

Aan: CCMO als toetsende commissie
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
Postbus 16302, 2500 BH Den Haag
per email: tc@ccmo.nl
Medisch Ethische Commissies VUmc, Radboudumc (per email)

Datum: 25 februari 2022

Onderwerp: Medisch-ethische beoordeling ZonMw TEMPO Project nr 10140021910006

Geachte commissie,

De Vereniging Afbouwmedicatie werd anderhalf jaar geleden onaangenaam verrast door de toekenning van een subsidie van anderhalf miljoen euro voor de TAPER-AD trial^{1,2} van Radboudumc en Amsterdam Neuroscience, omdat zij van mening was, en nog steeds is, dat uitvoering van dit onderzoek niet ethisch zou zijn. Dat was de reden om u op 14 november 2020 per brief³ te vragen om bij de behandeling van een verzoek om METC-goedkeuring met een aantal belangrijke zaken rekening te houden.

Voor de TAPER-AD trial is nadien geen METC-aanvraag ingediend en dat zal ook niet meer gaan gebeuren. De onderzoekers hebben de naam van hun onderzoek namelijk veranderd in TEMPO⁴ en hebben dit onderzoek al besproken in de wetenschappelijke literatuur en nascholingsartikelen⁵⁻⁸. ZonMw lijkt hiervan (nog) niets te weten, want op haar website is hierover niets te vinden.

Opmerkelijk bij de TEMPO-trial is dat hierover, voor zover wij weten, nog geen METC goedkeuring is aangevraagd. Op 28 oktober 2021 dag liet aanvrager Vinkers tijdens een hoorzitting over WOB-stukken van ZonMw over TAPER-AD namelijk weten dat aan het onderzoeksprotocol voor TEMPO nog werd geschreven en dat om METC goedkeuring pas zal worden gevraagd als dat protocol af is.

We vinden het frappant dat voor een onderzoeksproject dat in 2020 werd goedgekeurd en dat toen uitgebreid in de media werd gepresenteerd^{9,10} anderhalf jaar later nog aan het onderzoeksprotocol wordt geschreven. De enige verklaring die we hiervoor hebben is dat de onderzoekers zich hebben gerealiseerd dat onze kritiek¹¹⁻¹³ op hun studie, zoals we die ook met u hebben gedeeld, terecht was, en dat daarvoor geen METC goedkeuring zou worden gegeven. Het lijkt er nu op dat de onderzoekers, door een nieuw protocol te schrijven voor de TEMPO-trial, alsnog METC-goedkeuring voor hun studie hopen te krijgen.

Omdat de onderzoekers en ZonMw informatie over de opzet van TAPER-AD en TEMPO niet met ons willen delen kunnen wij over het protocol zoals dat nu wordt (of al is) geschreven geen oordeel vellen en kunnen we ons alleen baseren op informatie die de onderzoekers hierover in de media en in de registratie van de TEMPO-trial in het Nederlands Trial Register⁴ hebben verstrekt.

De redenen waarom de onderzoekers en ZonMw gegevens over de onderzoeksopzet niet openbaar willen maken vinden we opmerkelijk. Openbaarmaking zou volgens hen tot gevolg hebben dat patiënten en artsen de blinding van het onderzoek zullen kunnen doorbreken. Ook zouden hierdoor de belangen van de onderzoekers, van ZonMw zelf, van derde belanghebbenden en ook van patiënten en behandelaars worden geschaad.

Volgens de Vereniging is het omgekeerde waar en worden juist door het niet openbaar maken van belangrijke gegevens de belangen van patiënten en hun artsen geschaad, omdat zij daardoor niet, of niet volledig zullen worden geïnformeerd over mogelijke risico's die deelname aan het voorgenomen onderzoek met zich mee kunnen brengen, wat niet in overeenstemming is met de Verklaring van Helsinki¹⁴ (onder andere niet met regel 26: *'each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study'*).

De bezwaren die we eerder met u hebben gedeeld hebben we nog steeds en daar komen nieuwe bezwaren bij omdat uit de informatie die ZonMw met grote tegenzin al heeft verstrekt (maar nog niet alles, er loop nog een WOB-bezwaar hierover) feiten naar voren zijn gekomen die we nog niet kenden. Feiten die bij ons de vraag oproepen of de onderzoekers bij het indienen van hun aanvraag wel ethisch te werk zijn gegaan. Ze hebben namelijk belangrijke informatie die zij kenden, of moesten kennen, niet genoemd. Daarmee hebben ze zowel de referenten die het project moesten beoordelen als de beoordelingscommissie van ZonMw programma Goed Gebruik Geneesmiddelen niet goed en niet volledig geïnformeerd. Potentiële risico's voor toekomstige deelnemers en hun artsen bleven hierdoor verborgen, wat niet in overeenstemming is met de Verklaring van Helsinki, en waar ZonMw, door zich te verzetten tegen openbaarmaking van relevante informatie, nog steeds aan meewerkt.

Dit alles is voor ons een reden om u, nu het ernaar uitziet dat een METC-commissie binnenkort een verzoek tot goedkeuring van de TEMPO studie zal krijgen, of misschien al heeft gekregen, opnieuw het verzoek te doen om bij het behandelen daarvan alle vragen en bezwaren die wij hebben, mee te wegen. Dus zowel de bezwaren die we in onze brief van 14 november 2020, die we voor uw gemak als bijlage bij deze brief voegen, hebben genoemd, als de nieuwe bezwaren die zijn gebaseerd op feiten die we in 2020 nog niet kenden en die onder deze brief uiteen worden gezet.

Een belangrijke vraag die we u voorleggen is of het ethisch juist is om onderzoekers die relevante informatie achterhouden die volgens de Verklaring van Helsinki kan of zelfs moet worden gedeeld, de kans te geven om, nadat dit duidelijk is geworden, alsnog de gelegenheid te bieden om een gewijzigd onderzoek protocol in te dienen om zo hun onderzoek in gewijzigde vorm alsnog te kunnen uitvoeren. Vooral ook omdat door de - volgens ons onrechte - toekenning van de TAPER-AD subsidie van anderhalf miljoen euro één of meerdere (betere) onderzoeksprojecten van andere onderzoekers niet konden worden gehonoreerd, waarmee de aanvragers de belangen van een aantal collega-onderzoekers hebben geschaad.

Het vriendelijke verzoek dat we u nu voor de tweede keer doen is om ervoor te zorgen dat de METC commissie die een verzoek tot goedkeuring voor de TEMPO-trial zal krijgen, of inmiddels misschien al heeft gehad, alle zaken die we in deze en in onze eerdere brief noemen, in haar overwegingen mee zal nemen.

We danken u voor bevestiging van de goede ontvangst van deze brief.

Pauline Dinkelberg
Voorzitter Vereniging Afbouwmedicatie
Email: pauline@verenigingafbouwmedicatie.nl

Prof. Jim van Os
Voorzitter Divisie Hersenen, UMC Utrecht
Email: j.j.vanos-2@umcutrecht.nl

Dr. Peter Groot
User Research Centre, UMC Utrecht
Email: P.C.Groot@umcutrecht.nl

Bijlage: Brief 14 november 2020 aan de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, onderwerp:
'*Medisch-ethische beoordeling TAPER-AD onderzoek, ZonMw projectnummer 10140021910006*'.

VRAGEN en BEZWAREN m.b.t. medisch ethische goedkeuring van de TAPER-AD / TEMPO trial

1. *Geen equipoise*

1. Het doel van deze RCT is vergelijken wie de meeste onttrekking krijgt bij antidepressiva-afbouw: een groep die afbouwt met de standaarddosering (waarbij je niet hyperbool kunt afbouwen, als aangeraden in het multidisciplinair document¹⁵ en een groep die hyperbool kan afbouwen met speciale afbouwmedicatie.
2. De uitkomst van de trial is NIET vergelijken wie meer voordeel heeft van een behandeling maar wie eventueel MINDER SCHADE ondervindt van een procedure.
3. Om statistische power te hebben moeten de onderzoekers patiënten rekruteren die risico hebben op onttrekking bij afbouw van antidepressiva. Anders ontbreekt de statistische power om verschillen tussen de twee groepen aan te tonen.
4. Er zijn reeds drie peer-reviewed cohortstudies bij meer dan 2000 patiënten die aantonen dat 70% van de patiënten die niet konden afbouwen met standaarddoseringen, dit wel konden met taperingstrips¹⁶⁻¹⁸ (i.e. afbouwmedicatie waarmee iemand hyperbool kan afbouwen – gelijk als bedoeld in een van de armen van TEMPO).
5. De afbouw met standaarddoseringen werd al een keer onderzocht in een RCT in 2018, door onderzoekers van hetzelfde instituut als Vinkers & Ruhé; deze RCT werd voortijdig afgebroken omdat patiënten op die manier niet konden afbouwen en er zich een suïcide voordeed^{19,20}.
6. In conclusie: de onderzoekers willen een RCT opzetten waarbij de uitkomst is de mate van schade die patiënten, specifiek geselecteerd op hoog risico voor deze schade, zullen ondervinden, waarbij (i) in één arm een procedure wordt ingezet die eerder al heeft geleid tot het stilleggen van een RCT én (ii) de andere arm al in 3 peer-reviewed cohort studies effectief is gebleken voor de uitkomst van succesvol afbouwen van antidepressieve medicatie of (iii) anders gezegd: waarbij eerder onderzoek al heeft bewezen dat een van de procedures veel schadelijker is dan de andere.

Dit alles dit betekent dat er in het onderzoek geen sprake is van clinical equipoise: één arm is al bewezen schadelijk en de andere arm is al bewezen effectief. De hoofdonderzoekers hebben dit de laatste jaren bewust ontkend en willen patiënten blootstellen aan risicovolle procedures waarvan de resultaten al bekend zijn.

Bezwaren gebaseerd op nieuwe feiten uit WOB stukken van ZonMw over TAPER-AD

2. *Onderzoekers zwegen over belangrijke RCT*

Uit de WOB-stukken van ZonMw schrijven de onderzoekers in hun 'response to the reviewers' onder een lang stuk zwartgelakte tekst: '*In summary, there are currently no blinded, randomized studies around the topic of antidepressant discontinuation beyond 2 weeks of tapering and/or using lower dosage units, leaving opinions rather than evidence to be leading in the discussion*'.

Wat de onderzoekers hier melden is aantoonbaar onjuist. Zo'n studie is namelijk wel uitgevoerd, en wel door collega's van hetzelfde instituut:

Scholten, Batelaan, van Oppen, Smit, Hoogendoorn, van Megen., Cath & van Balkom (2018). *The Efficacy of a Group CBT Relapse Prevention Program for Remitted Anxiety Disorder Patients Who Discontinue Antidepressant Medication: A Randomized Controlled Trial*.¹⁹

Deze Nederlandse RCT moest voortijdig worden afgebroken omdat deelnemers veel te snel moesten afbouwen, volgens een afbouwschema dat vergelijkbaar is met het schema voor de controlegroep in TAPER-AD, namelijk 'afbouwen met behulp van de gebruikelijke doseereenheden' (doseringen zoals die bij het indienen van de onderzoek aanvraag voor TAPER-AD beschikbaar waren, voor venlafaxine zijn de laagste doseringen hierbij 75 en 37.5 mg).

Het besluit om deze RCT af te breken volgde na een interim analyse die om ethische redenen plaatsvond. Te veel patiënten vielen voortijdig terug en er was één '*serious adverse event*' - een suicide. De mislukte trial werd door de Editor van het blad uitgebreid besproken in een begeleidend editorial met als titel '*Discontinuing Antidepressant Drugs: Lesson from a Failed Trial and Extensive Clinical Experience*'²⁰.

Het is ondenkbaar dat de onderzoekers deze studie, van collega's in hetzelfde instituut, niet kenden.

Uit de om ethische redenen afgebroken Nederlandse RCT blijkt dat afbouwen '*met behulp van de gebruikelijke doseereenheden*' potentieel gevaarlijk en daarom onethisch is.

Hier komt nog dat deze wijze van afbouwen in het Multidisciplinair Document uitdrukkelijk wordt afgeraden, zeker bij de groep mensen met risicofactoren¹⁵. Omdat dit Document in Nederland, in afwachting van richtlijnen over afbouw van antidepressiva, de onofficiële status van een richtlijn voor afbouwen heeft, moet het advies om af te bouwen '*met behulp van de beschikbare doseereenheden*' bij mensen met risicofactoren in Nederland vanaf 2018 als onjuist en als onethisch worden beschouwd. Als iemand dat moet weten dan is dat Dr. Ruhe, die als voorzitter van de Multidisciplinaire Werkgroep (wat in de onderzoek aanvraag ten onrechte niet wordt gemeld) zelf de belangrijkste auteur is van het Multidisciplinair Document.

3. De onderzoekers zwegen over observationeel onderzoek naar afbouw van antidepressiva

Naast de afgebroken Nederlandse RCT is er in Nederland nog ander onderzoek gedaan naar afbouwen van antidepressiva over periodes van langer dan twee weken:

Groot, P. C., & van Os, J. (2018). Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. *Psychosis*, 10(2), 142-145. DOI: <https://doi.org/10.1080/17522439.17522018.11469163>¹⁶

Hoewel het hier om een cohortstudie gaat en niet om een RCT was en is deze studie voor de beoordeling van de TAPER-AD aanvraag wel degelijk relevant, vooral ook omdat er geen andere goede studies zijn waarin hyperbolisch afbouwen over langere tijd is onderzocht. Volgens de regels van Evidence Based Medicine en dus ook van het Zorginstituut zelf²¹, kan bewijs uit observationele studies net zo waardevol, of zelfs waardevoller zijn dan bewijs afkomstig uit RCTs. Tijdens een op 7 september 2015 door ZonMw georganiseerde Invitational Conference '*Alternatieven voor RCTs*'²², waaraan ook het Zorginstituut deelnam, is hierover een hele dag uitgebreid gesproken. Op de website van ZonMw is te lezen dat Henk Smid, toenmalige directeur van ZonMw, hierover in zijn inleiding voor die dag zei dat 'alle vormen van onderzoek nodig zijn', en dat, afhankelijk van de vraagstelling, 'alle soorten onderzoek even goed (kunnen) zijn'. Hij zei verder dat hierover soms spanningen ontstaan omdat bij de beoordeling van onderzoek aanvragen referenten vaak een negatief oordeel bleken te geven als de gekozen opzet géén RCT was. (<https://publicaties.zonmw.nl/invitational-conference-alternatieven-voor-rct/>)

In hun onderzoek aanvraag voor TAPER-AD hadden de onderzoekers daarom de studie van Groot en van Os uit 2018 moeten bespreken maar ze hebben dat niet gedaan. Inmiddels zijn door Groot en van Os nog twee observationele studies uitgevoerd waardoor er nu 3 studies zijn met in totaal meer dan 2000 deelnemers¹⁶⁻¹⁸, die allemaal relevant zijn voor de beoordeling van een METC-aanvraag voor de TEMPO-trial.

4. *Verzwijgen van de afgebroken Nederlandse RCT werd door één reviewer opgemerkt.*

Het verzwijgen van de om ethische redenen vroegtijdig afgebroken Nederlandse RCT werd door slechts één van de vijf reviewers van de TAPER-AD aanvraag opgemerkt. Deze reviewer trok de haalbaarheid van de TAPER-AD trial in twijfel en gaf het project een onvoldoende. De GGG beoordelingscommissie deed hier niets mee.

- ... Authors omit to quote the failed trial of Scholten et al (Psychother Psychosom 2018; 87:240-242)*
- ... the project entails a high risk of failure*
- ... withdrawal symptoms are likely to occur also during tapering*
- ... no mention is made to clinical events that have been described to be associated with withdrawal*
- ... The feasibility of the project is questioned*
- ... It would be a pity to perform this study*
- ... the current strategies of assessment may involve a waste of opportunities and Investments*

5. *Onderzoekers verzwegen belangrijke risico's*

Hoewel de onderzoekers de afgebroken Nederlandse RCT (moeten) kennen antwoorden zij op de vraag van de beoordelingscommissie wat de last voor deelnemers aan hun studie zal zijn dit niet veel meer zal zijn dan een paar extra consulten en het invullen van een paar vragenlijsten. Ze verzwijgen daarmee belangrijke informatie voor toekomstige deelnemers aan hun studie en hun artsen, en handelen daarmee niet in overeenstemming met de ethische regels zoals die zijn vastgelegd in de Verklaring van Helsinki¹⁴.

Question 7: We would like to draw your attention to the fact that the patient panel of the Patients' Federation of the Netherlands assesses the detailed application for relevance to the patient, feasibility and patient participation. We advise you to pay attention to the following general points in the elaboration: describe clearly the extra burden for the patient

Answer: TAPER-AD will include patients that have remitted from depression and who want and can discontinue their antidepressants according to national and international guidelines. Individuals can only participate if they are willing to discontinue their antidepressant, and when their decision to discontinue is discussed with their treating physician (either GP or psychiatrist). **Aside from discontinuing their antidepressant, the extra burden for patients will be a number of face-to-face visits and telephone calls (which depend on the starting dose of venlafaxine or paroxetine). Moreover, they will be asked to complete short online questionnaires to assess mood and withdrawal throughout the study (maximum period of 1 year).** We expect this burden to be acceptable as it provides a close monitoring environment for patients during antidepressant discontinuation, and is consistent with regular clinical practice as extra monitoring during discontinuation is expected/recommended. We have discussed this burden with the Dutch Depression Association who agreed with the feasibility of the methodology as well as the acceptability of the number of visits/phone calls.

6. Moet TAPER-AD / TEMPO duidelijkheid bieden over vergoeding of over afbouwen?

Bij de beoordeling van een METC-aanvraag voor de TEMPO trial is er nog een aspect waar de METC commissie volgens ons aandacht aan dient te besteden. Dat is de vraag of het primaire doel van TAPER-AD / TEMPO is om te bepalen hoe patiënten antidepressiva het best kunnen afbouwen of om duidelijk over de vergoeding van afbouwmedicatie verkrijgen. Want zowel in de TAPER-AD aanvraag, in het Multidisciplinair Document als in berichten van partijen die bij de discussie over de vergoeding van afbouwmedicatie betrokken zijn werden en worden nog steeds opmerkingen gemaakt over het belang van het TAPER-AD / TEMPO onderzoek om duidelijkheid te krijgen over de vergoeding van afbouwmedicatie^{1,9,10,13,23-26}. De vraag die een METC commissie wat ons betreft zou kunnen of moeten beantwoorden is of het wel ethisch in orde is dat onderzoekers, (multidisciplinaire) commissies, en andere betrokken partijen bij onderzoeksprojecten zoals TAPER-AD / TEMPO zoveel (meer) belang hechten aan andere (financiële) overwegingen dan aan medisch wetenschappelijke overwegingen, omdat daardoor de belangen van patiënten en hun artsen zouden kunnen worden geschaad.

Referenties

1. Radboudumc. Onderzoek moet afbouw antidepressiva verbeteren. *Nieuwsbericht*. 2020; 28 oktober. <https://www.radboudumc.nl/nieuws/2020/onderzoek-moet-afbouw-antidepressiva-verbeteren>
2. ZonMw. Comparing antidepressant (AD) tapering strategies for paroxetine and venlafaxine: the TAPER-AD trial. ZonMw programma Goed Gebruik Geneesmiddelen Project nr 10140021910006. oktober. 2020; <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/project-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen-2020-2023/comparing-antidepressant-ad-tapering-strategies-for-paroxetine-and-venlafaxine-the-taper-ad-trial/> (website voor het laatst bezocht op 24 februari 2022)
3. Dinkelberg J. Brief aan Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: 'Medisch-ethische beoordeling TAPER-AD onderzoek, ZonMw projectnummer 10140021910006'. *Vereniging Afbouwmedicatie*. 14 november 2020 (bijlage)
4. Ruhe H. TEMPO - Trial Examining Methods for Antidepressant Discontinuation (website laatst bezocht op 2 februari 2022) *Netherlands Trial Register*. 2021; 6 november. <https://www.trialregister.nl/trial/9867>
5. Ruhe E, Vinkers C, Ligthart S, Bet P, Tang SJvd. Handouts Psyfar Webinar Stoppen met Antidepressiva. 25 november 2021. <https://www.psyfarvs.nl/events/event/t/webinar-stoppen-met-antidepressiva>
6. Vinkers C, Arnold I, van den Eijnden M, et al. Stoppen met antidepressiva: stand van zaken en het multidisciplinaire perspectief. *Psyfar*. 3 december 2021. https://www.radboudumc.nl/getmedia/b4b6e519-fa9a-4bde-8c8c-7799d19b0c0e/psyfar_202104_03_stoppen-met-antidepressiva.aspx
7. Vinkers C, Arnold I, van den Eijnden M, et al. Stoppen met antidepressiva: stand van zaken en het multidisciplinaire perspectief. *PiL*. 2021;1 december 2021. <https://www.pil-nascholing.nl/tijdschrift/editie/artikel/t/stoppen-met-antidepressiva-stand-van-zaken-en-het-multidisciplinaire-perspectief-oud>
8. Vinkers CH, Ruhé HG, Penninx BW. Antidepressant Discontinuation: In Need of Scientific Evidence. *J Clin Psychopharmacol*. Sep-Oct 01 2021;41(5):512-515. doi: <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000001460>
9. Hoe je antidepressiva probleemloos afbouwt weten we niet, maar dit nieuwe onderzoek moet dat veranderen. *Eenvandaag*. 28 oktober 2020. <https://eenvandaag.avrotros.nl/item/hoe-je-antidepressiva-probleemloos-afbouwt-weten-we-niet-maar-dit-nieuwe-onderzoek-moet-dat-verande/>

10. Antidepressiva afbouwen: de een doet het fluitend, een ander krijgt terugval. *NOS Nieuws*. 28 oktober 2020. <https://nos.nl/artikel/2354197-antidepressiva-afbouwen-de-eeen-doet-het-fluitend-eeen-ander-krijgt-terugval.html>
11. Vermeulen M. Kritiek op studie naar afbouw antidepressiva: 'onethisch' en 'overbodig'. *De Volkskrant*. 1 december 2020. <https://www.volkskrant.nl/nieuws-achtergrond/kritiek-op-studie-naar-afbouw-antidepressiva-onethisch-en-overbodig~b762ac465/>
12. Dinkelberg P, Groot PC, van Os J. TAPER-AD onderzoek, projectnummer 10140021910006. *Brief aan ZonMw*. 1 november 2020. <https://verenigingafbouwmedicatie.nl/wp-content/uploads/2020/11/TAPER-AD-trail-overbodig-en-onethisch.pdf>
13. Maassen H. 1,5 miljoen euro voor studie naar afbouw antidepressiva. *Medisch Contact*. 28 oktober 2020. <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/nieuwsartikel/15-miljoen-euro-voor-studie-naar-afbouw-antidepressiva.htm>
14. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *World Medical Association*. 2018;284(23): <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
15. Multidisciplinaire_werkgroep. Multidisciplinair Document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's'. September 2018. https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/201809_multidisciplinair_document_afbouw_en_ssrjs_en_snris.pdf
16. Groot PC, van Os J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. *Psychosis*. 2018;10(2):142-145. doi: <https://doi.org/10.1080/17522439.2018.1469163>
17. Groot PC, van Os J. Outcome of Antidepressant Drug Discontinuation with Taperingstrips after 1-5 Years. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2020;10doi: <https://doi.org/10.1177/2045125320954609>
18. Groot PC, van Os J. Successful use of tapering strips for hyperbolic reduction of antidepressant dose - a cohort study. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2021;27 August. doi: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20451253211039327>
19. Scholten WD, Batelaan NM, van Oppen P, et al. The Efficacy of a Group CBT Relapse Prevention Program for Remitted Anxiety Disorder Patients Who Discontinue Antidepressant Medication: A Randomized Controlled Trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2018;87(4):240-242. doi: <https://doi.org/10.1159/000489498>
20. Fava GA, Belaise C. Discontinuing Antidepressant Drugs: Lesson from a Failed Trial and Extensive Clinical Experience. *Psychother Psychosom*. Aug 27 2018;87(5):257-267. doi:<https://doi.org/10.1159/000492693>
21. Zorginstituut. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. 2015: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/01/15/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk>
22. ZonMw. Verslag Invitational Conference 'Alternatieven voor RCT'. *Report*. 7 september 2015. <https://publicaties.zonmw.nl/invitational-conference-alternatieven-voor-rct/>
23. MIND verheugt met onderzoek naar afbouw psychofarmaca. *GGZnieuws*. 8 december 2020. <https://www.ggznieuws.nl/mind-verheugt-met-onderzoek-naar-afbouw-psychofarmaca/>
24. Anderhalf miljoen voor overbodige en onethische studie naar afbouw antidepressiva is weggegooid geld. *GGZnieuws*. 23 november 2020. <https://www.ggznieuws.nl/anderhalf-miljoen-voor-studie-naar-afbouw-antidepressiva-is-weggegooid-geld/>
25. Afbouwen psychofarmaca is maatwerk, geen confectie! *GGZnieuws*. 10 december 2020. <https://www.ggznieuws.nl/afbouwen-psychofarmaca-is-maatwerk-geen-confectie/>
26. Zorginstituut. Afbouw van antidepressiva. *Nieuwsbericht*. 15 april 2021. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2021/04/15/afbouw-van-antidepressiva>