

**De Ontwenningverschijnselen van Antidepressiva bij Kinderen en Adolescenten: een
Paraplu Beoordeling**

Elena Varone

Studentnummer: s3997065

Afdeling Psychologie, Rijksuniversiteit Groningen

PSB3A-BT15: Bachelor These

Supervisor: prof. A.M. Roest

In samenwerking met: Annick de Groot, Daniëlle Luikenaar, Alissa van Gogh, Anne Cuijten
en Jorinde Gjaltema

31 januari 2023

Abstract

Antidepressieve middelen worden door kinderen en adolescenten steeds vaker gebruikt. Bij het stopzetten of het niet tijdig innemen van het medicijn kunnen bij volwassenen ontwenningsverschijnselen optreden. Er is nog weinig bekend over de manifestatie van de verschijnselen bij kinderen en adolescenten. De onderzoeksvraag waar een antwoord op getracht te krijgen in dit onderzoek is als volgt: ‘Welke ontwenningsverschijnselen doen zich voor bij het stoppen met antidepressiva of het niet tijdig innemen van het middel door kinderen en adolescenten?’ Om een antwoord op de onderzoeksvraag te kunnen geven is er een paraplu-beoordeling uitgevoerd, waarbij de databases Pubmed en Psycinfo gebruikt zijn. Deze search is uitgevoerd tot oktober 2022. Enkel systematische reviews, meta-analyses en studies die onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva bespreken zijn geïncludeerd. Studies die niet in het Engels of Nederlands geschreven zijn en die betrekking hebben op volwassenen zijn geëxcludeerd. Daarnaast is er ook nog een hand search uitgevoerd. In totaal zijn acht artikelen geïncludeerd. Uit de resultaten is gebleken dat er zich verschillende ontwenningsverschijnselen voordoen bij het stopzetten of niet tijdig innemen van antidepressiva. De ernst van de symptomen kunnen mild tot ernstig tot uiting komen. Er is echter geen eenduidig antwoord te geven op hoe dit van toepassing is op kinderen en adolescenten, aangezien de artikelen geen specifieke uitspraken doen over deze doelgroep. Daarnaast zijn er weinig systematische reviews gevonden en de relevante informatie in deze reviews was daarnaast ook beperkt. Er wordt aanbevolen om meer vervolgonderzoek te doen naar de onttrekkingsverschijnselen bij kinderen en adolescenten.

Kernwoorden: ontwenningsverschijnselen, antidepressiva, jeugd

Abstract

Antidepressants are increasingly used by children and adolescents. It is known that withdrawal symptoms can occur in adults when the medication is stopped or not taken in time. However, little is known about how these phenomena are reflected in children and adolescents. The research question that is sought to be answered in this study is as follows: Which withdrawal symptoms occur when children and adolescents stop taking antidepressants or don't take them on time? In order to answer the research question, an umbrella review has been carried out in which several systematic reviews have been investigated in Pubmed and PsycINFO. This search was conducted until October 2022. Only systematic reviews, meta-analyses, and studies discussing antidepressant withdrawal symptoms were included. Studies that are not written in English or Dutch and that exclusively relate to adults are excluded. In addition, a hand search has been performed. A total of eight items are included. The results have shown that there are several withdrawal symptoms when a patient stops taking the antidepressants or doesn't take them on time. The symptoms can range from mild to severe. However, there is no clear answer as to how this applies to children and adolescents, since the articles do not make specific statements about this target group. In addition, few systematic reviews were found, and the relevant information in these reviews was also very limited. Therefore, it is recommended that more research should be carried out into the withdrawal symptoms of children and adolescents.

Keywords: withdrawal symptoms, antidepressants, youth

De Ontwenningverschijnselen van Antidepressiva bij Kinderen en Adolescenten: Een Paraplu beoordeling

Antidepressiva zijn tegenwoordig bijna niet weg te denken uit de klinische praktijk. Uit data van het Zorginstituut Nederland (2022) blijkt dat in 2021 meer dan 1 miljoen van de Nederlanders het medicijn gebruiken. Het middel is in 1950 al klinisch geïntroduceerd, waarbij het eerst enkel diende voor de behandeling van de depressieve stoornis (Alamo, 2009). Iproniazide en imipramine waren de eerste antidepressiva die op de markt kwamen. Ondertussen zijn er nog veel meer typen antidepressiva ontwikkeld. De antidepressieve middelen worden naast de behandeling van de depressieve stoornis ook gebruikt bij de behandeling van angst- en paniekstoornissen, maar ook bij andere mentale stoornissen zoals autisme en de aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD).

Het medicijn oefent invloed uit op de neurotransmitters, echter bij elk type antidepressiva vindt er op een andere manier beïnvloeding plaats. De selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) zorgen ervoor dat de serotonine en norepinephrine in het brein verhoogt wordt (Sheffler, Patel & Abdijadid, 2022). Deze neurotransmitters zijn verantwoordelijk voor het stabiliseren van het humeur. SSRIs, selectieve serotonine heropname remmers, remmen selectief de synaptische heropname van serotonine in het presynaptische neuron waardoor de beschikbaarheid van serotonine in het centrale zenuwstelsel toeneemt (Zorginstituut Nederland, z.d.). Daarnaast zijn er nog twee soorten antidepressiva: Tricyclische antidepressiva (TCA's) en Monoamine-oxidaseremmers (MAOIs). TCA's reguleren de hoeveelheid serotonine en norepinephrine die het brein absorbeert. Dit zorgt ervoor dat depressieve en angstige gevoelens verminderd worden. Tenslotte richten MAOIs zich op het enzym monoamine oxidase en zijn daardoor verantwoordelijk voor het stabiliseren van de stemming en het verminderen van de angstgevoelens (Sheffler et al., 2022). Bij de behandeling van kinderen en jongeren worden

voornamelijk SSRI's gebruikt. Daarnaast worden ook SNRI's bij deze doelgroep gebruikt, echter wel in mindere mate dan SSRI's.

Het idee dat depressie wordt veroorzaakt door een verlaagd serotoninegehalte ligt ten grondslag aan de serotoninehypothese (Moncrieff et al., 2022). De hypothese stelt dat depressie het resultaat is van afwijkingen in de chemicaliën van de hersenen, met name serotonine. Dit verband tussen verlaagde serotonine en depressie werd voor het eerst gesuggereerd in de jaren 1960 (Coppen, 1967). Met de komst van antidepressiva in 1990 is de serotinetheorie erg invloedrijk geworden (Moncrieff et al., 2022). Ondanks dat er steeds meer kritiek op deze hypothese is, oefent deze nog veel invloed uit in de huidige maatschappij. De serotinetheorie vormt daarnaast een belangrijke rechtvaardiging voor het gebruik van antidepressiva.

De optimale duur van het gebruik van antidepressiva is afhankelijk per patiënt (NVvP, 2013). Het is echter wel sterk aanbevolen om de behandeling minstens gedurende een periode van 6 maanden voort te zetten. Een studie rapporteerde dat 23% van de volwassenen die een SSRI voorgeschreven hadden gekregen, na 4 weken met de medicatie stopt (Tanno, Ohira, Tsuchiya, Takeuci & Tanno, 2009). Binnen 3 maanden beëindigden nog 36,5% van de patiënten de inname van de antidepressiva. Een ander rapport gaf aan dat ongeveer de helft van de patiënten binnen 3 maanden de inname staakt (Simon, VonKorff, Wagner & Barlow, 1993). Des te meer bijwerkingen het antidepressivum geeft in de beginfase van de behandeling, des te groter de kans dat deze wordt stopgezet door de gebruiker (Himeji en Takenhiko, 2006).

Wanneer de inname van de antidepressiva gestopt wordt, kan dit gepaard gaan met onttrekkingsverschijnselen (Vlaminck, Vliet & Zitman, 2005). Dit zijn symptomen die kunnen optreden na het stoppen of het niet tijdig of onvoldoende innemen van een middel waar men psychisch en/of lichamelijk aan gewend is. Als een patiënt de inname van de

medicijnen niet goed afbouwt, is de kans groot dat dit zorgt voor klachten (*Ik wil stoppen met mijn medicijnen tegen depressie* | *Thuisarts.nl*, 2022). Uit onderzoek in opdracht van het Brits parlement is gebleken dat 56% van de gebruikers van antidepressiva ontwenningsverschijnselen ervaart wanneer ze stoppen met het innemen van het middel (Weir, 2020). Van de patiënten gaf 46% aan last te hebben van ernstige symptomen.

Er wordt dan ook aangeraden om de antidepressiva geleidelijk af te bouwen (*Ik wil stoppen met mijn medicijnen tegen depressie* | *Thuisarts.nl*, 2022). Het advies is om nog 6 maanden de antidepressiva in te nemen als de patiënt merkt dat het beter gaat. Als de patiënt al eens eerder een depressie heeft gehad, wordt een periode van 12 maanden geadviseerd. Daarna is het gewenst als de patiënt door middel van tapering het gebruik van de antidepressiva stopt (Groot & van Os, 2018). Dit houdt in dat het gebruik van het medicijn stapsgewijs wordt afgebouwd. Samen met de patiënt kan de arts een afbouwschema maken die passend is bij de situatie van de patiënt.

SSRI's en zelden SNRI's worden ook ingezet bij kinderen en jongeren. Sinds 2004 is hier veel geschil over, aangezien veel professionals van mening zijn dat deze medicijnen in deze leeftijdsgroep helemaal niet voorgeschreven zouden moeten worden (Herxheimer & Mintzes, 2004). Het voornaamste argument hiervoor is dat SSRI's grotendeels ondoeltreffend zouden zijn bij de behandeling van een ernstige depressie en daarnaast zelfbeschadiging en suïcidaal gedrag kunnen veroorzaken. Daarnaast is er weinig bekend over de gevolgen van antidepressiva gebruik bij deze leeftijdsgroep. Zoals eerder benoemd kan het stoppen met het medicijn zorgen voor ontwenningsverschijnselen bij volwassenen, echter hoe dit zich bij jongeren manifesteert is onduidelijk. Schrijnend gezien het gebruik van de antidepressiva, volgens het onderzoek van Himei en Takenhiko, vaker abrupt gestopt wordt door jongere patiënten (2006).

Met de aanhoudende zorgen rondom het gebruik van SSRI's bij deze doelgroep en de minimale informatie over de gevolgen van het gebruik, is het van belang om hier meer onderzoek naar te doen. Het herkennen van deze symptomen kan zorgen voor een betere diagnostiek en behandeling van de patiënten (Vlaminck et al., 2005). Doordat de verschijnselen vaak niet herkend worden, gaan ze door als symptomen van de stemmings- of angststoornis waardoor de behandeling onnodig langer hervat wordt. Daarnaast is het prettig om hier meer kennis over te vergaren, zodat de patiënten weten wat de gevolgen zijn van het gebruik van de antidepressiva. Volgens de wet op de Geneeskundige behandelovereenkomst (WGBO) hebben de patiënten recht op volledige informatie over het gebruik en de risico's van de medicijnen (*Wet WGBO*, 2017). Daarnaast kan het ook voorkomen dat de patiënten zich onnodig ongerust maken als de onttrekkingsverschijnselen zich voordoen (Vlaminck et al., 2005). De verschijnselen kunnen ervoor zorgen dat patiënten weer het gebruik zullen voortzetten.

In dit systematische onderzoek wordt er om die reden verder onderzoek gedaan naar de uiting van de ontwenningsverschijnselen bij kinderen en adolescenten die stoppen met het nemen van antidepressiva of het middel niet tijdig innemen. De onderzoeksvraag luidt als volgt: 'Welke ontwenningsverschijnselen doen zich voor bij het stoppen met antidepressiva of het niet tijdig innemen van het middel door kinderen en adolescenten?'

Methode

Onderzoeksdesign en procedure

Om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden, is er voor gekozen om een *umbrella review* uit te voeren. Een *umbrella review*, ook wel een paraplu beoordeling genoemd, is een manier van onderzoek doen waarbij eerder gepubliceerde meta-analyses en systematische reviews geanalyseerd worden (Umbrella reviews van geneesmiddelen, 2020). Een belangrijk onderdeel van het doen van een *umbrella review* is het opstellen van een

onderzoeksvraag. Dit wordt aan de hand van de PICO-benadering gedaan. PICO staat voor *participants, intervention, comparators en outcome*, dat staat voor deelnemers, interventie, vergelijkingsgroep en uitkomstmaat (Hanze University of Applied Sciences, n.d.). Bij deze paraplu beoordeling is er gekozen voor een onderzoeksgroep bestaande uit kinderen en adolescenten die antidepressiva gebruiken. De interventie is de antidepressiva en de groep wordt vergeleken met kinderen en adolescenten die geen antidepressiva gebruiken. Bij het onderzoek wordt er gekeken naar de onttrekkingsverschijnselen die opspelen bij deze jonge patiënten. Daarnaast kijken we naar de ernst en de duur van deze mogelijke verschijnselen.

Zoekstrategie en selectiecriteria

Voor deze umbrella review is er gezocht naar systematische reviews en meta-analyses in de databases PubMed en PsycINFO. De zoekopdrachten zijn uitgevoerd tot oktober 2022. In alle zoekresultaten zijn de volgende termen gebruikt: ('antidepressant' OR 'antidepressant medication' OR 'antidepressant drug' OR 'serotonin reuptake inhibitor' OR 'SSRI' OR 'neurotransmitter reuptake inhibitor' OR 'serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor' OR 'SNRI') AND ('efficacy' OR 'effectiveness' OR 'impact' OR 'benefits' OR 'outcomes' OR 'success' OR 'efficiency') AND ('safety' OR 'danger' OR 'risks' OR 'accidents' OR 'hazards' OR 'complication') AND ('child' OR 'youth' OR 'primary school' OR 'pupil' OR 'kids' OR 'adolescents' OR 'teenagers' OR 'young adults' OR 'teen' OR 'youth' OR 'adolescence' OR 'young people' OR 'minors' OR 'student'.)

Bovenstaande zoektermen zijn gekozen voor een groter overkoepelend project. Om specifieker toe te spitsen op de onderzoeksvraag zijn er inclusie en exclusie criteria toegepast en is er een hand search uitgevoerd.

De zoekresultaten zijn eerst gelimiteerd door te kijken naar de abstract en de titel met als doel om de irrelevante artikelen weg te filteren. Hierbij zijn de volgende inclusie criteria gebruikt: 1) Systematisch reviews en meta-analyses, 2) Studies hebben betrekking op de

onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. De exclusiecriteria die gebruikt zijn als volgt:

1) De studie is niet in het Engels of het Nederlands geschreven, 2) De studie heeft enkel betrekking op volwassenen.

Naast de bovengenoemde zoektermen is er nog een tweede systematische zoektocht gedaan in pubmed en psycinfo. De zoektermen waren als volgt: ('withdrawal symptoms' OR 'discontinuation syndrome' OR 'discontinuation') AND ('child' OR 'youth' OR 'primary school' OR 'pupil' OR 'kids' OR 'adolescents' OR 'teenagers' OR 'young adults' OR 'teen' OR 'youth' OR 'adolescence' OR 'young people' OR 'minors' OR 'student') AND ('antidepressant' OR 'antidepressant medication' OR 'antidepressant drug' OR 'serotonin reuptake inhibitor' OR 'SSRI' OR 'neurotransmitter reuptake inhibitor' OR 'serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor' OR 'SNRI'.) Deze zoekresultaten zijn met dezelfde inclusie en exclusiecriteria gelimiteerd als bovenstaande zoektermen. De inclusiecriteria waren als volgt: 1) Systematisch reviews en meta-analyses, 2) Studies hebben betrekking op onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. De exclusiecriteria zijn: 1) De studie is niet in het Engels of Nederlands geschreven, 2) De studie heeft enkel betrekking op volwassenen.

Handsearch

Naast de twee systematische zoekstrategieën is er ook een hand search uitgevoerd. Hierbij is er gezocht in de referentielijst van andere artikelen.

Data analyse

De selectie van de onderzoeken ging aan de hand van vier stappen: 1) screenen van de artikelen door te kijken naar de titel; 2) identificatie en exclusie van duplicaten; 3) screenen door de abstracts te lezen, waarbij de abstract van elk artikel gelezen en geanalyseerd is; en 4) screening door de volledige tekst te lezen, waarbij de studies zijn gelezen en de artikelen

geëxcludeerd zijn die geen relevante informatie bevatten over de ontwenningsverschijnselen.

In Bijlage A is de flowchart geïnccludeerd waarin te zien is hoe de data analyse is verlopen.

In de verschillende geïnccludeerde studies zijn uiteenliggende symptomen gevonden die kunnen optreden bij het stoppen of het niet tijdig innemen van antidepressiva. De symptomen zijn voor dit onderzoek gecategoriseerd in 12 categorieën: algemene symptomen, visuele symptomen, cardiovasculaire symptomen, gastro-intestinale symptomen, zintuiglijke symptomen, neuromusculaire symptomen, vasomotorische symptomen, cognitieve symptomen, affectieve symptomen, psychotische symptomen, slaap gerelateerde symptomen en gedragsmatige symptomen. In tabel 1 zijn de symptomen van alle geïnccludeerde studies samengevoegd.

Resultaten

Karakteristieken studie

De eerste zoekstrategie heeft 774 potentiële relevante referenties opgeleverd. Hiervan voldeden 23 artikelen aan de inclusie criteria, waarvan er uiteindelijk nog 18 artikelen zijn geëxcludeerd omdat ze geen informatie bevatten over de ontwenningsverschijnselen van antidepressiva. Uiteindelijk zijn hiervan vier relevante artikelen gebruikt die de onttrekkingsverschijnselen van het middel beschreven en systematische reviews zijn. In appendix A is de tabel te zien waarin de karakteristieken van de verschillende systematische reviews en meta-analyses zijn weergegeven. Vanwege de beperkte relevante informatie is er nog een systematische search gedaan. Dit heeft bij Psycinfo 344 artikelen en bij Pubmed 133 artikelen opgeleverd. De artikelen van de eerste search zijn hierbij ook gevonden en daarnaast nog twee relevante artikelen. Deze informatie is terug te zien in de flowchart in appendix B.

Ontwenningsverschijnselen

De eerste systematische review stelt dat het lange termijn gebruik van antidepressiva, voornamelijk in hoge doseringen, resulteert in het krijgen van ontwenningsverschijnselen bij

het afbouwen hiervan (Swedish Council on Health Technology Assessment, 2004). De symptomen zijn ernstige duizeligheid, hoofdpijn, sluipende sensaties en algehele malaise. De symptomen kunnen in eerste instantie lijken op de symptomen die aanleiding gaven tot de behandeling, echter zijn deze vaak heel anders. Ondanks dat maar een klein gedeelte van de patiënten deze ontwenningsverschijnselen ervaart, is de ernst wel hoog.

In het artikel van Nielsen, Hansen & Gøtzsche (2012) wordt een onderzoek beschreven naar het verschil tussen de ontwenningsverschijnselen die optreden na het gebruik van benzodiazepines en SSRI's. Er is veel overlap gevonden tussen de verschijnselen die kunnen optreden bij het gebruik van beide medicijnen. Enkel SSRI's zijn antidepressiva en worden gebruikt bij kinderen en adolescenten. De symptomen die gevonden zijn in dit onderzoek zijn erg uiteenliggend en te vinden in tabel 1.

In het onderzoek van Fava, Gatti, Belaise, Guidi & Offidani is er gekeken naar het optreden van ontwenningsverschijnselen na stopzetting van het nemen van verschillende SSRI's (2015). De symptomen ontwikkelden zich gemiddeld binnen 5 dagen en duurden gemiddeld tussen één week en twee maanden. De verschillende SSRI's zorgden voor uiteenliggende symptomen. Veel voorkomende symptomen zijn duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd en slaapstoornissen. Daarnaast ervaren patiënten vermoeidheid, instabiliteit, duizeligheid, griepachtige symptomen, paresthesie, concentratieverlies, rusteloze gevoelens, agitatie, angst en elektrische schok sensaties.

Het systematische review van Dudley, Hadzi-Pavlovic, Andrews & Perich (2008) stelt dat ontwenningsverschijnselen voornamelijk gekarakteriseerd worden door duizeligheid, misselijkheid en angstgevoelens.

Uit onderzoek van Sørensen, Jørgensen en Munkholm naar de ernst van de ontwenningsverschijnselen van SSRI's en SNRI's, blijken ze over het algemeen mild en kortdurend te zijn (2022). In zeldzame gevallen worden de verschijnselen als ernstig

bestempeld. In dit onderzoek zijn er 21 richtlijnen opgenomen, waarvan er 15 stelden dat er ontwenningsverschijnselen kunnen optreden. Geen van de richtlijnen gaf een uitgebreide lijst van mogelijke ontwenningsverschijnselen; tien richtlijnen noemden ten minste één specifiek symptoom, variërend van vier tot 39 symptomen. De onderzoeken die echter zijn meegenomen in deze systematische reviews waren schaars.

De systematische review van Davies en Read (2019) stelt dat 56% van de mensen die antidepressiva gebruiken last hebben van ontwenningsverschijnselen als ze stoppen met innemen van het middel. Bij bijna de helft (46%) van de mensen die deze verschijnselen ervaren, worden de verschijnselen als ernstig beschreven.

Naast de systematische search is er ook nog een hand search uitgevoerd. Bij deze search zijn er nog twee relevante artikelen gevonden.

Richtlijnen, zoals die van de American Psychiatric Association, benoemen de volgende symptomen bij stopzetting van antidepressiva: griepachtige ervaringen, neurologische symptomen, slapeloosheid en "elektrische schok achtige" verschijnselen (G. A. Fava & Cosci, 2019). Deze symptomen verdwijnen meestal zonder specifieke behandeling na 1-2 weken.

De laatste geïncludeerde studie beaamt ook dat er geen enkele gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie gevonden is die deze symptomen uitsluitend bij kinderen en adolescenten bestudeert (Hosenbocus & Chandal, 2011). Een paar onderzoeken die echter genoemd worden in het artikel geven aan dat kinderen en adolescenten die een SSRI gebruiken, zeker ontwenningsverschijnselen ervaren. De ernst van de symptomen kunnen variëren van mild tot ernstig. De meest voorkomende symptomen bij kinderen zijn: duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, slaperigheid, slechte concentratie, misselijkheid, hoofdpijn en vermoeidheid.

Concluderend zijn er veel verschillende verschijnselen die zich kunnen voordoen bij het stoppen, niet tijdig of onvoldoende innemen van antidepressiva. De resultaten van de verschillende onderzoeken zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 2

De onttrekkingsverschijnselen van SSRI's en SNRI's

	Symptomen
Algemeen	Griep symptomen, hoofdpijn, lethargie, artralgie, zwakheid, verminderd vloeistof consumptie, diaforese, infectie, onbehaaglijk gevoel, stijfheid, hartkloppingen, algehele malaise, huiduitslag
Visueel	Wazig zicht, visuele veranderingen, pijnlijke ogen
Cardiovasculair	Duizeligheid, hoogtevrees, syncope, tachycardie, palpitaties, hypertensie, hartinfarct symptomen, pijn aan de borst, orthostatische hypotensie
Gastro-intestinaal	Misselijkheid (overgeven), abdominale pijn en krampen, anorexia, diarree, verminderde eetlust, slokdarmontsteking, opgezette buik, verhoogde stoelgang, gewichtsverlies
Zintuiglijk	Elektrische schok sensaties, oorsuizen, paresthesie, hyperesthesie, zoemend geluid in het hoofd, warm en koud gevoelens, uitbarsting van hitte, prikkelende sensaties, kruipende sensaties over de schedelhuid, gevoelloosheid, smaakvervorming
Neuromusculair	Spasme, tremor, wanorde, kramp, coördinatie problemen, onvaste gang, verdoofd gevoel, rechter hemiplegie, naar links gerichte blik afwijking, geen beweging in de rechter extremiteiten, rusteloosheid, myoclonus, tonisch-clonische aanvallen
Vasomotorisch	Zweten, flushing, rillingen
Cognitief	Desoriëntatie, onduidelijke spraak, verwardheid, verminderde concentratie, moeite met aandacht
Affectief	Angst, ongerustheid, geïrriteerdheid, hypomanie, stemmingswisselingen, depersonalisatie, euforie, suïcidale ideatie, derealisatie, depressieve gevoelens, dysforie, nerveusheid, agitatie, woedeaanvallen, plotselinge paniek, slecht geheugen, slechte concentratie, huilbuien, verminderd denkvermogen, nervositeit
Psychotisch	Visuele hallucinaties, delirium, psychoses
Slaap	Insomnia, nachtmerries, slaapproblemen, levendige dromen, slaperigheid
Gedragsmatig	Impulsieve gedragingen, agressief gedrag

Ernst en duur van de Ontwenningverschijnselen

In bovenstaande artikelen is er naast uitspraken over de ontwenningverschijnselen, ook uitspraak gedaan over de ernst en de duur van de verschijnselen. De resultaten van de studies zijn samengevoegd in tabel 2.

Tabel 2

Samenvatting informatie over de onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva

Bron en jaar	Aantal ontwenningverschijnselen benoemd	Incidentie	Tijdsduur	Begin	Ernst
Swedish Council on Health Technology Assessment, 2004	4	N.A.	N.A.	Vanaf dag 1 na het niet innemen van de medicatie	Hoog
Nielsen en al., 2012	44	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Fava en al., 2018	86	N.A.	+/- 3 weken of na het introduceren van een andere antidepressiva	Gemiddeld binnen een paar dagen na stopzetting	N.A.
Dudley en al., 2008	3	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Sorensen en al., 2022	4 - 39	40-56%	Over het algemeen kort (1-2 weken), bij sommige patiënten meerdere maanden.	Binnen 5 dagen	Mild en kortdurend, zelden ernstig
Davies en Read, 2019	N.A.	56%	Gemiddeld korter dan een maand, soms meerdere maanden, zelden langer dan een jaar.	N.A.	54% mild 46% ernstig
Fava & Cosci, 2019	8	N.A.	Meestal 1-2 weken.	Binnen 3 dagen	Mild - ernstig
Hosenbocus & Chandal, 2011	>50	N.A.	Meestal 2 weken	Binnen 1-5 dagen	Mild - ernstig

Discussie

De uitkomst van deze umbrella review bevestigt dat er ontwenningsverschijnselen kunnen optreden na de stopzetting van antidepressiva. De verschijnselen die zich kunnen voordoen zijn erg uitlopend. Er kan sprake zijn van symptomen die in dit onderzoek zijn gecategoriseerd als: algemene symptomen, visuele symptomen, cardiovasculaire symptomen, gastro-intestinale symptomen, zintuiglijke symptomen, neuromusculaire symptomen, vasomotorische symptomen, cognitieve symptomen, affectieve symptomen, psychotische symptomen, slaap gerelateerde symptomen en gedragsmatige symptomen. In totaal zijn er 97 verschillende symptomen gevonden die zich kunnen voordoen bij het stoppen of het niet tijdig innemen van het medicijn.

Met dit onderzoek wordt er getracht een antwoord te vinden op de onderzoeksvraag: ‘Welke ontwenningsverschijnselen doen zich voor bij het stoppen met antidepressiva of het niet tijdig innemen van het middel door kinderen en adolescenten?’ Er kan gesteld worden dat het stoppen of het niet tijdig innemen van het medicijn kan zorgen voor ontwenningsverschijnselen. Er is echter minimale relevante informatie gevonden over hoe deze verschijnselen zich bij kinderen en adolescenten manifesteert.

Daarnaast is er gekeken naar de ernst en de duur van de ontwenningsverschijnselen. De symptomen kunnen van mild tot ernstig variëren en manifesteren zich gemiddeld binnen 5 dagen. De verschillende studies geven hier echter uiteenlopende resultaten over weer.

Concluderend kan het stoppen of niet tijdig innemen van antidepressiva resulteren in verschillende ontwenningsverschijnselen. Hoe dit precies bij kinderen en adolescenten manifesteert is echter onduidelijk. Daarnaast is de ernst van de symptomen ook niet volledig vast te stellen door middel van de informatie in de artikelen die meegenomen zijn bij dit onderzoek.

Limitaties

Het doel van dit onderzoek is om meer te weten te komen over het optreden van ontwenningsverschijnselen bij kinderen en adolescenten. Tijdens de search zijn er geen systematische reviews gevonden die specifieke uitspraken doen over deze doelgroep. Ondanks dat een van de exclusiecriteria was dat het niet enkel betrekking moest hebben op volwassenen, zijn er geen artikelen gevonden die uitspraken deden over het optreden van de verschijnselen bij enkel kinderen en adolescenten. Het is dus onduidelijk of de gevonden resultaten hier ook betrekking op hebben. Na het uitvoeren van een hand search is er nog één literatuuronderzoek gevonden die uitspraken doet over de ontwenningsverschijnselen bij deze doelgroep. In dit artikel wordt echter ook aangestreept dat er geen enkele gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie gevonden is die hier uitsluitend uitspraken over doet.

Daarnaast zijn er weinig systematische reviews gevonden. Het doel van een umbrella review is om een overkoepelend beeld te bieden van meerdere systematische onderzoeken. Uiteindelijk zijn er zes systematische reviews meegenomen voor dit onderzoek. Naast dat er maar weinig systematische onderzoeken gevonden zijn, ontbrak er ook nog veel relevante informatie. Het is daardoor moeilijk om op basis van de gevonden resultaten een betrouwbaar antwoord te geven op de onderzoeksvraag.

Mogelijk heeft de de onwetendheid hierover te maken met de onbekendheid van de halfwaardetijd van het geneesmiddel bij kinderen en adolescenten (Hosenbocus & Chahal, 2011). Hoe korter de halfwaardetijd, hoe sneller het geneesmiddel wordt geëlimineerd en hoe vaker de verschijnselen voorkomen. Om de impact van de verschillende SSRI's te beoordelen is het relevant om de hoogte van de halfwaarde tijden te kennen voor deze doelgroep.

Daarnaast is er weinig bekend over de ernst en de duur van de symptomen bij jongeren. De informatie die overigens bekend is over de ernst en duur van de ontwenningsverschijnselen van de antidepressiva is schaars en ontoereikend in de huidige belangrijke klinische praktijkrichtlijnen over depressie. Daarnaast spreken de richtlijnen

elkaar tegen. Zo staat er in het artikel van Davies en Read (2019) dat de verschijnselen zich zelden ernstig voordoen. Terwijl het onderzoek van Sørensen en al. (2022) stelt dat er 46% kans is op een ernstige manifestatie van de symptomen. Of de ernst bij kinderen en jongeren hetzelfde is als bij volwassenen is daarnaast ook onduidelijk. Er wordt hierbij in de artikelen ook gesproken van ‘mild’ en ‘ernstig’, alleen is het ook niet helder wat de lading is van deze maatstaven.

De interpretatie van deze bevindingen wordt daarbij ook belemmerd door verschillende methodologische problemen. In veel van de onderzoeken die gebruikt zijn bij de systematische reviews ontbraken goede opsporingsmethoden. Zoals te zien in tabel 1 is het bij enkel twee onderzoeken duidelijk welke methoden er zijn gebruikt zijn om de ontwenningsverschijnselen te meten. Checklists zoals de DESS (The discontinuation Emergent Signs and Symptoms) kunnen erg nuttig zijn bij het detecteren van ontwenningsverschijnselen (Chouinard, 2015).

Validiteit

Om de kwaliteit van het onderzoek te waarborgen is er gebruik gemaakt van meerdere databases. Er is gekozen voor de databases psycinfo en pubmed. Beide databases zijn vertrouwelijk voor psychologische en medische onderzoeken. Het gebruik van meerdere databases maakt het onderzoek sterk, omdat er op die manier meerdere artikelen met elkaar vergeleken konden worden.

Daarnaast is er systematisch onderzoek gedaan wat vele voordelen kent. Specifieke onderzoeksvragen, die geformuleerd wordt door middel van de PICO-benadering, kunnen hiermee beantwoord worden. Er is sprake van expliciete methodologie, dit maakt alle stappen in de methodiek inzichtelijk en reproduceerbaar. Er wordt grondig gezocht naar alle beschikbare gegevens over een bepaald onderwerp. Doordat

alle details van de systematische review-methodologie vooraf bepaald en gepubliceerd wordt, is het onderzoek replicateerbaar. Repliceerbaarheid helpt om meer vertrouwen in de review te krijgen.

Theoretische en Praktische implicaties

Momenteel is er weinig bekend over de manifestatie van de ontwenningsverschijnselen bij kinderen en adolescenten. De opkomst van het gebruik van antidepressiva bij deze doelgroep, toont de urgentie aan om meer onderzoek te doen naar de mogelijke gevolgen hiervan (NOS, 2022). In 2021 was er een toename in het voorschrijven van antidepressiva bij jongeren van 16% ten opzichte van 2019. De corona pandemie heeft hier mogelijk een grote rol in gespeeld. Er kan aan de hand van de gegevens van het Centraal bureau van Statistiek (2022) niet worden vastgesteld of hier een directe relatie tussen is, echter is er uit onderzoek wel gebleken dat 47 procent van de jongeren aangeven dat de corona crisis hun leven in het algemeen negatief beïnvloed. Dit beeld wordt bevestigd door verder onderzoek van het CBS, dat laat zien dat de mentale gezondheid van jongeren aanzienlijk lager lag in 2022 vergeleken met 2019.

Zolang niet bekend is wat de gevolgen zijn van het medicijngebruik, kunnen de kinderen en adolescenten niet op de hoogte gesteld worden van de mogelijke gevolgen. Volgens de wet *WGBO* (2017) hebben patiënten het recht hebben om deze informatie te weten voorafgaand aan de medicijninname.

Het is daarom moeilijk aan te wijzen waar de symptomen na het stoppen met de antidepressiva aan toe te wijzen zijn. Volgens het artikel van Chouinard en Chouinard (2015) zijn er drie mogelijke redenen voor het krijgen van verschijnselen na stopzetting van het medicijn: nieuwe ontwenningsverschijnselen, aanhoudende post ontwennings stoornis en terugval van de oorspronkelijke ziekte. Door onwetendheid over hoe ontwenningsverschijnselen zich kunnen manifesteren, worden ze mogelijk toegekend aan een

andere oorzaak. In de klinische setting is de scheidingslijn hierin ook moeilijk te bewaren. Clinici kennen de symptomen niet aan de goede reden toe, waardoor SSRI's niet op een effectieve wijze worden afgebouwd. Meer kennis hierover kan het risico op onnodig hoge doses en langdurige behandeling beperken. Naast dat clinici hier betere adviezen in kunnen faciliteren, zorgt het er ook voor dat patiënten beter weten waar ze aan toe zijn. Daarnaast kan betere informatie over de verschijnselen ook zorgen voor een betere therapietrouw (Hosenbocus & Chahal, 2011).

Aanbevelingen

Het advies is om meer onderzoek te doen naar de gevolgen van het gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten. Uit dit onderzoek is er gebleken dat er ontwenningsverschijnselen kunnen optreden na het gebruik van de medicijnen, echter hoe dit zich bij deze doelgroep manifesteert is onduidelijk. Er is ook dringend behoefte aan gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken waarin verschillende methoden voor het omgaan met ontwenningsverschijnselen worden vergeleken en daarnaast de ernst en de duur ervan (Fava & Cosci, 2019).

Daarnaast is er behoefte aan meer onderzoek over hoe antidepressiva het beste afgebouwd kunnen worden. Tapering, zoals eerder benoemd in de introductie, is een middel wat tegenwoordig veelvuldig wordt gebruikt bij het afbouwen van antidepressiva (Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 2023). Tapering is het geleidelijk reduceren van de dosis, waardoor de ontwenningsverschijnselen geminimaliseerd worden ((*Afbouwen Medicatie (Tapering)*), 2018). Onderzoeken wijzen uit dat deze methode ervoor kan zorgen dat de verschijnselen meer beperkt zijn. Volgens de meeste onderzoeken treden er nog steeds verschijnselen op bij het geleidelijk afbouwen van de medicijnen (Chouinard & Chouinard, 2015). Echter kan het de ernst van de ontwenningsverschijnselen wel meer onder controle houden dan wanneer er abrupt met het middel gestopt wordt. Door meer onderzoek hiernaar

te doen kan er beter omgegaan worden met de ontwenningsverschijnselen van het antidepressieve middel.

Conclusies

Samenvattend kunnen zich onttrekkingsverschijnselen voordoen bij het stoppen of het niet tijdig innemen van antidepressiva. De literatuur stelt dat de symptomen zich van mild tot ernstig kunnen manifesteren. Ondanks dat antidepressiva steeds vaker worden voorgeschreven aan kinderen en adolescenten, is er nog weinig bekend over het optreden van ontwenningsverschijnselen bij deze doelgroep. Het is daarom sterk geadviseerd om hier vervolgonderzoek naar te doen. Daarnaast is het nuttig om meer onderzoek te doen naar de ernst en duur van deze mogelijke verschijnselen en de beste manieren om het antidepressivagebruik af te bouwen.

Referenties

- Afbouwen Medicatie (Tapering)*. (2018, 14 juni). Regenboog Apotheek.
<https://regenboogapotheek.nl/afbouwen-medicatie-tapering/>
- Alamo, C. (2009). Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Current Pharmaceutical Design*, 15(14), 1563–1586. <https://doi.org/10.2174/138161209788168001>
- Centraal Bureau voor de Statistiek. (2022, 1 juni). *Mentale gezondheid jongeren afgenomen*.
<https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2022/22/mentale-gezondheid-jongeren-afgenomen>
- Chouinard, G., & Chouinard, V. A. (2015). New Classification of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Withdrawal. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(2), 63–71.
<https://doi.org/10.1159/000371865>
- Coppen, A. (1967). The Biochemistry of Affective Disorders. *British Journal of Psychiatry*, 113(504), 1237–1264. <https://doi.org/10.1192/bjp.113.504.1237>
- Davies, J. & Read, J. (2019). A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addictive Behaviors*, 97, 111–121. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>
- Dudley, M., Hadzi-Pavlovic, D., Andrews, D. & Perich, T. (2008). New-Generation Antidepressants, Suicide and Depressed Adolescents: How Should Clinicians Respond to Changing Evidence? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(6), 456–466. <https://doi.org/10.1080/00048670802050538>
- Fava, G. A. & Cosci, F. (2019). Understanding and Managing Withdrawal Syndromes After Discontinuation of Antidepressant Drugs. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 80(6).
<https://doi.org/10.4088/jcp.19com12794>

- Fava, G. A., Gatti, A., Belaise, C., Guidi, J., & Offidani, E. (2015). Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(2), 72–81. <https://doi.org/10.1159/000370338>
- Fava, G. (2018). Withdrawal Symptoms after Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor Discontinuation: Systematic Review. *FullText - Psychotherapy and Psychosomatics* 2018, Vol. 87, No. 4 - Karger Publishers.
<https://www.karger.com/Article/FullText/491524>
- Groot, P. C., & van Os, J. (2018). Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. *Psychosis*, 10(2), 142–145.
<https://doi.org/10.1080/17522439.2018.1469163>
- Hanze University of Applied Sciences. (n.d.). *Formuleer je (PICO) onderzoeksvraag*. Libguides Hanze. Retrieved January 15, 2023, from https://libguides.hanze.nl/ebp_nl/1
- Himeji A, Okamura T. Discontinuation syndrome associated with paroxetine in depressed patients: A retrospective analysis of factors involved in the occurrence of the syndrome. *CNS Drugs*. 2006;20(8):665–672.
- Hosenbocus, S. & Chahal, R. (2011). SSRIs and SNRIs: A review of the Discontinuation Syndrome in Children and Adolescents. *Journal de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*.
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (2023, 6 januari). *Afbouw van antidepressiva*. Publicatie | Zorginstituut Nederland.
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2021/04/15/afbouw-van-antidepressiva>

Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P. & Horowitz, M.

A. (2022). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>

Nielsen, M., Hansen, E. H. & Gøtzsche, P. C. (2012). What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction*, 107(5), 900–908.

<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03686.x>

NOS. (2022, 12 september). *Gebruik antidepressiva onder jonge vrouwen flink toegenomen*.

NOS.nl.

<https://nos.nl/artikel/2444303-gebruik-antidepressiva-onder-jonge-vrouwen-flink-toegenomen>

NVvP. (2013). Preventie terugval farmacotherapie depressie. In *Richtlijnen Database*.

Federatie Medisch Specialisten.

https://richtlijnen database.nl/richtlijn/depressie/voorkomen_van_terugval_bij_depressie/preventie_terugval_farmacotherapie_depressie.html

Redactie. (2018, 8 mei). Helft starters antidepressiva stopt binnen een half jaar. *ggznieuws.nl*.

<https://www.ggznieuws.nl/helft-starters-antidepressiva-stopt-binnen-een-halfjaar/>

Sheffler, Z., Patel, P. & Abdijadid, S. (2022). Antidepressants. *StatPearls*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/>

Simon G, VonKorff M, Wagner E & Barlow W. Patterns of antidepressants use in community practice. *General Hospital Psychiatry*. 1993;15(6):399–408.

Sørensen, A., Jørgensen, K. J. & Munkholm, K. (2022). Description of antidepressant withdrawal symptoms in clinical practice guidelines on depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 316, 177–186.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.011>

Swedish Council on Health Technology Assessment. Treatment of Depression: A Systematic Review [Internet]. Stockholm: *Swedish Council on Health Technology Assessment* (SBU); 2004 Mar. *SBU Yellow Report* No. 166/1+2+3.

Tanno S, Ohhira M, Tsuchiya Y, Takeuchi T, Tanno S, Okumura Frequent early discontinuation of SSRI prescribed by primary care physicians in young males in Japan. *Internal Medicine*. 2009;**48**:1263 –1266.

Umbrella reviews van geneesmiddelen. (2020, 24 november).

<https://www.ge-bu.nl/artikel/umbrella-reviews-van-geneesmiddelen?full>

Vlaminck, J., Vliet, V. I. M. & Zitman, F. G. (2005, 1 april). *Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva*. NTvG.

<https://www.ntvg.nl/artikelen/onttrekkingsverschijnselen-van-antidepressiva>

Weir, K. (2020). How hard is it to stop antidepressants? *American Psychological Association*, 51(3), 58. <https://www.apa.org/monitor/2020/04/stop-antidepressants>

Wet WGBO. (2017, 7 april). KNMG.

<https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/ethische-toolkit/snel-wat-weten-1/medisch-ethische-vraagstukken-in-het-kort-1/wet-wgbo.htm>

Zorginstituut Nederland. (2022, 2 augustus). *Het aantal gebruikers van antidepressiva, 2003 - 2021*. Geraadpleegd van

https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=85_dep&gebr&item=bijlage

Zorginstituut Nederland. (z.d.). *serotonineheropnameremmers, selectief*. Geraadpleegd van:

https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/serotonineheropnameremmers__selectief

Appendix A

Karakteristieken meta-analyses en systematische reviews

Studie (jaar)	Design	Leeftijdsgroep	Soorten antidepressiva onderzocht	N-totaal; studies/participanten	Maatstaf verschijnselen
Swedish Council on Health Technology Assessment, 2004	Systematische review	15 - 60 jaar en 65+	SSRI's en TCA'S	N.A.	N.A.
Nielsen en al., 2012	Systematische review	18+	Benzodiazepine en SSRI's	45 benzodiazepine, 31 SSRI / N.A.	N.A.
Fava en al., 2018	Systematische review	18+	SSRI's	61 / N.A.	DESS, ADDS, HSCI-90
Dudley en al., 2008	Pragmatische review	< 19 jaar	NGAs	N.A.	N.A.
Sørensen en al., 2022	Systematische review	Elke leeftijdsgroep	SSRI's en SNRI's	21 / N.A.	N.A.
Davies en Read, 2019	Systematische review	N.A.	TCAs, SSRI's, MAOIs, SNRI's	24 / N.A.	DESS, zelfrapportage
Fava & Cosci, 2019	N.A.	N.A.	SSRI's en SNRI's	N.A.	N.A.
Hosenbocus & Chandal, 2011	Literatuuronderzoek	< 19 jaar	SSRI's en SNRI's	2 / N.A.	N.A.
	Literatuuronderzoek	Elke leeftijdsgroep	SSRI's en SNRI's	N.A.	N.A.

Noot. NGAs = New generation antidepressants, DESS = The discontinuation Emergent Signs and Symptoms, ADDS = Antidepressant Discontinuation Scale, HSCI-90 = The 90-item Hopkins Symptom Checklist

Appendix B

Flowchart data analyse

