

Groupthink bij afbouwmedicatie die zich niet liet corrigeren: ZonMW funding voor ethisch problematisch onderzoek dat alle vragen zou beantwoorden

Peter C. Groot, Jim van Os, Pauline Dinkelberg

14 februari 2022

Er is al jaren discussie over de vergoeding van taperingstrips waarmee psychiatrische medicijnen zoals antidepressiva geleidelijk en op maat kunnen worden afgebouwd. Drie observationele, peer reviewed studies lieten zien dat 70% van een grote groep patiënten die hiermee een antidepressivum afbouwde daar ook in slaagde, ook patiënten die al vele jaren antidepressiva hadden gebruikt en al eerder één of meerdere mislukte afbouwpoedingen hadden gedaan. Het Zorginstituut, een aantal zorgverzekeraars en andere partijen vinden dit onvoldoende voor vergoeding maar gaan een echte dialoog hierover al jaren uit de weg. Verantwoord afbouwen van psychiatrische medicijnen blijft hierdoor een probleem voor patiënten en voor alle behandelaars die hen bij afbouwen zo goed mogelijk moeten helpen.

Ethisch problematische studie als bewijs?

Volgens partijen is bewijs nodig voor de juiste manier van afbouwen uit zogenaamde RCTs. In 2020 verstrekke ZonMw een subsidie van anderhalf miljoen euro voor zo'n RCT: de TAPER-AD-trial. Onderzoek dat door veel partijen wordt gesteund en volgens de onderzoekers duidelijkheid zal gaan brengen, ook over de vergoeding. Tegen Eenvandaag zei één van hen hierover: "*Straks weten we voor eens en voor altijd wat werkt en is de discussie over de vergoeding verleden tijd.*" De Vereniging Afbouwmedicatie, Prof. Jim van Os en Dr. Peter C. Groot geloven hier niets van. Zij hebben grote inhoudelijke bezwaren tegen dit onderzoek dat om ethische redenen niet uitvoerbaar is.

Gang van zaken bij subsidieverstrekking resultaat van groupthink?

Om te begrijpen hoe deze subsidie kon worden toegekend heeft de Vereniging Afbouwmedicatie ZonMw om informatie gevraagd. Na een bezwaarprocedure over zwartgelakte tekst heeft ZonMw WOB-stukken verstrekt waarin minder was zwartgelakt. Analyse van deze stukken maken in ieder geval één belangrijke conclusie mogelijk: de onderzoekers wisten dat de opzet van hun onderzoek in ethisch opzicht problematisch was omdat het deelnemers in gevaar kan brengen maar verzwegen dit. Slechts één beoordelaar van de projectaanvraag merkte dit op en keurde de aanvraag af. De beoordelingscommissie van ZonMw deed hier niets mee en keurde de aanvraag goed, door (alleen) af te gaan op het positieve oordeel van de andere referenten, die het project niet goed lijken te hebben bestudeerd. Alle partijen die steun voor de studie uitspraken lijken dit ook niet te hebben gedaan. Voor de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie was alleen 'de goede reputatie van de onderzoekers' al voldoende.

Hoe kan dit? Kan het zijn dat er bij toekenning van deze subsidie en bij de slepende discussie over vergoeding van afbouwmedicatie sprake is geweest van 'groupthink'? Waardoor kritische geluiden niet werden gehoord, niet welkom waren en (daarom) werden genegeerd? En dat daarom mensen die hun stem lieten horen werden buitengesloten? Zoals dat ook lijkt te zijn gebeurd bij andere belangrijke maatschappelijke problemen waarvoor veel aandacht is, zoals de kindertoeslagaffaire?

De Vereniging Afbouwmedicatie wil dat er duidelijkheid komt

Farmaceutische bedrijven brengen al meer dan 70 jaar psychiatrische medicijnen op de markt die bij afbouwen voor problemen zorgen. Zonder dat ze voor die problemen een oplossing bieden of hoeven te bieden. Gebruik van deze middelen, hoe langdurig en hoe duur ook, werd en wordt probleemloos vergoed. Maar over vergoeding van de enige praktische oplossing voor verantwoord afbouwen die vanaf 2013 beschikbaar is, is na 9 jaar nog steeds geen duidelijkheid. Waarom dat zo is, daarop kan de analyse van de WOB-stukken in dit document mogelijk nieuw licht werpen. Volgens de Vereniging Afbouwmedicatie is dat een goede manier om nog een keer goed te (laten) kijken naar de gang van zaken rond de vergoeding van afbouwmedicatie in de afgelopen jaren.

Verzoek aan Minister Kuipers

De Vereniging afbouwmedicatie heeft daarom op 14 februari 2022 in een open brief aan Ernst Kuipers, onze nieuwe minister van Volksgezondheid en Sport, een oproep gedaan om aan alle onduidelijkheid over de vergoeding van afbouwmedicatie*, waar zijn voorgangers Schippers, van Rijn, Bruins, van Rijn en van Ark geen oplossing voor wisten te vinden, zo snel mogelijk een eind te maken door ervoor te zorgen dat huisartsen, psychiaters en andere artsen de gepersonaliseerde (afbouw)medicatie die beschikbaar is kunnen gaan voorschrijven op basis van reguliere vergoeding uit het basispakket, zonder dat zorgverzekeraars zonder goede onderbouwing op de stoel van de arts mogen blijven zitten.

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

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

Pauline Dinkelberg
Voorzitter Vereniging Afbouwmedicatie
Email: P.C.Groot@umcutrecht.nl

* Open brief aan Minister Ernst Kuiper van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 14 februari 2022.
Onderwerp: '**Oproep tot vergoeding van afbouwmedicatie uit het basispakket**'
(www.bit.ly/3uP5jZh; pdf downloaden: www.bit.ly/3sKRCrw)

Verantwoording

De Vereniging Afbouwmedicatie heeft op 3 november 2020 aan ZonMw informatie gevraagd¹ over het project *Comparing antidepressant (AD) tapering strategies for paroxetine and venlafaxine: the TAPER-AD trial*², waarvoor in oktober 2020, in het kader van het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen, een subsidie is verstrekt van 1.5 miljoen euro³⁻⁶. ZonMw heeft dit verzoek als een WOB verzoek beschouwd en heeft op 27 mei 2020 WOB-stukken aangeleverd waarin nog veel informatie was zwartgelakt. De Vereniging Afbouwmedicatie heeft hier bezwaar tegen gemaakt en na een hoorzitting op 28 oktober 2021 heeft ZonMw op 28 december 2021 nieuwe WOB-stukken verstrekt waarin minder informatie is zwartgelakt⁷. Dit (grote) pdf-bestand van 171 pagina's kan vanaf de website van de Vereniging Afbouwmedicatie worden gedownload. Dit document bevat van dit de stukken in dit bestand een analyse.

Om teksten en citaten uit de WOB-stukken snel in het pdf-bestand terug te kunnen vinden worden daarbij tussen haakjes steeds de paginanummers van het pdf-bestand vermeld (dit zijn dus niet de door ZonMw aangebrachte stukken op de pagina's zelf).

Zwartgelakt tekst in citaten wordt weergegeven als **-zwartgelakt (III)-**. De Romeinse cijfers geven aan welke reden(en) ZonMw voor het zwartlakken heeft opgegeven. I: persoonsgegevens; II: Aanvraag-, dossier-, correspondentie- en briefnummers; III: Vertrouwelijke informatie over de studieopzet; IV: Informatie betreffende de financiering; V: Naam co-financier. (p3-5).

Inhoud

1. De onderzoekers wisten dat afbouwen volgens TAPER-AD gevaarlijk kan zijn
2. Waarom afbouw in de controle arm van TAPER-AD onethisch en gevaarlijk is
3. Beoordelingscommissie Goed Gebruik Geneesmiddelen van ZonMw was niet kritisch
4. NVvP vertrouwde op reputatie onderzoekers en toetste de onderzoek aanvraag niet
5. Hebben andere partijen de onderzoek aanvraag wel goed bestudeerd?
6. Mogelijke belangenverstremgeling werd niet gemeld
7. Onderzoekers citeerden selectief
8. Onduidelijkheid over METC-aanvraag
9. Belangenverstremgeling bij referenten?
10. Moet de RCT duidelijkheid bieden over afbouwen of over vergoeding?
11. TAPER-AD werd TEMPO, ZonMw weet van niets
12. Afname transporterbezetting in de RCT verloopt niet geleidelijk maar schoksgewijs
13. De onderzoekers geven de feiten niet goed weer
14. De enige referent die het niet noemen van de wegens mogelijk gevaar voor deelnemers afgebroken Nederlandse RCT opmerkte trekt de haalbaarheid van de RCT in twijfel
15. Hebben de andere referenten de onderzoek aanvraag wel goed bestudeerd?
16. Hoeveel mensen gebruiken antidepressiva?
17. ZonMw is op het onethische karakter van de RCT geweest
18. Belangenverstremgeling bij ZonMw programma Goed Gebruik Geneesmiddelen?
19. ZonMw en het Zorginstituut pleiten al jaren voor alternatieven voor RCTs maar willen die bij onderzoek naar afbouwen niet accepteren of subsidiëren

Referenties

Bijlage: Open brief aan Minister Ernst Kuiper van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 14 februari 2022.
Onderwerp: '**Oproep tot vergoeding van afbouwmedicatie uit het basispakket**'
(<https://bit.ly/3uP5jZh>; pdf downloaden: <https://bit.ly/3sKRCrw>) .

1. De onderzoekers wisten dat afbouwen volgens TAPER-AD gevaarlijk kan zijn

- 1.1. In de projectaanvraag voor TAPER-AD van 4 maart 2020 wordt relevant onderzoek niet genoemd: 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*.⁸
- 1.2. 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 (zie punt 2). Het besluit om de 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 uitgebreid besproken in een begeleidend editorial met als titel '*Discontinuing Antidepressant Drugs: Lesson from a Failed Trial and Extensive Clinical Experience*'.⁹.
- 1.3. Dat deze voor de opzet van TAPER-AD cruciale studie niet wordt genoemd en besproken is onbegrijpelijk. Opmerkelijk is dat de aanvragers in het kader van de OPERA-trial samenwerken met onderzoekers van de afgebroken RCT en inmiddels ook binnen de door aanvrager Vinkers opgerichte afbouwpoli van GGZinGeest (www.ggzingeest.nl/afbouwpoli/).
- 1.4. Uit de voortijdig afgebroken RCT moet worden geconcludeerd dat afbouwen volgens het protocol in de controle arm van TAPER, waarin vanaf de laagst beschikbare dosis 'als gebruikelijk' — in één keer — met een antidepressivum wordt gestopt, niet effectief en potentieel gevaarlijk is en daarom onethisch. De aanvragers schrijven echter dat:

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. (p41)

- 1.5. Vier van de vijf referenten die TAPER-AD beoordeelden merkten niet op dat de afgebroken RCT niet werd genoemd of besproken (zie punt 15). De enige referent die dat wel deed trekt de haalbaarheid van TAPER-AD in twijfel (zie punt 14):

*... 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*

- 1.6. Hoewel de aanvragers de afgebroken RCT (moeten) kennen antwoorden zij op de vraag wat de extra last voor deelnemers aan TAPER-AD zal zijn dat die last niet veel meer zal zijn dan een paar extra consulten en het invullen van een paar vragenlijsten (p44-45):

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.

2. **Waarom afbouw in de controle arm van TAPER-AD onethisch en gevaarlijk is**

- 2.1. In het kader van zorgvuldig informed consent hebben behandelaars die overwegen om een patiënt voor een klinische studie aan te melden en patiënten die aan zo'n studie mee willen doen het recht om precies te weten welke behandeling deelnemers in verschillende armen van zo'n studie zullen ondergaan. Zowel de aanvragers als ZonMw weigeren om die informatie te verstrekken. Volgens ZonMw omdat dat *'tot onevenredige benadeling van de betrokken patiëntenpopulatie zou leiden'* (voor de volledige juridische tekst zie p4). Met het oog op de potentiële risico's die deelnemers aan TAPER-AD lopen (zie punt 1) is dat onbegrijpelijk.
- 2.2. Door het zwartlakken door ZonMw kan voor de precieze manier van afbouwen alleen worden afgegaan op de informatie op de website van ZonMw². Daar wordt gesproken over *'afbouwen zoals gebruikelijk'* met de *'beschikbare doseereenheden'* die op het moment van indienen van de aanvraag op 4 maart 2020 beschikbaar waren. Voor venlafaxine betekent dit abrupt (cold-turkey) stoppen vanaf 37.5 mg, zoals dat ook gebeurde in de afgebroken Nederlandse RCT, waarin patiënten door dat te snelle afbouwen in gevaar werden gebracht (zie punt 1). Opmerkelijk hierbij is dat alle laatste richtlijnen en aanbevelingen en ook het Multidisciplinair Document voor venlafaxine adviseren om in ieder geval vanaf 37.5 mg geleidelijk over langere tijd en in meerdere stappen af te bouwen. Afbouw zoals die in TAPER-AD voor de controle arm wordt voorgesteld gaat daarmee niet alleen in tegen de huidige richtlijnen maar ook tegen het — door aanvrager Ruhe zelf geschreven (zie punt 6) — Multidisciplinair Document en ook dat is onethisch.
- 2.3. In de recent geregistreerde TEMPO-trial¹⁰ (zie punt 11) is vergelijkbare informatie over de wijze van afbouwen in TAPER-AD te vinden als op de website van ZonMw. Er wordt gesproken over *'a conventional 2-step reduction, halving dosages with available dosage-units and then stop over 2-4 weeks (currently treatment as usual)'* waar in de publicatie over de afgebroken Nederlandse RCT wordt gesproken over *'tapered within 4 months'*.⁸ Van deelnemers aan TAPER-AD wordt volgens deze laatste gegevens aan deelnemers aan TAPER-AD dus gevraagd om nog sneller af te bouwen dan in de wegens potentieel gevaar voor de deelnemers afgebroken RCT.

3. **Beoordelingscommissie Goed Gebruik Geneesmiddelen van ZonMw was niet kritisch**

- 3.1. De GGG-beoordelingscommissie beperkte zich in haar preadvies tot het zetten van verplichte vinkjes (p150-153) en laat de vakken voor inhoudelijk commentaar vrijwel volledig leeg. Met de relevante kritische opmerkingen van de reviewer die de haalbaarheid van TAPER-AD in twijfel trekt werd niets gedaan. Het lijkt hierdoor alsof TAPER-AD vrijwel ongezien werd goedgekeurd.

4. **NVvP vertrouwde op reputatie onderzoekers en toetste de onderzoek aanvraag niet**

- 4.1. De NVvP liet in haar steunbetuiging van 27 januari weten dat TAPER-AD *met overtuiging* wordt gesteund maar dat . . .

'Vanwege de korte termijn . . . hebben we (nog) geen formele toetsing op dit onderzoek kunnen laten uitvoeren . . . De NVvP is echter bekend met de goede reputatie van de onderzoekers. . . . De vereniging vindt het daarnaast van groot belang dat onderzoek wordt gedaan naar afbouw van medicatie. Indien dit in een later stadium gewenst is, wil de NVvP graag alsnog een formele toets doen op de aanvraag' (p109)

- 4.2. Dat geen formele toets is uitgevoerd betekent feitelijk dat de NVvP TAPER-AD **ongezien heeft goedgekeurd**. De woorden *'vanwege de korte termijn'* wekken de indruk dat de NVvP zeer weinig tijd kreeg om met haar steunverklaring te komen. Voor een studie van 1.5 miljoen euro die zoveel partijen zo belangrijk vinden is dat opmerkelijk. Dat *'de goede reputatie van de onderzoekers'* voor de NVvP voldoende was voor goedkeuring is moeilijk te begrijpen.

ZonMW
Postbus 93 245
2509 AE DEN HAAG

Utrecht, 27 februari 2020

Kenmerk: II. [REDACTED]

Betreft: Steunbetuiging aanvraag subsidie voor TAPER-AD studie in het kader van het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen

Geachte heer/ mevrouw,

Via deze weg betuigt de NVvP met overtuiging steun aan de aanvraag voor financiering van de TAPER-AD studie (Comparing antidepressant (AD) tapering strategies for paroxetine and venlafaxine: the TAPER-AD trial), waarin met gebruikmaking van de infrastructuur van het OPERA-project de vraag: 'Hoe kan je het beste SSRIs en SNRIs afbouwen?' wordt onderzocht.

Vanwege de korte termijn waarop wij gevraagd zijn steun te verlenen aan de aanvraag, hebben we (nog) geen formele toetsing op dit onderzoek kunnen laten uitvoeren door onze Commissie Wetenschappelijke Activiteiten.

De NVvP is echter bekend met de goede reputatie van de onderzoekers. De vereniging vindt het daarnaast van groot belang dat onderzoek wordt gedaan naar afbouw van medicatie.

Indien dit in een later stadium gewenst is, wil de NVvP graag alsnog een formele toets doen op de aanvraag, of op andere wijze betrokken zijn bij de subsidieverstrekking of disseminatie van de resultaten.

Wij wensen u veel succes toe bij de beoordeling van de subsidieaanvragen.

Verwachtende u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben,

Met vriendelijke groet,

Mede namens I. [REDACTED] voorzitter CWA van
de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie,

I. [REDACTED]

I. [REDACTED]

I. [REDACTED]

5. Hebben andere partijen de onderzoek aanvraag wel goed bestudeerd?

- 5.1. In de 'Letters of intent' (p68-80) en de 'Letters of support' (p105-113) van partijen die TAPER-AD steunen staat dat kennis is genomen van de studie. Inhoudelijke opmerkingen over de opzet worden niet gemaakt. Een argument dat steeds terugkomt is dat het belangrijk is dat er onderzoek naar afbouwen gaat plaatsvinden. Hoe dat onderzoek eruit moet zien en wat het doel daarvan moet zijn, lijkt niemand zich af te vragen. Of de opzet van de TAPER-AD goed is bestudeerd is niet duidelijk.
- 5.2. De partijen die voor TAPER-AD een Letter of Intent hebben geschreven zijn het OPERA consortium, board members van OPERA van Radboud UMC, VUmc, LUMC, UMCG, en de afdeling Huisartsgeneeskunde van VUmc, en verder de afdelingen Psychiatrie van VUmc, Amsterdam UMC locatie VUmc, Radboud UMC en Erasmus MC (p68-80).
- 5.3. De partijen die voor TAPER-AD een letter of Support hebben geschreven zijn de Depressie Vereniging, OPERA, NHG, NVvP, KNMP, Zorgverzekeraars Nederland en het NIVEL (p105-113).

6. Mogelijke belangenverstremgeling werd niet gemeld

- 6.1. Onderzoekers dienen mogelijke belangenverstremgeling in projectaanvragen te melden. In de TAPER-AD aanvraag gebeurt dit niet.
- 6.2. In het antwoord op vraag 2 van de GGG-beoordelingscommissie schrijven de aanvragers:

. . . In 2013, in an article/letter of Groot appeared in the Dutch journal "Tijdschrift voor Psychiatrie", co-signed by many professors and experts in affective disorders (amongst others one of the current applicants, H.G. Ruhe). . . . This resulted in the Multidisciplinary document "Discontinuation of SSRIs & SNRIs". . . . this document was authorized by the organizations involved. (p40)

Aanvrager Ruhe meldt hier **wel** dat hij ondertekenaar was van de eerste publicatie over taperingstrips uit 2013¹¹ maar **niet** dat hij voorzitter is van de Multidisciplinaire Werkgroep. Dat voorzitterschap is relevant omdat in TAPER-AD niet wetenschappelijk onderbouwde 'voorbeeld' afbouwschema's uit het door Ruhe zelf geschreven Multidisciplinair Document worden getest.

- 6.3. Het voorzitterschap van een richtlijncommissie of Multidisciplinaire werkgroep biedt voordelen die 'gewone' onderzoekers niet hebben. Het is voor voorzitters makkelijker om te publiceren, ze worden als eerste gevraagd om uitleg te geven en rechters hechten aan aanbevelingen in een richtlijn of van een Multidisciplinaire Werkgroep meer waarde dan aan wetenschappelijk valide argumenten afkomstig van 'gewone' onderzoekers, ook wanneer de adviezen in een richtlijn of van een multidisciplinaire werkgroep niet valide zijn en die van een 'gewone' onderzoeker wel. In de discussie over de vergoeding van afbouwmedicatie is dit ook te zien:
- 6.4. Het Hof van Rechtbank Gelderland heeft geoordeeld dat zorgverzekeraars wel (afbouw)medicatie moeten vergoeden voor afbouw in stappen per week maar niet voor afbouw in stappen per dag¹². Het hof kwam tot deze beslissing omdat afbouw in stappen per week in het Multidisciplinair Document staat en niet omdat afbouwen in stappen per week beter of voor de zorgverzekeraars goedkoper is dan afbouw in stappen per dag. Want dat is niet zo: afbouwen in stappen in week verloopt voor de patiënt schoksgewijs en minder geleidelijk dan afbouwen in stappen per dag en leidt daardoor vaker en sneller tot problemen¹³ (zie ook punt 12).
- 6.5. In de TAPER-AD aanvraag verwijzen de aanvragers naar een publicatie van de Multidisciplinaire werkgroep in Lancet Psychiatry¹⁴ waarmee de suggestie wordt gewekt van wetenschappelijke onderbouwing voor de afbouwschema's in TAPER-AD. De publicatie in Lancet Psychiatrie was echter geen gepeerreviewde studie maar een commentaar op een belangrijke publicatie over afbouw van antidepressiva¹⁵ waar Ruhe als voorzitter van de Multidisciplinaire werkgroep om was gevraagd. Commentaar van Groot en van Os, waarin zij verwezen naar hun wel gepeerreviewde studie naar afbouw van antidepressiva uit 2018¹⁶ werd niet geplaatst, omdat Lancet Psychiatry '*already accepted three letters*'. Waaronder dus het commentaar van de Multidisciplinaire werkgroep.

7. Onderzoekers citeerden selectief

- 7.1. Dat de aanvragers selectief uit de wetenschappelijke literatuur citeren werd al uitgelegd in punt 1 en blijkt ook uit het selectief wel of juist niet noemen van het eerste onderzoek naar geleidelijk hyperbolisch afbouwen met behulp van taperingstrips in de dagelijkse klinische praktijk van Groot & van Os uit 2018¹⁶. Zo staat in de aanvraag:

The [Multidisciplinary] document provides a rationale why some people might experience ADS (too rapid decrease of serotonin transporter occupancy), the recommendation to consider tapering of antidepressants in subjects with multiple risk-factors for ADS, and provided theoretical dosage steps to reduce serotonin transporter occupancy with ~10% per dosage-step. This approach was later corroborated by independent authors¹. (p40)

- 7.2. Referentie 1 in deze tekst is de zeer belangrijke publicatie over hyperbolisch afbouwen van Horowitz & Taylor uit 2019¹⁵. Zij bespreken hierin de studie van Groot en van Os uit 2018 en schrijven daarover onder meer dat '*The tapering regimen described above uses doses that are close to those that have been used successfully in trials involving tapering strips*'.

- 7.3. Voor de opzet van TAPER-AD is dit relevant. Vooral ook omdat de studie van Groot en van Os 2018 bij indiening de RCT aanvraag de enige studie was waarin geleidelijk hyperbolisch afbouwen over langere tijd in de dagelijkse klinische praktijk was onderzocht (inmiddels zijn door Groot & van Os drie studies uitgevoerd¹⁶⁻¹⁸). In deze eerste studie slaagde 70% procent van een grote groep patiënten erin om met behulp van taperingstrips een antidepressivum helemaal af te bouwen. ook patiënten die vele jaren antidepressiva hadden gebruikt en al eerder een of meerdere keren hadden geprobeerd om af te bouwen. Door ZonMw gesubsidieerde studies naar afbouw van antidepressiva hadden eerder geen tastbaar resultaat opgeleverd (PANDA^{19,20}, Stop-or-Go^{21,22} en de afgebroken Nederlandse RCT⁸). Omdat de studie van Groot en van Os relevant was hadden de onderzoekers die hier moeten en bespreken, maar dat gebeurt niet.
- 7.4. In Appendix E wordt gevraagd om een schatting te maken van de potentiële opbrengsten van TAPER-AD (p60,61). Voor die schatting zijn de data uit Groot en van Os 2018, die afkomstig zijn uit de dagelijkse klinische praktijk in Nederland, relevant, maar wordt hier niet verwezen.
- 7.5. Dat de onderzoekers selectief naar Groot en van Os verwijzen blijkt uit het feit dat hun studie van zowel in de Response to Committee (p45) als in de Systematic Literature Review (p56) één van de referenties is. In beide gevallen is echter niet duidelijk hoe hiernaar wordt verwezen, omdat delen van de tekst nog steeds zijn zwartgelakt (p39-45 en 44-55).

8. Onduidelijkheid over METC-aanvraag

- 8.1. Voor het testen van een behandeling in een dubbelblinde RCT is goedkeuring vereist door een Medisch Ethische Commissie (METC). In de TAPER-AD aanvraag van 4 maart 2020 staat ook dat METC goedkeuring zal worden gevraagd (p16). In de registratie van TEMPO (zie punt 2.3 en 2.4) van 6 november 2021¹⁰ staat bij METC goedkeuring echter N/A (*not applicable, not available, not assessed, or no answer* volgens <https://en.wikipedia.org/wiki/N/A>). Of dit betekent dat METC goedkeuring nog moet worden aangevraagd of niet meer zal worden aangevraagd is niet duidelijk. Voor een project dat in oktober 2020 werd goedgekeurd, met een geplande startdatum van augustus 2020 (p13) en waaraan op televisie en door andere media vanaf oktober 2020 aandacht werd besteed^{3-6,23-26} is dat opmerkelijk.

9. Belangenverstrengeling bij referenten?

- 9.1. De zeer nadrukkelijke verwijzingen door verschillende referenten naar het OPERA onderzoek (zie punt 9 en 10), waarvan nog geen resultaten bekend zijn en dat nog geen enkele wetenschappelijke publicatie heeft opgeleverd, roepen vragen op over mogelijke belangenverstrengeling. Dit geldt ook voor de opmerking van één referent die opmerkt dat hij/zij blij is met '*some element of co-production with NIVEL*', omdat het NIVEL één van de partijen is die steun uitspreekt voor TAPER-AD (p112) en omdat het NIVEL betrokken zal zijn bij de implementatie van TAPER-AD (p25,27):

'I was pleased to see that there will be some element of co-production through links with Nivel, as I assume this is what they mean by 'Implementation and Patient Board'. (p136)

10. Moet de RCT duidelijkheid bieden over afbouwen of over vergoeding?

- 10.1. In de TAPER-AD aanvraag, in het Multidisciplinair document en in berichten van partijen die hierbij betrokken zijn worden steeds opnieuw opmerkingen gemaakt over het belang van het onderzoek om duidelijkheid te krijgen over de vergoeding van afbouwmedicatie^{3-6,23-26}. Het lijkt hierdoor alsof die vergoedingskwestie ook een belangrijk doel, of misschien zelf wel het belangrijkste doel voor subsidiering en uitvoering van TAPER-AD is. Als dat inderdaad zo is, dan is hier bij een medisch wetenschappelijk onderzoek sprake van vermenging van een financiële met een medische vraag. De vraag is of dat wenselijk is.
- 10.2. Een voorbeeld hiervan is te vinden in het antwoord op vragen van de GGG-beoordelingscommissie op een verder nog grotendeels door ZonMw zwartgelakte bladzijde:

. . . We will confine our contributions to the scientific part of our work and leave the logistics of reimbursement/production/costs/availability of any form of discontinuation medication to the appropriate institutions. Dutch health care insurers (Zorgverzekeraars Nederland) are already involved and support TAPER-AD In the media we wil **5 regels zwartgelakt (III)** (p41)

11. TAPER-AD werd TEMPO, ZonMw weet van niets

- 11.1. De naam TAPER-AD is door de aanvragers gewijzigd in TEMPO. Op 21 november 2021, een paar weken na de hoorzitting van ZonMw over het zwartlakken in de eerste WOB-stukken, werd de TEMPO-trial door aanvrager Ruhe in het Nederlands Trial Register (NTR) geregistreerd¹⁰. Beide aanvragers berichtten al veel eerder over TEMPO, ook in wetenschappelijke tijdschriften²⁷⁻²⁹. ZonMw lijkt hier echter niets van af te weten want op 1 februari was over TEMPO op de website van ZonMw nog niets te vinden. Het projectnummer voor TEMPO dat de aanvragers in een recente publicatie opgaven leidt bij ZonMw naar de TAPER-AD studie. TEMPO is daarmee een uniek ZonMw project, dat in de wetenschappelijke literatuur wel bestaat maar volgens ZonMw niet.

AUTHOR DISCLOSURE INFORMATION
The OPERA project and the TEMPO project are financed through a grant of the Dutch Scientific Organization (ZONMW-84804001 and ZONMW-10140021910006) and support from participating University Medical Centers (Amsterdam UMC, Erasmus MC, Radboud UMC, UMC Groningen, Leiden UMC. All authors are involved in the OPERA and TEMPO projects.

Disclosure uit Vinkers et al. 2021²⁹.

Project
Comparing antidepressant (AD) tapering strategies for paroxetine and venlafaxine: the TAPER-AD trial

Screenshot 25 januari 2022 van ZonMw projectnr. 10140021910006 (<https://bit.ly/3IM2jk1>)

12. Afname transporterbezetting in de RCT verloopt niet geleidelijk maar schoksgewijs

- 12.1. In de TAPER-AD aanvraag staat op een nog grotendeels zwartgelakte pagina (p21) dat wordt gemikt op een geleidelijke, lineaire daling van bezetting van de serotonine transporter. Deze bewering is ook terug te vinden in de registratie van TEMPO-onderzoek in het NTR¹⁰:

*'aiming for a gradual, linear decrease of serotonin transporter occupancy (Figure 3)'. (p21)
'discontinuation are free-fall vs. linear decreases of SERT occupancies' (TEMPO-registratie¹⁰)*

Van zo'n lineaire daling is volgens de aanvragers sprake als wordt afgebouwd volgens de door Ruhe en de Multidisciplinaire Werkgroep bedachte niet wetenschappelijk onderbouwde 'voorbeeld' schema's uit Tabel 3 van het Multidisciplinair Document. Dat is niet juist. Er is bij deze manier vanaf afbouwen sprake van een staps- en schoksgewijze daling. Aan de rechtbank is dit uitgelegd in een door 9 kernhoogleraren psychiatrie ondertekende '*Verklaring verschil afbouw per week vs. afbouw per dag*³⁰, die was opgesteld voor, en die als verklaring is toegevoegd aan, de stukken voor het hoger beroep na kort geding van de Vereniging Afbouwmedicatie tegen zorgverzekeraar VGZ over de vergoeding van taperingstrips (ECLI:NL:GHARL:2021:10876, vonnis 30 nov 2021¹²).

13. De onderzoekers geven de feiten niet goed weer

- 13.1. Uit het eerder zwartlakken van de antwoorden op vragen van de GGG-beoordelingscommissie blijkt dat de aanvragers feiten op geheel eigen wijze interpreteren en weergeven en dat ZonMw dit geheim probeerde te houden (p40-42). Hieronder vraag 2 en het volledige en eerder vrijwel volledig zwartgelakte antwoord, waarin woorden zijn onderstreept waarover in punt 4.2 en 4.3 opmerkingen worden gemaakt.

Vraag 2: *There is a lot of attention in the media for the so-called taperingstrips. You requested to explain explicitly how the approach in TAPER-AD trial relates to this method/products and how you will subsequently deal with any media attention.*

Antwoord: *We agree that there is a lot of attention in the media and also in politics for the discontinuation of antidepressants. In this debate, so-called 'Taperingstrips®' (commercially available compounded strips with increasingly lower dosages for a range of antidepressants targeted at individual patients but generally not reimbursed, available via www.taperingstrip.nl) are often proposed as the major and only solution. We will first provide a more extensive background for better understanding the context of the media-attention and the differences between TAPER-AD and these Taperingstrips®.*

In 2013, in an article/letter of Groot appeared in the Dutch journal "Tijdschrift voor Psychiatrie", co-signed by many professors and experts in affective disorders (amongst others one of the current applicants, H.G. Ruhe).³ This article re-initiated the debate and focused attention on the antidepressant discontinuation symptoms (ADS). As a solution, the production of so called taperingstrips for paroxetine and venlafaxine was offered, although without explicitly stating the dosages and pace of tapering.

In the years thereafter, the production and distribution of these Taperingstrips® set up via the Regenboogapotheek, but Dutch insurance companies objected full reimbursement of the Taperingstrips® based on a lack of scientific evidence for these Taperingstrips®, with question as: is there a general need for all patients to use these Taperingstrips®, and how rational are the proposed dosage reduction strategies?

In this period, the discussion proved not to be fruitful and no agreement was reached, resulting in involvement of more parties (e.g. an association for discontinuation, 'Vereniging Afbouwmedicatie'), ongoing legal steps, media attention and political involvement with the House of Representatives, the Ministry of Health, and the National Health Care Institute (Zorginstituut Nederland, an independent organization guiding the ministry of Health and insurance companies).

The debate and divergent opinions urged the Zorginstituut Nederland to further investigate the point of view of all organizations involved in the prescription and discontinuation of antidepressants in a focus meeting in 2017. At this focus meeting, three professional organizations (the Royal Dutch Pharmacists Association KNMP, the Dutch College of General Practitioners NHG, and the Dutch Association for Psychiatry NVvP) together with the Dutch patient-federation MIND decided to initiate a task-force to provide the field -despite an expected lack of evidence- with a form of rational consensus and guidance. This resulted in the Multidisciplinary document "Discontinuation of SSRIs & SNRIs".² After review of the literature, expert consultation and a commentary-round by stakeholders, this document was authorized by the organizations involved (and freely available online).²

The document provides a rationale why some people might experience ADS (too rapid decrease of serotonin transporter occupancy), the recommendation to consider tapering of antidepressants in subjects with multiple risk-factors for ADS, and provided theoretical dosage steps to reduce serotonin transporter occupancy with ~10% per dosage-step. This approach was later corroborated by independent authors.¹

Although generally favorably received, questions remained from individuals involved in the distribution and reimbursement of Taperingstrips®, who proposed i. the need for dosage reduction with non-conventional dosage-units before reaching the minimally effective dose (MED: here 20mg paroxetine and 75mg venlafaxine) instead of only at the lower dose ranges; ii. emphasizing that the tables with tapering strategies in the multidisciplinary document could only be examples, not corroborated by empirical evidence; and iii. the need for personalized tapering.

Answering the question of the committee how the approach in the TAPER-AD trial relates to the Taperingstrips® therefore is:

4 regels zwartgelakt (III)

TAPER-AD and Taperingstrips® differ in the methodology and approach at various important points how to discontinue ADS:

21 regels zwartgelakt (III)

4. We believe that a double-blind RCT can and will provide fundamentally new and urgently needed knowledge on tapering.

5. **14 regels zwartgelakt (III)**

3 regels zwartgelakt (III)

7. The TAPER-AD study will also address cost-effectiveness of the two discontinuation approaches chosen in our design.

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. Patients rightfully expect an answer to the important question how to discontinue their antidepressants. Where evidence is lacking, we should provide it. Only blinded, randomized research in a well-executed RCT with robust methodology can answer the question whether gradual discontinuation is superior to conventional tapering. TAPER-AD aims to fill this large knowledge gap for a substantial number of patients.

The committee asks how we will handle future attention in the media for TAPER-AD. First, TAPER-AD is supported by many organizations in the Netherlands which will aid in professionals accepting results of this trial and gaining national support in the media. Moreover, we will devise a media-strategy so to pro-actively communicate and respond, given the existing interest in this topic. We will confine our contributions to the scientific part of our work and leave the logistics of reimbursement/production/costs/availability of any form of discontinuation medication to the appropriate institutions. Dutch health care insurers (Zorgverzekeraars Nederland) are already involved and support TAPER-AD, as well as professional organizations for GPs, psychiatrists, and pharmacists who will be involved in an Advisory Board during the course of TAPER-AD (see Letters of Support in the appendix). In the media, we will **5 regels zwartgelakt (III)**

- 13.2. De aanvragers schrijven in hun projectaanvraag en hierboven dat er een debat kwam omdat er gebrek aan bewijs was en door het eerste artikel over taperingstrips in Tijdschrift voor Psychiatrie in 2013¹¹:

. . . *This lack of evidence fuelled a growing societal and political debate. (and conflicts about reimbursement) (p20)*
. . . *This article re-initiated the debate (p40)*

Dit is niet juist. Er was voor 2016 helemaal geen debat. Dat blijkt onder meer uit 2 brieven uit 2016 waarin het Zorginstituut het volgende liet weten over het standpunt van de NVvP^{31,32}:

De commissie medicatiebeleid van de NVvP liet het Zorginstituut weten zich niet te herkennen in de behoefte aan zo een handreiking en vertelde dat afbouwen van psychofarmaca voornamelijk een kwestie is van goed overleggen met de patiënt om samen tot een programma voor afbouwen te komen. Het Zorginstituut concludeerde daaruit dat de NVvP geen problemen ervaart bij het afbouwen van psychofarmaca en vindt dat de huidige behandelrichtlijnen voor het afbouwen van psychofarmaca, waar de taperingstrips op dit moment geen onderdeel van uitmaken, toereikend zijn.

Vanuit de psychiatrie was er, voordat Zilveren Kruis een vraag aan het Zorginstituut stelde over de vergoeding van taperingstrips³³, helemaal geen belangstelling voor problemen bij afbouwen, ook al vroegen patiënten al jaren naar oplossingen voor problemen die ze bij afbouwen hadden³⁴⁻³⁶. De taperingstrips die vanaf eind 2013 beschikbaar kwamen werden door de zorgverzekeraars in het begin gewoon vergoed. Dat veranderde pas in 2016, na een artikel over taperingstrips in de Volkskrant in december 2015³⁷.

- 13.3. Door te suggereren dat (door Groot en van Os, de Vereniging Afbouwmedicatie) is beweerd, dat alleen met behulp van taperingstrips verantwoord kan worden afgebouwd zetten de aanvragers de wereld op zijn kop:

. . . *so-called 'Taperingstrips®' . . . are often proposed as the major and only solution (p40)*

Groot schreef in 2007³⁸ en 2010³⁹ over zijn ervaringen met het gebruik van antidepressiva. In 2012 schreef hij samen met de gepensioneerde huisarts Jan van Ingen Schenau de knelpuntennota 'Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor een richtlijn "afbouwen van antidepressiva"^{40,41}. Wat Groot en van Ingen Schenau wilden bereiken was dat verantwoord afbouwen van antidepressiva mogelijk zou worden gemaakt. Daarvoor waren doseringen nodig die door farmaceutische bedrijven niet werden en nog steeds niet worden gemaakt. Op basis van een idee uit 2004⁴² zijn vanaf 2013 de taperingstrips ontwikkeld die praktisch mogelijk maakten wat patiënten en hun behandelaars al zo lang probeerden te bereiken: geleidelijk en maat afbouwen. Het is een misvatting en een verdraaiing van de feiten om te beweren dat (door Groot en van Os, de Vereniging Afbouwmedicatie) is beweerd dat taperingstrips de enige oplossing zouden zijn. Als artsen hun patiënten op een andere manier of met behulp van andere (afbouw)medicatie hun patiënten kunnen helpen om verantwoord af te bouwen dan is dat prima. Taperingstrips waren en zijn geen doel op zich maar zijn een middel om een lang nagestreefd doel te bereiken. Door te suggereren dat het anders is geven de aanvragers van TAPER de feiten niet goed weer. Daarmee doen ze niet alleen Groot en van Os, maar ook de Regenboog Apotheek en de Vereniging Afbouwmedicatie tekort.

14. De enige referent die het niet noemen van de wegens mogelijk gevaar voor deelnemers afgebroken Nederlandse RCT opmerkte trekt de haalbaarheid van de RCT in twijfel

- 14.1. Referent nr. 5 (p116-119) is de enige die het niet noemen van de afgebroken Nederlandse RCT opmerkte (zie punt 1) en ook de enige die inhoudelijke opmerkingen maakt die echt relevant zijn:

2.2 Quality assessment: Objective and problem definition

Unfortunately this difficult trial neglects basic methodological steps:

1. criteria for differentiating withdrawal syndrome from rebound and relapse area available . . . but they are not referred to. Without the use of these criteria clinical events . . . cannot simply be interpreted.
2. no reference to the occurrence of persistent postwithdrawal disorder . . . is made (another crucial event in the follow-up).
3. the project entails a high risk of failure. Surprisingly the Authors omit to quote the failed trial of Scholten et al (Psychother Psychosom 2018; 87:240-242) that was performed in the NL

3.2. Quality assessment: Strategy:

The Authors do not seem to be aware of an important debate in the pharmacokinetic versus pharmacodynamic interpretation of data There are a number of flaws:

1. criteria for differentiating withdrawal syndrome from rebound and relapse area available . . . but they are not referred to. Without the use of these criteria clinical events . . . cannot simply be interpreted.
2. withdrawal symptoms are likely to occur also during tapering and adequate handling is missing.
3. no reference to the occurrence of persistent postwithdrawal disorder . . . is made (another crucial event in the follow-up). The fact of not having a face to face assessment after the follow-up is a major omission.
4. the project entails a high risk of failure. Surprisingly the Authors omit to quote the failed trial of Scholten et al (Psychother Psychosom 2018; 87:240-242) that was performed in the NL
5. no mention is made to clinical events that have been described to be associated with withdrawal, such as hypomania, previous loss of clinical effects, etc. Such events should be recorded, with instruments such as the Behavioral Toxicity Checklist (Fava and Rafanelli, Psychother Psychosom 2019; 88:129-140)

4.2. Quality assessment: Feasibility of the project, negative aspects:

The feasibility of the project is questioned . . .

5.2. Quality assessment: Project group:

The Group should have been performed a small pilot study . . .

6.1. Overall Quality assessment

There are major flaws that have been outlined in previously. It would be a pity to perform this study, which can be so important, without addressing these issues

7.2. Relevance assessment, negative assessment

Insufficient handling of crucial details. Very narrow view of the field

8.1. Budget

The budget is realistic. However, the current strategies of assessment may involve a waste of opportunities and Investments

15. Hebben de andere referenten de onderzoek aanvraag wel goed bestudeerd?

15.1. De ZonMw code voor de referenten van TAPER waren in de eerste WOB stukken niet zwartgelakt waardoor voor alle referenten kon worden bepaald hoe ze TAPER-AD hebben beoordeeld. Vier van de vijf referenten beoordelen TAPER-AD als 'Good' of 'Very Good'. De positieve opmerkingen die ze maken zijn echter obligaat en hebben soms een bijna hagiografisch karakter. Op inhoudelijk belangrijke vragen wordt echter niet of nauwelijks ingegaan:

Referent 1 (oordeel 'Very Good', p128-131)

. . . The objective of the TAPER-AD is clearly outlined, the problem is very well formulated

. . . the researchers' experience and profound understanding

. . . I find it very clear, that there is an urgent need for well-planned RCTs

. . . I think this is from where research efforts must start

. . . The research plan is carefully crafted, the study design is sound

. . . The primary and secondary outcomes are appropriate and highly clinically relevant

. . . The power calculation is firmly founded on the available literature

. . . This is a very carefully designed research project.

. . . The project builds on the collaborations formed in the OPERA study

. . . There is an already established collaboration between psychiatrists, GPs and pharmacists. This is a major strength in terms of feasibility, as previous experience will help a lot in solving logistic and other practical problems.

. . . The accumulated level of expertise in the research group is impressive, as is their experience in successful mutual collaboration, or experience in relevant organizational roles related to the research topic

. . . Comparing the in a blinded fashion in a randomized study design is what is needed to move forward in the debate concerning antidepressant use, and to update practice guidelines internationally, not only in the Netherlands. So, this is a very welcome study plan

. . . I find it very clear, that there is an urgent need for well-planned RCTs

. . . important internationally, relevant for any national or professional practice guideline of depression treatment.

Referent nr 2 (oordeel 'Very Good' p134-138)

. . . This is a very important and timely research proposal

. . . The outline of the study is clear: zwartgelakt (III) optimal duration and method of zwartgelakt (III) tapering strategies

- ... *The authors have conducted a systematic review and are from a large and very experienced and qualified team who fully understand the problem*
- ... *In addition to the systematic review, the authors have associations with the ZonMw-funded, OPERA trial*
- ... *The application is mostly clear and focused and describes very well what is a complicated protocol of a triple phase RCT*
- ... *This study will create valuable data to the literature*
- ... *the study appears to adequately cover the issues around the problem definition through it's protocol design . . .*
- ... *I have no doubt that this study will achieve its aims . . .*
- ... *The applicants have used previous literature to good effect and come from a experienced team in this field*
- ... *The applicants are from an experienced group working within clinical mental health research and carry a significant amount of expertise in this area*
- ... *The Principle Investigators are highly qualified psychiatrists with successful backgrounds in mental health research, and Mood Disorders in particular, having conducted over 30 trials previously. They have affiliations with the ZonMw funded OPERA research, which will run effectively alongside this research and inform it without overlapping in its aims*
- ... *I was pleased to see that there will be some element of co-production through links with Nivel, as I assume this is what they mean by 'Implementation and Patient Board'*
- ... *I believe that the Pis and their team will be able to successfully carry out this research*

Referent 3 (oordeel 'Very Good' p140-145)

- ... *This is a very important and timely research proposal, when antidepressant prescribing is excessive and yet there is limited knowledge and evidence for successful deprescribing.*
- ... *The outline of the study is clear: optimal duration and method of tapering strategies in people with remitted major depressive disorder who are currently taking Paroxetine or Venlafaxine.*
- ... *The authors have conducted a systematic review and are from a large and very experienced and qualified team who fully understand the problem and the objectives meet the needs of the problem.*
- ... *In addition to the systematic review, the authors have associations with the ZonMw-funded, OPERA trial, a national trial that seeks to understand the circumstances under which deprescribing should occur. Although this is ongoing, the data will inform this study and answers an important clinical questions not currently offered by the OPERA trial*
- ... *The application is mostly clear and focused and describes very well what is a complicated protocol of a triple phase RCT.*
- ... *This study will create valuable data to the literature if it can clearly determine the mode of AD cessation.*
- ... *The study appears to adequately cover the issues around the problem definition through it's protocol design.*
- ... *I have no doubt that this study will achieve its aims to identify the methods by which people might succeed (or fail) in discontinuing their AD medication.*
- ... *The applicants have used previous literature to good effect and come from a experienced team in this field. They have designed a complex protocol that should effectively test the objective*
- ... *The applicants are from an experienced group working within clinical mental health research and carry a significant amount of expertise in this area.*
- ... *The Principle Investigators are highly qualified psychiatrists with successful backgrounds in mental health research, and Mood Disorders in particular, having conducted over 30 trials previously. They have affiliations with the ZonMw funded OPERA research, which will run effectively alongside this research and inform it without overlapping in its aims.*
- ... *I was pleased to see that there will be some element of co-production through links with Nivel, as I assume this is what they mean by 'implementation and Patient Board'.*
- ... *I believe that the Pis and their team will be able to successfully carry out this research*
- ... *Well thought through protocol*
- ... *Experienced and expert team*
- ... *History of successful and published trials in Mood Disorders.*
- ... *Strong team of experts within wider group.*
- ... *Access to participants and knowledge of local systems for recruitment*
- ... *Innovative character: the study will provide value in terms of its contribution to the deprescribing literature, which is poor with respect to ADs. As far as I'm aware it will not duplicate efforts elsewhere as it addresses a specific question around the mode of AD discontinuation, with respect to two very particular (and common) ADs.*
- ... *There is a real need for work in this area, as AD prescribing is out of control and costly, this is particularly so in long term users. To cut prescribing in these users (remitted) will make significant cost savings globally.*
- ... *There is a paucity of data in this area so will help to address a large gap in the current clinical and research literature.*

- . . . *Implementation of the results - feasibility and strategy: Should the study show a clinically significant cost/benefit ratio, the applicants are very well placed and have strong collaborations with teams who I'm sure will ensure successful implementation*
- . . . *I believe that the costs look sensible, but am not an expert in this area with respect to costings in the Netherlands*

Referent 4 (oordeel 'Good', p122-125)

- . . . *This trial addresses an important topic. There is clear value in understanding how best to discontinue anti-depressant therapy. The background is clearly described*
- . . . *I will restrict my comments to the economic analysis. The outcomes chosen for the analysis are appropriate. The methodology proposed to capture uncertainty in the trial based analysis is appropriate.*
- . . . *In general, the trial strikes me as highly feasible. The applicants have opted for a simple design, which increases the chance of successful implementation. The trial is clearly described and I thought the it was well designed. There is evidently the research structure to implement this study and the modest sample size should not pose recruitment problems. The planned economic analysis is appropriate and feasible*
- . . . *The project group appears to be highly experienced and well placed to deliver this trial. I have no concerns about the ability of Dr Vinkers to deliver the economic analysis*
- . . . *This is a very clearly described trial. I think this is very likely to be successfully delivered. It addresses an important issue. The economic analysis could have been more clearly described*
- . . . *The team appear to be highly experienced and have an infrastructure in place to deliver the trial. The trial addresses an important question. The trial methodology is clearly described - the methods to deliver a randomised, blinded approach to withdrawal appear to be well thought through*
- . . . *The project will lead to important data on the best methods to support people to come off medication. It meets an important societal need, given the prevalence of depression. In my view there are clear benefits from understanding the best approach to supporting people to come off medication. This seems likely to provide cost savings if the relapse rate is reduced. The calculation of cost savings provided by the applicants struck me as rather speculative. However, it strikes me as highly unlikely that an improved step down regime for medication withdrawal will lead to an overall increase in costs, and a good chance it will reduce*
- . . . *Overall, the budget struck me as realistic. The costs for formulating the drugs are high, but in my view it is essential to blind the study. Hence these costs are well worth paying*

15.2. In de vakjes die bestemd zijn voor mogelijke negatieve aspecten maken deze vier referenten nauwelijks opmerkingen. De opmerkingen die ze maken zijn obligaat en voor een deels vragend. Onderzoeker met een beetje ervaring zullen zonder veel moeite passend weerwoord kunnen geven.

Referent 1 (oordeel 'Very Good', p128-131)

- . . . *A minor point, but the authors might have elaborated the (societally very sensitive) topic of placebo effects a little more. However, they have addressed it in their plan by ensuring blinding of the procedures*
- . . . *The researchers have had to choose between possible study designs options, and I agree that comparing PAR and VLX is the best of them. However, it is unavoidable that generalizability of findings is limited by focusing on the two most difficult of over 20 antidepressants available. The study will not directly inform about best practices pertaining the remaining 75% of individuals using the other antidepressants. There is a lot of uncertainty concerning the incidence of withdrawal symptoms upon discontinuation. The range is very wide, which means that statistical power is difficult to reliably estimate beforehand. If the available literature exaggerates incidence and the psychological security of patients participating a study that is highly professional reduces placebo effects, then incidence of symptoms may turn out lower than expected; this in turn may result in power problems.*
- . . . *There are always risk in a project like this. . . . Attrition can be a cause of concern*
- . . . *For some of the members of the project group the application is very brief in describing their merits and previous work*
- . . . *There is some uncertainty related to statistical power . . . One study cannot answer all the questions*
- . . . *This study will not directly inform about treatment of withdrawal symptoms of other antidepressants, so it will only help solving one part (but the most difficult one) of the problem*
- . . . *The only detail I wonder, whether the researchers might be able **zwartgelakt (III)** which I find long. This needs to be carefully considered, as too limited time may result in too few patients recruited and lack of power*

Referent nr 2 (oordeel 'Very Good' p134-138)

- . . . *Minor points: The authors suggest that this study **zwartgelakt (III)** as to how patients should discontinue their ADs. While this would be wonderful, this might be little overblown.*

... I would be interested to know why the authors chose to have the 'failure of participants to successfully discontinue AD use' as their primary measure, rather than the successes of deprescribing.'

... The areas of this study that are of concern are the following, I would like to see them considered but would only rate them as minor aspects as many will, I'm sure, be detailed in a full protocol.

... 1) I agree that **-zwartgelakt (III)-** important for all of the reasons that the applicants state and will effectively help to baseline the participants. However, I'd like to know have the authors thought about the psychology of those people coming directly **-zwartgelakt (III)-** they have benefitted from **-zwartgelakt (III)-** i.e. so that they have a mind set at the same stage as the other participants. . . .

... 2) Are the **-zwartgelakt (III)-** I know that drop outs are planned to be replaced but I would have liked to have seen evidence that this is achievable. Are the drop rates calculated from previous literature, it wasn't clear.

... 3) This is an intensive study for participants, how do the study team intend to keep attrition low?

... 3) **-zwartgelakt (III)-** more standard?

... 4) Why is language an issue? Assume this is for study materials rather than therapeutic options?

... 5) Why is MOD remission retrospectively addressed?

... 3) Finance is always an issue but would a final follow up at 18 or 24 months be helpful for clinical vs cost effectiveness analyses?

... 4) This is an **-zwartgelakt (III)-** how will data missingness be handled?

... 5) Safety - There is a safety committee and **-zwartgelakt (III)-** Will there be a risk management plan for safety concerns highlighted in the FTF meetings'

... 6) I would have liked to have seen more clarity about the contents of the FTF and Phone assessments. Are all the measures being taken this way? Why also have an app for one of the measures? This feels a little muddled and perhaps could be made clearer through tabulating this aspect of the study. There are also rather a lot of measures - this could lead to higher attrition or participant fatigue; perhaps the authors will address this in a final protocol but I would like to know how they would prioritize the measures.

... please see previous section (3) for queries around the study design'

... Do the applicants have more information about their implementation strategies, beyond having some very supportive links and collaborations?

... Is there any co-production planned for the RCT? The authors have clearly read the literature and understand the need for deprescribing, but what is the local context? This should be assessed early on.

... For example: Are the measures too much for participants?

... Do patients want this?

... Who would patients find supportive during such a trial?

... Requires greater clarity of the items listed in section three.

... Are the site teams as qualified and experienced as the Pis - who will monitor these?

... I would be interested to know if the findings will lead to implementation of the methods into practice/therapeutic guidelines

... I should be glad to see more information about the implementation strategies. Details of how this research can be implemented in real world clinics.

... Also I would have liked to have seen greater evidence **-zwartgelakt (III)-**

... I believe that the costs look sensible, but am not an expert in this area with respect to costings in the Netherlands

Referent 3 (oordeel 'Very Good' p140-145)

... Though I applaud the principle of this study, I believe that there are a number of practical issues that might cause difficulty. One point is that in the UK, where I practice, paroxetine, is now uncommonly prescribed because of the high level of concern about its withdrawal effects

... the fact that many people wishing to come off venlafaxine and paroxetine will have tried before and failed. This group could introduce a significant confound when mixed with patients who are trying to withdraw from treatment for the first time.

... It will also be important that the venlafaxine data are analyzed separately from paroxetine because patients prescribed the former drug have usually failed primary SSRI treatment and tend to have more complex and difficult to treat disorders. This has implications for the risk of relapse (and perhaps withdrawal symptomatology).

... I also found the protocol for drug withdrawal problematic in some respects. The advice generally followed by practitioners in the UK comes from NICE who suggest that antidepressants should be tapered over four weeks. Looking at **-6 regels zwartgelakt (III)-**

... The **-zwartgelakt (III)-** and this is known to influence the incidence of withdrawal symptomatology in that some patients taking placebo report a significant level of withdrawal effects. However, including a placebo control group would make the study larger and even harder to conduct. Moreover in clinical practice, one is always stopping active medication. For these reasons I do not think the absence of the control group is a major flaw in this kind of pragmatic study.

... I have mentioned above some minor caveats about the withdrawal protocol. I also discussed the fact that patients taking venlafaxine will tend to be clinically systematically different from those on paroxetine, which might require a separate analysis of the former group of participants. I do not know if the power analysis will allow for this

... My main concern is the inclusion of patients who have been on venlafaxine and paroxetine for many years and have previously tried to discontinue without success.

... In terms of UK practice patients taking venlafaxine would be systematically different from those taking SSRIs, including paroxetine. Therefore combining paroxetine and venlafaxine treated patients in assessing the effects of different tapering strategies might be problematic.'

... As always one has to consider the amount of time that might be available to busy investigators. In general, OPERA will be supportive to the present investigation but there might be particular issues where some competition between the two studies occurs

... I have some minor concerns about the tapering schedules **-5 regels zwartgelakt (III)**. I also wonder whether paroxetine is widely prescribed for new patients in the Netherlands or whether current prescribing reflects a cohort of patients taking paroxetine who cannot come off it.

... As I've noted previously venlafaxine tends to be given to patients with more complex and difficult to treat conditions. Also paroxetine in most countries would no longer be first-line antidepressant treatment. Therefore it might still remain unclear what the best method of withdrawal might be for the more commonly used SSRIs such as sertraline

... The main cost of the project is for staffing and this is realistic in that the study requires a great deal of recruitment and blinded patient assessments. I was a little surprised at the cost of the medication, but particularly for the slow taper having doses of treatment specially prepared is clearly resource intensive. It is however necessary for the study to be conducted

Referent 4 (oordeel 'Good', p122-125)

... I have no negative comments on the objective and background

... The time horizon for the economic analysis is unclear

... Such an approach would be unlikely to capture any longer term benefits of reduced relapse rates

... I have no negative comments on the feasibility of the study

... I have no negative comments.

... The proposed economic analysis has the potential to deliver a robust analysis. However, it is unclear whether the proposed Markov model will be used to extrapolate data from the trial to facilitate analysis using a longer time horizon.

... The trial is of modest size which might prohibit any subgroup analysis. That is unfortunate as it may be that patients on different doses may respond differently to the phased withdrawal.

... I have no specific negative comments.

16. Hoeveel mensen gebruiken antidepressiva?

16.1. Op bladzijde 8 van de aanvraag staat dat in Nederland meer dan een miljoen mensen antidepressiva gebruiken (p19). Dat de aanvragers alleen dit ene cijfer noemen is opmerkelijk omdat ze op andere plaatsen niet nalaten om te benadrukken dat het in werkelijkheid om veel minder mensen zou gaan. Vinkers doet dat in zijn boek '*Even slikken*'⁴³, Vinkers en Ruhe deden dat recent tijdens het webinar '*Stoppen met antidepressiva*' op 25 november 2021²⁸ en het gebeurt onder de kop '*Fabels over antidepressiva*' ook op de door Vinkers gestarte en beheerde website www.antidepressiva.nl.

17. ZonMw is op het onethische karakter van de RCT geweest

17.1. In een brief hebben Dinkelberg, Groot en van Os ZonMw op 1 november 2020 nadrukkelijk op het onethische karakter van de TAPER-AD gewezen.⁴⁴ Al veel eerder, op 29 maart 2016, hadden Groot en van Os bij ZonMw bezwaar gemaakt tegen oneigenlijke selectie binnen het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen van 'Grote Trials' via de Nederlandse NVvP⁴⁵, waar de OPERA-studie uit is voortgekomen.

18. Belangenverstrengeling bij ZonMw programma Goed Gebruik Geneesmiddelen?

18.1. In 2017 bleek dat in het GGG-programma van ZonMw tussen 2010 en 2016 in 14 subsidierondes sprake is geweest van directe betrokkenheid van commissieleden bij de beoordeling van projecten in rondes waarin zij zelf projecten hadden ingediend.⁴⁶ Het onderzoeksprogramma Argos besteedde

hier in drie uitzendingen aandacht aan⁴⁷⁻⁴⁹, er werden Kamervragen gesteld en er kwam een Kamerbrief van Minister de Jonge van VWS hierover⁵⁰, waarin beterschap werd beloofd.

- 18.2. Groot en van Os hebben in deze periode, in 2014 en 2015, bij het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen (in open rondes 4 en 5) twee onderzoeksprojecten naar medicatie afbouw ingediend die allebei als 'relevant' werden beoordeeld, maar niet werden gehonoreerd. Op 10 juli 2015 liet de GGG commissie over haar afwijzing in open ronde 4 weten dat *'de commissie er niet van overtuigd is dat deze studie gaat leiden tot een verandering in de klinische praktijk'*.
- 18.3. In 2018 deden Groot en van Os in GGG open ronde 8 een derde poging om financiering voor hun onderzoek te krijgen. Daartoe dienden zij een projectidee in met als titel *'Discontinuation of antidepressants using tapering medication (tapering strips): an observational study'*. In het licht van de zo gemakkelijke toekenning van het TAPER-AD project is het interessant om het negatieve advies van de GGG-commissie, dat hieronder volledig wordt weergegeven, terug te lezen:

Geachte heer Groot,

Op 25 september 2018 heeft u bij ZonMw een projectidee ingediend met de titel: *"Discontinuation of antidepressants using tapering medication (tapering strips): an observational study"*. Helaas moet ik u mededelen dat de commissie Goed Gebruik Geneesmiddelen een negatief advies heeft uitgebracht over uw projectidee. ZonMw raadt u dan ook af een subsidieaanvraag in te dienen.

De commissie beoordeelde alle projectideeën op relevantie voor het programma en de subsidieoproep en (globaal) op kwaliteit. Circa 30% van de 130 projectideeën heeft een positief advies gekregen.

Naast de algemene relevantiecriteria die ZonMw hanteert zijn voor het GGG programma ook de programmaspecifieke criteria Concrete opbrengsten en Implementeerbaarheid van belang. De kwaliteitstoetsing richt zich met name op de haalbaarheid, de projectgroep en het plan van aanpak.

De commissie beoordeelde uw projectidee in het algemene kader van de open ronde. Zij is van mening dat de studie niet voldoet aan de criteria voor complexe interventie studies (onderdeel B van de subsidieoproep).

Voor het geven van een negatief advies over uw projectidee heeft de commissie de volgende redenen:

1. De commissie is op basis van uw projectidee niet overtuigd van de aanpak middels een observationele studie. De voorliggende vragen vereisen volgens de commissie een gerandomiseerde studie. Zij is van mening dat het ook bij een geïndividualiseerde interventie mogelijk is om een RCT uit te voeren.
2. De commissie is van mening dat het, mede door het gekozen design, onvoldoende duidelijk is wat dit project oplevert aan concrete opbrengsten voor de praktijk (in termen van gezondheidswinst en kosten(besparing)) en hoe de bevindingen geïmplementeerd worden. Er worden veel factoren bestudeerd (verschillende medicijnen, afbouwschema's en patiëntkarakteristieken) om een verband met succesvol of niet succesvol afbouwen te onderzoeken. De commissie is van mening dat als hier factoren duidelijk naar voren komen, dat replicatie nodig is voordat richtlijnen aangepast kunnen worden. Hiermee komt het projectidee onvoldoende tegemoet aan de programmaspecifieke relevantiecriteria 'concrete opbrengsten' en 'implementeerbaarheid'.
3. De commissie is van mening dat in het design onvoldoende rekening wordt gehouden met het natuurlijk verloop van een depressie (intrinsieke en extrinsieke biases), terwijl dit de resultaten zou kunnen beïnvloeden.

In het licht van bovengenoemde aspecten is de commissie van mening dat uw projectidee minder kansrijk is dan andere projectideeën in deze ronde. Op basis hiervan raadt ZonMw u nadrukkelijk af een subsidieaanvraag in te dienen.

- 18.4. In dit advies worden Concrete opbrengsten en Implementeerbaarheid als belangrijk criterium genoemd. In het projectidee was hierover heel duidelijk gemaakt dat implementatie van taperingstrips al vanaf 2013 plaatsvond en dat er vanaf dat moment ook concrete opbrengsten waren: patiënten die eerder niet en met behulp van taperingstrips wel konden stoppen. Op 21 juni 2016 waren al de eerste voorlopige en veelbelovende resultaten van onderzoek naar afbouwen met behulp van taperingstrips gepresenteerd⁵¹. Resultaten die inmiddels in 3 verschillende studies met in totaal meer dan 2000 deelnemers zijn bevestigd^{17,18,34}. Dat volgens de GGG-commissie onvoldoende duidelijk was *'wat dit project oplevert aan concrete opbrengsten voor de praktijk'* is daarom moeilijk te begrijpen.
- 18.5. Wat verbazing wekt is dat de commissie al op basis van het projectidee tot een negatief oordeel kwam en niet wilde dat een volledige projectaanvraag zou worden ingediend: *'... raadt ZonMw u nadrukkelijk af een subsidieaanvraag in te dienen'*. Dit gebeurde in een periode waarin er, mede door de komst van taperingstrips, steeds meer aandacht kwam voor problemen bij afbouwen en

waarin ook al sprake was van discussie over de vergoeding van taperingstrips. Het contrast met de zo gemakkelijke toekenning van subsidie voor TAPER-AD kon niet groter zijn.

19. ZonMw en het Zorginstituut pleiten al jaren voor alternatieven voor RCTs maar willen die bij onderzoek naar afbouwen niet accepteren of subsidiëren

- 19.1. ZonMw schrijven in hun negatieve advies aan Groot en van Os (zie punt 18) dat '*de voorliggende vragen een gerandomiseerde studie vereisen*', zonder uit te leggen waarom dat zo is. Dit is opmerkelijk omdat ZonMw op 7 september 2015 de Invitational Conference '*Alternatieven voor RCTs*' organiseerde, waaraan ook het Zorginstituut deelnam⁵². Centraal op deze dag stond de discussie over alternatieven voor RCTs bij de evaluatie van effectiviteit van interventies (zoals bijvoorbeeld afbouwen met behulp van afbouwmedicatie). Op de website van ZonMw is te lezen dat Henk Smid, toenmalige directeur van ZonMw, hierover zei dat '*alle vormen van onderzoek nodig zijn*', en dat, afhankelijk van de vraagstelling, '*alle soorten onderzoek even goed (kunnen) zijn*':

Henk Smid, Voorzitter ZonMw

Sinds de oprichting van ZorgOnderzoek Nederland is er al belangstelling vanuit ZonMw voor methoden van onderzoek is. Toen al was één van de doelen om de Nederlandse zorgpraktijk van betere onderbouwing te voorzien. En speelde de vraag, of de beste of hoogste vorm van onderbouwing ('evidence') altijd een vergelijkende gerandomiseerde studie (RCT) moest zijn.

Bij de beoordeling van onderzoeksaanvragen bleken referenten vaak een negatief oordeel te geven als de gekozen opzet géén RCT was. Dat leidde volgens Smid soms tot spanningen. Intussen is die reflex vervangen door het soort discussie dat op deze dag ook gevoerd werd: wanneer is een RCT de passende onderzoeksvorm, wanneer zijn andere vormen van onderzoek gewenst? Henk Smid eindigde met een citaat uit het afscheidscollege van de Leidse klinisch epidemioloog prof. dr. Jan Vandenbroucke: "Mijn stelling was en is dat je alle vormen van onderzoek nodig hebt - welk soort onderzoek hangt af van de vraagstelling. Afhankelijk van de vraagstelling, zijn alle soorten onderzoek even goed."

Bron: <https://publicaties.zonmw.nl/invitational-conference-alternatieven-voor-rct/>

- 19.2. Wat de voorzitter van ZonMw in 205 zei maakt duidelijk dat observationele studies, zoals de drie studies die Groot en van Os inmiddels, ondanks een gebrek middelen, met succes en met aantoonbaar resultaat hebben uitgevoerd, uitdrukkelijk ook bij de vormen van 'bewijs' horen die ZonMw kan en ook moet gebruiken bij beoordeling van interventies voor toelating in het basispakket. Voor afbouw van psychiatrische medicatie geldt dit des te meer, omdat alle eerdere — al dan niet gerandomiseerde — door ZonMw gesubsidieerde studies^{9,20-22} naar medicatie afbouw niet tot aantoonbare verbetering van afbouwen in de dagelijkse klinische praktijk hebben geleid.
- 19.3. Wie de moeite neemt om het verslag van de Invitational Conference '*Alternatieven voor RCTs*'⁵² door te lezen en het rapport '*Alternatieven voor RCT bij de evaluatie van effectiviteit van interventies!?*' van 28 oktober 2015⁵³ door te lezen zal zien dat er, ook binnen ZonMw en binnen het Zorginstituut, al jarenlang discussie is over de waarde van, en de problemen bij RCTs als bewijs voor de effectiviteit van interventies. De gang van zaken bij de goedkeuring van TAPER-AD en de negatieve adviezen over eerdere projectvoorstellen van Groot en van Os laten zien dat ZonMw, en ook het Zorginstituut, met de goede voornemens uit 2015 nog helemaal niets lijken te hebben gedaan.

Referenties

1. Vereniging_Afbouwmedicatie. Brief aan ZonMw, onderwerp: METC-verklaring. Protocol, inzage TAPER-AD onderzoek projectnummer 10140021910006. *Brief aan ZonMw*. 2020; 3 november
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/>) (voor het laatst bezocht op 9 februari 2022))
3. Radboudumc. Onderzoek moet afbouw antidepressiva verbeteren. *Nieuwsbericht*. 2020; 28 oktober. <https://www.radboudumc.nl/nieuws/2020/onderzoek-moet-afbouw-antidepressiva-verbeteren>(<https://www.radboudumc.nl/nieuws/2020/onderzoek-moet-afbouw-antidepressiva-verbeteren>)
4. Anderhalf miljoen voor overbodige en onethische studie naar afbouw antidepressiva is weggegooid geld. *GGZnieuws*. 2020; 23 november (<https://www.ggznieuws.nl/anderhalf-miljoen-voor-studie-naar-afbouw-antidepressiva-is-weggegooid-geld/>)
5. Antidepressiva afbouwen: de een doet het fluitend, een ander krijgt terugval. *NOS Nieuws*. 2020; 28 oktober (<https://nos.nl/artikel/2354197-antidepressiva-afbouwen-de-een-doet-het-fluitend-een-ander-krijgt-terugval.html>)
6. Hoe je antidepressiva probleemloos afbouwt weten we niet, maar dit nieuwe onderzoek moet dat veranderen. *Eenvandaag*. 2020; 28 oktober (<https://eenvandaag.avrotros.nl/item/hoe-je-antidepressiva-probleemloos-afbouwt-weten-we-niet-maar-dit-nieuwe-onderzoek-moet-dat-verande/>)
7. ZonMw. Informatieverzoek Vereniging Afbouwmedicatie. Dossiernummer 10-10700-21-2021, Kenmerk 2021/39765/ZONMW. *WOB-stukken*. 2021; 28 december
8. 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>
9. 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>
10. 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>)
11. Groot PC, Consensusgroep. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. 2013; 55: 789-794. www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/issues/470/articles/9894.
12. Rechtbank_Gelderland. ECLI:NL:GHARL:2021:10876. Hoger beroep kort geding. *Vonnis*. 2021; 30 november (<https://uitspraken.rechtspraak.nl/inziendocument?id=ECLI:NL:GHARL:2021:10876>)
13. Groot PC, van Os J, Dinkelberg P. Zorgverzekeraar frustreert ten onrechte afbouwen medicatie. *Reformatisch Dagblad*. 2021; 15 december <https://www.rd.nl/artikel/955094-zorgverzekeraar-frustreert-ten-onrechte-afbouwen-medicatie-antidepressiva>.
14. Ruhe HG, Horikx A, van Avendonk MJP, Groeneweg BF, Woutersen-Koch H. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *The Lancet Psychiatry*. Jul 2019; 6(7):561-562. doi: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(19\)30182-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(19)30182-8)
15. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *The Lancet Psychiatry*. 2019; 6(6):538-546. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30032-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30032-X)
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>. 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 Augustdoi: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20451253211039327>

19. PANDA-studie. *Eindverslag ZonMW project 170992906: Inappropriate long term antidepressant prescription in general practice: cost effectiveness of discontinuation of antidepressant prescribing and patient tailored treatment advice.* <http://bit.ly/2eP2DmY>.
20. Eveleigh R, Muskens E, Lucassen P, et al. Withdrawal of unnecessary antidepressant medication: a randomised controlled trial in primary care. *BJGP Open*. 2017 doi: <https://doi.org/10.3399/bjgpopen17X101265>
21. Brouwer ME, Molenaar NM, Burger H, et al. Tapering Antidepressants While Receiving Digital Preventive Cognitive Therapy During Pregnancy: An Experience Sampling Methodology Trial. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:574357. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.574357>
22. Molenaar NM, Brouwer ME, Bockting CL, et al. Stop or go? Preventive cognitive therapy with guided tapering of antidepressants during pregnancy: study protocol of a pragmatic multicentre non-inferiority randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. Mar 18 2016;16:72. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0752-6>
23. MIND verheugt met onderzoek naar afbouw psychofarmaca. *GGZnieuws*. 2020;8 december(<https://www.ggznieuws.nl/mind-verheugt-met-onderzoek-naar-afbouw-psychofarmaca/>)
24. Maassen H. 1,5 miljoen euro voor studie naar afbouw antidepressiva. *Medisch Contact*. 2020;28 oktober (<https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/nieuwsartikel/15-miljoen-euro-voor-studie-naar-afbouw-antidepressiva.htm>)
25. Afbouwen psychofarmaca is maatwerk, geen confectie! *GGZnieuws*. 2020;10 december (<https://www.ggznieuws.nl/afbouwen-psychofarmaca-is-maatwerk-geen-confectie/>)
26. Zorginstituut. Afbouw van antidepressiva. *Nieuwsbericht*. 2021;15 april (<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2021/04/15/afbouw-van-antidepressiva>)
27. Vinkers C, Arnold I, van den Eijnden M, et al. Stoppen met antidepressiva: stand van zaken en het multidisciplinaire perspectief. *Nascholings artikel in PIL, het tijdschrift over farmacotherapie in de eerste lijn van uitgeverij Prelum*. 2021;
28. Ruhe E, Vinkers C, Ligthart S, Bet P, Tang SJvd. Handouts Psyfar Webinar Stoppen met Antidepressiva. 2021;25 november:<https://www.psyfarvs.nl/events/event/t/webinar-stoppen-met-antidepressiva>.
29. 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>
30. Groot PC, van Os J. Verklaring verschil afbouw per week vs. afbouw per dag. *Notitie*. 2021;
31. Polman P. Brief Zorginstituut aan Groot en van Os. Onderwerp: 'Taperingstrips'. *Brief* 2016;16 augustus(Rapport Ontwikkeling en Rationaliteit van Taperingstrips, blz. 200-201. https://www.taperingstrip.nl/wp-content/uploads/docs/Groot_rapp_taperingstrips_tm_26-06-2017.pdf)
32. Zorginstituut. Brief aan aan Groot en van Os. Onderwerp 'Taperingstrips'. Referentie 2016126209. *Brief aan aan Groot en van Os*. 2016;1 november(Rapport Ontwikkeling en Rationaliteit van Taperingstrips, blz. 227-230. https://www.taperingstrip.nl/wp-content/uploads/docs/Groot_rapp_taperingstrips_tm_26-06-2017.pdf)
33. Jacobse E. Onduidelijke regelgeving antidepressiva geeft zorgverzekeraars vrij spel. *Follow The Money*. 2017;23 juni (<https://www.ftm.nl/artikelen/onduidelijke-regelgeving-antidepressiva-speelt-zorgverzekeraars-in-de-kaart>)
34. Groot PC, van Os J. How user knowledge of psychotropic drug withdrawal resulted in the development of person-specific tapering medication. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2020;10doi: <https://doi.org/10.1177/2045125320932452>
35. White E, Read J, Julo S. The role of Facebook groups in the management and raising of awareness of antidepressant withdrawal: is social media filling the void left by health services? *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2021/01/01 2021;11doi: <https://doi.org/10.1177/2045125320981174>
36. Framer A. What I have learnt from helping thousands of people taper off antidepressants and other psychotropic medications. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2021/01/01 2021;11doi: <https://doi.org/10.1177/2045125321991274>

37. Vermeulen M. Help ons van die pillen af (over toepassing van taperingstrips). . *De Volkskrant*. 2015; 12 december (www.volkskrant.nl/wetenschap/ik-dacht-al-snel-ik-kan-niet-zonder-die-antidepressiva~b74cbfcb/): .
38. Groot PC. De Conjunctuur van mijn Gemoed. *Maandblad Geestelijke volksgezondheid*. 2007; 62(https://www.taperingstrip.nl/wp-content/uploads/docs/Groot_MvG_Conjunctuur_van_mijn_gemoed_2017.pdf):1056-1062
39. Groot PC. Patients can diagnose too: How continuous self-assessment aids diagnosis of, and recovery from, depression. *J Ment Health*. Aug 2010; 19(4): 352-62. doi:<https://doi.org/10.3109/09638237.2010.494188>
40. Groot PC, van Ingen Schenau J. Afbouw antidepressiva kan veel beter. *Medisch Contact*. 2012; 67 (<https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/afbouw-antidepressiva-kan-veel-beter.htm>): 2844-2845.
41. Groot PC, van Ingen Schenau J. Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'. Een knelpuntenanalyse. *eBook*. 2013; (https://www.taperingstrip.nl/wp-content/uploads/docs/Antidepressiva_beter_afbouwen_Knelpuntenanalyse.pdf)
42. Leurink H. De medicijnontwenningstrips. *NRC Handelsblad*. 2004; 31 december (<https://www.nrc.nl/nieuws/2004/12/31/de-medicijnontwenningstrips-7716777-a1039826>): .
43. Vinkers C, Vis R. *Even slikken - De zin en onzin van antidepressiva*. Prometheus; 2017.
44. Dinkelberg P, Groot PC, van Os J. TAPER-AD onderzoek, projectnummer 10140021910006. *Brief aan ZonMw*. 2020; 1 november:..
45. Groot PC, van Os J. Oneigenlijke selectie bij GGG 'Grote Trials' subsidies via de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. *Brief aan Henk Smid, voorzitter ZonMw*. 2016; 29 maart
46. ZonMw. Subsidietoekenning bij ZonMw - Werkwijze, feitenrelaas, Gedragscode Belangenverstrengeling en aanscherping van beleid. 2017; 6 november (www.zonmw.nl/fileadmin/zonmw/documenten/Corporate/201722704_Bijlage_Subsidietoekenning_bij_ZonMw_20171106-1.0.pdf)
47. Argos. Veel vaker schijn van belangenverstrengeling bij ZonMw. 2017; 14 Oktober (<https://www.vpro.nl/argos/lees/nieuws/2017/Persbericht--Veel-vaker-schijn-van-belangenverstrengeling-bij-ZonMw.html>)
48. Argos. ZonMw: commissieleden zeker 144 keer in de fout. 2017; 29 November (<https://www.vpro.nl/argos/lees/nieuws/2017/Schimmige-praktijken-bij-ZonMw.html>)
49. Argos. Schimmige praktijken bij ZonMw. 2017; 30 september (<https://www.vpro.nl/argos/lees/nieuws/2017/Schimmige-praktijken-bij-ZonMw.html>)
50. de Jonge H. Kamerbrief over subsidieverstrekking door ZonMw. *Kamerbrief*. 2017; 28 november (https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2017Z16541&did=2017D34567)
51. Groot PC, van Os J. Conflict vergoeding taperingstrips (Rapport Ontwikkeling en Rationaliteit van Taperingstrips, p. 174-188). *Open Brief aan alle zorgverzekeraars in Nederland*. 2016; 21 juni (https://www.taperingstrip.nl/wp-content/uploads/docs/Groot_rapp_taperingstrips_tm_26-06-2017.pdf): .
52. ZonMW. Verslag Invitational Conference 'Alternatieven voor RCT'. *Report*. 2015; 7 september (<https://publicaties.zonmw.nl/invitational-conference-alternatieven-voor-rct/>)
53. May A, Mathijssen J. Alternatieven voor RCT bij de evaluatie van effectiviteit van interventies!?. *Rapport*. 28 oktober 2015; 28 oktober (http://www.zonmw.nl/fileadmin/documenten/DoelmatigheidsOnderzoek/Eindrapportage_27okt2015_FINAL_Anne_Jolanda.pdf1)

Dr. Ernst Kuipers
Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Datum: 14 februari 2022

Onderwerp: **Oproep tot vergoeding van afbouwmedicatie uit het basispakket**

Geachte minister Kuipers

Vanaf 2016 is er discussie over de vergoeding van taperingstrips waarmee psychofarmaca zoals antidepressiva verantwoord kunnen worden afgebouwd. De komst van deze afbouwmedicatie was nodig omdat farmaceutische bedrijven voor de problemen die hun medicijnen bij stoppen veroorzaken geen oplossing hebben geboden. Dat die oplossing er niet kwam was goed voor hun omzet, omdat steeds meer mensen hierdoor steeds langduriger medicatie bleven gebruiken, ook als ze die niet meer nodig hadden en heel graag wilden stoppen. De medicatie werd wel altijd vergoed, hoe duur die ook was en hoelang patiënten ook bleven gebruiken - niet zelden decaden lang.

De eerste taperingstrips konden worden voorgeschreven in 2013 en werden door de zorgverzekeraars gewoon vergoed. DSW en ENO vergoeden nog steeds maar vanaf 2016 willen ZK, VGZ, Menzis en CZ niet meer vergoeden omdat er onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van taperingstrips zou zijn. Het bewijs, dat er wel degelijk is (drie peer-reviewed cohortstudies met meer dan 2000 patiënten), wil het Zorginstituut echter niet erkennen.

Patiënten die verantwoord willen afbouwen moeten van het Zorginstituut, ZK, VGZ, Menzis en CZ dus zelf voor medicatie betalen als ze verantwoord willen afbouwen. Patiënten begrijpen niet waarom ze zelf moeten opdraaien voor problemen die ze krijgen als afbouwen niet goed gaat. De verantwoordelijkheid ligt immers bij de bedrijven die deze problemen hebben veroorzaakt en bij de psychiatrie en huisartsgeneeskunde die decennialang voor deze problemen geen aandacht hadden.

Zilveren Kruis stelde in 2016 als eerste een vraag over de vergoeding van taperingstrips aan het Zorginstituut, omdat het Zorginstituut voor duidelijkheid over de vergoeding moet zorgen. Die duidelijkheid is er niet gekomen. Waar dat allemaal toe heeft geleid kunnen uw ambtenaren en uw voorgangers Schippers, van Rijn, Bruins, van Rijn en van Ark u vertellen. Er waren Kamervragen, Kamer overleggen, Kamerbrieven, bijeenkomsten, een rondetafelgesprek, rechtszaken, aandacht in de media en als er geen duidelijkheid komt zal daar nog meer bijkomen.

Volgens het Zorginstituut en andere partijen is voor duidelijkheid over de vergoeding bewijs nodig uit een door ZonMw gesubsidieerde RCT. Dat onderzoek kan echter helemaal geen duidelijkheid brengen en kan om ethische redenen ook niet worden uitgevoerd. Zelfs als dat toch zou gebeuren kan dat pas op zijn vroegst over 5 tot 7 jaar klaar zijn.

ZonMw heeft over deze subsidie van 1.5 miljoen euro WOB-stukken verstrekt. Analyse hiervan roept bij ons de vraag op of er in de afgelopen jaren mogelijk sprake is geweest van 'groupthink' tussen en binnen partijen, zoals die ook er ook lijkt te zijn (geweest) bij andere belangrijke maatschappelijke kwesties, zoals de Kindertoeslagaffaire. En of dit het vinden van een oplossing in de weg heeft gestaan. Als dat zo is dan lijkt ons dat een reden om nog een keer goed naar de gang van zaken rond de vergoeding van afbouwmedicatie in de afgelopen jaren te kijken.

Voor de Vereniging Afbouwmedicatie is dit de reden om u alvast vriendelijk maar dringend te verzoeken om mogelijk te maken dat huisartsen, psychiaters en andere artsen de gepersonaliseerde (afbouw)medicatie die beschikbaar is kunnen gaan voorschrijven op basis van reguliere vergoeding uit het basispakket, zonder dat zorgverzekeraars zonder goede onderbouwing op de stoel van de arts mogen blijven zitten.

Omdat deze zaak voor veel mensen belangrijk is maakt de Vereniging Afbouwmedicatie deze brief openbaar. Als u nadere toelichting wenst dan zijn we uiteraard bereid om die te geven.

Hoogachtend,

Pauline Dinkelberg, Peter Groot en Jim van Os

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

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

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

Deze brief wordt ter informatie cc gestuurd naar de volgende partijen die in de afgelopen 6 jaar bij de discussie over de vergoeding van afbouwmedicatie betrokken zijn of betrokken zijn geweest: ZonMw, Het Zorginstituut, Zorgverzekeraars Nederland, Zilveren Kruis, Menzis, CZ, VGZ, SKGZ, IGJ, NZA, ACM, De Ombudsman, NVvP, NHG, MIND, KNMP en de Tweede Kamercommissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport.