

Afzenders  
Peter C. Groot  
Jim van Os  
Myriam vd Lagemaat  
Eddy Hekman  
Lieuwkje Hekman  
Inge Bisschops  
Daniël Meijer  
Ewout Kattouw  
Harry Leurink

Medisch Ethische Toetsingscommissie  
Amsterdam UMC  
t.a.v. Prof.dr. J.M.A. van Gerven, voorzitter  
Per email: [metc@amsterdamumc.nl](mailto:metc@amsterdamumc.nl)  
Ter info naar: [tc@ccmo.nl](mailto:tc@ccmo.nl)

Datum: 21 oktober 2025

Betreft: Uw brief van 2 oktober 2025, kenmerk JvG\_me: *'Uw brief d.d. 15 augustus 2025 m.b.t. Vragen over geheimhouding afbouwschema's in het TEMPO-onderzoek'*

Onderwerp: Vragen over volgens ons onethische geheimhouding in het TEMPO-onderzoek

Geachte Prof. van Gerven,

In onze brief van 15 augustus hebben wij aan de METC van Amsterdam UMC vragen gesteld over het geheimhouden van belangrijke informatie voor deelnemers aan het door de METC goedgekeurde TEMPO-onderzoek naar afbouwen van antidepressiva. Naar onze mening is die geheimhouding onterecht en onethisch.

Deelnemers en potentiële deelnemers hebben krachtens de WMO (in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek) en de WGBO (als patiënten) recht op volledige en begrijpelijke informatie over dit onderzoek. Zij hebben deze informatie nodig om zorgvuldig te kunnen afwegen of zij daaraan willen deelnemen. Alleen wanneer zij volledig worden geïnformeerd over de aanzienlijke risico's die deelname aan dit wetenschappelijke experiment met zich meebrengt – risico's die eerder zijn gebleken in een in Amsterdam uitgevoerd en eveneens door de METC van Amsterdam UMC goedgekeurd wetenschappelijk onderzoek<sup>1</sup> – kunnen zij een verantwoorde beslissing nemen over de vraag of zij bereid zijn om deze risico's, in het belang van de wetenschap, te aanvaarden.

Ook voor zorgverleners die patiënten voor TEMPO (willen) aanmelden vormt de geheimhouding van belangrijke informatie een probleem. Zij hebben de ethische plicht om patiënten, conform de WGBO en WMO, volledig en juist te informeren over bekende risico's van deelname. Doen zij dat niet en ontwikkelt een patiënt tijdens het onderzoek ernstige klachten, dan bestaat de kans dat die zich daarover bij een tuchtcommissie beklagt en de huisarts, psychiater of apotheker verwijt niet volledig en juist over deze risico's te zijn geïnformeerd.

---

<sup>1</sup> ZonMW Project nr 171001008. Looptijd 2010-2012. <https://projecten.zonmw.nl/nl/project/efficacy-cbt-relapse-prevention-program-remitted-anxiety-disorder-patients-who-discontinue>; METC goedkeuring 18 maart 2010: <https://www.onderzoekmetmensen.nl/nl/trial/21398>

Wij constateren dat uw beantwoording van onze eerdere vragen onvoldoende is en dat onze inhoudelijke bezwaren niet afdoende zijn geadresseerd, mede doordat de METC zich beroept op geheimhouding. Aan het eind van deze brief stellen wij daarom opnieuw een aantal vragen, maar nu zo dat geheimhouding geen belemmering hoeft te vormen voor beantwoording. Voorafgaand hieraan reageren we op een aantal punten in uw brief die volgens ons onvolledig en of feitelijk onjuist zijn, en leggen we uit waarom dat volgens ons zo is.

## 1. IGJ en ZonMw hebben het TEMPO onderzoek niet zelf beoordeeld

U suggereert in uw brief dat IGJ en ZonMw zelfstandig hebben onderzocht of de integriteit en opzet van het TEMPO onderzoek in orde is:

*'Bovendien zijn, zoals u bekend, ook de IGJ en ZonMw op de hoogte van dit onderzoek en hebben zij geen aanleiding gezien de integriteit en opzet van het onderzoek in twijfel te trekken.'*

De feitelijke correspondentie met IGJ en ZonMw laat echter iets anders zien:

- In een brief van 5 september 2024 liet de IGJ weten<sup>2</sup>:
  - **Het is niet aan de IGJ** om studieprotocollen wetenschappelijk te beoordelen
  - Gelet op haar taak is de METC (en eventueel de CCMO als toezichthouder op de erkende METCs), en **niet zozeer de IGJ**, de instantie waar u uw zorgen over de inhoud van het onderzoek en de risico's voor de deelnemende patiënten, kenbaar zou kunnen maken
  - **dat de betreffende, toetsende, METC verantwoordelijk is** voor de beoordeling van de punten waar uw zorgen zich op richten.
- In een brief van 11 juli 2025 schreef de algemeen directeur van ZonMw<sup>3</sup>:
  - Of het gebruikelijke schema verantwoord en veilig is, **is niet aan ZonMw om te beoordelen**.
  - Zoals bij u bekend, worden antidepressivagebruikers aan wie wordt gevraagd of zij willen deelnemen aan de TEMPO-studie, door de onderzoekers over de studie **geïnformeerd via de door de METC goedgekeurde informed consent procedure**. Op basis hiervan wordt een goed geïnformeerde beslissing over deelname aan het onderzoek genomen. **Hierin speelt ZonMw en de informatie op de ZonMw website echter geen enkele rol**. Het hebben van goedkeuring door de METC is wel een voorwaarde voor subsidieverlening door ZonMw.
- In een reactie op een melding aan de IGJ over een ernstig incident binnen het TEMPO-onderzoek, die ook is gedaan aan de METC van Amsterdam UMC, liet het hoofd Cluster Geneesmiddelen van ZonMw slechts weten<sup>4</sup>:
  - *Ik heb je mail in goede orde ontvangen. Over het verloop van de studie en de uitvoering daarvan verwijs ik je naar de projectgroep.*

Uit deze reacties blijkt niet dat IGJ of ZonMw zelfstandig hebben onderzocht of de integriteit en opzet van het TEMPO onderzoek in orde is, ook niet nadat een signaal werd afgegeven dat een deelnemer in grote problemen was geraakt. Zij hebben zich niet inhoudelijk uitgesproken over de beoordeling door de METC. Hetzelfde geldt voor reacties van andere partijen aan wie in de afgelopen jaren vragen over het TEMPO onderzoek zijn gesteld. Reacties die wij desgewenst graag met de METC willen delen en nader willen toelichten. Alle partijen vertrouwden op het oordeel van de METC, zonder daar zelf vragen over te stellen of onderzoek naar te willen doen.

---

<sup>2</sup> Brief IGJ aan Groot van 5 sept 2024: *Afsluitbrief Melding(en) TEMPO-studie*

<sup>3</sup> Brief ZonMw aan Groot van 11 juli 2025: *Reactie op uw brief van 23 juni 2025*

<sup>4</sup> Email ZonMw aan Groot van 27 mei 2024: *RE: Melding ernstig incident TEMPO onderzoek*

**Conclusie:** alleen de METC heeft een zelfstandig oordeel gegeven over de vraag of het TEMPO-onderzoek ethisch verantwoord is. Daarom kan ook uitsluitend de METC onze vragen daarover beantwoorden. Het is niet correct dat de METC zich verschuilt achter een vermeend oordeel van IGJ of ZonMw, omdat dit oordeel niet door hen is gegeven.

## 2. Onvoldoende aandacht voor de risico's voor deelnemers

In uw brief stelt u dat de METC zich bij haar beoordeling van het TEMPO-protocol zeer bewust was van de kwetsbaarheid van de deelnemers, en dat de goedkeuring mede is gebaseerd op 'de zorgvuldige manier waarop de medicatie wordt afgebouwd, inclusief de praktische, methodologische, en klinische consequenties van blinding, en de kans op en bewaking van ongewenste voorvallen'

Juist dit is de kern van ons bezwaar: de manier waarop in TEMPO wordt afgebouwd is helemaal niet zorgvuldig of verantwoord. De blinding vergroot de risico's voor de deelnemers, omdat zij over die risico's niet volledig en eerlijk worden geïnformeerd. Deze risico's zijn niet hypothetisch, maar zijn gebleken tijdens de uitvoering van een door ZonMw gesubsidieerd en door de METC van Amsterdam UMC goedgekeurd wetenschappelijk onderzoek, dat meer dan 10 jaar geleden in Amsterdam is uitgevoerd<sup>5</sup>.

Dit onderzoek werd voortijdig om ethische redenen gestaakt vanwege het voor zowel de onderzoekers als voor de deelnemers rampzalige verloop van deze studie, met zeer hoge terugvalpercentages en zelfs een suïcide. De METC van Amsterdam UMC is volledig op de hoogte van deze risico's, niet alleen door haar ethische beoordeling van deze studie vooraf, maar ook door de melding aan de METC over de voortijdige beëindiging van deze studie om ethische redenen, en door de melding over de suïcide van één van de deelnemers.

Deze suïcide vond plaats aan het einde van het afbouwtraject, toen de dosis heel laag was, of kort nadat de betreffende deelnemer zijn of haar antidepressivum helemaal had afgebouwd, precies in periode waarin bij afbouwen de meeste klachten door onttrekkingsverschijnselen worden gemeld, waaronder plotseling opkomende suïcidaliteit, ook bij mensen die daar nooit eerder last van hebben gehad. De onderzoekers konden een causaal verband tussen de suïcide en deelname aan deze studie niet uitsluiten.

Om een en ander te onderbouwen citeren we hieronder uit de publicatie die hierover in 2018 in het wetenschappelijke tijdschrift *Psychotherapy and Psychosomatics* werd gepubliceerd, en uit het proefschrift van de eerste auteur, dat meer informatie bevat en in 2017 werd gepubliceerd<sup>6</sup>:

- *After 7 months (when 87 patients were included), an unplanned interim analysis was conducted by an Independent Data Monitoring Committee, because of the clinical impression **that many patients had relapsed already, and more recurrences were expected** over time* (*Psychotherapy and Psychosomatics* 2018)
- *During the trial, the clinical impression was **that in many patients and in both conditions, symptoms re-emerged, raising ethical questions**. An Independent Data Monitoring Committee was installed when 87 patients were included in the study. This committee **recommended that the trial should be stopped due to unethical high relapse rates** in both conditions, and allowing this recommendation, the trial was ended before the intended sample size was achieved.* (PhD Thesis 2017, p. 87)

<sup>5</sup> ZonMw Project nr 171001008. Looptijd 2010-2012. <https://projecten.zonmw.nl/nl/project/efficacy-cbt-relapse-prevention-program-remitted-anxiety-disorder-patients-who-discontinue>; METC goedkeuring 18 maart 2010: <https://www.onderzoekmetmensen.nl/nl/trial/21398>

<sup>6</sup> Scholten et al. 'The efficacy of a CBT relapse prevention program for remitted anxiety disorder patients who discontinue antidepressant medication: a randomized controlled trial'. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2018, 87: <https://doi.org/10.1159/000489498>; 2017: PhD-thesis, 2017, chapter 5, p83-109. [www.bit.ly/4k7YGaA](http://www.bit.ly/4k7YGaA)

- *Unexpectedly, despite the guidance offered, **only 37%** (n=26) of the total group of participants with 'complete assessments' **succeeded in discontinuing AD completely**, with no significant difference between the CBT group and the control group (41% vs. 32%,  $\chi^2=0.584$ ,  $p=0.45$ ). (PhD Thesis 2017, p. 87)*
- ***Only 28%** (n=20) of the participants with 'complete assessments' **succeeded in both discontinuing AD and did not relapse** into the previous disorder, which was the ultimate goal of the intervention (Psychotherapy and Psychosomatics 2018)*
- *One male participant committed suicide, which was regarded as a serious adverse event. **The suicide was reported to the Ethics Committee** and the Health Care Inspectorate (Psychotherapy and Psychosomatics 2018)*
- ***One male participant committed suicide in his last week of the CBT group treatment**, which was regarded as an unexpected serious event. Although, in our case, **a relationship between discontinuing AD and the suicide cannot be ruled out**, in meta-analyses even a reduced suicide risk, has been found. **The suicide was reported to the Ethics Committee of the VU University Medical Center** and the Health Care Inspectorate. (PhD thesis 2017, p. 92).*
- *Participants in our study did not only have high relapse rates, but also **high proportions of onset of other anxiety disorders or MDD; a total of 66% became out of balance** after a relatively long period of remission. (PhD thesis 2017, p. 94).*
- *An important clinical implication of this study is that although international guidelines recommend discontinuing AD following sustained remission, this study shows that discontinuing AD after years of remission was **hazardous for the majority of our participants: only 28% of all participants in this study succeeded in discontinuation of AD and did not have a relapse**. (PhD thesis 2017, p. 95)*

### 3. Een behandeling waarvan 70% slechter wordt is niet ethisch

Wij zijn van mening dat een behandeling 'zoals gebruikelijk' die ertoe leidt dat meer dan 70% van de mensen die die behandeling krijgen daardoor slechter, of veel slechter af is, niet ethisch kan worden verantwoord, en dat die daarom uit voorzorg aan geen enkele patiënt meer zou moeten worden voorgeschreven. Vooral niet omdat het inmiddels praktisch mogelijk is om de schadelijke gevolgen van te snel afbouwen, die de oorzaak zijn van veel van deze problemen, zoveel mogelijk of zelfs helemaal te voorkomen, door aan patiënten de mogelijkheid te bieden om een antidepressivum veel geleidelijker en daardoor intrinsiek veel veiliger te laten afbouwen. In aangepaste Engelse richtlijnen voor afbouwen worden terecht veel geleidelijkere afbouwschema's geadviseerd<sup>7</sup>.

De vraag die we hierover willen stellen is of de METC na bestudering van deze feiten nog steeds van mening blijft dat de manier van afbouwen 'zoals gebruikelijk', zoals die nu in de huidige richtlijn wordt geadviseerd (zie ook onze uitleg in punt 4-8), zonder dat daarvoor volgens de richtlijn wetenschappelijke onderbouwing is, toch ethisch verantwoord is.

Als het antwoord van de METC op deze vraag ontkennend is, verzoeken we de METC om ons te laten weten of zij dan toch van mening blijft dat afbouw volgens het snelle afbouwschema 'zoals gebruikelijk', zoals dat in het TEMPO onderzoek wordt gebruikt, dan nog wel ethisch verantwoord is.

<sup>7</sup> <https://www.rcpsych.ac.uk/mental-health/treatments-and-wellbeing/stopping-antidepressants>; The Maudsley Deprescribing Guidelines: Antidepressants, Benzodiazepines, Gabapentinoids and Z-drugs. [www.bit.ly/4ci3iIk](http://www.bit.ly/4ci3iIk)

#### 4. Nieuwe inzichten over afbouwen 'zoals gebruikelijk'

In uw brief schrijft u over het TEMPO-onderzoek: *'Na een zorgvuldige voorbereidingsperiode bouwt de ene groep deelnemers hun antidepressivum af zoals dat in de huidige praktijk gebeurt.'* Omdat u hierover verder geen opmerkingen maakt, concluderen wij dat de METC impliciet en automatisch aanneemt dat 'afbouwen zoals dat in de huidige praktijk gebeurt' voor patiënten verantwoord en veilig is, en dat hierover daarom geen kritische vragen hoeven te worden gesteld.

Wij zijn van mening dat dit een grote misvatting is. Dit verdient nadere uitleg, om duidelijk te maken dat en waarom afbouwen 'zoals nu gebruikelijk is', zoals dat in één van de twee onderzoek armen van het TEMPO onderzoek gebeurt, voor een deel van de deelnemers helemaal niet veilig en verantwoord is en zelfs gevaarlijk kan zijn.

Om zinvol te kunnen spreken over 'afbouwen zoals gebruikelijk' moet allereerst duidelijk zijn wat hiermee precies wordt bedoeld. Lange tijd bestond hierover namelijk geen duidelijkheid. Bij de introductie van antidepressiva werd aan het stoppen ervan nauwelijks aandacht besteed. Omdat de beschikbare doseringen beperkt waren, werden huisartsen en psychiaters in de praktijk gedwongen hun patiënten zeer snel te laten afbouwen. De klachten die patiënten daardoor kregen, werden zowel door patiënten zelf als door hun artsen lange tijd vooral of uitsluitend geïnterpreteerd als terugval, ook wanneer het in werkelijkheid om onttrekkingsklachten ging. Omdat het hervatten van het antidepressivum doorgaans de snelste manier is om deze klachten te verlichten, werden – en worden helaas nog steeds – onttrekkingsklachten vaak ten onrechte verward met terugval.

Pas in de afgelopen jaren is hierin verandering gekomen, mede door de inzet van patiënten die wezen op de vele problemen die zij bij afbouwen ondervonden<sup>8</sup>. Inmiddels wordt het bestaan én het klinische belang van onttrekkingsklachten door niemand meer ontkend. Dit besef heeft bijvoorbeeld geleid tot de oprichting van speciale afbouwpoli's<sup>9</sup>, die tot doel hebben om deze klachten zoveel mogelijk te voorkomen.

#### 5. Veranderde interpretatie

Voor de beoordeling van de Amsterdamse afbouwstudie geldt dat de interpretatie van de resultaten hierdoor ingrijpend verandert. Toen de onderzoekers met hun studie begonnen, gingen zij er impliciet van uit dat problemen tijdens het stoppen altijd terugval betekenden. Aan de mogelijkheid van onttrekkingsklachten werd in de onderzoek aanvraag geen aandacht besteed. De titel van het onderzoeksvoorstel laat dat ook zien: *'The efficacy of a CBT relapse prevention program'*<sup>10</sup>.

Zodra wordt erkend dat klachten bij afbouwen niet alleen door terugval, maar ook door onttrekking kunnen worden veroorzaakt, vervalt de impliciete aanname dat de 'gebruikelijke manier van afbouwen' per definitie als veilig en verantwoord moet worden beschouwd. Wat vroeger als gebruikelijke en daarom verantwoorde zorg werd beschouwd, hoeft dat vandaag de dag niet meer te zijn.

#### 6. De les van Ignaz Semmelweis

In dit verband wijzen wij op de geschiedenis van Ignaz Semmelweis, die in canon van de medische wetenschap terecht als een pionier wordt beschouwd<sup>11</sup>. Hij leerde ons dat artsen hun handen uitgebreid moeten wassen voordat zij een patiënt gaan onderzoeken. Voor zijn komst gebeurde dit in de Weense geboortekliniek waar hij werkte niet. De 'gebruikelijke zorg' was dat artsen bij

<sup>8</sup> White 2021. 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? Ther Adv Psychopharmacol, 11. <https://doi.org/10.1177/2045125320981174>

<sup>9</sup> <https://nedkad.nl/nieuws/afbouwpoli-antidepressiva-moet-expertisecentrum-worden/>

<sup>10</sup> <https://projecten.zonmw.nl/nl/project/efficacy-cbt-relapse-prevention-program-remitted-anxiety-disorder-patients-who-discontinue>

<sup>11</sup> [https://nl.wikipedia.org/wiki/Ignaz\\_Semmelweis](https://nl.wikipedia.org/wiki/Ignaz_Semmelweis)

zwangere vrouwen inwendig onderzoek deden zonder eerst hun handen goed te wassen, met als tragisch gevolg dat 15–20% van de vrouwen die daar bevielen, stierven aan ‘kraamvrouwenkoorts’. Hoewel de sterftcijfers spectaculair daalden nadat artsen hun handen wél uitgebreid gingen wassen, duurde het bijna veertig jaar voordat zorgvuldig handen wassen als ‘gebruikelijke zorg’ werd erkend. Dit voorbeeld, waarover geen discussie is, laat zien dat wat in een bepaalde periode algemeen als gebruikelijk en veilig wordt gezien, door nieuwe inzichten soms met terugwerkende kracht als onveilige en onverantwoorde zorg moet worden beschouwd.

Wij zijn van mening dat een vergelijkbare situatie zich nu voordoet bij de ethische beoordeling van zowel de Amsterdamse afbouwstudie, die de METC meer dan tien jaar geleden heeft goedgekeurd, als bij de TEMPO-studie, die op 29 september 2022 werd goedgekeurd<sup>12</sup>.

Alleen vanuit de oude interpretatie – dat klachten bij afbouwen altijd wijzen op terugval – zijn beide ethische goedkeuringen te begrijpen. Op basis van het inzicht dat klachten bij het afbouwen van antidepressiva ook – en in de meeste gevallen waarschijnlijker – worden veroorzaakt door het optreden van onttrekkingsklachten, is de ethische goedkeuring van het TEMPO onderzoek niet meer te begrijpen.

## 7. Afbouwschema's met elkaar vergeleken

‘Afbouwen zoals gebruikelijk’ wordt in de Nederlandse Richtlijn Depressie voor patiënten zonder zogenaamde risicofactoren op dit moment als volgt gedefinieerd<sup>13</sup>:

*Bouw, bij afwezigheid van risicofactoren, af van de minimaal effectieve dosis door halvering van deze dosis en staak vervolgens na 2 tot 4 weken volledig.*

Voor de antidepressiva paroxetine en venlafaxine, die in het TEMPO-onderzoek worden onderzocht, ziet het afbouwschema er dan zo uit<sup>14</sup>:

- venlafaxine: 75 mg → 37,5 mg → 0 mg
- paroxetine: 20 mg → 10 mg → 0 mg

In de Amsterdamse afbouwstudie van Scholten et al. ging het afbouwen van venlafaxine net zo snel, maar ging het afbouwen van paroxetine nog een stuk geleidelijker<sup>15</sup>:

- paroxetine: 20 mg → 10 mg → 5 mg → 2.5 mg → 0 mg

Als het afbouwen van paroxetine in deze Amsterdamse studie volgens een afbouwschema dat een stuk geleidelijker is dan op dit moment nog in de Nederlandse richtlijn wordt geadviseerd, al bij meer dan 70% van alle deelnemers problemen gaf, hoeveel meer problemen moeten deelnemers aan het TEMPO onderzoek dan verwachten, als ze volgens een nog veel sneller afbouwschema ‘zoals gebruikelijk’ paroxetine moeten gaan afbouwen?

De vraag die we hierover hebben is of deze volgens de richtlijn ‘gebruikelijke manier van afbouwen’, die ook in het TEMPO onderzoek wordt gebruikt, volgens de METC nu nog steeds als veilig, verantwoord en ethisch kan worden beschouwd.

<sup>12</sup> <https://www.onderzoekmetmensen.nl/nl/trial/55952>

<sup>13</sup> [https://www.nhg.org/wp-content/uploads/2023/05/multidisciplinair\\_document\\_afbouwen\\_ssris\\_en\\_snris.pdf](https://www.nhg.org/wp-content/uploads/2023/05/multidisciplinair_document_afbouwen_ssris_en_snris.pdf). Vanaf 2024 onderdeel van Richtlijn Depressie: [https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/depressie/startpagina\\_-\\_richtlijn\\_depressie\\_2024.html](https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/depressie/startpagina_-_richtlijn_depressie_2024.html)

<sup>14</sup> De afbouwschema's staan in Tabel 2 op blz. 6 van het Multidisciplinair Document Afbouwen SSRI's & SNRI's uit 2018:

[https://www.nhg.org/wp-content/uploads/2023/05/multidisciplinair\\_document\\_afbouwen\\_ssris\\_en\\_snris.pdf](https://www.nhg.org/wp-content/uploads/2023/05/multidisciplinair_document_afbouwen_ssris_en_snris.pdf)

<sup>15</sup> Afbouwschema's zijn te vinden in PhD Thesis Scholten, chapter 5, suppl. materials, p105. [www.bit.ly/4k7YGaA](http://www.bit.ly/4k7YGaA)

## 8. Onjuiste en onethisch gebruik van zogenaamde risicofactoren

De richtlijn probeert deze vraag te ontwijken door patiënten die gaan afbouwen in twee groepen onder te verdelen: een groep mét en een groep zonder zogenaamde risicofactoren. De richtlijn gebruikt deze risicofactoren omdat *'in de door de werkgroep geraadpleegde literatuur vrij consistent een toename van het risico naar voren komt op het optreden van ADS'*.

ADS is een afkorting van het begrip 'Antidepressiva Discontinuerings Syndroom', dat wordt gebruikt als omschrijving van allerlei klachten die bij afbouwen door onttrekking kunnen ontstaan. De 3 risicofactoren die de richtlijn noemt zijn<sup>16</sup>:

- *ten tijde van de behandeling hogere doseringen dan de minimaal effectieve dosis SSRI's/SNRI's nodig waren voor een therapeutisch effect*
- *onttrekkingsverschijnselen werden ervaren bij een gemiste dosis/therapie-onttouw/drug holiday*
- *eerdere stoppogingen mislukten*

Opmerkelijk is dat de richtlijn niet duidelijk maakt waar in de wetenschappelijke literatuur de onderbouwing is te vinden voor het gebruik van deze risicofactoren om een huisarts of psychiater te laten bepalen tot welke groep een bepaalde patiënt behoort. Voor zover wij weten is het gebruik van deze 3 risicofactoren voor dit doel nooit onderzocht, en is daarvoor in de wetenschappelijke literatuur geen enkele onderbouwing te vinden.

Het is daarom volgens ons onjuist en ethisch niet verantwoord om deze risicofactoren toch voor dit doel te gebruiken. Omdat een deel van de patiënten, wanneer dit toch gebeurt, ten onrechte van hun huisarts of psychiater het voor hen gevaarlijke advies zullen krijgen om te gaan afbouwen volgens een afbouwschema dat voor hen te snel zal blijken te zijn. Waardoor ze volkomen onnodig problemen kunnen krijgen die voor sommige patiënten heel ernstig kunnen zijn. Terwijl ze veel van deze problemen kunnen voorkomen door preventief geleidelijker te gaan afbouwen dan door de richtlijn - zonder goede onderbouwing - wordt geadviseerd. Geleidelijkere afbouwschema's die in het TEMPO onderzoek ten onrechte niet worden onderzocht.

## 9. TEMPO heeft geen klinisch belang

In uw brief schrijft u categorisch dat *'de METC heeft vastgesteld dat het onderzoek van klinisch belang is en de belasting voor de proefpersonen opweegt tegen de waarde van het onderzoek'*. Wij begrijpen niet waar dit klinische belang uit bestaat. We wijzen op de volgende gebreken die er bij het TEMPO onderzoek zijn:

### *Geen equipoise*

Tijdens de uitvoering van de eerder besproken Amsterdamse afbouwstudie bleek dat afbouwen volgens het snelle schema, zoals dat in de richtlijn wordt geadviseerd, bij meer dan 70% van de deelnemers tot ernstige problemen leidde. De huidige richtlijn adviseert dat patiënten met risicofactoren – die niet onderbouwd worden – geleidelijker moeten afbouwen, en adviseert om patiënten die klachten krijgen bij dat geleidelijkere schema, nóg geleidelijker te laten afbouwen. Volgens ons zouden alle patiënten, net als in de Engelse richtlijn, deze mogelijkheid moeten krijgen.

<sup>16</sup> Multidisciplinair Document Afbouwen SSRI's & SNRI's, 2018, blz. 3: *'Risicofactoren voor het optreden van ADS'*  
[https://www.nhg.org/wp-content/uploads/2023/05/multidisciplinair\\_document\\_afbouwen\\_ssris\\_en\\_snris.pdf](https://www.nhg.org/wp-content/uploads/2023/05/multidisciplinair_document_afbouwen_ssris_en_snris.pdf)



Dit advies voor een geleidelijkere afbouw sluit aan bij wat uit de klinische praktijk al lang bekend is én bij wat theoretisch verwacht moet worden: dat kleinere afbouwstappen intrinsiek veiliger zijn dan grotere, abrupte stappen.

Dit alles betekent dat het antwoord op de vraag die het TEMPO onderzoek wil beantwoorden - welk van de twee onderzochte afbouwschema's zorgt voor de minste uitvallers? - al bekend is. Omdat dat zo is voldoet het TEMPO onderzoek niet aan de eis van equipoise: de ethische eis dat het antwoord op een vraag die in een RCT wordt gesteld niet al bekend mag zijn.

#### *Geen externe validiteit*

Tijdens de uitvoering van het onderzoek bleek dat Nederlandse huisartsen en psychiaters niet of nauwelijks bereid zijn om deelnemers aan te melden. De onderzoekers hebben daarom hun toevlucht genomen tot apothekers, waarvan slechts enkele het merendeel van alle deelnemers aanleveren<sup>17</sup>. Dit bedreigt de externe validiteit op twee manieren:

- 1) Aanmelding via uitsluitend apothekers zal leiden tot een niet-representatieve groep deelnemers;
- 2) Werving via slechts een paar apothekers roept de vraag op of die, onder druk van de onderzoekers van het TEMPO onderzoek, ook patiënten proberen te werven voor wie deelname aan het TEMPO onderzoek extra risicovol is, bijvoorbeeld langdurige gebruikers in hoge doseringen met een geschiedenis van mentale problemen, die helemaal niet van plan waren te stoppen. Patiënten waarover bij voorbaat duidelijk is dat heel voorzichtig afbouwen voor hen heel belangrijk is.

#### *Geleidelijker afbouwschema's worden niet onderzocht*

De richtlijn maakt impliciet duidelijk dat een deel van de patiënten geleidelijker zal moeten afbouwen dan volgens de twee schema's die in het TEMPO-onderzoek worden onderzocht<sup>18</sup>. Omdat zulke meer geleidelijke afbouwschema's in het TEMPO-onderzoek niet worden onderzocht, zullen we hierover door het TEMPO onderzoek niets leren.

Wij verzoeken de METC om ons uit te leggen hoe het TEMPO onderzoek, in het licht van deze tekortkomingen, dan toch klinisch van belang kan zijn.

## **10. Vragen over geheimhouding in het TEMPO onderzoek**

Het voorgaande roept bij ons vragen op over de geheimhouding die de onderzoekers over het TEMPO onderzoek willen betrachten. We achten deze geheimhouding onjuist, voor patiënten potentieel gevaarlijk en onethisch.

Om een indruk te geven van wat patiënten en zorgverleners van de onderzoekers over het TEMPO onderzoek allemaal niet mogen weten hebben we een plaatje gemaakt waarop een aantal pagina's wordt getoond uit het onderzoeksprotocol voor TEMPO, zoals dat door de onderzoekers op de openbare EU website Clinical Trail is geplaatst<sup>19</sup>. De vele zwartlakkings maken in één oogopslag duidelijk dat heel veel informatie geheim wordt gehouden. In het protocol zijn teksten zwartgelakt die gaan over:

<sup>17</sup> Dit blijkt uit informatie die ZonMW in het kader van WOO-verzoeken heeft verstrekt.

<sup>18</sup> Blz. 3 van het Multidisciplinair Document: 'Op basis van de ervaringen en het optreden van ADS **kan de snelheid van afbouw worden aangepast en/of kunnen eventuele tussenliggende doseringen worden toegevoegd**'

<sup>19</sup> <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511997-66-00> (Website voor het laatst geraadpleegd op 15 juli 2025)



*de onderbouwing van het onderzoek / het doel van het onderzoek / de studie-opzet / de aard en omvang van de belasting en risico's die samenhangen met deelname / het te verwachten voordeel en de relevantie voor de onderzoeksgroep / de vele onzekerheden over incidentie en hoe antidepressiva optimaal af te bouwen / de primaire en de secundaire doelstellingen / de verantwoording van de studie opzet / de behandeling van proefpersonen / noodmedicatie / de samenvatting van bekende en mogelijke risico's en voordelen, met name waar het gaat om terugval, onttrekkingsverschijnselen en suïcidaliteit / de beschrijving en verantwoording van de toedieningswijze en dosering van de in het onderzoek gebruikte medicatie / de randomisering / de blinding en toewijzing van behandeling / ambulante metingen / uitval van individuele proefpersonen / follow-up van proefpersonen die met de behandeling zijn gestopt / de veiligheidscommissie / de statistische analyse, de primaire en secundaire uitkomstmaten / risico's en belasting voor de deelnemers / openbaarmaking en publicatiebeleid / synthese / uitsluiting van ernstige patiëntengroepen / het protocol voor monitoring en behandeling.*



Om na te gaan of het gebruikelijk is dat over een wetenschappelijke studie die uit publieke middelen wordt gefinancierd zoveel zaken voor iedereen geheim worden gehouden, hebben we ter vergelijking gekeken naar het protocol voor een andere grote door ZonMw gesubsidieerde wetenschappelijke studie, die ook door de METC van Amsterdam AMC is goedgekeurd: het zogenaamde HAMLETT-onderzoek naar stoppen met- en afbouwen van antipsychotica<sup>20</sup>. In het protocol voor dit onderzoek vinden we geen enkele zwartlaking<sup>21</sup>.

<sup>20</sup> <https://www.umcutrecht.nl/nl/wetenschappelijk-onderzoek/de-hamlett-studie>

<sup>21</sup> <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511997-66-00>

De vraag die we hierover hebben is of hoe volgens de METC ethisch kan worden verantwoord dat in twee door haar goedgekeurde wetenschappelijke onderzoeken zo verschillend met het verstrekken van informatie wordt omgegaan: in het ene onderzoek wordt een heleboel informatie geheimgehouden, terwijl in het andere onderzoek de onderzoekers juist volledig transparant zijn, en daarmee aan zorgverleners én patiënten de mogelijkheid bieden om op basis van **alle** beschikbare gegevens een goed geïnformeerde beslissing te nemen. Worden in dat ene onderzoek de belangen van patiënten en van alle zorgverleners die hen moeten helpen volgens de METC door die geheimhouding niet ernstig geschaad?

## 11. Vragen achteraf komen voor de deelnemers te laat

U schrijft in uw brief over de informatie die deelnemers aan het TEMPO-onderzoek krijgen het volgende:

*'Uiteraard kan de onderzoeker vragen en zorgen over afbouw van een potentiële deelnemer verder bespreken tijdens het 'face to face' gesprek dat altijd plaats moet vinden voor schriftelijke toestemming plaats zal vinden.*

Hiermee wekt de METC de indruk dat (toekomstige) deelnemers aan het TEMPO-onderzoek voldoende geholpen zijn wanneer zij vragen hebben over het onderzoek en de daaraan verbonden risico's. Wij beschouwen dit als een grote misvatting, waarmee deelnemers ernstig tekort worden gedaan.

Om dit concreet te maken wijzen wij op de melding aan IGJ en de METC van Amsterdam UMC over een ernstig incident binnen het TEMPO-onderzoek. Volgens de onderzoekers was de betreffende deelnemer gezond voordat hij aan TEMPO ging deelnemen, anders had hij moeten worden uitgesloten. Tegelijkertijd had hij echter ten minste één van de drie risicofactoren voor ADS die in de richtlijn worden genoemd: hij gebruikte een zeer hoge dosering venlafaxine. Volgens de richtlijn had hij daarom moeten afbouwen volgens het geleidelijke afbouwschema uit tabel 3, en NIET volgens het abrupte afbouwschema 'zoals gebruikelijk', dat volgens de richtlijn alleen geïndiceerd is voor mensen zonder risicofactoren.

Onze vraag hierover is: hoe had deze deelnemer vooraf zinnige vragen kunnen stellen over de risico's die hij liep, als hij niet wist dat hij 50% kans had om te worden toegewezen aan een snel afbouwschema dat voor hem volgens de richtlijn niet was geïndiceerd? Een afbouwschema waarover uit dat eerdere Amsterdamse onderzoek bekend was dat 70% van de mensen die volgens dat schema probeerden af te bouwen daardoor (grote) problemen hadden gekregen. Ook de apotheker die hem had gevraagd of hij aan het TEMPO onderzoek mee wilde doen had hierdoor een probleem omdat hij deze man niet goed kon informeren over de risico's die hij door deelname aan het TEMPO zou nemen.

Zoals bij 70% van de deelnemers in het eerdere Amsterdamse onderzoek die door hun deelname in de problemen kwamen, begon ook deze deelnemer gezond en in goed vertrouwen met het TEMPO onderzoek, om daar zeer depressief en acuut zeer suïcidaal weer uit te komen. Dit zal bij hem belangrijke vragen hebben opgeroepen: Hoe kon dit gebeuren? Waarom is mij dit overkomen?

In uw brief suggereert u dat hij de mogelijkheid heeft gehad om zulke vragen vooraf met de onderzoekers te bespreken, en dat het TEMPO onderzoek volgens de METC mede daarom voldoet aan de ethische eisen die aan wetenschappelijk onderzoek worden gesteld.

Wij zijn het hier niet mee eens en zijn van mening dat het stellen van belangrijke vragen, NADAT zo'n ernstig incident heeft plaatsgevonden, voor de betrokkene te laat komt. Omdat de onderzoekers het voor hem, door hem belangrijke informatie te onthouden, onmogelijk hebben gemaakt om voor hem belangrijke vragen vooraf te kunnen stellen. Waardoor hij niet de

mogelijkheid heeft gehad om, zoals dat volgens de WMO en WGBO vereist is, een verantwoorde en geïnformeerde beslissing over zijn deelname te kunnen nemen. Met voor hem rampzalige gevolgen.

Onze vraag hierover is: vindt de METC dat het ethisch verantwoord is om (toekomstige) deelnemers de mogelijkheid te bieden om vooraf vragen te stellen, zonder dat zij over informatie (mogen) beschikken die ze nodig hebben om de juiste vragen te kunnen stellen?

### **Vragen voor de METC**

Op grond van het voorgaande leggen wij u een aantal vragen voor. Wij verzoeken de METC deze vragen beargumenteerd en met onderbouwing te beantwoorden, waarbij specifiek wordt ingegaan op de door ons genoemde feiten en de door ons aangedragen argumenten.

#### **1. Geheimhouding en transparantie**

Acht de METC het ethisch aanvaardbaar dat bij het TEMPO-onderzoek allerhande belangrijke informatie voor deelnemers, zorgverleners en andere betrokkenen wordt geheimgehouden, terwijl bij andere door de METC goedgekeurde onderzoeken - zoals het HAMLETT-onderzoek - volledige transparantie wordt betracht? Worden hierdoor in het TEMPO onderzoek de belangen van patiënten en hun zorgverleners niet ernstig geschaad?

#### **2. Informatievoorziening aan deelnemers**

Vindt de METC het ethisch verantwoord dat (toekomstige) deelnemers aan het TEMPO-onderzoek wel de gelegenheid krijgen om vooraf vragen te stellen, maar daarbij niet over essentiële informatie mogen beschikken die zij nodig hebben om de juiste vragen te kunnen stellen om een weloverwogen en geïnformeerde beslissing over deelname te nemen?

#### **3. Afbouwschema's**

Blijft de METC, gezien de beschikbare feiten en nieuwe inzichten, van mening dat afbouwen volgens het in de richtlijn als 'gebruikelijk' gedefinieerde snelle afbouwschema ethisch verantwoord is, terwijl uit een wetenschappelijk onderzoek bekend is dat dit schema bij een meerderheid van de deelnemers ernstige klachten veroorzaakte?

#### **4. Randomisering**

Is het volgens de METC ethisch verantwoord dat deelnemers aan het TEMPO-onderzoek kunnen worden toegewezen aan het snelle afbouwschema zoals gebruikelijk uit de richtlijn, ook wanneer voor hen volgens de richtlijn een geleidelijker afbouwschema is geïndiceerd?

#### **5. Klinische betekenis**

Hoe kan het TEMPO-onderzoek volgens de METC van klinische betekenis zijn, als het onderzoek niet voldoet aan de ethische eis van equipose, en geleidelijkere afbouwschema's - die volgens de richtlijn voor een deel van de patiënten noodzakelijk zijn - daarin niet worden onderzocht?

### **Wanneer de METC van oordeelt blijft dat het TEMPO onderzoek ethisch verantwoord is:**

6. Acht de METC het dan noodzakelijk dat patiënten aan wie gevraagd wordt om aan TEMPO te gaan deelnemen vanaf nu wel alle informatie zullen krijgen over de mogelijke risico's die deelname voor hen met zich meebrengt, waar zij krachtens de WGBO en de WMO recht op hebben?

7. Acht de METC het dan noodzakelijk dat patiënten die op dit moment deelnemen aan het TEMPO-onderzoek en vóór hun deelname niet volledig waren geïnformeerd over de mogelijke risico's die ze daarmee nemen, deze informatie alsnog zo spoedig mogelijk zullen ontvangen?

Dit zou hen de mogelijkheid geven om, op basis van de volledige informatie waar zij krachtens de WGBO en de WMO recht op hebben, te besluiten of zij aan het onderzoek willen blijven deelnemen, of zich daaruit willen terugtrekken, en om te bepalen welke stappen dan nodig zijn om mogelijke schade door hun deelname zoveel mogelijk te beperken.

8. Acht de METC het dan noodzakelijk dat huisartsen, psychiaters of apothekers die patiënten voor het TEMPO-onderzoek hebben aangemeld, die zelf niet volledig en juist over de mogelijke risico's waren geïnformeerd, de volledige informatie over de risico's voor hun patiënten, alsnog zo spoedig mogelijk zullen ontvangen?

Dit zou hen de mogelijkheid geven om, in overeenstemming met hun plichten op grond van de WGBO en de WMO, deze patiënten alsnog volledig en juist te informeren, en met hen te bespreken of zij aan het TEMPO onderzoek willen blijven deelnemen of zich daaruit willen terugtrekken, en om te bepalen welke stappen dan nodig zijn om mogelijke schade voor deze patiënten zoveel mogelijk te beperken.

We zien uit naar uw antwoord. Mocht de commissie vragen hebben over wat we in onze brief naar voren hebben gebracht, dan zijn we graag bereid om die vragen te beantwoorden en nadere toelichting te geven, of om hierover met de METC in gesprek te gaan.

Met vriendelijke groet,

Peter C. Groot  
Jim van Os  
Myriam van de Lagemaat  
Eddy Hekman  
Lieuwkje Hekman  
Inge Bisschops  
Daniël Meijer  
Ewout Kattouw  
Harry Leurink

*Adresgegevens en ondertekening op de bladzijde hierna.*