

## 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)\*

Opgeleverd: 26-09-2018

1<sup>e</sup> revisie medio 2019

\* Vertegenwoordigers in de werkgroep:

KNMP: Drs. A. Horikx, H. Jelsma MSc, apothekers

MIND: Dr. B.F. Groeneweg, L.M. Roosjen-de Feiter MSc

NHG: Dr. M.J.P. van Avendonk, huisarts niet praktiserend, Dr. H. Woutersen-Koch, arts

NVvP: L. Kurt-Grotenhuis MA, Dr. H. Mulder, ziekenhuisapotheker, Dr. H.G. Ruhé, psychiater

### Inleiding

Het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing voor de manier van afbouwen van antidepressiva maakt dat daar in de huidige richtlijnen/standaarden geen concrete *evidence-based* aanbevelingen over gedaan kunnen worden. Op basis van het zo goed mogelijk bespreken en combineren van patiëntenperspectief, de beschikbare (wetenschappelijke) literatuur, kennis over de psychofarmacologie, *expert-opinion* en praktijkervaringen heeft de multidisciplinaire werkgroep de huidige tekst en aanbevelingen geformuleerd.

### Scope

In de praktijk is er vanuit artsen, patiënten en apothekers behoefte aan concrete handvatten voor het afbouwen van antidepressiva. Dit document wil voorzien in deze behoefte en geeft handvatten voor de afbouw van SSRI's en SNRI's.<sup>1</sup> Mede vanwege het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing is gedeelde besluitvorming (*shared decision making*) tussen patiënt en arts behandelaar de beste manier om tot beslissingen bij het afbouwen te komen.

Dit document gaat niet over indicaties voor het voorschrijven van SSRI's en SNRI's, noch over de redenen voor afbouwen. Het afbouwen van antidepressiva verhoogt in veel gevallen het risico op terugval of een recidief. Raadpleeg voor indicaties voor het starten of redenen voor het afbouwen van antidepressiva en het voorkomen van terugval of een recidief de beschikbare multidisciplinaire richtlijnen, zorgstandaarden en/of NHG-Standaarden voor depressie en angststoornissen. Tenslotte, de samenwerkende organisaties streven ernaar in tweede instantie een dergelijk document voor tricyclische en andere antidepressiva te ontwikkelen.

### Achtergronden

Het onderbreken of abrupt staken van antidepressiva kan leiden tot een complex fysiologisch en neuropsychiatrisch syndroom aangeduid als het antidepressivumdiscontinueringssyndroom (ADS) [Warner 2006, Vlaminck 2005, Groot 2013b, Fava 2013]. De symptomen die bij dit syndroom optreden, worden onttrekkingsverschijnselen genoemd om verwarring met de term onthouding ('withdrawal'), dat bij middelenmisbruik en afhankelijkheid optreedt, te voorkomen.<sup>2</sup>

Het optreden van ADS is meestal (maar niet exclusief) geassocieerd met selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) [tabel 1]. Het kan ook bij tricyclische antidepressiva (TCA's)<sup>3</sup> optreden [Haddad 2007, Lejoyeux 1997, Schatzberg 1997, Vlaminck 2005].

Tabel 1. In Nederland gebruikte SSRI's en SNRI's

<i>Selectieve serotonine-heropnameremmers</i>		<i>Serotonine-noradrenaline-heropnameremmers</i>	
Citalopram	20-40 mg	Duloxetine	60-120 mg
Escitalopram	10-20 mg	Venlafaxine	75-375 mg
Fluoxetine	20-60 mg		
Fluvoxamine	50-300 mg		
Paroxetine	20-60 mg		
Sertraline	50-200 mg		

Aangegeven doseringen betreffen de minimaal effectieve dosering/dag tot de maximale dosering/dag  
Bron: aangepast van [Haddad 2007], Farmacotherapeutisch Kompas (geraadpleegd april 2018)

### Symptomen van ADS en onderscheid met terugval of recidief

Het onderscheid tussen onttrekkingsverschijnselen en een terugval in of recidief van de depressie of angststoornis is van belang, maar niet altijd eenvoudig te maken.

Symptomen van ADS ontstaan meestal binnen een paar dagen na het stoppen van een antidepressivum, of, minder vaak, na het verlagen van de dosis. Het ontstaan van ADS-symptomen meer dan één week na stoppen of dosisverlaging is ongebruikelijk. Onttrekkingsverschijnselen verdwijnen meestal volledig binnen 24 uur als het oorspronkelijke antidepressivum, of een farmacologisch vergelijkbaar middel, wordt hervat [Haddad 2007].

Als de symptomen na herstarten van het antidepressivum, of hervatten van een eerdere hogere dosering, zonder restklachten binnen enkele dagen verdwijnen is er hoogstwaarschijnlijk sprake van onttrekkingsverschijnselen. Als opnieuw ontstane stemmings- of angstklachten langer duren dan één week na de afbouw is er mogelijk sprake van een terugval in of recidief van de depressie of angststoornis [Warner 2006].

### Onttrekkingsverschijnselen bij SSRI's en SNRI's

De meest voorkomende onttrekkingsverschijnselen zijn duizeligheid, misselijkheid, lethargie, tremor, anorexie en hoofdpijn.

Onttrekkingsverschijnselen kunnen worden ingedeeld in 8 groepen, te weten:

- Griepachtige verschijnselen zoals hoofdpijn, lethargie, zweten, rillingen, moeheid, eetlustvermindering, spierpijn
- Slaapstoornissen zoals slecht inslapen en nachtmerries
- Gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree en anorexie
- Evenwichtsproblemen zoals duizeligheid en coördinatioestoornissen
- Sensorische symptomen zoals sensaties van elektrische schokken, paresthesieën en pallinopsie (het lang aanhouden van nabeelden)
- Psychische klachten zoals angst, somberheid en prikkelbaarheid/irritatie of het optreden van (hypo-)manie (ontremming)
- Extrapiramidale verschijnselen zoals bewegingsstoornissen en tremoren
- Overige verschijnselen zoals cognitieve stoornissen en hartritmestoornissen.

Het Engelse acroniem FINISH kan behulpzaam zijn om de belangrijkste onttrekkingsverschijnselen van SSRI's en SNRI's te onthouden: Flu-like symptoms, Insomnia, Nausea, Imbalance, Sensory disturbances, Hyperarousal [Fava 1997, Haddad 1998, Haddad 2007, Perahia 2005, Rosenbaum 1998, Vlaminck 2005, Groot 2013b].

De psychische klachten worden vaak ten onrechte geïnterpreteerd als een terugval of recidief van de stemmings- of angststoornis. Zoals hierboven aangegeven, kan het onderscheid gemaakt worden doordat bij onttrekkingsverschijnselen de klachten binnen enkele dagen verdwijnen als de medicatie, of de voorgaande dosering, wordt herstart.

### Pathofysiologie

De pathofysiologie van ADS is niet goed bekend en multifactorieel; er is sprake van verstoringen in de serotonerge transmissie in de synapspleet en van variabele betrokkenheid van adrenerge, glutamaterge, dopaminerge, cholinerge en andere routes [Harvey 2014, Schatzberg 1997, Warner 2006, Renoir 2013]. Eén van de hypothesen is dat er na langer durend antidepressivagebruik een zogenaamde downregulatie van postsynaptische (serotonine) receptoren plaatsvindt. Een alternatieve hypothese is dat het afbouwen van (serotonerge) antidepressiva geassocieerd is met het snel verdwijnen van de blokkade van de presynaptische serotonineheropnametransporters, waardoor méér serotonine wordt heropgenomen en een relatieve hyposerotonerge neurotransmissie kan ontstaan [Delgado 2006, Muzina 2010, Groot 2013b].

### Vóórkomen ADS en beloop

Er worden zeer uiteenlopende cijfers gemeld over de prevalentie van ADS. Schattingen van de prevalentie bij het abrupt staken van antidepressiva lopen uiteen van 20% [Warner 2006], 46% [Tint 2008] tot 60% [RCP 2017] en 78% [Fava 1997] van de patiënten. Geleidelijk afbouwen geeft minder ADS dan abrupt stoppen [van Geffen 2005]. Een belangrijke beïnvloedende factor lijkt de halfwaardetijd van het antidepressivum te zijn; bij middelen met een lange halfwaardetijd zoals fluoxetine (halfwaardetijd van de actieve metabooliet  $\geq 10$  dagen) treden minder vaak onttrekkingsverschijnselen op [Rosenbaum 1998, Warner 2006, Groot 2013b, RCP 2017]. In de praktijk lijkt het erop dat personen die stoppen met een antidepressivum sterk variëren in hun gevoeligheid voor het ervaren van ADS. Bij de meeste patiënten zijn ADS-verschijnselen afwezig of van korte duur en licht van aard, maar in een minderheid van de gevallen kunnen ze ernstig zijn, meerdere weken duren en een aanzienlijke ziektelast veroorzaken [Haddad 2007].

### Risicofactoren voor het optreden van ADS

Een toename van het risico op het optreden van ADS komt uit de door de werkgroep geraadpleegde literatuur vrij consistent naar voren als:<sup>4</sup>

- ten tijde van de behandeling hogere doseringen dan de minimaal effectieve dosis SSRI's/SNRI's nodig waren voor een therapeutisch effect [Haddad 2007, Harvey 2014, Ogle 2013, Hosenbocus 2011];
- onttrekkingsverschijnselen werden ervaren bij een gemiste dosis/therapie-ontrouw/drug holiday [Harvey 2014, Ogle 2013];
- eerdere stoppogingen mislukten [Harvey 2014, Lejoyeux 1997, Muzina 2010].

Er zijn ook risicofactoren gevonden, die minder consistent uit de literatuur naar voren komen en/of minder makkelijk klinisch te beoordelen zijn.<sup>5</sup>

### Afbouwen

#### Afbouw ten behoeve van het stoppen van het antidepressivum

Als er een reden is om met de behandeling met een antidepressivum te stoppen, dan is de wijze van afbouwen afhankelijk van de aanwezigheid van risicofactoren voor ADS en het optreden en de ernst van de onttrekkingsverschijnselen gaandeweg het afbouwproces.

Als er vooraf géén risicofactoren aanwezig zijn, zijn over het algemeen lichte onttrekkingsverschijnselen te verwachten. Zie paragraaf *Voorbeelden van afbouwschema's* en **tabel 2** voor deze situatie.

Als er vooraf wel (een) risicofactor(en) aanwezig is/zijn, zijn over het algemeen sterkere onttrekkingsverschijnselen te verwachten. Zie de paragraaf *Voorbeelden van afbouwschema's* en **tabel 3** voor deze situatie.

Wijs patiënt en naasten vóór het afbouwen op het mogelijk optreden van onttrekkingsverschijnselen en het meestal voorbijgaande karakter hiervan.

Indien er gaandeweg het afbouwen lichte of matige onttrekkingsverschijnselen optreden, is geruststelling over de voorbijgaande aard hiervan vaak op zijn plaats. In overleg en afstemming met de patiënt kunnen deze symptomatisch met medicatie worden behandeld. Slapeloosheid kan bijvoorbeeld kortdurend<sup>i</sup> met een benzodiazepine worden behandeld.

Als de onttrekkingsverschijnselen van ADS ernstig zijn, kan het antidepressivum in overleg en afstemming met de patiënt in dosering worden teruggebracht naar de vorige dosering waarbij geen ADS-symptomen optraden. De onttrekkingsverschijnselen zullen dan gewoonlijk binnen 24 uur verdwijnen. Daarna kan het antidepressivum meer geleidelijk (qua tempo en/of doseringsstappen) worden afgebouwd [**tabel 3**].

Maak regelmatige controle-afspraken met de patiënt om de symptomen te beoordelen en bied de mogelijkheid om elkaar in de tussentijd laagdrempelig te spreken. Wat als lichte, matige of ernstige onttrekkingsverschijnselen wordt ervaren is subjectief en verschilt per patiënt. Ter ondersteuning kan er gebruik gemaakt worden van de 'Discontinuation Emergent Signs and Symptoms' (DESS) [Rosenbaum 1998], die in het Nederlands is vertaald [Groot 2013a].

### **Afbouw ten behoeve van het switchen tussen antidepressiva (dus niet om te stoppen)**

Bij switchen tussen antidepressiva vanwege ineffectiviteit is langzaam afbouwen van het eerste antidepressivum onpraktisch, zeker als dit lange tijd in beslag neemt. Dit verlaat namelijk het moment dat het nieuwe antidepressivum kan worden gestart [Tint 2008]. In dergelijke gevallen verdient het starten van het nieuwe antidepressivum en het gelijktijdig afbouwen van het oude antidepressivum of een abrupte overschakeling de voorkeur, mits er geen potentiële interacties dreigen, noch een uitwasperiode vereist is [Harvey 2014]. Zie hiervoor onder andere [psychiatrienet](#).

### **Manieren van afbouwen**

Er is, op één open-label onderzoek na [Tint 2008], geen systematisch vergelijkend onderzoek naar de beste methode van afbouwen gepubliceerd. Uit het open-label onderzoek bleek dat er geen verschil was in de mate van optreden van onttrekkingsverschijnselen tussen afbouwen in 3 versus 14 dagen. Omdat er in dit onderzoek in beide groepen wel onttrekkingsverschijnselen optraden, is de enige conclusie die uit dit onderzoek kan worden getrokken dat àls geleidelijk afbouwen van antidepressiva een meerwaarde heeft ten opzichte van het direct stoppen, de afbouw tenminste over meer dan 14 dagen moet plaatsvinden [Haddad 2007].

De meeste onderbouwing voor het meer geleidelijk afbouwen (qua tempo en/of doseringsstappen) komt uit case-reports en een observationeel cohortonderzoek dat het afbouwen van antidepressiva met afbouwmedicatie beschreef [Groot 2018]. Hieruit blijkt dat 1) abrupt staken onttrekkingsverschijnselen kan opleveren, 2) onttrekkingsverschijnselen verdwijnen na de herstart van het antidepressivum, en 3) onttrekkingsverschijnselen minder optreden of als minder ernstig ervaren worden bij een meer geleidelijke afbouw. In het observationele onderzoek voldeed 62% van de deelnemers (n=895) die de afbouwmedicatie gebruikte om te stoppen met hun antidepressivum aan de risicofactor 'mislukken van eerdere stoppogingen'. Een andere reden om afbouwmedicatie te gebruiken was dosisvermindering. Eénenzeventig procent van de patiënten slaagde erin om in 56 dagen (mediaan, interquartile range 28-84 dagen) af te bouwen met de verstrekte afbouwmedicatie. Ten opzichte van paroxetine konden de andere SSRI's en SNRI's als groep sneller worden afgebouwd (van -78 tot -13 dagen), maar voor geen van de directe vergelijkingen per antidepressivum met paroxetine was dat verschil significant [Groot 2018]. Bij sommige individuen is een zeer geleidelijke afbouw noodzakelijk om te voorkomen dat de onttrekkingsverschijnselen terugkeren [Amsden 1996, Haddad 2007, Koopowitz 1995, Louie 1996, Groot 2018].

---

<sup>i</sup> Dit dient slechts kortdurend te gebeuren in verband met het verslavingsrisico (zie ook NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen).

Utrecht, September 2018

Een andere manier die voor het tegengaan van onttrekkingsverschijnselen bij het afbouwen ten behoeve van het stoppen van een antidepressivum beschreven wordt, is het vervangen van de minimaal effectieve dosering van een SSRI of SNRI door fluoxetine 20 mg/dag en dit gedurende tenminste 7 dagen te gebruiken. Daarna zou fluoxetine ineens gestopt kunnen worden omdat het een zeer lange halfwaardetijd heeft [Benazzi 1996, Giakas 1997, Keuthen 1994]. Deze manier is echter nog minder goed beschreven en onderbouwd dan het meer geleidelijk afbouwen (qua tempo en/of doseringsstappen). Het is bijvoorbeeld niet duidelijk of er eerst 4 à 5 weken simultaan behandeld moet worden om een steady state van fluoxetine te bereiken voor de andere SSRI/SNRI gestopt kan worden. Als patiënten na goede voorlichting over deze onzekerheden een duidelijke voorkeur hebben voor deze manier van afbouwen is deze strategie een optie.

SSRI's en SNRI's met een halfwaardetijd van < 40 uur moeten niet worden afgebouwd door om de dag te doseren. Dit is immers vergelijkbaar met kortdurend abrupt stoppen. Dit heeft grote veranderingen van de plasmaconcentraties van deze middelen tot gevolg. De mogelijke consequenties voor de bezettingsgraad van de serotoninereceptoren<sup>6</sup> kunnen juist onttrekkingsverschijnselen veroorzaken.

Bij het afbouwen van antidepressiva met een sterke remmende werking op het cytochroom P450-systeem (bijvoorbeeld paroxetine) moet er rekening mee worden gehouden dat andere medicatie eventueel sneller afgebroken zal worden als het antidepressivum in dosering wordt verlaagd.

### *Begeleiding bij de afbouw*

De expert opinion (van behandelaars en patiënten) is dat de slagingskans van afbouw van antidepressiva mede afhankelijk is van de begeleiding door de behandelaar ten tijde van het afbouwproces. Hierbij zijn voorlichting over mogelijk optredende symptomen, afspraken over het afbouwtempo en de doseringsstappen, bereikbaarheid voor tussentijds overleg en geregelde contacten (face-to-face, telefonisch, anderszins) belangrijke onderdelen. Het afbouwtraject moet door behandelaar en patiënt gezamenlijk zo worden vormgegeven dat daaruit voor de patiënt de beste beslissingen volgen.

## Voorbeelden van afbouwschema's

### **Bij afwezigheid van risicofactoren voor ADS**

Afbouwen kan bij afwezigheid van risicofactoren plaatsvinden met de geregistreerde sterktes van SSRI's en SNRI's. Een eventuele hogere dosering dan de minimaal effectieve dosering kan in overleg met de patiënt in een periode van minimaal 2 tot 4 weken worden afgebouwd tot de minimaal effectieve dosering [**tabel 1**]. Na tenminste 2 weken op de minimaal effectieve dosis kan deze gehalveerd worden. Deze dosering kan na 2 tot 4 weken worden gestaakt [**tabel 2**]. Voor fluoxetine is het, gezien de lange halfwaardetijd, farmacologisch waarschijnlijk niet nodig om eerst af te bouwen tot de minimaal effectieve dosering. Indien gewenst is een tussenstap door af te bouwen naar 20mg/dag mogelijk.

Geef de afbouwstappen qua tijdsduur concreet vorm in overleg met de patiënt. Indien er gaandeweg het afbouwen lichte of matige onttrekkingsverschijnselen optreden, kunnen deze in overleg en afstemming met de patiënt symptomatisch worden behandeld, bijvoorbeeld door kortdurend een benzodiazepine voor te schrijven bij slaapproblemen [Haddad 2007]. Bij ernstige onttrekkingsverschijnselen tijdens dit schema wordt in overleg met de patiënt gekozen voor een meer geleidelijk afbouwschema (qua tempo en/of doseringsstappen) (zie paragraaf *Bij aanwezigheid van risicofactoren voor ADS* en **tabel 3**).

**Tabel 2.** Voorbeelden van afbouwschema's bij afwezigheid van risicofactoren voor ADS

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

Bij het optreden van ernstige onttrekkingsverschijnselen gedurende dit afbouwschema kunnen tempo en/of doseringsstappen ervan worden aangepast of kan worden overgegaan naar een afbouwschema conform **tabel 3** (zie ook tekst).

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

### Bij aanwezigheid van risicofactoren voor ADS

De kans op ADS bij het afbouwen neemt toe bij de aanwezigheid van (arbitrair) 1 of meer risicofactoren (zie paragraaf *Risicofactoren voor het optreden van ADS*). In overleg met de patiënt (en naasten) kan een keuze voor een meer geleidelijk afbouwschema (qua tempo en/of doseringsstappen) gemaakt worden. Een eventuele hogere dosering dan de minimaal effectieve dosering kan in overleg met de patiënt in een periode van minimaal 2 tot 4 weken worden afgebouwd tot de minimaal effectieve dosering [**tabel 1**]. Als hierbij ernstige onttrekkingsverschijnselen optreden, kan in overleg met de patiënt ook voor dit stuk van het traject voor een meer geleidelijke afbouw (qua tempo en/of doseringsstappen) worden gekozen. In overleg met de patiënt wordt vervolgens voor een snelheid van de daarna te volgen afbouwstappen gekozen [**tabel 3**].

Met uitzondering van fluoxetine hebben alle SSRI's en SNRI's een halfwaardetijd < 40 uur, wat inhoudt dat binnen 1 week een steady state wordt bereikt. Daarom wordt er in **tabel 3** uitgegaan van een afbouwtempo van 1 week per stap. Omdat na een dosisverlaging een geleidelijke daling van de steady state optreedt, kan farmacokinetisch worden verwacht dat een verlaging van meerdere milligrammen per stap (hier per week) in de praktijk vergelijkbaar is met het dagelijks veranderen van de dosering in kleinere hoeveelheden.

**Tabel 3.** Voorbeelden van afbouwschema's bij aanwezigheid van  $\geq 1$  risicofactor(en) voor ADS

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

Afbouwdoseringen zijn berekende doseringen en benaderen een daling van 10% in de serotoninetransporterbezettingsgraad per stap [Klein 2007, Meyer 2004, Suhara 2003, Takano 2006].<sup>6</sup>

Standaardaanbeveling op basis van de halfwaardetijd en steady state is 1 week per stap. Op geleide van ervaringen en optreden van ADS kan de snelheid van afbouw worden aangepast en eventuele tussenliggende doseringen worden toegevoegd (zie ook tekst).

Voor het samenstellen van de benodigde doseringen zijn de minimale doseereenheden (tabel 5) vereist. Voor doseringen boven de laagst gebruikte dosering kunnen voor het gebruikersgemak aparte doseereenheden gewenst zijn.

Afkortingen: zie **tabel 2**.

De doseringen van de afbouwschema's in **tabel 3** zijn berekende doseringen en benaderen een daling van 10% in de serotoninetransporterbezettingsgraad per stap [Klein 2007, Meyer 2004, Suhara 2003, Takano 2006].<sup>6</sup> Deze beoogde daling van 10% in de serotoninetransporterbezettingsgraad per stap behoeft kleine doseringsstappen aan het eind van de afbouw. Op basis van de ervaringen en het optreden van ADS kan de snelheid van afbouw worden aangepast en/of kunnen eventuele tussenliggende doseringen worden toegevoegd (let hierbij op de niet-lineaire doseringsstappen).<sup>7</sup>

## Benodigde doseereenheden voor afbouwschema's

### Beschikbare laagste doseereenheden SSRI's en SNRI's

**Tabel 4.** In Nederland beschikbare doseereenheden

	CIT	EsCIT	FLV*	PAR	SER	DUL*	VLX*
Beschikbare laagste doseereenheid	10 mg	5 mg	50 mg deelbaar	10 mg	25 mg <sup>§</sup>	30 mg	37,5 mg
Vloeibaar/suspensie (per ml: 20 druppels)	40 mg/ml (2 mg/druppel)	20 mg/ml (1 mg/druppel)		2 mg/ml suspensie <sup>^</sup>	20 mg/ml suspensie <sup>^</sup>		

\* Geen vloeibare vorm beschikbaar

<sup>§</sup> Doorgeleverde bereiding, niet geregistreerd product

<sup>^</sup> Suspensie kan niet worden gedruppeld

Afkortingen: zie **tabel 2**.

Het risico op doseerfouten bij het gebruik van een vloeibare toedieningsvorm is groter dan bij het gebruik van een vaste toedieningsvorm, zeker als de benodigde dosering laag is. De bijgeleverde spuit is veelal niet geschikt om dergelijke kleine volumes af te meten. Op verzoek zouden 1 ml spuitjes gebruikt kunnen worden, echter de laagste doseringen in tabel 3 kunnen daarmee niet nauwkeurig genoeg afgemeten worden. Bovendien correleert het aantal milligrammen niet met het aantal milliliters dat afgemeten dient te worden [CMR-alert 2006, Ryu 2012, Santen-Reestman 2015]. Ook kan de biologische beschikbaarheid van druppelvloeistof anders zijn dan voor tabletten (zie o.a. SPC citalopram). De biologische beschikbaarheid van de druppelvloeistof (Cipramil 40 mg/ml, RVG 22687) is ca. 25% hoger in vergelijking met tabletten) [EMA 2017]. De werkgroep ziet daarom belangrijke risico's bij het afbouwen met behulp van vloeibare toedieningsvormen.

Venlafaxine en duloxetine zijn in Nederland alleen in de handel in de vorm van tabletten met gereguleerde afgifte of capsules. In de productinformatie van venlafaxine- en duloxetinecapsules staat dat de capsules niet gedeeld, fijngestampt, gekauwd of opgelost mogen worden. De capsules mogen wel open worden gemaakt, mits de korrels heel blijven. De werkgroep acht afbouwen met het tellen van korrels, vanwege de kans op rekenfouten, risicovol.

### Benodigde doseereenheden voor voorgestelde afbouwschema's

**Tabel 5.** Benodigde doseereenheden

	CIT	EsCIT	FLV	PAR	SER	DUL	VLX
Benodigde laagste dosis tablet	0,5 mg	0,25 mg	2,5 mg	0,5 mg	1,25 mg	1 mg	1 mg

Niet alle voor de patiënt noodzakelijke doseereenheden van de geneesmiddelen zijn geregistreerd in de handel beschikbaar. Het breken van tabletten kan tot in 45% van de gevallen (31% bij antidepressiva) tot doseerfouten leiden [Eserian 2018]. Bij het optreden van ADS tijdens de afbouwschema's van tabel 3 kan worden gekozen voor tussenliggende doseringen. In dat geval zijn andere doseereenheden nodig. Voor het gebruikersgemak kan het wenselijk zijn om tussenliggende doseereenheden te bereiden.

Niet iedere apotheek heeft bereidingsfaciliteiten en zal daarom, in samenwerking met een wel bereidende apotheek, naar een passende oplossing zoeken voor het leveren van het gewenste maatwerk voor de patiënt. De bereidende apotheek moet een kwaliteitssysteem bezitten dat afgestemd is op de schaalgrootte van bereiding. De in een apotheek bereide producten moeten voldoen aan wettelijke kwaliteitseisen. Afkortingen: zie **tabel 2**.

## Informatie voor patiënten

Bij doorontwikkeling van dit document past ook informatie voor patiënten. Het is de bedoeling van de werkgroep om deze informatie dan ook te (laten) ontwikkelen.

## Aanbevelingen op een rij

- Vertel patiënten dat ze nooit zelf acuut moeten stoppen maar altijd in overleg met hun behandelaar een afbouwstrategie moeten kiezen en opstellen.
- Geef bij het afbouwen van antidepressiva altijd uitleg over het mogelijk kunnen optreden van onttrekkingsverschijnselen.
- Maak afspraken tussen patiënt en behandelaar omtrent het tempo en de doseringsstappen bij afbouwen van antidepressiva door middel van gedeelde besluitvorming ('*shared decision making*').
- Maak afspraken over beschikbaarheid voor tussentijds contact tussen behandelaar en patiënt.
- Bouw in een periode van minimaal 2 tot 4 weken af tot de minimaal effectieve dosis met de beschikbare doseringseenheden.
- Bouw, bij afwezigheid van risicofactoren, af van de minimaal effectieve dosis door halvering van deze dosis en staak vervolgens na 2 tot 4 weken volledig [**tabel 2**].
- Geef bij lichte of matige onttrekkingsverschijnselen begeleiding met behulp van geruststelling en/of ondersteunende medicatie.
- Keer bij het optreden van ernstige onttrekkingsverschijnselen terug naar de laagste dosis zonder ADS, en kies voor een meer geleidelijke afbouw (qua tempo en/of doseringsstappen) vanaf deze dosis met behulp van een afbouwschema [**tabel 3**]. De snelheid van het doorlopen van de stappen is onderwerp van gedeelde besluitvorming en afhankelijk van het verloop van het proces.
- Kies bij de aanwezigheid van (arbitrair)  $\geq 1$  risicofactor(en) in overleg met de patiënt direct voor een meer geleidelijke afbouw vanaf de minimaal effectieve dosis tot 0 met behulp van een afbouwschema (**tabel 3**). De snelheid van het doorlopen van de stappen is onderwerp van gedeelde besluitvorming en afhankelijk van het verloop van het proces.
- Consulteer zo nodig een psychiater/apotheker met uitgebreide expertise ten aanzien van het afbouwen van antidepressiva.
- Doseer antidepressiva (met een halfwaardetijd  $< 40$  uur<sup>6</sup>) bij het afbouwen *niet* om de dag, omdat dit grote veranderingen in plasmaconcentraties geeft met een risico op onttrekkingsverschijnselen.
- Bagatelliseer onttrekkingsverschijnselen niet.
- Aarzel niet bij ernstige onttrekkingsverschijnselen de dosering weer te verhogen. Dit maakt het onderscheid tussen onttrekkingsverschijnselen en terugval of recidief helder. Leg dit goed uit aan de patiënt.



Utrecht, September 2018

## Doorontwikkeling van het document

Na de totstandkoming van dit document (zoals beschreven in noot 1) is de eerste definitieve versie door alle partijen (bestuurlijk) goedgekeurd en in September 2018 gepubliceerd.

Dit document zal in de toekomst doorontwikkeld moeten worden zodat het geborgd kan worden in de beroepsstandaarden van de beroepsgroepen. De werkgroep streeft ernaar om een dergelijk document voor tricyclische en andere antidepressiva te ontwikkelen.

Omdat er weinig empirische onderbouwing is ten aanzien van de optimale afbouwstrategie is het van belang de ervaringen met de in dit document voorgestelde afbouwschema's te bundelen en (liefst systematisch) te onderzoeken.

Een eerste herziening zal plaatsvinden in 2019.

## Disclaimer

Om de in dit document voorgestelde voorbeeldschema's [**tabel 3**] praktisch uitvoerbaar te maken, moeten de voor de schema's noodzakelijke doseereenheden in de handel beschikbaar komen, en er sluitende vergoedingsafspraken over gemaakt worden.

## Referenties

Amsden GW, Georgian F. Orthostatic hypotension induced by sertraline withdrawal. *Pharmacotherapy* 1996;16:684-6.

Benazzi F. Venlafaxine withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry* 1996;41:487.

CMR-alert. Risperdal drank 25 mg i.p.v. 0,25 mg toegediend. *CMR ALERT*, 2006.

Delgado PL. Monoamine depletion studies: implications for antidepressant discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 4:22-6.

Dilsaver SC, Feinberg M, Greden JF. Antidepressant withdrawal symptoms treated with anticholinergic agents. *Am J Psychiatry* 1983a;140:249-51.

Dilsaver SC, Kronfol Z, Sackellares JC, Greden JF. Antidepressant withdrawal syndromes: evidence supporting the cholinergic overdrive hypothesis. *J Clin Psychopharmacol* 1983b;3:157-64.

European Medicines Agency. Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population (2017). [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Eserian JK, Lombardo M, Chagas JR, Galduróz JCF. Actual versus expected doses of half tablets containing prescribed psychoactive substances: a systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord* 2018;20:17r02211.

Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2015;84:72-81.

Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1997;154:1760-2.

Giakas WJ, Davis JM. Intractable withdrawal from venlafaxine treated with fluoxetine. *Psychiatric Annals* 1997;27:85-92.

Utrecht, September 2018

van Geffen ECG, Hugtenburg JG, Heerdink ER, van Hulten RP, Egberts ACG. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:303-7.

Groot PC, Van Ingen Schenau J. Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'. Een knelpuntenanalyse (2013a). [www.bit.ly](http://www.bit.ly).

Groot PC, Consensusgroep Tapering. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. *Tijdschr Psychiatr* 2013b;55:789-794.

Groot PC, van Os J. Rapport Ontwikkeling en rationaliteit van taperingstrips. Hoofdstuk Overtuigend 'bewijs' voor de rationaliteit van taperingstrips. Literatuuronderzoek (2017). [www.bit.ly](http://www.bit.ly).

Groot PC, Van Os J. Antidepressant taperingstrips to help people safely come off medication *Psychosis* 2018;10:142-5.

Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol* 1998;12:305-13.

Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Advances in Psychiatric Treatment* 2007;13:447-57.

Harvey BH, Slabbert FN. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. *Hum Psychopharmacol* 2014;29:503-16.

Himei A, Okamura T. Discontinuation syndrome associated with paroxetine in depressed patients: a retrospective analysis of factors involved in the occurrence of the syndrome. *CNS Drugs* 2006;20:665-72.

Hosenbocus S, Chahal R. Ssr's and snr's: a review of the discontinuation syndrome in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:60-7.

Keuthen NJ, Cyr P, Ricciardi JA, Minichiello WE, Buttolph ML, Jenike MA. Medication withdrawal symptoms in obsessive-compulsive disorder patients treated with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:206-7.

Klein N, Sacher J, Geiss-Granadia T, Mossaheb N, Attarbaschi T, Lanzenberger R, et al. Higher serotonin transporter occupancy after multiple dose administration of escitalopram compared to citalopram: An [<sup>123</sup>I]adam spect study. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191:333-9.

Koopowitz LF, Berk M. Paroxetine induced withdrawal effects. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 1995;10:147-8.

Lejoyeux M, Ades J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1997;58:11-6.

Louie AK, Lannon RA, Kirsch MA, Lewis TB. Venlafaxine withdrawal reactions. *Am J Psychiatry* 1996;153:1652.

Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [<sup>11</sup>C]dasp positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2004;161:826-35.

Muzina DJ. Discontinuing an antidepressant? Tapering tips to ease distressing symptoms. *Current Psychiatry* 2010;9:51-61.

Ogle NR, Akkerman SR. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults. *J Pharm Pract* 2013;26:389-96.

Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005;89:207-12.

Utrecht, September 2018

Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol* 2013;4:45.

Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998;44:77-87.

Royal College of Psychiatrists. Antidepressants (2017). [www.rcpsych.ac.uk](http://www.rcpsych.ac.uk).

Ruhe HG, Haarman BCM, De Boer MK, Batelaan NM, Birkenhäger TK. Antidepressiva. Molemans praktische psychofarmacologie. Houten: Prelum Uitgevers; 2015.

Ryu GS, Lee YJ. Analysis of liquid medication dose errors made by patients and caregivers using alternative measuring devices. *J Manag Care Pharm* 2012;18:439-45.

Santen-Reestman J, Leenders H. Patiënt krijgt zestig keer meer mirtazapine dan bedoeld. *Pharm Weekbl* 2015;150:20-1.

Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum JF, Young AH, et al. Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. Discontinuation consensus panel. *J Clin Psychiatry* 1997;58:23-7.

Suhara T, Takano A, Sudo Y, Ichimiya T, Inoue M, Yasuno F, et al. High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:386-91.

Takano A, Suzuki K, Kosaka J, Ota M, Nozaki S, Ikoma Y, et al. A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;185:395-9.

Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol* 2008;22:330-2.

Vlaminck JJD, Van Vliet IM, Zitman FG. Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005;149:698-701.

Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician* 2006;74:449-56.

## Noten

---

### <sup>1</sup> Wetenschappelijke onderbouwing voor het afbouwen van antidepressiva

In 2013 verscheen een artikel in het Tijdschrift voor Psychiatrie [Groot 2013a] waarin in navolging van eerdere signalen [Fava 1997, Haddad 1998, Haddad 2007, Perahia 2005, Rosenbaum 1998, Vlamincq 2005] aandacht werd gevraagd voor onttrekkingsverschijnselen bij het afbouwen van antidepressiva, met name paroxetine en venlafaxine. In dit artikel werd vastgesteld dat er geen wetenschappelijke onderbouwing bestaat voor de manier van afbouwen, en dat het 'geleidelijk afbouwen' zonder verdere uitwerking wordt vermeld in richtlijnen/standaarden. In die publicatie werd door hoogleraren en experts op het gebied van de behandeling van stemmingsstoornissen opgeroepen om speciale afbouwmedicatie beschikbaar te maken (hierbij werd de term taperingstrips geïntroduceerd als een methode van geleidelijk afbouwen). In een hernieuwd literatuuronderzoek (medio 2017) werd nog steeds geen bewijs voor de wijze van afbouwen gevonden, ondanks dat veelvuldig wordt aanbevolen dat afbouw geleidelijk moet plaatsvinden [Groot 2017]. Een systematisch literatuuronderzoek over het antidepressivumdiscontinuerings syndroom (ADS) kwam tot grotendeels dezelfde conclusies, hoewel de auteurs ook incidentele persisterende ADS-effecten beschrijven [Fava 2013].

Het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing voor de manier van afbouwen van antidepressiva maakt dat er in de huidige richtlijnen/standaarden geen concrete *evidence-based* aanbevelingen gedaan kunnen worden. Op basis van het zo goed mogelijk bespreken en combineren van patiëntenperspectief, beschikbare (wetenschappelijke) literatuur, kennis over de psychofarmacologie, expert-opinion en praktijkervaringen, gevolgd door een commentaarfase waarin vele gewaardeerde reacties het stuk verder hebben aangescherpt en verbeterd, heeft deze multidisciplinaire werkgroep de huidige tekst en aanbevelingen geformuleerd.

### <sup>2</sup> Onttrekking versus onthouding

Onthoudingsverschijnselen, craving en terugval in gebruik zijn gemeenschappelijke kenmerken van afhankelijkheid van alcohol, opiaten en stimulerende middelen. Craving en terugval in gebruik kunnen ook nog voorkomen na lange perioden van onthouding. Daarentegen is er geen bewijs dat patiënten antidepressiva willen herstarten als ze ermee zijn gestopt of zich gedwongen voelen om terug te keren naar het nemen van antidepressiva als de onttrekkingsverschijnselen zijn verdwenen [Haddad 2007].

### <sup>3</sup> TCA's

De onttrekkingsverschijnselen bij TCA's lijken op die bij SSRI's/SNRI's met uitzondering van de sensorische symptomen die alleen bij SSRI's/SNRI's voorkomen. Parkinsonisme en ernstige evenwichtsproblemen lijken vooral kenmerkend te zijn voor het staken van TCA's [Warner 2006]. De gastro-intestinale symptomen bij afbouw van TCA's worden waarschijnlijk veroorzaakt door cholinerge rebound [Dilsaver 1983b].

### <sup>4</sup> Zoekstrategie

De artikelen met betrekking tot risicofactoren in dit consensusdocument zijn gevonden met een systematische zoekstrategie:

((discontinuation[tiab] OR withdrawal[tiab] OR tapering[tiab]) AND (serotonin uptake inhibitors/adverse effects[mh] OR serotonin uptake inhibitor\*[tiab] OR serotonin reuptake inhibitor\*[tiab] OR selective serotonin[tiab] OR SSRI\*[tiab] OR antidepressive agents/adverse effects[mh] OR antidepressant\*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR randomized controlled trial[pt] OR cohort studies[mh] OR meta-anal\*[tiab] OR systematic[sb] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort stud\*[tiab] OR follow-up[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) NOT (child[mh] NOT adult[mh]) NOT neonatal[ti])

Op basis van deze zoekstrategie zijn 1081 artikelen gevonden. Deze zijn voor deze versie van dit document nog niet allemaal gescreend op basis van titel en abstract.

##### <sup>5</sup> Andere mogelijke risicofactoren

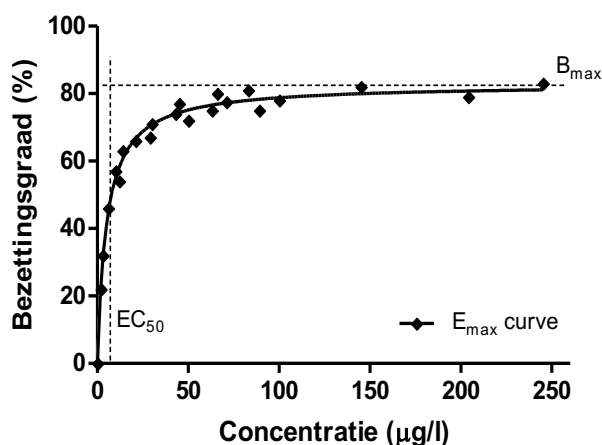
- Antidepressiva die hun eigen metabolisme remmen [Harvey 2014].
- De invloed van de snelheid van metaboliseren van een individuele patiënt. Denk hierbij aan polymorfismen van het CYP P450 enzym (rapid metabolisers) en het gebruik van comedicaatie die enzyminductie of remming geven [Harvey 2014].
- De duur van het gebruik van antidepressiva (onder andere [Haddad 2007 , Harvey 2014, Himei 2006, Muzina 2010]. Omdat hierover wisselend wordt gerapporteerd is deze risicofactor niet als evidente risicofactor toegevoegd.
- Als bij het starten van de medicatie (i.c. paroxetine) bijwerkingen optraden [Himei 2006].
- Andere mogelijke risicofactoren die uit praktijkervaring naar voren komen zijn: een sterke angst voor afbouwen, polyfarmacie en zwangerschap.

##### <sup>6</sup> Opmerkingen bij de afbouwschema's

Ten aanzien van de gepresenteerde afbouwschema's zijn de volgende aanvullende opmerkingen van belang. Ondanks gepostuleerde mechanismen op andere systemen (zie paragraaf *Pathofysiologie*), is ervoor gekozen de effecten van dosisveranderingen die direct (binnen enkele uren) doorwerken op de bezettingsgraad van het primaire doelwit van SSRI's en SNRI's, de serotoninetransporter, te gebruiken als model/uitgangspunt voor het tegengaan van ADS. De observaties: vaker ADS bij een middel met korte halfwaardetijd, het binnen één tot enkele dagen na dosisverlaging optreden van ADS, het snel verdwijnen van onttrekkingsverschijnselen na het verhogen van de dosering en de soort symptomen zijn allen te verklaren vanuit dit model/uitgangspunt.

De berekende doseringen in [tabel 3] zijn afgeleid op basis van een farmacokinetisch  $E_{max}$ -model, waarin de serotonine bezettingsgraad curvilineair geassocieerd is met doseringen of plasmaspiegels [Figuur 1] (zie onder andere [Meyer 2004, Ruhe 2015]).

**Figuur 1.** Theoretische  $E_{max}$ -curve



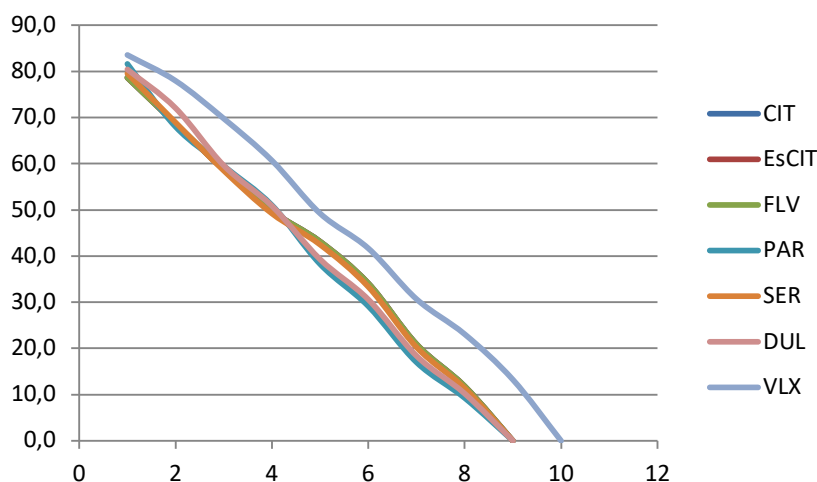
Deze curve wordt bepaald met de formule

$$Bezetting = B_{max} * \frac{concentratie}{(EC_{50} + concentratie)}$$

Hierin staat  $B_{max}$  voor de maximaal te bereiken bezettingsgraad en  $EC_{50}$  voor de concentratie waarbij 50% bezettingsgraad wordt bereikt. Op grond van deze curve is te begrijpen dat de afbouw van hogere doseringen (met hogere concentraties in het bloed) niet noodzakelijkerwijs heel geleidelijk hoeft te gebeuren omdat een dosisverlaging weinig invloed heeft ten aanzien van een veranderende bezettingsgraad. Voor de verschillende SSRIs en SNRIs zijn de  $B_{max}$  en  $EC_{50}$  afzonderlijk bepaald in eerder onderzoek [Klein 2007, Meyer 2004, Suhara 2003, Takano 2006].

Met de doseringstappen in de afbouwschema's wordt een geleidelijke daling van de bezettingsgraad met 10% per stap gerealiseerd [Figuur 2].

**Figuur 2.** Vermindering van bezettingsgraad per afbouwstap



**NB<sub>1</sub>:** bij de berekeningen van de doseringen in tabel 3 is geen rekening gehouden met veranderende kinetiek bij lagere doseringen (bijvoorbeeld bij inhibitie van P450-enzym CYP2D6 door paroxetine). Dit zal ervoor zorgen dat de steady state in de lagere doseringsstappen sneller wordt bereikt, wat eventuele tussenliggende stappen noodzakelijk kan maken.

**NB<sub>2</sub>:** evenmin is rekening gehouden met postsynaptische adaptaties bij langdurend gebruik van antidepressiva (waarvan de relevantie voor onttrekking weliswaar is gehypothetiseerd, maar nog grotendeels onbekend is).

**Tabel 6.** Gemiddelde duur tot steady state op basis van de gemiddelde halfwaardetijd

	CIT	EsCIT	FLV	FLX	PAR	SER	DUL	VLX
Steady state (dagen)	7,5	6,3	4,2	50*	5,0	5,4	3,5	5,4*
Gemiddelde halfwaardetijd (uren)	36	30	20	240*	24	26	17	11*

\*op basis van de actieve metaboliet: halfwaardetijd nor-fluoxetine 10 dagen, O-desmethylvenlafaxine: 11 uur

Afkortingen: zie **tabel 2**.

### <sup>7</sup> De optimale duur van de afbouw

Bij het afbouwen zal voortdurend een balans moeten worden gezocht tussen te korte afbouw (door te snelle afbouwstappen te maken; een vorm van onderbehandeling) versus te langzame afbouw (door te traag afbouwstappen te maken; een vorm van overbehandeling). Op grond van gegevens uit een observationeel onderzoek lijkt een afbouwtraject van 8 weken bij 58% goed genoeg (maar bij 32% te lang) te zijn, terwijl dit bij 12 weken afbouw voor 89% goed genoeg (maar voor 58% te lang) bleek te zijn (data voor venlafaxine) [Groot 2018]. Omdat er bij het optreden van ADS-symptomen gekozen kan worden voor een tragere afbouw lijkt met de voorgestelde duur van de afbouw (8 tot 9 weken) in de schema's een goede balans tussen te traag versus te snel afbouwen te bestaan. Uiteraard worden ook hierbij de keuzes gemaakt op basis van gedeelde besluitvorming en kan een patiënt besluiten initieel sneller of langzamer af te bouwen.