

# Stoppen met onnodig antidepressivagebruik

Peter Lucassen

- Inleiding** Het antidepressivagebruik neemt toe, vooral door langdurig gebruik. Niet in alle gevallen geldt de indicatie nog. Wij onderzochten de effectiviteit van het advies om te stoppen met antidepressiva bij patiënten die langdurig gebruikten en die geen indicatie meer hadden voor het gebruik.
- Methode** Via het HIS van de deelnemende huisartsen hebben we patiënten opgespoord die antidepressiva langdurig gebruikten. Psychiatrisch diagnostisch onderzoek moest uitwijzen of deze patiënten nog steeds een depressie hadden. Vervolgens kregen de huisartsen in de interventiegroep het advies om de medicatie te stoppen met behulp van een gedetailleerd stopadvies.
- Resultaten** De interventiegroep bevatte 70 patiënten, de controlegroep 76. Van de 70 patiënten in de interventiegroep volgden 34 het advies om te stoppen niet; van de 36 die dit advies wel wilden volgen stopten uiteindelijk 4 patiënten. Van de 76 patiënten in de controlegroep stopten 6 patiënten. Het verschil was statistisch niet significant.
- Conclusie** Stoppen met antidepressiva is moeilijk en vereist meer dan een eenvoudige aanbeveling om te stoppen.

## INLEIDING

Huisartsen hebben in het verleden kritiek gekregen vanwege onderdiagnostiek en onderbehandeling van depressie.<sup>1</sup> Momenteel zijn er juist zorgen over overbehandeling met antidepressiva.<sup>2</sup> Het aantal recepten is nu meer dan een miljoen per jaar en langdurig gebruik komt veel voor.<sup>3,4</sup> Volgens schattingen is ongeveer een derde van het langdurig gebruik onnodig en vaak vindt er gedurende de behandeling geen controle van het antidepressivagebruik plaats.<sup>5,6</sup> De NHG-Standaard Depressie adviseert de behandeling voort te zetten gedurende ongeveer zes maanden na remissie bij een eerste of tweede episode.<sup>7</sup> Wanneer geen remissie optreedt raadt de standaard aan over te stappen op een ander antidepressivum. De standaard is terughoudend met het advies om met antidepressiva te starten. Dat is begrijpelijk, want de effectiviteit van deze medicijnen – zeker bij matige depressie – is verre van optimaal. Het number needed to treat is 7 bij SSRI's, wat betekent dat van elke zeven gebruikers er zes geen baat bij zullen hebben.<sup>8</sup>

We hebben dit onderzoek opgezet omdat we vermoedden dat overbehandeling met antidepressiva vaak voorkomt en dat een behoorlijk deel van de langdurig gebruikers zonder medische reden doorgaat met deze middelen.<sup>4</sup> Wij wilden de effectiviteit evalueren van een geïndividualiseerd stopadvies aan patiënten die zonder goede indicatie langdurig een antidepressivum gebruiken.

## METHODE

We deden een clustergerandomiseerde, gecontroleerde trial bij 45 huisartsenpraktijken in Nederland. Huisartsen selecteerden antidepressivagebruikers uit hun HIS en includeerden alle patiënten die langer dan negen maanden gebruikten. Ze excludeerden patiënten die MAO-remmers gebruikten, onder behandeling waren bij een psychiater, een voorgeschiedenis hadden van psychose, bipolaire stoornis of verslaving, een niet-psychiatrische reden hadden voor het gebruik van antidepressiva, of mensen met wie om wat voor reden dan ook communicatie onmogelijk was. Patiënten die conform de standaard antidepressiva gebruikten vanwege recidiverende depressie of een angststoornis werden eveneens uitgesloten van het onderzoek. Alle patiënten die in aanmerking kwamen en ingestemd hadden met het onderzoek kregen een telefonisch interview met getrainde interviewers. Deze namen de CIDI

Dit is een bewerkte vertaling van Eveleigh R, Muskens E, Lucassen P, Verhaak P, Spijker J, Van Weel C, Oude Voshaar R. Withdrawal of unnecessary antidepressant medication: a randomised controlled trial in primary care. *BJGP Open* 2017;1:bjgpopen17X101265.

## WAT IS BEKEND?

- Het antidepressivagebruik is fors gestegen, vooral door toenemend langdurig gebruik.
- Depressieve patiënten die antidepressiva gebruiken kunnen wanneer ze zes maanden in remissie zijn geleidelijk stoppen met de medicatie. Dit geldt niet voor patiënten met een ernstige depressie of mensen met drie of meer depressieve episodes.

## WAT IS NIEUW?

- Een eenvoudig door de huisarts gegeven stopadvies bij langdurig gebruik van antidepressiva is niet effectief.
- Patiënten zijn vaak niet gemotiveerd om te stoppen met langdurig antidepressivagebruik.
- Huisartsen en patiënten nemen vaak gezamenlijk het besluit om niet met de antidepressiva te stoppen.

af, een gestandaardiseerd psychiatrisch interview waarmee DSM-diagnoses gesteld kunnen worden, waaronder depressie.<sup>9,10</sup> Patiënten die op grond van de CIDI-resultaten geen depressie meer hadden, kwamen in aanmerking voor de trial. Om contaminatie te voorkomen hebben we de praktijken gerandomiseerd. De praktijk was dus een interventie- of controlepraktijk. We hebben de patiënten gedurende een jaar gevolgd via een zelfinvulvragenlijst (elke drie maanden) en aan het eind van het jaar opnieuw een telefonisch interview, waarbij we nogmaals de CIDI afnamen.

## Geef bij aanvang aan dat het gebruik van antidepressiva in principe voor beperkte tijd is

De primaire uitkomst in dit onderzoek was het percentage patiënten dat met succes met antidepressiva stopte, gedefinieerd als geen antidepressiva gedurende de voorafgaande zes maanden bij afwezigheid van depressie of een angststoornis, zoals vastgesteld met de CIDI. We onderzochten of de mate van *distress* en depressieve klachten aan het begin van het onderzoek invloed had op het effect. Dit hebben we gemeten met de Brief Symptom Inventory (BSI-53) en de Centre for Epidemiological Studies Depression Scale (CESD)<sup>11,12</sup>. De interventie bestond uit een brief aan de huisarts met de aanbeveling om bij een specifieke geselecteerde patiënt de antidepressiva te stoppen (brief: zie gerelateerde content bij dit artikel). De brief beschrijft hoe de patiënt moest stoppen en bevat informatie over ontwenningverschijnselen. De voorgestelde afbouw betreft een geleidelijke vermindering in vier stappen van elk twee weken, rekening houdend met de verkrijgbaarheid van de toedieningsvormen van het antidepressivum (afbouw-

schema: zie gerelateerde content bij dit artikel). De huisarts riep de patiënt op en kon zelf bepalen hoe hij of zij het gesprek met behulp van de gestuurde informatie wilde voeren. Wanneer de depressie terugkeerde was de huisarts vrij om te doen wat hij of zij nodig vond. Als de huisarts of de patiënt bij nader inzien niet wilde stoppen werden de redenen daarvan vastgelegd. Bij het berekenen van de grootte van de onderzoeksgroep gingen we uit van de volgende veronderstellingen: power 85%, type-I-fout 5%, 20% uitval in de controlegroep en 50% uitval in de interventiegroep, 50 tot 60 langdurig antidepressivagebruikers per praktijk van 2400 patiënten, van wie een derde onnodig gebruikte, elke praktijk is in staat 3 patiënten te leveren die aan alle criteria voldoen. Zo kwamen we op 34 praktijken en 136 patiënten. Alle analyses voerden we als intention-to-treat uit.

## RESULTATEN

In 45 praktijken vonden we 6442 langdurig gebruikers van antidepressiva. Volgens de huisarts waren er van hen 2411 (37%) geschikt voor deelname aan het onderzoek (zie het oorspronkelijk onderzoek voor de flowchart van de PANDA-trail). Van deze patiënten stemden 358 (15%) in met deelname. Uiteindelijk hebben we 146 patiënten in deze stoptrial opgenomen, 70 in de interventiegroep en 76 in de controlegroep. Aan het begin van het onderzoek waren er geen grote verschillen tussen beide groepen. De meest voorkomende redenen om niet met het onderzoek door te gaan ( $n = 154$ ) waren: de patiënt gebruikte inmiddels geen antidepressiva meer ( $n = 29$ ), de patiënt trok zijn toestemming weer in ( $n = 20$ ), er waren goede redenen voor het gebruik van antidepressiva ( $n = 57$ ), de patiënt had een voorgeschiedenis van psychose, bipolaire depressie of een obsessieve-compulsieve stoornis ( $n = 25$ ). De overige 58 patiënten kwamen terecht in de onderbehandelingstrial (aanpassing van medicatie bij mensen die ondanks langdurig antidepressivagebruik nog steeds depressief waren). In de interventiegroep volgde bijna de helft van de patiënten het voorstel om de antidepressiva af te bouwen (34/70, 49%, 95%-BI 37 tot 60) niet op [figuur]. Dat was in 14 gevallen de beslissing van de patiënt zelf, in 1 geval de beslissing van de huisarts en in 16 gevallen een gezamenlijke beslissing van huisarts en patiënt; van 3 gevallen ontbraken gegevens. De voornaamste redenen om niet af te bouwen waren: angst voor terugval ( $n = 19$ , 56%), terugval na eerdere afbouwopgingen ( $n = 4$ , 12%), aanwezigheid van psychische klachten ( $n = 5$ , 15%) en behoefte aan een second opinion ( $n = 4$ , 12%). Bij 2 patiënten was de reden niet bekend. Het bestaan van distress of depressieve klachten aan het begin van het onderzoek was niet voorspellend voor het al dan niet starten met afbouwen. In de interventiegroep stopten 4 patiënten (6%, 95%-BI 2 tot 14) met de antidepressiva, in de controlegroep stopten er 6 (8%, 95%-BI 4 tot 16). In de interventiegroep lag het terugvalpercentage hoger ( $n = 18/70$ , 26%) dan in de controlegroep ( $n = 10/76$ , 13%,  $p = 0,05$ ). De patiënten die met succes stopten verschilden wat betreft leeftijd, geslacht, type antidepressivum of psychiatrische diagnose niet van degenen die niet stopten.

## BESCHOUWING

Dit onderzoek illustreert de problematiek rond het stoppen met het langdurig, niet meer geïndiceerd gebruik van antidepressiva. We spoorden 6442 patiënten op die langdurig antidepressiva gebruikten, van wie de huisarts 2411 patiënten geschikt vond voor deelname aan het onderzoek. Van die patiënten wilden 2053 niet meedoen aan het onderzoek en van de resterende 358 voldeden er 146 aan de inclusiecriteria voor de trial. Van de 146 patiënten die langdurig antidepressiva gebruikten en er geen indicatie meer voor hadden, stopten er uiteindelijk 10. Er was geen verschil tussen de interventie- en controlegroep. In de interventiegroep stond iets meer dan de helft (36/70) positief tegenover stoppen met de medicatie. Van deze patiënten deed minder dan de helft (44%) werkelijk een poging om te stoppen. Terugval naar depressie ( $n = 28$ , 19%) kwam in de interventie- ( $n = 18$ , 26%) en de controlegroep ( $n = 10$ , 13%) voor, zowel bij patiënten die stopten met de medicatie, als bij patiënten die dat niet deden. Het terugvalpercentage in de interventiegroep was hoger, maar dat kwam voor bij zowel patiënten die het voornemen hadden te stoppen als patiënten die niet wilden stoppen. Mogelijk veroorzaakte de aanbeveling bij patiënten die niet echt gemotiveerd waren angst voor terugval, waarmee de kans op werkelijke terugval groter werd.

### Stoppen is moeilijk

Dit was, voor zover ons bekend, de eerste RCT naar stoppen met antidepressiva. De ontwikkelde interventie is gebaseerd op ervaringen met stoppen met benzodiazepines, waarbij een stepped care-benadering effectief bleek.<sup>13</sup> Blijkbaar spelen bij stoppen met antidepressiva andere factoren een rol, bijvoorbeeld het idee dat depressie een gevolg is van een tekort aan een neurotransmitter in de hersenen, dat gecorrigeerd wordt door het antidepressivum.<sup>14</sup> In dit onderzoek probeerde maar een klein deel van de patiënten die in aanmerking kwamen uiteindelijk echt te stoppen. Van de grote groep patiënten die antidepressiva langdurig gebruikten was volgens de betrokken huisartsen slechts een deel geschikt om mee te doen aan het onderzoek. Van degenen die de huisartsen geschikt achtten wilde de overgrote meerderheid niet stoppen in onderzoeksverband. Uiteindelijk voldeed minder dan de helft van de overgebleven patiënten aan de inclusiecriteria voor het onderzoek, waardoor een selecte groep is ontstaan. Het is goed denkbaar dat degenen die niet mee wilden doen aan het onderzoek, minder gemotiveerd waren om te stoppen. Willen we de onderzoeksresultaten generaliseren, dan zal de effectiviteit naar verwachting nog lager liggen dan in dit onderzoek. Verder zien we bij degenen die uiteindelijk aan het onderzoek deelnamen een relatief grote uitval (30/146). De meest gegeven reden betrof de problemen die patiënten met het uitgebreide psychiatrische interview (CIDI) hadden. Vervolgonderzoek zal dus goed moeten kijken naar de belasting van de deelnemers.

Ten slotte wilde een belangrijk deel van de deelnemers die toegezegd hadden te willen stoppen dat bij nader inzien toch niet proberen en stopte slechts een deel van de mensen uit deze



Stoppen met antidepressiva is moeilijk en vereist meer dan een eenvoudige aanbeveling om te stoppen.

Foto: Shutterstock.

groep ook daadwerkelijk. Dat kan erop wijzen dat de interventie veel te zwak is geweest om effectief te zijn. Daarmee laat dit onderzoek goed zien hoe moeilijk het is om te stoppen met langdurig antidepressivagebruik.

### Vergelijking met de literatuur

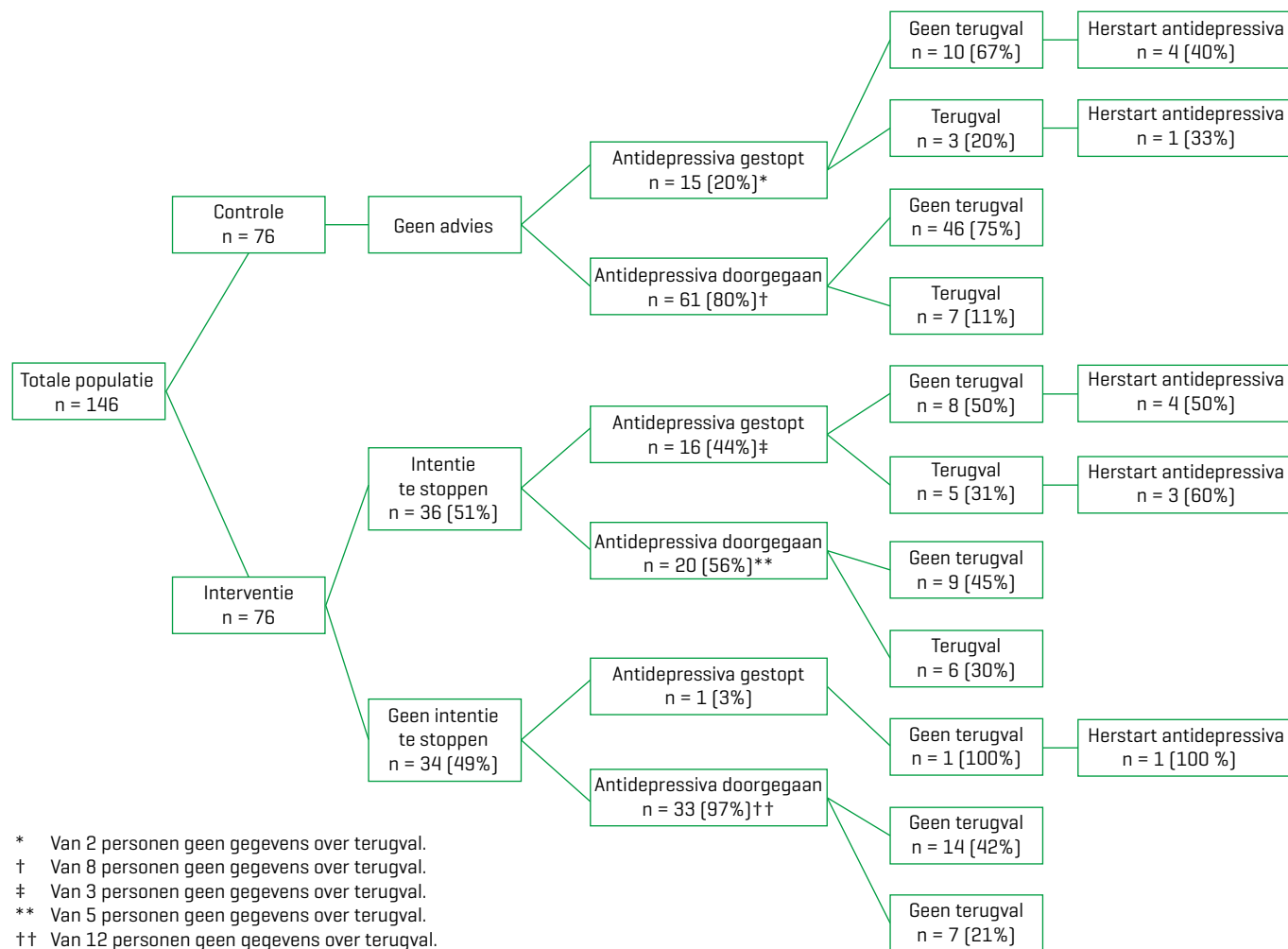
Dit onderzoek toonde aan dat veel patiënten een voorstel tot stoppen met antidepressiva verwerpen, dat veel huisartsen het eens zijn met dat besluit en dat een groot aantal patiënten (32/36) dat wilde proberen te stoppen daar niet in slaagt. Blijkbaar gaapt er een kloof tussen de dagelijkse praktijk en wat richtlijnen adviseren. Patiënten schrijven hun welbevinden vaak toe aan antidepressiva, zijn vaak bang voor stoppen dan voor doorgaan met de medicatie en gaan uit van het principe 'better safe than sorry'.<sup>15,16</sup> Patiënten denken dat ze een chronische aandoening hebben die levenslange behandeling behoeft.<sup>15-17</sup>

## Angst voor terugval is de voornaamste reden om niet af te bouwen

Ook huisartsen ervaren barrières bij het stoppen. Ze willen het evenwicht dat de patiënt ervaart niet verstoren en volgen de weg van de minste weerstand door het zo maar te laten.<sup>17</sup> Patiënten die gaan stoppen lijken meer informatie en begeleiding nodig te hebben dan de in dit onderzoek aangeboden ondersteuning. Inmiddels is er meer informatie over mogelijke afbouwmethoden.<sup>18</sup> Belangrijke elementen die in dit proces

## Figuur

Resultaten van de interventie



- \* Van 2 personen geen gegevens over terugval.
- † Van 8 personen geen gegevens over terugval.
- ‡ Van 3 personen geen gegevens over terugval.
- \*\* Van 5 personen geen gegevens over terugval.
- †† Van 12 personen geen gegevens over terugval.

wellicht kunnen helpen zijn het groeiende besef dat het effect van antidepressiva bij de meeste patiënten met depressie deels een placebo-effect is (met uitzondering van ernstige depressie) en dat er in toenemende mate goede psychologische behandelingen beschikbaar zijn.<sup>8,19</sup>

## CONCLUSIE

De eenvoudige aanbeveling om te stoppen met antidepressiva via een stopgesprek en een op maat gesneden stopadvies is niet effectief en mogelijk zelfs contraproductief. Het lijkt goed om terughoudend te zijn met het voorschrijven van antidepressiva en meteen bij aanvang aan te geven dat het gebruik in principe voor beperkte tijd is, en dat het dus om een kuur gaat en niet om een levenslange behandeling. De volgende stap bestaat uit kwalitatief onderzoek onder patiënten die antidepressiva langdurig gebruiken naar de redenen van patiënten en huisartsen om niet te stoppen en naar de problemen die ze daarbij ervaren. ■

*Met dank aan de deelnemende huisartsen.*

## LITERATUUR

1. Lecrubier Y. Widespread underrecognition and undertreatment of anxiety and mood disorders: results from 3 European studies. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 2:36-41.
2. Maust DT, Sirey JA, Kales HC. Antidepressant prescribing in primary care to older adults without major depression. *Psychiatr Serv* 2017;68:449-55.
3. Griens AMGF, Janssen JM, Kroon JDL, Lukaart JS, Van der Vaart RJ. Data en feiten 2016. Het jaar 2015 in cijfers. Den Haag: Stichting Farmaceutische Kengetallen, 2016.
4. Jureidini J, Tonkin A. Overuse of antidepressant drugs for the treatment of depression. *CNS Drugs* 2006;20:623-32.
5. Raymond CB, Morgan SG, Caetano PA. Antidepressant utilization in British Columbia from 1996 to 2004: increasing prevalence but not incidence. *Psychiatr Serv* 2007;58:79-84.
6. Petty DR, House A, Knapp P, Raynor T, Zermansky A. Prevalence, duration and indications for prescribing of antidepressants in primary care. *Age Ageing* 2006;35:523-6.
7. Van Avendonk MJP, Van Gelderen MG, Hassink-Franke LJA, Van Heest FB, Seeleman J, Terluin B. NHG-Standaard Depressie, derde (partiële) herziening. Utrecht: NHG, 2019.
8. Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, et al. Antidepressants versus placebo in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007954.

- 
9. Robins LN, Ning J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burkey J, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1069-77.
  10. Ter Smitten MH, Smeets RMW, Van den Brink W. Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Basisversie 2.1. Amsterdam: WHO-CIDI Training en Referentie Centrum voor het Nederlands taalgebied, 1998.
  11. Ettema JHM, Arrindell WA. SCL-90 symptoms checklist. Handleiding bij een multidimensionele psychopathologie-indicator. Lisse: Swets & Zeitlinger, 2003.
  12. Bouma J, Ranchor AV, Sanderman R, Van Sonderen E. Het meten van symptomen van depressie met de CES-D. Een handleiding. Groningen: Research Institute SHARE, 2012.
  13. Oude Voshaar RC, Couvée JE, Van Balkom AJ, Mulder PG, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006;189:213-20.
  14. Hoven-Eveleigh R. Inappropriate long-term antidepressant use in primary care: a challenge to change [proefschrift]. Nijmegen: Radboud Universiteit, 2015.
  15. Verbeek-Heida PM, Mathot EF. Better safe than sorry – why patients prefer to stop using selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants but are afraid to do so: results of a qualitative study. *Chron Illn* 2006;2:133-42.
  16. Leydon GM, Rodgers L, Kendrick T. A qualitative study of patient views on discontinuing long-term selective serotonin reuptake inhibitors. *Fam Pract* 2007;24:570-5.
  17. Dickinson R, Knapp P, House AO, Dimri V, Zermansky A, Petty D, et al. Long-term prescribing of antidepressants in the older population: a qualitative study. *Br J Gen Pract* 2010;60:144-55.
  18. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). Multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's'. Utrecht: KNMG, 2018.
  19. Richards DA, Ekers D, McMillan D, Taylor RS, Byford S, Warren FC, et al. Cost and outcome of behavioural activation versus cognitive behavioural therapy for depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:871-80.

Lucassen P. Stoppen met onnodig antidepressivagebruik. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0302-9.  
Radboudumc, afdeling Eerstelijngeneeskunde, Nijmegen: P. Lucassen, senior onderzoeker, peter.lucassen@radboudumc.nl.  
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.