Verantwoord afbouwen mogelijk maken. Rapport van de Vereniging Afbouwmedicatie, januari 2018. <http://bit.ly/2DOJqA5>.
16. Multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's'. Samengesteld door Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). September 2018. https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/201809_multidisciplinair_document_afbouwen_ssrir_en_snrir.pdf.

17. www.survivingantidepressants.org. Surviving Antidepressants is a site for peer support, documentation, and education of withdrawal symptoms and withdrawal syndrome caused by psychiatric drugs, specifically antidepressants. More than 6000 reports of patients report about their experiences of tapering medications.
18. FDA drug safety announcement: FDA identifies harm reported from sudden discontinuation of opioid pain medicines and requires label changes to guide prescribers on gradual, individualized tapering. April 9, 2019. www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-identifies-harm-reported-sudden-discontinuation-opioid-pain-medicines-and-requires-label-changes.
19. Schepens MHJ, Leusink M, de Vries SE, et al. Toename in extramuraal opioïdgebruik in Nederland. Gebruik en voorschrijfgedrag onderzocht op basis van declaraties. *NTVG*. 2019;163(D3854).
20. van Bommel J. De opioïdenepidemie. *Huisarts & Wetenschap*. 2019;62(4):24-25.
21. Davies J, Read J, Hengartner MP, et al. Clinical guidelines on antidepressant withdrawal urgently need updating. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;365:l2238.
22. Position statement on antidepressants and depression. Royal College of Psychiatrists. May 2019. www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/position-statements/ps04_19---antidepressants-and-depression.pdf.
23. The Withdrawal Project. <https://withdrawal.theinnercompass.org>.
24. www.iipdw.com. The International Institute for Psychiatric Drug Withdrawal.
25. Kramer JC, Klein DF, Fink M. Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy. *The American journal of psychiatry*. 1961;118:549-550.
26. Vlaminck JJD, van Vliet IM, Zitman FG. Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2005;149:698-701.
27. Fava GA, Belaise C. Discontinuing Antidepressant Drugs: Lesson from a Failed Trial and Extensive Clinical Experience. *Psychother Psychosom*. 2018:1-11.
28. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addictive behaviors*. 2018;doi: 10.1016/j.addbeh.2018.08.027.
29. Davies J, Pauli R, Montagu L. Antidepressant Withdrawal: a Survey of Patients' Experience by the All-Party Parliamentary Group for Prescribed Drug Dependence. 2018. www.prescribeddrug.org/wp-content/uploads/2018/10/APPG-PDD-Survey-of-antidepressant-withdrawal-experiences.pdf.
30. Stockmann T, Odegbare D, Timimi S, Moncrieff J. SSRI and SNRI withdrawal symptoms reported on an internet forum. *The International journal of risk & safety in medicine*. 2018;29(3-4):175-180.
31. Fava GA, Benasi G, Lucente M, Offidani E, Cosci F, Guidi J. Withdrawal Symptoms after Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor Discontinuation: Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2018;87(4):195-203.
32. Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review. *Psychother Psychosom*. 2015;84(2):72-81.
33. Read J, Cartwright C, Gibson K. How many of 1829 antidepressant users report withdrawal effects or addiction? *International journal of mental health nursing*. 2018;27(6):1805-1815.

34. Read J, Williams J. Adverse Effects of Antidepressants Reported by a Large International Cohort: Emotional Blunting, Suicidality, and Withdrawal Effects. *Curr Drug Saf.* 2018;13(3):176-186.
35. Cohen D, Recalt A. Discontinuing Psychotropic Drugs from Participants in Randomized Controlled Trials: A Systematic Review. *Psychother Psychosom.* 2019:1-9.
36. Recalt AM, Cohen D. Withdrawal Confounding in Randomized Controlled Trials of Antipsychotic, Antidepressant, and Stimulant Drugs, 2000-2017. *Psychother Psychosom.* 2019:1-9.
37. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *The Lancet Psychiatry.* 2019;6(6):538-546.
38. Groot PC, van Os J. Medicatie minderen kan beter. Taperingstrips zijn cruciaal bij het afbouwen van medicatie. <http://bit.ly/2FZGUnu>. *Medisch Contact.* 2018;12(22 maart):32-33.
39. Groot PC, Consensusgroep. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. *Tijdschrift voor Psychiatrie.* 2013;55:789-794. www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/issues/470/articles/9894.
40. Groot PC. Onttrekkingsverschijnselen voorkomen bij de afbouw van antidepressiva: het nut van taperingstrips. https://www.taperingstrip.nl/wp-content/uploads/2017/07/Groot_nut_taperingstrips_Psyfar_2014.pdf. *Psyfar.* 2014;9(3):18-26.
41. Groot PC. Antidepressiva afbouwen. Tijd voor een andere benadering. <https://bit.ly/2yTT7sk>. *Silhouet* 2011;herfst:26-27.
42. Mertens BJ, Kwint HF, Bouvy ML, van Marum RJ. Medicatie op rol, wat komt er bij kijken? *NTvG.* 2017;161:D1770.
43. Kwint H-F, Faber A, Gussekloo J, Bouvy M. Optimaliseren geneesmiddelengebruik door ouderen. *Huisarts en Wetenschap.* 2015;58(3):134-138.
44. Sazias L. Kamervragen 50PLUS aan de Minister van VWS over antidepressiva en taperingstrips. Ingezonden 13 april 2017; Antwoorden 31 mei: <http://bit.ly/2qDom4V>.
45. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *JAMA.* 2016;315(15):1624-1645.
46. Groot PC, van Os J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. *Psychosis.* 2018;10(2):142-145.
47. Westaway K, Blacker N, Shute R, et al. Combination psychotropic medicine use in older adults and risk of hip fracture. *Australian Prescriber.* 2019;42(3):93-96.
48. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(9):Cd007146.
49. Groot PC. Patients can diagnose too: How continuous self-assessment aids diagnosis of, and recovery from, depression. *J Ment Health.* 2010;19(4):352-362.
50. Kamerbrief Minister Schippers 'Preventief gezondheidsbeleid' 15 juni 2017. <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-32793-270.html>.
51. Visser S, Westendorp R, Cools K, Kremer J, Klink A. *Kwaliteit als medicijn. Aanpak voor betere zorg en lagere kosten.* 2012.