



Zorginstituut Nederland

202001060

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
T.a.v. de heer
Postbus 291
3700 AG ZEIST

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

2021017497

Datum 4 mei 2021
Betreft Definitief advies als bedoeld in artikel 114 van de
Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2020046795

Onze referentie
2021017497

Uw referentie
202001060

Uw brieven van
29 oktober 2020 en
20 april 2021

Geachte heer v

Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) heeft het verslag van de hoorzitting en de aanvullende stukken ontvangen.

Uit het verslag en de aanvullende stukken komen geen feiten of omstandigheden naar voren die het Zorginstituut aanleiding geven het voorlopig advies te herzien. U kunt het voorlopig advies als definitief beschouwen.

Naar aanleiding van het voorlopig advies van het Zorginstituut heeft de huisarts van verzoekster een nadere toelichting gegeven over het afbouwen van venlafaxine. In een eerdere brief d.d. 22 september 2020 werd alleen genoemd dat de 'afbouw stagneerde in verband met klachten', maar werden de klachten niet gespecificeerd. In de brief d.d. 22 maart 2021 benoemt de huisarts weliswaar de klachten van verzoekster tijdens het afbouwen maar een onderbouwing voor de wijze van afbouwen ontbreekt nog steeds. De conclusie van het voorlopig advies dat geen sprake is van rationele farmacotherapie wijzigt daarom niet.

Hoogachtend,



Advies Zorginstituut Nederland in een geschil over de uitvoering van de zorgverzekering

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 29 oktober 2020 aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid, van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoekster en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van een taperingstrip met venlafaxine en stabilisatiedoseringen venlafaxine.

Bij de adviesaanvraag heeft de SKGZ een kopie van het dossier gestuurd. Het Zorginstituut brengt een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting en/of aanvullende stukken nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

In artikel 5 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op farmaceutische zorg omschreven. Dit komt overeen met de Zvw.

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of verzoekster aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Dit betekent dat het Zorginstituut twee vragen beantwoordt. Namelijk, of de zorg in geschil onderdeel is van het basispakket en vervolgens of verzoekster op deze zorg is aangewezen. Dit laatste is een medische beoordeling. Het Zorginstituut baseert het advies op de beschikbare informatie in het toegezonden dossier.

Het advies van het Zorginstituut kan geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Situatie van verzoekster

Verzoekster heeft jarenlang venlafaxine gebruikt en wil venlafaxine langzaam afbouwen. Dit heeft verzoekster in overleg met haar arts besloten. Op basis van de beschikbare informatie in het dossier is onduidelijk welke arts de voorschrijver is. Verzoekster heeft deels onder begeleiding van een psychiater en deels onder begeleiding van een huisarts afgebouwd. Het aanvankelijke afbouwschema was van 75 mg naar 37,5 mg in 28 dagen en vervolgens van 37,5 mg naar 0 mg in 28 dagen. Door moeilijkheden met het afbouwen bleef verzoekster een maand steken op 20 mg, twee maanden steken op 15 mg en 3 maanden steken op 10 mg. Middels stabilisatiedoses van respectievelijk 20 mg, 15 mg en 10 mg heeft verzoekster succesvol langzamer kunnen afbouwen naar 0 mg. Uit de beschikbare informatie in het dossier is het volgende afbouwschema gereconstrueerd:

Datum	Dosering
20/10/2019 - 16/11/2019	Verzoekster bouwt af van 75 mg naar 37,5 mg venlafaxine.
17/11/2019 - 26/11/2019	Verzoekster start afbouw volgens het afbouwschema zoals verwerkt in de taperingstrip van 37,5 mg naar 0 mg venlafaxine, maar blijft steken op 15 mg.
27/11/2019	Verzoekster neemt nogmaals 15 mg venlafaxine (i.p.v. 14 mg zoals verwerkt in de taperingstrip).
28/11/2019 - 01/01/2020	Verzoekster stapt over op een stabilisatiedosis van 20 mg venlafaxine per dag en stopt daarmee



	tijdelijk met het afbouwschema zoals verwerkt in de taperingstrip van 37,5 mg naar 0 mg venlafaxine.
02/01/2020 - 05/01/2020	Uit het dossier valt niet op te maken hoe verzoekster van 20 mg naar 15 mg venlafaxine is afgebouwd.
06/01/2020 - 05/03/2020	Verzoekster stapt over op een stabilisatiedosis van 15 mg venlafaxine per dag.
06/03/2020 - 11/03/2020	Verzoekster vervolgt de taperingstrip met het afbouwschema van 37,5 mg naar 0 mg venlafaxine en bouwt af van 15 mg venlafaxine naar 10 mg venlafaxine.
12/03/2020 - 04/06/2020	Verzoekster stapt over op een stabilisatiedosis van 10 mg venlafaxine per dag.
05/06/2020 - 17/06/2020	Verzoekster vervolgt de taperingstrip met het afbouwschema van 37,5 mg naar 0 mg venlafaxine en bouwt af van 10 mg venlafaxine naar 0 mg venlafaxine.

De huisarts van verzoekster verklaart dat het voor verzoekster gewenst is haar medicatie af te bouwen middels taperingstrips gezien haar verleden met eerdere afbouw. Daarnaast verklaart de huisarts naar aanleiding van het verzoek van verweerder dat de afbouw poging van 37,5 mg naar 0 mg tussentijds stagneerde in verband met klachten en verzoekster daarom een tijdje stabiel op deze doseringen heeft gezeten. Daardoor duurde de afbouw uiteindelijk langer dan aanvankelijk de planning was.

Verweerder heeft de aanvraag tot vergoeding van de taperingstrips met venlafaxine deels afgewezen. Verweerder voert hierbij aan dat er geen sprake is van rationele farmacotherapie voor de taperingstrip van 75 mg naar 37,5 mg venlafaxine of voor de stabilisatiedoseringen venlafaxine van 20, 15 en 10 mg. De taperingstrip van 37,5 mg naar 0 mg heeft verweerder wel vergoed.

Juridisch kader

Het geschil betreft een taperingstrip met venlafaxine (een serotonine-noradrenaline-heropnameremmer) en de stabilisatiedoseringen venlafaxine van 20, 15 en 10 mg (in retard vorm). Voor deze doseringen heeft verzoekster tabletten van 10 mg, 5 mg, 2 mg en 1 mg afgeleverd gekregen. Deze tabletten en de venlafaxinetabletten die in de taperingstrip zijn verpakt betreffen een apotheekbereiding. Op grond van het Besluit zorgverzekering (Bzv) komen apotheekbereidingen voor vergoeding in aanmerking indien er sprake is van rationele farmacotherapie en er geen geregistreerd (nagenoeg) gelijkwaardig geneesmiddel beschikbaar is.

Rationele farmacotherapie is een behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid en effectiviteit blijkt uit wetenschappelijk literatuur en die tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering.

Beoordeling

De informatie in het dossier is medisch en juridisch beoordeeld.

Verweerder heeft de taperingstrip van 37,5 mg naar 0 mg vergoed. Het geschil betreft de vraag of sprake is van rationele farmacotherapie bij het afbouwen van



75 mg naar 37,5 mg venlafaxine in 28 dagen en de toepassing van stabilisatiedoseringen venlafaxine van 20 mg gedurende een maand, 15 mg gedurende twee maanden en 10 mg gedurende drie maanden.

Multidisciplinair document

In september 2018 heeft de beroepsgroep (KNMP, NHG, NVvP) in samenwerking met de patiëntenorganisatie MIND een multidisciplinair document ontwikkeld over de afbouw van antidepressiva.¹ Het document geeft handvatten voor de afbouw van SSRI's en SNRI's. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder risicofactoren voor antidepressivumdiscontinueringssyndroom (ADS). Voor beide groepen zijn voorbeelden gegeven over afbouwschema's. Een afbouwschema waarin venlafaxine in 28 dagen van 75 mg naar 37,5 mg wordt afgebouwd en waarvoor apotheekbereidingen nodig zijn wordt in het multidisciplinair document niet vermeld. Eveneens worden stabilisatiedoseringen, waarbij de patiënt de afbouw tijdelijk pauzeert en gedurende een maand of langer eenzelfde dosering blijft gebruiken, niet genoemd.

Literatuursearch

Het Zorginstituut heeft op 17 november 2020 een literatuursearch uitgevoerd in PubMed. Het doel van deze literatuursearch is om publicaties te vinden met daarin bewijs over de werkzaamheid en effectiviteit van het afbouwen van venlafaxine van 75 mg naar 37,5 mg in 28 dagen met behulp van apotheekbereidingen en de toepassing van stabilisatiedoseringen voor de duur van één tot drie maanden om een afbouwschema meer geleidelijk te laten verlopen.² Er werden in totaal 17 artikelen gevonden, zie bijlage 1 voor de literatuurlijst. Er is geen enkele publicatie gevonden die informatie geeft over een soortgelijke wijze van afbouwen van verzoekster. De gevonden literatuur biedt ook geen nieuwe inzichten dan die al in het multidisciplinaire document zijn genoemd.

Het individuele geval

Afbouwen met kleinere tussenstappen dan mogelijk is met geregistreerde doseringen kan in sommige individuele gevallen aangewezen zijn. Er is dan wetenschappelijk bewijs nodig dat de verzekerde niet kan afbouwen met gebruik van geregistreerde doseringen in een afbouwschema zoals voorgesteld in de richtlijnen.

Verzoekster heeft jarenlang venlafaxine gebruikt. Verzoekster geeft aan dat zij bij de opbouw van twee verschillende soorten antidepressiva vrij heftige bijwerkingen ervaarde. Daarnaast geeft verzoekster aan dat verschillende wetenschappelijke onderzoeken uitwijzen dat de kans op bijwerkingen, dan wel terugval, bij het afbouwen groter is naarmate iemand langer antidepressiva heeft gebruikt. Verzoekster wil venlafaxine daarom langzaam afbouwen. Dit is in overleg met haar arts besloten. De huisarts van verzoekster verklaart dat het voor verzoekster gewenst is haar medicatie af te bouwen middels taperingstrips gezien haar verleden met eerdere afbouw.

Volgens het multidisciplinair document is mislukken van eerdere stoppogingen inderdaad één van de risicofactoren voor het optreden van

¹ KNMP, MIND, NHG, NVvP, multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's', september 2018. Te raadplegen via: <https://www.knmp.nl/actueel/nieuws/nieuws-2018/document-afbouwen-antidepressiva-geeft-houvast-aan-patient-arts-en-apotheker>

² Literatuursearch op 17 november 2020 in PubMed met de zoektermen: ("Venlafaxine"[MeSH] OR venlafaxine) AND (taper* OR discontinu*) From 2018/01/01 to 2020/11/17 en Species: Humans. Artikelen sinds het verschijnen van het multidisciplinaire document.



antidepressivumdiscontinueringssyndroom (ADS). In het multidisciplinair document staat dat bij aanwezigheid van risicofactoren voor ADS een keuze voor een meer geleidelijk afbouwschema gemaakt kan worden. Om een meer geleidelijk afbouwschema vorm te geven, zijn apotheekbereidingen nodig. In het multidisciplinair document staan voorbeelden van afbouwschema's voor verschillende SSRIs en SNRIs (waaronder venlafaxine) waarbij wordt afgebouwd vanaf de minimaal effectieve dosering (75 mg in het geval van venlafaxine). Hieruit blijkt dat afbouwen van 75 mg naar 37,5 mg is vorm te geven met behulp van geregistreerde doseringen. Ook bij aanwezigheid van risicofactoren voor ADS.

Daarnaast blijkt uit het dossier dat verzoekster moeilijkheden ervaarde bij het afbouwen van 37,5 mg venlafaxine naar 0 mg en daardoor driemaal de afbouw tijdelijk pauzeerde, namelijk bij 20 mg, 15 mg en 10 mg. De huisarts verklaart dat verzoekster veel klachten had bij bepaalde stappen. Een onderbouwing voor deze wijze van afbouwen ontbreekt echter.

Conclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de werkzaamheid en effectiviteit van het afbouwschema van 75 mg naar 37,5 mg venlafaxine in 28 dagen met behulp van apotheekbereidingen niet blijkt uit wetenschappelijke literatuur. Daarnaast blijkt uit het multidisciplinaire document dat afbouwen van 75 mg naar 37,5 mg is vorm te geven met behulp van geregistreerde doseringen. Er is dan ook geen sprake van rationele farmacotherapie. Ook is geen sprake van rationele farmacotherapie bij de toepassing van stabilisatiedoseringen voor de duur van één tot drie maanden om een afbouwschema meer geleidelijk te laten verlopen. De effectiviteit en werkzaamheid blijkt niet uit wetenschappelijke literatuur.

Het advies

Het Zorginstituut adviseert op basis van de beschikbare informatie in het dossier het volgende:

Verzoekster kan geen aanspraak maken op vergoeding van de taperingstrip met venlafaxine om af te bouwen van 75 mg naar 37,5 mg in 28 dagen ten laste van de basisverzekering. Ook kan verzoekster geen aanspraak maken op vergoeding van de stabilisatiedoseringen venlafaxine van 20 mg gedurende een maand, 15 mg gedurende twee maanden en 10 mg gedurende drie maanden ten laste van de basisverzekering. Er is geen sprake van rationele farmacotherapie.



Bijlage 1

Resultaten van de literatuursearch uitgevoerd op 17 november 2020 in PubMed met de zoektermen: ("Venlafaxine"[MesH] OR venlafaxine) AND (taper* OR discontinu*) From 2018/01/01 to 2020/11/17 en Species: Humans. Artikelen sinds het verschijnen van het multidisciplinaire document. Er zijn 17 publicaties gevonden.

1. Wartko PD, Weiss NS, Enquobahrie DA, Chan KCG, Stephenson-Famy A, Mueller BA, Dublin S. [Antidepressant continuation in pregnancy and risk of gestational diabetes](#). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Sep;28(9):1194-1203.
2. Wagner G, Schultes MT, Titscher V, Teufer B, Klerings I, Gartlehner G. [Efficacy and safety of levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine compared with other second-generation antidepressants for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis](#). *J Affect Disord*. 2018 Mar 1;228:1-12.
3. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. [Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis](#). *Lancet*. 2019 Feb 23;393(10173):768-777.
4. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, Mazzucco C, Hough D, Thase ME, Shelton RC, Molero P, Vieta E, Bajbouj M, Manji H, Drevets WC, Singh JB. [Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study](#). *Am J Psychiatry*. 2019 Jun 1;176(6):428-438.
5. Papp A, Onton JA. [Brain Zaps: An Underappreciated Symptom of Antidepressant Discontinuation](#). *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018 Dec 20;20(6):18m02311.
6. Krupa M, Salts H, Mihlon F. [It Is Not Necessary to Discontinue Seizure Threshold-Lowering Medications Prior to Myelography](#). *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 May;40(5):916-919.
7. Khan H, Nawaz M. [Low hba1c; Is It Dapsone?](#) *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2018 Apr-Jun;30(2):301-303.
8. Hsu JH, Mulsant BH, Lenze EJ, Sanches M, Karp JF, Reynolds CF, Blumberger DM. [Clinical Predictors of Extrapyramidal Symptoms Associated With Aripiprazole Augmentation for the Treatment of Late-Life Depression in a Randomized Controlled Trial](#). *J Clin Psychiatry*. 2018 Jun 19;79(4):17m11764.
9. Henssler J, Heinz A, Brandt L, Bschor T. [Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena](#). *Dtsch Arztebl Int*. 2019 May 17;116(20):355-361.
10. Fava GA, Benasi G, Lucente M, Offidani E, Cosci F, Guidi J. [Withdrawal Symptoms after Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor Discontinuation: Systematic Review](#). *Psychother Psychosom*. 2018;87(4):195-203.
11. Elikowski W, Małek-Elikowska M, Ganowicz-Kaatz T, Fertala N, Zawodna M,



- Baszko A, Słomczyński M. Transient left ventricular hypertrophy in a 30-year-old female with chronic emotional stress and depression treated with venlafaxine. Pol Merkur Lekarski. 2019 Oct 29;47(280):144-149.
12. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366.
13. Caldirola D, Alciati A, Daccò S, Micieli W, Perna G. Relapse prevention in panic disorder with pharmacotherapy: where are we now? Expert Opin Pharmacother. 2020 Oct;21(14):1699-1711.
14. Bet PM, Köktaş IO, Bergh M. [Discontinuing venlafaxine by switching to fluoxetine]. Tijdschr Psychiatr. 2018;60(11):782-785.
15. Barreto JN, Cullen MW, Mara KC, Grove ME, Sierzchulski AG, Dahl NJ, Tosh PK, Dierkhising RA, Patnaik MM, Ackerman MJ. QT prolongation in patients with acute leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome prescribed antifungal prophylaxis during chemotherapy-induced neutropenia. Leuk Lymphoma. 2019 Dec;60(14):3512-3520.
16. Balachander S, Kodancha PG, Arumugham SS, Sekharan JT, Narayanaswamy JC, Reddy YCJ. Effectiveness of Venlafaxine in Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: Experience From a Specialty Clinic in India. J Clin Psychopharmacol. 2019 Jan/Feb;39(1):82-85.
17. Andrade C. Relative Efficacy and Acceptability of Antidepressant Drugs in Adults With Major Depressive Disorder: Commentary on a Network Meta-Analysis. J Clin Psychiatry. 2018 Mar/Apr;79(2):18f12254.