

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

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

ZonMw
T.a.v. Dr. Véronique Timmerhuis, directeur
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
per email: Timmerhuis@zonmw.nl

Datum: 24 augustus 2022

Open brief: **Oproep om het TEMPO onderzoek naar afbouw van antidepressiva, net als het OPERA-onderzoek, voortijdig te beëindigen**

Geachte Dr. Timmerhuis,

Wij roepen ZonMw door middel van deze open brief op om de subsidie voor het TEMPO onderzoek voortijdig te beëindigen. De beoordelingscommissie van ZonMw had de aanvraag voor de TAPER-AD trial, die nu TEMPO heet, niet mogen goedkeuren omdat die studie ethisch-methodologisch niet uitvoerbaar was. De onderzoekers hadden in hun aanvraag cruciale informatie niet beschreven waaruit bleek dat patiënten door deelname aan deze studie risico zouden kunnen lopen. Een referent van de studie had de beoordelingscommissie hierop gewezen.

In 2020¹ lieten wij ZonMw weten dat we om inhoudelijke redenen bezwaren hadden tegen TAPER-AD omdat deze studie praktisch niet goed uitvoerbaar is en geen waarde kon gaan opleveren. De reactie die we ontvingen was *'dat ZonMw niet verantwoordelijk is voor de uitvoering van het onderzoek dat zij subsidieert'*². Al eerder, in 2019, hadden we ZonMw laten weten³ dat we dezelfde bezwaren hadden tegen een RCT-onderzoek naar stoppen met antidepressiva, de OPERA studie. Uit recente WOB-stukken van ZonMw⁴ is ons duidelijk geworden dat OPERA inderdaad niet uitvoerbaar is (de onderzoekers en ZonMw hebben hierover nog niets gemeld). Er konden niet genoeg patiënten worden gevonden die aan de studie willen deelnemen. ZonMw wil daarom de subsidie voor OPERA voortijdig beëindigen. Met TEMPO, waarmee nog moet worden begonnen, zal hoogstwaarschijnlijk hetzelfde gebeuren als met OPERA als ZonMw dat onderzoek toch door laat gaan. Wat dan in totaal zal resulteren in een uitgave zonder maatschappelijke waarde of belang van 3.5 miljoen euro voor OPERA en 1.5 miljoen euro voor TEMPO. Veel geld dat besteed had kunnen worden aan onderzoek met waarde en maatschappelijke impact.

¹ Brief Groot, Dinkelberg & van Os aan ZonMw, 1 nov 2020: 'TAPER-AD onderzoek, projectnummer 10140021910006'

² Brief van ZonMw 20 nov 2020, Kenmerk 2020/39991/ZONMW: Onderwerp: 'TAPER-AD-onderzoek'.

³ Brief Groot & van Os aan ZonMw, 12 mei 2019: 'Vragen over OPERA'

⁴ WOB stukken ZonMw. 11 juli 2022; Dossierrn 10-10700-21-2022; Kenmerk 2022/14164/ZONMW

Achtergrond en nadere toelichting

De onderzoekers hebben bij het schrijven van hun subsidieaanvraag voor TAPER-AD geen rekening gehouden met een aantal belangrijke ethische regels. In een RCT moet sprake zijn van onzekerheid over de uitkomst bij arts, patiënt en onderzoeker (er moet sprake van zijn equipose⁵). Wanneer die onzekerheid er niet is kan een medisch ethische commissie (METC) een RCT niet goedkeuren. Zonder die goedkeuring kan een RCT niet worden uitgevoerd. De onderzoekers hadden in hun aanvraag voorgesteld om de deelnemers in de controle arm te laten afbouwen volgens een minder geleidelijk afbouwschema dan een afbouwschema dat ze zelf hadden bedacht. Dat minder geleidelijke schema was echter al getest in een Nederlandse RCT - die om ethische redenen voortijdig was afgebroken. Te veel deelnemers waren door hun deelname aan de studie in de problemen waren gekomen - één van hen had zich gesuïcideerd⁶. De onderzoekers wisten hierdoor dat afbouwen volgens dit schema mensen in gevaar kon brengen. Iets wat duizenden patiënten die in de afgelopen decennia hadden geprobeerd om volgens dit veel te snelle afbouwschema af te bouwen overigens al wisten en ook veelvuldig hadden gemeld, zonder dat die meldingen serieus werden genomen.

Handelen in strijd met de artseneed

Door toch van deelnemers aan TAPER-AD te vragen om volgens dit nu bewezen onwerkbaar schema af te bouwen konden de onderzoekers er zeker van zijn dat het door hen bedachte afbouwschema als beste uit de bus zou komen. Terwijl ze wisten dat patiënten die volgens dit schema zouden gaan afbouwen hierdoor in een risicovolle situatie konden worden gebracht. Dit lijkt niet compatibel met de artseneed, die immers luidt: *'Ik stel het belang van de patiënt voorop en eerbiedig zijn opvattingen. Ik zal aan de patiënt geen schade doen. Ik luister en zal hem goed inlichten'*⁷.

Uit een nog lopende WOB procedure bij ZonMw over het TAPER-AD onderzoek blijkt dat de onderzoekers zich ook niet willen houden aan hun belofte om patiënten goed in te lichten. Ze willen het protocol van de voorgenomen studie niet openbaar maken omdat dat volgens hen de uitvoering van hun studie in gevaar zal brengen. Hun redenering is dat patiënten en artsen de blinding van het onderzoek kunnen doorbreken als ze weten wat het protocol is. Van de onderzoekers mogen patiënten en artsen die om het protocol vragen omdat ze zelf willen kunnen beoordelen of deelname aan hun onderzoek veilig en verantwoord is dat protocol dus niet krijgen. Deze strategie toepassen bij mensen met de diagnose depressie lijkt ons niet van deze tijd.

Vlucht naar voren

In 2021 kozen de onderzoekers voor de vlucht naar voren, naar wij aannemen omdat ze, nadat wij dat aan ZonMw hadden uitgelegd, begrepen dat voor TAPER-AD geen METC goedkeuring mogelijk was. Ze startten een nieuw onderzoek met een nieuwe naam en een nieuw protocol, de TEMPO-trial, die op 6 november 2021 in het Nederlands Trial Register werd geregistreerd⁸. Hoewel er nog geen METC-goedkeuring voor dit onderzoek was bespraken zij TEMPO al in een wetenschappelijk

⁵ De noodzaak van onzekerheid in klinisch onderzoek. Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3846

⁶ Psychother Psychosom 87,240-242 and 257-267, 2018. doi: 10.1159/000489498 & 10.1159/000492693

⁷ Nederlandse artseneed (incl. Eed v Hippocrates/Verkl. v Genève) *richtlijn*. KNMG uitgave - versie 3.0. www.bit.ly/3AEYQ5w

⁸ De TEMPO-trail werd op 6 november 2021 geregistreerd in het Netherlands Trial register www.trialregister.nl/trial/9867

tijdschrift⁹ terwijl over TEMPO op de website van ZonMw nu nog steeds niets is te vinden. Dit roept vragen op over de transparantie van de organisatie. Dat de onderzoekers zo voortvarend te werk gaan is moeilijk te begrijpen, omdat ze met hun onderzoek pas mogen starten als het protocol daarvoor af is en als een METC dat protocol heeft goedgekeurd. Resultaten laten daarna nog minimaal 5 jaar op zich wachten.

ZonMw steunt de onderzoekers

ZonMw steunt de onderzoeker door deze, en ook andere informatie over TAPER-AD en TEMPO, die volgens ons openbaar dient te zijn, in WOB-stukken zwart te lakken. De Vereniging Afbouwmedicatie heeft hiertegen bezwaar gemaakt, waarvan een deel is toegelicht in de notitie '*Groupthink bij afbouwmedicatie die zich niet liet corrigeren: ZonMW funding voor ethisch problematisch onderzoek dat alle vragen zou beantwoorden*'¹⁰, die door ons ook met Minister Kuipers is gedeeld¹¹. De ontwijkende reactie op dit bezwaar liet ZonMw opstellen door een van de allerduurste advocaten die Nederland rijk is, landsadvocaat Pels Rijken¹², die niet verder kwam dat het herhalen van eerdere argumenten, zonder in te gaan op feiten en argumenten die de Vereniging had ingebracht. Wat de landsadvocaat hiermee bereikt is uitstel maar geen afstel. De Vereniging Afbouwmedicatie wordt nu echter wel gedwongen om naar de rechter stappen als ze de gevraagde informatie wil krijgen. Door de verwegen voortijdig gestopte Nederlandse studie is duidelijk geworden dat TAPER-AD deelnemers in een risicovolle situatie kan brengen. Van TEMPO weten we dat nog niet. Artsen en patiënten die dat willen weten en daarom het protocol opvragen mogen dat van de onderzoekers en van ZonMw, die deze informatie niet openbaar willen maken en daarom in WOB-stukken zwartlakken, ook niet krijgen.

Vermenging van wetenschap en politiek

Onze bezwaren tegen TEMPO zijn niet alleen wetenschappelijk. Het Zorginstituut had in 2016 voor duidelijkheid kunnen zorgen over de vergoeding van afbouwmedicatie door te 'duiden' maar weigert nu al meer dan zes jaar om dat ook te doen. Waarbij het Zorginstituut en andere partijen, waaronder achtereenvolgende bewindslieden van VWS, steeds opnieuw OPERA, TEMPO (en eerder TAPER-AD) hebben genoemd, Minister Kuipers deed dat nog zeer recent¹³. Al een aantal jaren maken zorgverzekeraars Zilveren Kruis, VGZ, Menzis en CZ hier gebruik van door te stellen dat het gebruik van taperingstrips niet-rationele farmacotherapie is die daarom niet hoeft te worden vergoed (zorgverzekeraars DSW en ENO denken hier anders over) en dat eerst gerandomiseerd klinisch onderzoek, zoals OPERA of TEMPO, moet worden uitgevoerd. Wat deze zorgverzekeraars aan verzekerden laten weten kan als cynisch worden beschouwd omdat alle pogingen om afbouw van antidepressiva in de context van traditionele RCT's te bestuderen niets hebben opgeleverd of zijn mislukt. Zoals de RCT die in de TAPER-AD aanvraag ten onrechte werd verzwegen en nu dus ook OPERA.

⁹ Vinkers, Ruhe & Penninx (2021). J Clin Psychopharmacol, 41,512-515.

¹⁰ Groupthink bij afbouwmedicatie die zich niet liet corrigeren: ZonMW funding voor ethisch problematisch onderzoek dat alle vragen zou beantwoorden. Notitie 14 februari 2022. www.bit.ly/3xICE87

¹¹ Brief aan minister Kuipers van 21 juni 2022. 'Oproep om juiste antwoorden aan de Kamer te geven en afbouwmedicatie op maat van de patiënt uit het basispakket te laten vergoeden'. www.bit.ly/3b3DiFl

¹² Verweerschrift ZonMw tegen Vereniging Afbouwmedicatie. Zaaknummer ZWO22/227WOB. 24 juni 2022

¹³ Kamerbrief van Minister Kuipers, 8 juli 2022. Reactie op petitie Vereniging Afbouwmedicatie en Stichting Opiaten Afbouwen over afbouwen van psychoactieve medicatie. www.bit.ly/3yVX2o5

Bij besluiten over vergoeding kan wetenschappelijk onderzoek pas meetellen als er resultaten zijn

Volgens ons kan en mag wetenschappelijk onderzoek pas een rol spelen bij het nemen van beslissingen over vergoeding die nu worden genomen als daarvan resultaten bekend zijn. Zolang die resultaten er niet zijn moeten wetenschappelijke studies niet als (pseudo-)wetenschappelijk argument voor wel of niet vergoeden worden gebruikt. Dat hiervan TAPER-AD sprake is geweest blijkt uit een uitspraak die een van aanvragers deed in een uitzending van het TV programma EenVandaag, vlak nadat bekend was geworden dat ZonMw 1.5 miljoen euro subsidie voor TAPER-AD had verstrekt: '*Straks weten we voor eens en voor altijd wat werkt en is de discussie over de vergoeding verleden tijd.*' Het eerste deel van deze opmerking was pure bluf. De opmerking over vergoeding had niets met wetenschap te maken.

Gaarne zien wij uw antwoord binnen twee weken tegemoet.

met vriendelijke groet,

Pauline Dinkelberg,
Jim van Os,
Peter Groot

cc: Het Zorginstituut
Minister Kuipers van VWS
Vaste Kamercommissie van VWS
Zorgverzekeraars Nederland, ZK, VGZ, MENZIS, CZ, DSW
Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM)
ACM, NZa, IGJ