

Apeldoorn, 14 november 2020



Aan: CCMO als toetsende commissie
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
Postbus 16302, 2500 BH Den Haag
per email: tc@ccmo.nl

Medisch Ethische Commissie VUMC (per email)

Medisch Ethische Commissie Radboudumc (per email)

Afz.: Vereniging Afbouwmedicatie,
Driehoek 24,
7312 CP Apeldoorn
pauline@verenigingafbouwmedicatie.nl

Onderwerp: medisch-ethische beoordeling TAPER-AD onderzoek,
ZonMw projectnummer 10140021910006

Geachte commissie,

De Vereniging Afbouwmedicatie werd op 28 oktober onaangenaam verrast door de toekenning van een subsidie van anderhalf miljoen euro voor de TAPER-AD trial^{1,2} van Radboudumc en Amsterdam Neuroscience, en wel omdat zij van mening is dat uitvoering van dit onderzoek niet ethisch zou zijn. De Vereniging Afbouwmedicatie vindt het daarom van belang dat de METC aan wie goedkeuring voor de TAPER-AD trial zal worden gevraagd – we weten niet welke - zorgvuldig te werk zal gaan. Daarom sturen we u deze brief.

Het verzoek aan u is om, als aan uw METC een verzoek om goedkeuring voor de TAPER-AD trial wordt gedaan, bij de beoordeling ervan nadrukkelijk aandacht te besteden aan de vragen die wij hierover hebben. De Vereniging Afbouwmedicatie vraagt u dit in het belang van alle patiënten die veilig en verantwoord willen kunnen afbouwen en van alle artsen van wie verwacht wordt dat zij deze patiënten hierbij zo goed mogelijk zullen begeleiden. Als u behoefte hebt aan nadere toelichting dan geven we die uiteraard graag. Hier volgen onze vragen en bezwaren:

1.

De arm van 'gebruikelijke' of 'standaard' afbouw van venlafaxine en paroxetine die de onderzoekers voorstellen is ethisch niet uitvoerbaar en allesbehalve 'gebruikelijk'. Sterker, het betreft een tuchtrechtelijk verwijtbare werkwijze (zie ook punt 2). Immers om de hypothese te toetsen zijn de onderzoekers vooral afhankelijk van patiënten met bewezen risicofactoren van onttrekkingsverschijnselen, als beschreven in Multidisciplinair Document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's'¹³ uit 2018 dat de onderzoekers zelf mede hebben opgesteld en dat geldt als richtlijn in Nederland. Patiënten met risicofactoren kunnen, in het geval van venlafaxine en paroxetine, volgens dit document niet met alleen de commercieel beschikbare doseringen afbouwen. Maar dat is wel wat de onderzoekers voorstellen. In feite stellen de onderzoekers voor om bij patiënten met risicofactoren bewust onttrekking uit te lokken door ze te onthouden van de graduele tapering van venlafaxine of paroxetine met taperingstrips die inmiddels door de meeste zorgverzekeraars worden vergoed. Wij begrijpen niet hoe dit design de *peer review* en ZonMw interne inspectie heeft kunnen doorstaan. Mogelijk willen de onderzoekers alleen patiënten zonder risicofactoren includeren, maar dat zou betekenen dat er geen statistische power is om de hypothese te toetsen, omdat de incidentie van onttrekking te laag zal zijn om tot een interpreteerbaar verschil te komen.

2.

De volgens ons onethische opzet van het TAPER-AD onderzoek maakt dat artsen die patiënten voor deelname hieraan werven en begeleiden zich tuchtrechtelijk kwetsbaar opstellen. De reden hiervoor is dat patiënten door deelname aan de TAPER-AD trial te maken kunnen (en zullen) krijgen met onttrekkingsverschijnselen, die voorkomen hadden kunnen worden als ze niet blind, maar op basis van samen beslissen met behulp van afbouwmedicatie op maat hadden kunnen afbouwen. Patiënten die dit overkomt zullen hun arts hierover het verwijt kunnen maken dat die ze niet goed behandeld heeft. Dat dit gevaar niet denkbeeldig is blijkt uit een recente uitspraak in een tuchtprocedure, waarin een verpleegkundig specialist een – inmiddels overleden – patiënt volgens de tuchtcommissie niet goed had begeleid bij het afbouwen van lithium^{4,5}.

3.

In het TV programma EenVandaag werd door een van de onderzoekers gezegd: "*Straks [over 6 of 7 jaar] . . . is de discussie over de vergoeding verleden tijd*"⁶. Hiermee legde de onderzoeker een direct verband tussen vergoeding en uitvoering van de TAPER-AD trial, waardoor de indruk wordt gewekt dat niet-wetenschappelijke overwegingen bij de opzet van het onderzoek een belangrijke rol hebben gespeeld. Vooral ook omdat de afbouwschema's in het onderzoek inzet zijn van nog lopende juridische procedures⁷. De Vereniging Afbouwmedicatie vraagt zich af of dat wel ethisch en juist is. Bovendien zeggen vrijwel alle zorgverzekeraars in het geval van paroxetine en venlafaxine de taperingstrips met afbouwmedicatie volgens tabel 3 van het Multidisciplinair Document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's' te vergoeden.

4.

In de TAPER-AD trial wordt een vergelijking gemaakt op **groepsniveau**. Het resultaat van een vergelijking op **groepsniveau** kan echter niet zinvol worden gebruikt om behandeladviezen te formuleren voor **individuele** patiënten, waarvan we weten dat die allemaal verschillende afbouwtrajecten nodig kunnen hebben. Toch suggereerde één van de onderzoekers in het TV programma EenVandaag dat dat wel zo is: "*Straks [over 6 of 7 jaar] weten we voor eens en voor altijd wat werkt*"⁶.

Patiënten aan wie gevraagd wordt om aan de TAPER-AD trial deel te nemen worden door deze uitspraak op het verkeerde been gezet omdat ze kunnen gaan denken dat hun deelname *behandeling op maat en samen beslissen* bij afbouwen van antidepressiva dichterbij zal brengen, wat niet zo is. Ook kunnen ze gaan denken dat hun deelname NODIG is om vergoeding te krijgen in de toekomst, wat ook niet juist is. Waarom meldde de onderzoeker niet naar waarheid dat afbouwmedicatie uit het basispakket kan worden vergoed en dat de meeste zorgverzekeraars, geleid door DSW en ENO die hiermee begonnen, dat inmiddels ook doen?

5.

De Vereniging Afbouwmedicatie heeft tenslotte een aantal vragen over het '*informed consent*' in de TAPER-AD trial:

1. Is er in de TAPER-AD sprake mogelijk sprake van *Therapeutische misconceptie*? Van het probleem dat patiënten die aan een wetenschappelijk onderzoek gaan deelnemen er van uit gaan dat de behandeling die ze als deelnemer aan dat onderzoek krijgen dezelfde behandeling is als een door een arts op de persoon afgestemde behandeling⁸:
 - Krijgen patiënten in het huidige onderzoeksvoorstel voldoende, juiste en volledige informatie om een weloverwogen keuze te maken?
 - Worden patiënten voldoende ingelicht over de verschillende risico's die afbouwen volgens de twee afbouwschema's met zich mee kunnen brengen?
 - Wordt aan patiënten goed uitgelegd dat voor de afbouwmethode 'conform het Multidisciplinair Document' nog geen empirische onderbouwing is en dat er andere afbouwschema's mogelijk zijn waarmee veiliger kan worden afgebouwd?
 - Wordt aan patiënten goed uitgelegd dat blind afbouwen zoals dat in de TAPER-AD trial zal gaan plaatsvinden feitelijk in strijd is met het fundament van '*aanpassing wanneer dat nodig is op basis van shared decision making*'?
 - Wordt aan patiënten uitgelegd dat nu al de mogelijkheid bestaat om op maat en op basis van samen beslissen en goede (zelf)monitoring af te bouwen met behulp van afbouwmedicatie? En dat er bewijs is geleverd voor de effectiviteit daarvan^{9,10}, terwijl er geen bewijs is voor de afbouwschema's in de TAPER-AD trial.
 - Is er in de TAPER-AD trial wel sprake van '*klinische equipoise*'? Van '*de oprechte onzekerheid van de onderzoeker over welke van de trial-armen voor de patiëntengroep als geheel uiteindelijk, na afronden van het onderzoek, het beste zal blijken te zijn*'?⁸.

Met vriendelijke groet,

Pauline Dinkelberg,
voorzitter

Referenties

1. Radboudumc. Onderzoek moet afbouw antidepressiva verbeteren. Nieuwbericht 28 oktober 2020. <https://www.radboudumc.nl/nieuws/2020/onderzoek-moet-afbouw-antidepressiva-verbeteren>
2. ZonMW. Projectnummer 10140021910006: Comparing antidepressant (AD) tapering strategies for paroxetine and venlafaxine: the TAPER-AD trial. Projectleider Dr. Eric Ruhe, Radboud UMC. Looptijd 2020-2023. <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/verslagen/>
3. Multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's'. Samengesteld door Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). September 2018. https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/201809_multidisciplinair_document_afbouwen_ssr's_en_snri's.pdf
4. Luyendijk, W. De broze balans van een bipolaire patiënt. *NRC Handelsblad* 9 november, 2020. <https://www.nrc.nl/nieuws/2020/11/09/de-broze-balans-van-een-bipolaire-patient-a4019272>
5. tuchtrecht.overheid. ECLI:NL:TGZREIN:2020:34 Uitspraak Regionaal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg Eindhoven 19213. 16 juli. 2020. https://tuchtrecht.overheid.nl/ECLI_NL_TGZREIN_2020_34
6. Hoe je antidepressiva probleemloos afbouwt weten we niet, maar dit nieuwe onderzoek moet dat veranderen. *Eenvandaag* 28 oktober 2020. <https://eenvandaag.avrotros.nl/item/hoe-je-antidepressiva-probleemloos-afbouwt-weten-we-niet-maar-dit-nieuwe-onderzoek-moet-dat-veranderen/>
7. Bodemprocedure Vereniging Afbouwmedicatie tegen Zorgverzekeraar VGZ. Rechtbank Gelderland, zaaknr. NL18.23783; vonnis 19 dec 2019, Arnhem. <https://uitspraken.rechtspraak.nl/inziendocument?id=ECLI:NL:RBGEL:2019:5935>.
8. de Vries, M.C. & van Leeuwen, E. Ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek: informed consent en de therapeutische misconceptie. *NTvG* 152(2008).
9. Groot, P.C. & van Os, J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. *Psychosis* 10, 142-145; 2018. Nederlandse vertaling: www.npfo.nl/artikel/taperingstrips-als-hulpmiddel-om-antidepressiva-verantwoord-af-te-kunnen-bouwen
10. Groot, P.C. & van Os, J. How user knowledge of psychotropic drug withdrawal resulted in the development of person-specific tapering medication. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 10, 2045125320932452 (2020).