

Open brief aan alle zorgverzekeraars in Nederland

onderwerp
conflict vergoeding taperingstrips

We schrijven deze open brief als ontwikkelaars van de taperingstrips waarmee medicijnen zoals antidepressiva, antipsychotica en sedativa eindelijk op een verantwoorde wijze kunnen worden afgebouwd. We doen dat omdat sommige zorgverzekeraars ten onrechte en op basis van onjuiste argumenten blijven weigeren om die vanuit het basispakket te vergoeden.

Op de argumenten van de zorgverzekeraars zijn we eerder ingegaan in een brief die we op 11 mei openbaar hebben gemaakt, waarbij de zorgverzekeraars werden uitgenodigd om dit conflict niet langer over de rug van kwetsbare patiënten te voeren, maar om eerst inhoudelijk met ons, als ontwikkelaars van de de taperingstrips, te overleggen. Deze uitnodiging had gedeeltelijk succes. Met enkele zorgverzekeraars zijn afspraken gemaakt voor nader overleg en Achmea/Zilveren Kruis besloot om de taperingstrips vooralsnog coulant te vergoeden. Uit de brieven die cliënten ons sturen, blijkt echter dat enkele verzekeraars blijven weigeren om de taperingstrips te vergoeden op basis van nieuwe, maar opnieuw onjuiste argumenten.

We vinden het onacceptabel dat deze zorgverzekeraars hun cliënten op deze manier blijven frustreren en doen door middel van deze open brief een tweede poging om hier een eind aan te maken. In de bijlage leggen we uit waarom de gebruikte argumenten onjuist zijn. We presenteren daarin ook de eerste resultaten van onderzoek naar de effectiviteit van de taperingstrips en we gaan in op Kafkaëske elementen in ons huidige zorg- en onderzoeksysteem die verbetering van de zorg niet alleen tegenwerken, maar die de kosten van de zorg ook onnodig opdrijven en die mogelijk kunnen verklaren waarom dit conflict überhaupt kon ontstaan.

Peter Groot
Jim van Os

Dr. P.C. Groot
Projectleider Tapering Cinderella Therapeutics
Cinderella Therapeutics (www.cinderella-tx.org)
Onderzoeker/ervaringsdeskundige
User Research Centre MUMC
Postbus 616 (locatie DRT10)
6200 MD MAASTRICHT
E-mail: p.c.groot@maastrichtuniversity.nl
Tel: 06-22290233

Prof. dr. J. van Os
Hoofd afdeling Psychiatrie & Psychologie

Datum
21-06-2016

Uw kenmerk
rationaliteit taperingstrip

Ons kenmerk
PCG/JvO/2016.06.21

Behandeld door
J. van Os

Telefoon
043 387 54 43

j.vanos@maastrichtuniversity.nl

Psychiatrie & Psychologie

Hoofd Psychiatrie
Prof. dr. J.J. van Os
secr. 043-387 54 43

Hoofd Medische Psychologie
Prof. dr. R.W.H.M. Ponds
secr. 043-387 41 75

Neuropsychiatrie
Prof. dr. F.R.J. Verhey
secr. 043-387 41 75

Stemmingsstoornissen
Prof. dr. F.P.M.L. Peeters
secr. 043-387 41 30

Transiëpsiëchiatrië
Prof. dr. T.A.M.J. van Amelsvoort
secr. 043-388 39 28

Zorginnovaties in de GGZ
Prof. dr. P.A.E.G. Delespaul
secr. 088-506 92 55

Ecologische Psychiatrië
Prof. dr. I. Myin-Germeyns
secr. 043-388 35 11

Bijlage bij de open brief van Peter Groot en Jim van Os aan de zorgverzekeraars in Nederland van 21 juni 2016 met als onderwerp 'conflict vergoeding taperingstrips'.

INHOUD

I. INHOUDELIJKE REACTIE OP DE BEZWAREN VAN DE ZORGVERZEKERAARS

In dit deel wordt ingegaan op alle inhoudelijk argumenten die de zorgverzekeraars hebben ingebracht tegen de vergoeding van de taperingstrips vanuit het basispakket.

Bezwaar nr 1: Taperingstrips zijn geen rationele vorm van farmacotherapie.

Bezwaar nr 2: Opbouw en afbouw van medicatie dient volgens de SmPC en met de geregistreerde standaarddoseringen plaats te vinden.

Bezwaar nr 3: Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs.

Bezwaar nr 4: Gerandomiseerde studies zijn vereist.

Bezwaar nr 5: De medicatie in de taperingstrips moet worden geregistreerd.

- 1. Paard van Troje*
 - Duurdere ADHD medicatie, slechtere zorg*
 - Praktische en financiële consequenties*
- 2. Heilige status van geregistreerde doseringen*

Bezwaar nr 6: Waarom alleen in Nederland?

II. KAFKA IN DE ZORG

Bij de ontwikkeling van taperingstrips is vanaf het begin geworsteld met de eis dat vooraf, dus voordat de taperingstrips er waren, moest worden aangetoond dat die beter zouden werken dan wat er al was. Deze onmogelijke eis is een voorbeeld van Kafkaëske elementen in ons huidige zorg- en onderzoekstelsel die de ontwikkeling van nieuwe interventies in de praktijk tegenwerken en die de kosten van de zorg onnodig hoog maken.

- 1. Paard achter de wagen*
- 2. Welk onderzoek dan wel?*
- 3. Automatische roep om bewijs vooraf werkt vertragend*

III. ERVARINGEN VAN PATIËNTEN

De eerste resultaten van onderzoek naar de effectiviteit van de taperingstrip worden gepresenteerd. Dat die resultaten niet eerder konden worden overlegd heeft te maken met de Kafkaëske aspecten van ons huidige zorg- en onderzoekstelsel, die in punt II worden beschreven.

IV. CONCLUSIE

V. REFERENTIES

I INHOUDELIJKE REACTIE OP DE BEZWAREN VAN DE ZORGVERZEKERAARS

Bezwaar nr 1: Taperingstrips zijn geen rationele vorm van farmacotherapie

Op dit bezwaar zijn we ingegaan in de brief aan Zilveren Kruis¹ die op 11 mei 2016 openbaar is gemaakt. Uit de afwijzingsbrieven die we nog steeds ontvangen concluderen we met verbazing dat nog niet alle zorgverzekeraars de moeite lijken te hebben genomen of niet willen nemen om van onze inhoudelijke argumenten kennis te nemen.

Bezwaar nr 2: Opbouw en afbouw van medicatie dient volgens de SmPC en met de geregistreerde standaarddoseringen plaats te vinden

Deze argumenten zijn en worden door verschillende zorgverzekeraars gebruikt maar zijn om een aantal redenen onjuist:

1. We kennen geen enkel voorschrift, regeling of wet waarin staat dat dit zo moet.
2. De Summary of Product Characteristics (SmPC) is een juridisch document dat een farmaceutisch bedrijf moet overleggen bij de registratie van een nieuwe medicijn maar schrijft niet dwingend voor hoe een arts in de praktijk moet handelen. Daarvoor zijn richtlijnen en standaarden.
3. Uit de SmPC van venlafaxine², waarvoor de vergoeding van de taperingstrips op basis van dit argument werd geweigerd, blijkt dat deze documenten niet altijd up-tot-date zijn:

- In punt 4.4 staat:

"In klinische onderzoeken traden bij 31% van de patiënten bijwerkingen op bij het stoppen van de behandeling met venlafaxine (na geleidelijke dosisverlaging en daarna) en bij 17% van de patiënten die placebo innamen."

Deze percentages zijn gebaseerd op ouder kortdurend klinisch onderzoek met gezonde vrijwilligers. In de dagelijkse klinische praktijk, met een veel meer diverse patiëntenpopulatie die langdurig venlafaxine heeft gebruikt, ondervinden vrijwel alle patiënten problemen bij het afbouwen³.

- In punt 4.2 en 4.4. wordt over de ontrekkingsverschijnselen gemeld:

"In het algemeen zijn deze verschijnselen licht tot matig van aard; echter, bij enkele patiënten kunnen deze ernstig zijn".

In de dagelijkse praktijk is duidelijk gebleken dat veel meer dan slechts 'enkele patiënten' last hebben van ernstige klachten.

- In punt 4.4 staat:

"er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die onbedoeld een dosis vergeten zijn".

Dit verschijnsel is helemaal niet zeldzaam, maar is en wordt nog steeds vaak over het hoofd gezien, omdat het voor patiënten moeilijk is om die klachten goed te duiden^{4,5}. In de huidige bijsluiter⁶ wordt daarover ten onrechte nog steeds niets gemeld.

4. In de SmPC van venlafaxine² vinden we niets over verplicht gebruik van geregistreerde standaarddoseringen. Onder punt 4.4, "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" vinden we wel:

"Daarom wordt aanbevolen bij het stoppen van de behandeling venlafaxine de dosering geleidelijk te verlagen over een periode van een aantal weken of maanden, volgens de behoefte van de patiënt".

Over wat geleidelijk voor een bepaalde patiënt precies betekent wordt verder niets gezegd. In de praktijk kan dit terechte en verstandige advies met alleen de geregistreerde sterktes van venlafaxine (37.5 mg, 75 mg, 150 mg en 225 mg) echter onmogelijk worden opgevolgd omdat de stappen waarmee de dosis moet worden verlaagd dan (veel) te groot zijn en omdat de laagste geregistreerde standaarddosering van 37,5 mg daarvoor veel te hoog is ^{5,7,8}. Met behulp van taperingstrips kan dit advies wél worden opgevolgd.

5. In de Multidisciplinaire Richtlijn Angststoornissen ⁹ staat onder punt 5.2.1:

". . . . de conclusie dat 40 mg paroxetine de enig juiste streefdosering is onjuist: de auteurs concluderen dat sommige patiënten ook reageren op een minder hoge dosering. Bij de overige SSRI's is hiernaar geen systematisch onderzoek verricht. Tot op heden is geen dosis-titratie studie met een SSRI verricht".

Ook hier staat niets over verplicht gebruik van standaarddoseringen, maar juist het tegendeel: als de patiënt een andere dosering dan de geregistreerde standaarddoseringen nodig heeft, dan moet die aan de patiënt kunnen worden voorgeschreven. Verder maakt deze tekst *expliciet* duidelijk dat niet bekend is hoeveel patiënten welke dosering nodig hebben omdat *nog nooit* dosis titratie studies bij SSRI's zijn uitgevoerd.

6. In de Multidisciplinaire Richtlijn Depressie ¹⁰ staat op blz 20 onder "afbouw":

"Wijzigingen in de dosering of het afbouwen van de medicatie dienen in overleg met uw behandelaar te gebeuren."

Ook hier geen woord over de aard van die wijzigingen. Dat is niet onbegrijpelijk en in onze ogen zelfs heel verstandig, omdat die immers per patiënt kunnen verschillen.

7. In 'Onderbouwing van in apothek bereide geneesmiddelen' schrijft het Laboratorium der Nederlandse Apothekers van de KNMP ¹¹:

". . . . Wanneer de apotheker constateert dat het geneesmiddel wel als geregistreerd handelspreparaat beschikbaar is, maar niet in de juiste sterkte kan hij nagaan of het geneesmiddel beschikbaar gemaakt kan worden door het te bereiden. Deze situatie kan zich voordoen, wanneer de zorg voor de patiënt een geneesmiddel met een sterkte vereist die afwijkt van de sterkte in de standaardtherapie, zoals bij patiënten die in het kader van hun behandeling een opbouw- of afbouwschema moeten volgen, zoals in de KNMP-Richtlijn Bereiding staat beschreven".

Hier staat expliciet dat andere dan alleen geregistreerde standaarddoseringen mogen - en wat ons betreft, in het belang van de patiënt, zelfs *moeten* - worden gebruikt dan alleen geregistreerde standaarddoseringen.

Over de eisen waaraan de magistraal bereide medicatie moet voldoen staat verder in deze brief dat:

". . . u met in vitro testen bewijst dat de eigen bereiding aan relevante wettelijke kwaliteitseisen voldoet om een optimale werking te kunnen garanderen. Voor tabletten zijn in dit kader de belangrijkste parameters het gehalte en de oplossnelheid".

In de praktijk wordt aan deze eisen bij magistrale bereiding door de Regenboog Apotheek altijd voldaan, omdat iedere magistraal bereide dosering door een extern daartoe gecertificeerd laboratorium wordt gecontroleerd en aldus gecertificeerd.

Bezwaar nr 3: Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs

Vergoeding van de taperingstrips werd geweigerd op basis van het volgende argument:

"Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs over de werkzaamheid van het geneesmiddel dat u aanvraagt. Hierdoor komt het geneesmiddel niet voor vergoeding in aanmerking. U kunt dit lezen in artikel B.15.1.1 van de verzekeringsvoorwaarden".

In de betreffende verzekeringsvoorwaarden vonden we geen paragraaf B15.1.1, maar wel een paragraaf B15.1.a. waarin staat:

"Uit wetenschappelijk onderzoek moet zijn gebleken dat het middel werkzaam, effectief en het meest economisch is. (zie ook B. 15.4)"

Het is ons niet duidelijk of paragraaf B.15.1.a of paragraaf B.15.4 nu de relevante paragraaf is. Als paragraaf B.15.4 de relevante paragraaf is begrijpen we niet waarom daar niet meteen naar is verwezen. Het is mogelijk dat zo'n doorverwijzing juridisch correct is, dat kunnen wij als niet-juristen niet beoordelen. Maar we kunnen ons hier eerlijk gezegd niet aan de indruk onttrekken dat geprobeerd wordt om cliënten hier op onzorgvuldige en ethisch gezien twijfelachtige wijze het bos in te sturen.

Bezwaar nr 4: Gerandomiseerde studies zijn vereist

1. De eis van nader (gerandomiseerd) onderzoek is door verschillende zorgverzekeraars in verschillende bewoordingen gebruikt, in sommige gevallen zeer expliciet:

"Hiervoor is echt een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek nodig".

We hebben nagezocht wat het rapport *"Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk"* ¹² van Zorginstituut Nederland, waarin 'anno nu' het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' wordt beoordeeld, over gerandomiseerd onderzoek zegt:

blz 6 *Toepassen van de principes van evidence-based medicine:*

". . . . 'Harde evidence' zoals uit RCT's is niet per definitie vereist; ook evidence uit andersoortige studies, zoals observationeel onderzoek, kan tot een positieve waardering en tot de kwalificatie 'evidence-based' leiden. . . . Ook 'zachte(re)' eindpunten, zoals kwaliteit van leven, worden – afhankelijk van de te beoordelen interventie - betrokken bij de beoordeling"

blz 6 *Passend bewijs:*

". . . . Onderkend moet echter worden dat een RCT ook nadelen heeft en beperkingen kent. Zo geeft een RCT niet altijd de dagelijkse praktijk weer, vanwege het soms zeer streng toepassen van in- en exclusiecriteria. Ook is een RCT niet altijd geschikt als onderzoeksdesign niet altijd nodig en ook niet altijd haalbaar."

blz 7 *Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs:*

". . . . kan de kwaliteit van RCT's worden afgewaardeerd, respectievelijk de kwaliteit van observationele studies worden opgewaardeerd"

2. *Gerandomiseerd onderzoek heeft voor het afbouwen niets opgeleverd*

Een belangrijke reden om de vraag naar gerandomiseerd onderzoek krachtig af te wijzen is het feit dat dergelijk onderzoek in de afgelopen decennia voor de praktijk van het afbouwen van medicijnen zoals antidepressiva geen enkele praktische betekenis heeft gehad ¹³. De problemen bij het afbouwen van antidepressiva zijn namelijk in der loop der jaren niet minder geworden. Het lukt teveel mensen nog steeds niet - of alleen met heel veel moeite - om op een goede manier met het gebruik van antidepressiva te stoppen. Dit leidt tot onnodig langdurig gebruik van antidepressiva en tot gebruik in te hoge doseringen.

Een recent voorbeeld van 'mislukt' gerandomiseerd Nederlands onderzoek naar het afbouwen van antidepressiva is de zogenaamde PANDA-studie ¹⁴. Dit door ZonMW gesubsidieerde onderzoek heeft enkele honderdduizenden euro's gekost en er hebben verschillende mensen jarenlang hard en met de beste bedoeling aan gewerkt. Toch heeft dit onderzoek voor verbetering van de praktijk van het afbouwen van antidepressiva helemaal niets opgeleverd. Wij vinden dat niet verbazingwekkend, omdat hier werd geprobeerd om een probleem op te lossen met een instrument - het gerandomiseerde onderzoek waar zorgverzekeraars zo nadrukkelijk om vragen - dat hiervoor helemaal niet geschikt is.

We erkennen dat gerandomiseerd onderzoek zeer waardevol kan zijn en tot zeer belangrijke nieuwe inzichten heeft geleid en kan leiden. Maar dat kan alleen als de onderzoeksgroepen waarmee in zulk onderzoek wordt gewerkt voldoende homogeen zijn. Aan die eis kan bij heel veel Mental Health onderzoek slechts met grote moeite worden voldaan. Het is niet voor niets dat er zoveel – en vaak terecht – kritiek wordt geleverd op de uitkomsten van RCT-onderzoek^{15,16}.

Gerandomiseerde studies uitvoeren om uit te vinden wat *de beste* manier is om antidepressiva af te bouwen is volgens ons een illusie. De uitkomst van zulk onderzoek is mogelijk valide voor een onderzochte groep als geheel, maar is dat niet automatisch ook voor iedere persoon binnen zo'n groep. Sterker nog, het is mogelijk dat zo'n *beste* oplossing voor ieder afzonderlijk lid van de onderzochte groep een slechte oplossing is.

Het is dit probleem waar alle onderzoek dat tot nog naar het afbouwen van antidepressiva is uitgevoerd op is stukgelopen. Onderzoekers, zorgverzekeraars en onderzoekfinanciers zoals ZonMW blijven hardnekkig de illusie koesteren dat het mogelijk is om tot *gepersonaliseerde* behandelingen te komen op basis van *groepsonderzoek*. Groepsonderzoek waarvan wordt verwacht dat het de antwoorden die daarvoor nodig zijn kan verschaffen. Uit de praktijk blijkt al jarenlang dat dit niet lukt. Veel RCT-studies eindigen met beloftes voor de toekomst en de roep om nieuw RCT-onderzoek, zonder dat ze in de praktijk tot aantoonbare verbeteringen leiden waar patiënten en artsen echt iets aan hebben. De collectieve illusie, dat RCT-onderzoek het juiste antwoord is op iedere vraag, heeft geleid, en leidt nog steeds, tot onderzoek dat voor de praktijk veel te weinig oplevert, en tot disfunctionele regelgeving.

Om te begrijpen hoe die disfunctionele regelgeving kon ontstaan moeten we teruggaan in de geschiedenis. De praktijk rondom de registratie van nieuwe medicijnen is ontstaan in reactie op schandalen uit het verleden. Niemand wil een nieuwe Softenon-affaire. Daarom is het goed dat er strenge registratieprocedures en regels zijn voor het ontwikkelen van nieuwe medicijnen. Het gerandomiseerde onderzoek dat daarvoor nodig is wordt door de producenten daarvan betaald, die in ruil daarvoor een tijdlang exclusieve rechten krijgen op de verkoop daarvan, om zo de kosten van de ontwikkeling van nieuwe medicijnen terug te verdienen. Bij de medicijnen waarvoor inmiddels taperingstrips beschikbaar zijn gaat het echter niet om nieuwe medicijnen, maar om medicijnen die allemaal geregistreerd en uit patent zijn en die wereldwijd al jarenlang door vele miljoenen mensen worden gebruikt.

Bezwaar nr 5: De medicatie in de taperingstrips moet worden geregistreerd

1. Paard van Troje

Aan de heer Harder, apotheker van de Regenboog Apotheek is gevraagd om de medicatie in de taperingstrips eerst te registreren. We vragen ons om te beginnen af of de zorgverzekeraars na zo'n registratie opeens wel bereid zullen zijn om de taperingstrips uit het basispakket te vergoeden. Maar vooral of ze zich realiseren dat ze met dit verzoek het paard van Troje binnenhalen. Toegeven aan dat verzoek heeft namelijk een aantal zeer ongewenste maatschappelijke consequenties.

De Stichting Cinderella heeft als doelstelling om stiefkindmedicijnen en behandelingen voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs voor patiënten beschikbaar te maken. Dat geldt ook voor de taperingstrips. Onnodige bureaucratische handelingen bij de ontwikkeling daarvan moeten daarom zoveel mogelijk worden vermeden. Registratie van de medicatie in de taperingstrip is daarvan een voorbeeld omdat dat geen enkel zinnig doel dient. Integendeel, die registratie is uit maatschappelijk oogpunt ongewenst omdat ze de kosten van de zorg in Nederland onnodig zou verhogen, zonder dat dat de werkzaamheid of de veiligheid van de taperingstrips daardoor zou verbeteren. We illustreren dat aan de hand van twee voorbeelden.

Duurdere ADHD medicatie, slechtere zorg

Een tijdje geleden werd door een ondernemer Amfexa als geneesmiddel geregistreerd. Amfexa is dexamfetamine in een dosering van 5 mg. Door die registratie is doorgeleverde bereiding van dexamfetamine in Nederland niet meer toegestaan, ook niet in andere doseringen dan 5 mg. Aan die andere doseringen hebben patiënten echter wel behoefte, omdat het vinden van de juiste dosis bij de behandeling van ADHD heel belangrijk is. De zorg in Nederland wordt door de registratie van Amfexa dus aantoonbaar verslechterd. Patiënten betalen hiervoor een dubbele prijs, want door die registratie zijn de prijzen met honderden procenten gestegen. Welk probleem hierdoor wordt opgelost is niet duidelijk, want van onveiligheid bij de verstrekking van doorgeleverde bereide dexamfetamine, zoals die al jarenlang in Nederland plaatsvond, is voor zover wij weten nooit sprake geweest. De registratie van Amfexa, waarvan wij op grond van de vraag om de medicatie in de taperingstrip te registreren moeten concluderen dat zorgverzekeraars die toejuichen, heeft dus geen enkel probleem opgelost maar wel tot slechtere zorg, extra bureaucratie en hogere kosten geleid. We vinden het niet verwonderlijk dat hierover grote maatschappelijke beroering is ontstaan. ^{17,18}

Praktische en financiële consequenties

NRC Handelsblad schreef op 11 juni over het antipsychoticum risperidon. Daarin beschreef Prof. Buitelaar van het Radboudumc wat die eis van registratie opleverde:

Enkele jaren geleden probeerde Buitelaar al de bijwerkingen én de werking van risperidon bij kinderen te onderzoeken in een groot Europees onderzoek – met een Europese subsidie van 5,6 miljoen euro. Dat lijkt veel geld, maar van dat bedrag moesten ook peperdure klinische studies worden betaald om de werkzame stof te laten registreren als een geneesmiddel. Johnson & Johnson weigerde om pillen en placebo's te leveren, die werden door een ander bedrijf gemaakt in India. „Daar hebben controleurs van de European Medicines Agency de productiefaciliteit afgekeurd. Dat was het einde van het onderzoek.“

Dit echec laat zien hoe lastig het is om onafhankelijk onderzoek te doen. Johnson & Johnson financierde in 2006 wel een onderzoek van de vooraanstaande Amerikaanse kinderpsychiater Robert Findling (Johns Hopkins University), waarmee risperidon uiteindelijk in de VS geregistreerd kon worden voor autistische kinderen.

Een paar dingen vallen ons op. In de eerste plaats het feit dat farmaceutische bedrijven wel een medicijn op de markt mogen brengen maar dat ze daarna kennelijk niet verplicht zijn om mee te werken aan verder onderzoek naar de effectiviteit en bijwerkingen van zo'n medicijn. Door die weigering dwingen ze onderzoekers tot grote uitgaven uit gemeenschapsgeld en tot langdurig uitstel - en in dit geval dus zelfs tot afstel - van zulk onderzoek.

Wat verder opvalt is de enorme ongelijkheid tussen beide partijen. Grote farmaceutische bedrijven hebben de middelen om gerandomiseerd registratie-onderzoek te financieren en krijgen daarvoor profijtelijke tijdelijke monopolies voor terug. Onafhankelijke onderzoekers en een stichting zoals Cinderella hebben die middelen niet of nauwelijks. Door onderzoeksvoorstellen in te dienen kunnen ze proberen om die middelen te verkrijgen, maar dat is, zoals het voorbeeld uit het NRC laat zien, nog steeds geen garantie dat daarmee aan de voorwaarden van registratie kan worden voldaan.

Dit alles leidt ertoe, dat zo'n - in het geval van de taperingstrips onterecht - verzoek om registratie, als dat gehonoreerd wordt, in de praktijk maar tot één ding kan leiden, namelijk tot langdurig uitstel van de ontwikkeling van nieuwe interventies en tot een heleboel onnodige kosten. Geen patiënt die hier beter van wordt.

2. Heilige status van geregistreerde doseringen

In George Orwells Animal Farm komen schapen voor die niet nadenken maar braaf nablaten wat ze wordt voorgezegd: 'four legs good, two legs bad'. Wat zorgverzekeraars doen als ze vragen om registratie lijkt hierop: 'geregistreeerde dosis goed, niet geregistreeerde dosis fout'. De vraag om uit te leggen waarom we in de taperingstrips gebruik maken van niet geregistreeerde (afwijkende)

doseringen is ons al veel vaker gesteld. Geregistreerde doseringen lijken een bijna heilige status te hebben.

We vinden dat uiterst merkwaardig omdat geen enkele arts het in zijn of haar hoofd zal halen om aan iedere patiënt met suikerziekte dezelfde geregistreerde standaarddosis voor te schrijven. Hetzelfde geldt voor andere medicijnen zoals bijvoorbeeld het schildklierhormoon thyrox, waarover nog niet zo lang geleden ook de nodige ophef was omdat het tijdelijk niet geleverd kon worden¹⁹. Patiënten die dat middel gebruiken wisten namelijk maar al te goed hoe belangrijk en moeilijk het is om de juiste dosis te vinden.

Maar als het om de medicijnen in de taperingstrips gaat, antidepressiva, antipsychotica, benzodiazepines, dan lijkt dat volgens de zorgverzekeraars dus opeens niet meer belangrijk te zijn en moet iedere afwijking van de geregistreerde doseringen uitgebreid en door middel van registratie verantwoord worden. Waarom eigenlijk? Standaarddoseringen worden bepaald in gerandomiseerde studies waarin bijvoorbeeld twee doseringen van 10 en 20 mg met elkaar worden vergeleken. Die keuze is min of meer arbitrair, want waarom geen 12 mg en 22 mg? Na registratie worden die doseringen van 10 en 20 mg door de zorgverzekeraar automatisch standaard vergoed. De belangrijke vraag of die doseringen voor iedere afzonderlijke patiënt wel optimaal zijn lijkt daarna niet meer te worden gesteld.

Uit de praktijk blijkt dat veel patiënten met alleen de geregistreerde doseringen niet optimaal kunnen worden geholpen. Verantwoord afbouwen van antidepressiva zoals paroxetine en venlafaxine is daarmee bijvoorbeeld niet mogelijk. Medicatie in afwijkende - *niet geregistreerde* - doseringen is daarom bijzonder gewenst, en niet alleen voor het afbouwen van antidepressiva. Het niet standaard beschikbaar zijn van met name lage doseringen draagt bijvoorbeeld bij aan het voorschrijven van medicijnen aan kinderen in te hoge doseringen²⁰⁻²² en aan het feit dat vrouwen 60% meer last hebben van bijwerkingen van medicijnen dan mannen, een onderwerp dat inmiddels door minister Schippers hoog op de agenda is gezet²³.

Het is daarom niet alleen vreemd, maar volgens ons zelfs volkomen fout om aan patiënten standaard alleen medicatie in de beschikbare geregistreerde doseringen te willen vergoeden.

Iedere afzonderlijke patiënt wordt het best geholpen met medicatie in de dosering die voor hem of haar optimaal is. Of dat nu de geregistreerde standaarddosering is of niet. Voor het ontwikkelen van een taperingstrip is het essentieel om te kunnen beschikken over een groot aantal verschillende doseringen. Voor de gebruikers ervan is dat essentieel om verantwoord te kunnen afbouwen of om de optimale dosering - die voor iedereen anders kan zijn en die we niet kunnen voorspellen - te vinden.

Voor iedere afwijkende magistraal bereide dosering om registratie vragen is de wereld op zijn kop zetten.

Bezwaar nr 6: Waarom alleen in Nederland?

Aan de heer Harder werd gevraagd waarom de problemen bij het afbouwen van antidepressiva alleen in Nederland spelen. We vinden het moeilijk om te begrijpen dat deze vraag door grote zorgverzekeraars, waarvan we toch mogen verwachten dat ze over inhoudelijke kennis beschikken, überhaupt is gesteld. Die problemen zijn namelijk niet beperkt tot Nederland maar spelen overal. Wel is het zo dat Nederland, voor zover wij weten, op dit moment het enige land is waar hiervoor een praktische oplossing is ontwikkeld in de vorm van de taperingstrip.

II KAFKA IN DE ZORG

Bij de ontwikkeling van taperingstrips is vanaf het begin geworsteld met de eis dat steeds opnieuw werd verwacht dat *vooraf*, dus *voordat* de taperingstrip er waren, moest worden aangetoond dat die beter zouden werken dan wat er al was. Volgens ons was dit onmogelijk en is die eis een voorbeeld van Kafkaëske elementen in ons huidige zorg-en onderzoekstelsel.

1. *Paard achter de wagen*

In de onderzoekagenda GGZ ²⁴ lezen we:

De opgedane kennis levert een schat aan mogelijkheden, maar kan nog niet direct geïmplementeerd worden. Nieuwe preventieve en therapeutische interventies moeten eerst onderzocht worden op veiligheid, acceptatie, toepasbaarheid en vooral op (kosten)effectiviteit. Het veld van de ggz is toe aan een grote stap: die van kennis naar toepassingen.

Hier wordt, net als door de zorgverzekeraars, geroepen om onderzoek *vooraf*, over de veiligheid, de acceptatie, de toepasbaarheid en de kosteneffectiviteit van nieuwe therapeutische interventies. Veiligheid voor alles. Historisch gezien verklaarbaar uit de wens om schandalen zoals het Softenon-drama te voorkomen. Maar door deze eisen ook te stellen bij interventies die in de praktijk, zoals bij het afbouwen van antidepressiva, niet alleen al jarenlang mogelijk en toegestaan zijn, maar ook nog eens 'illegaal' door patiënten zelf in de praktijk (moeten) worden gebracht, wordt het paard achter de wagen gespannen.

2. *Welk onderzoek dan wel?*

Als gerandomiseerd onderzoek ons bij het oplossen van de problemen bij het afbouwen van medicijnen zoals antidepressiva niet de oplossing kan brengen, wat dan wel? In de huidige onderzoekagenda GGZ ²⁵ staat gepersonaliseerde zorg, zorg op maat, zeer hoog op de agenda:

"Wanneer we van tevoren kunnen voorspellen welke patiënten goed op een behandeling zullen reageren, kunnen kostbare behandelingen, die soms ook bijwerkingen geven, alleen worden ingezet voor de patiënten die er baat bij hebben."

Zoals uit deze zin blijkt, is de aandacht vooral gericht op onderzoek naar manieren om beter te kunnen voorspellen. Daar is op zich niets mis mee, als dat in de praktijk ook mogelijk is. Bij het afbouwen van antidepressiva verkeren we echter al jaren in de situatie dat bestaand onderzoek ons op deze vraag voor een individuele patiënt nog nooit een bevredigend antwoord heeft gegeven en, zoals we hiervoor hebben uitgelegd, ook niet zal gaan geven.

Het is mede daarom dat bij de ontwikkeling van de taperingstrips voor een pragmatische aanpak is gekozen waarin voor gerandomiseerd onderzoek geen plaats was. In plaats daarvan is geprobeerd om praktisch mogelijk te maken waar patiënten al jarenlang om vragen en wat velen van hen al jarenlang en soms wanhopig in praktijk proberen te brengen ⁵: geleidelijke dosisreductie in kleine stappen. Volledig in overeenstemming met de huidige consensus over verantwoord afbouwen en mogelijk binnen de geldende regels.

Dat niet vooraf door middel van gerandomiseerd onderzoek hoefde te worden bewezen dat de taperingstrips werken was voor ons evident omdat bij voorbaat duidelijk was dat ze beter zouden werken dan alles wat daarvoor was geprobeerd. Niet omdat de pogingen die men deed om het afbouwen beter te laten verlopen op zich verkeerd waren, maar omdat het belangrijkste onderliggende probleem, het ontbreken van de benodigde (vooral lage) doseringen, daarbij niet werd opgelost.

De vraag was dus niet of taperingstrips beter zouden werken dan wat er al was, maar hoe goed ze zouden werken. Daar is inderdaad onderzoek voor nodig maar dus niet in de vorm van gerandomiseerde klinische trials. In een recent gepubliceerde studie hebben we laten zien dat het mogelijk is om het effect van geleidelijke dosisreductie in een n=1 experiment te bestuderen ²⁶. In dat experiment werd het effect van dosisverandering van het antidepressivum venlafaxine onderzocht

door gebruik te maken van zelfmonitoring met behulp van een app, de zogenaamde PsyMate, die inmiddels gewoon op een mobiele telefoon kan worden gedownload. Door gebruikers van taperingstrips te vragen om tijdens het afbouwen van die app gebruik te maken is het mogelijk om de effecten van dosisverandering in real-time te bestuderen. Die aanpak zal ons in kortere tijd en tegen veel lagere kosten veel meer kunnen leren over de effectiviteit van taperingstrips dan wat met behulp van randomised trials mogelijk is. Om dit te realiseren is vooral de wil nodig om zulke experimenten mogelijk te maken. De benodigde instrumenten zijn allemaal aanwezig.

3. Automatische roep om bewijs vooraf werkt vertragend

De automatische roep om *vooraf* bewijs te leveren is Kafka op zijn best omdat die eis in de praktijk leidt tot de stagnatie die in meer gerandomiseerd onderzoek te zien is. Klinische trials worden steeds groter, de gebruikte statistische technieken worden steeds beter, maar aan de onderliggende theorieën mankeert nog van alles ²⁷ en de onderzochte groepen zijn heel vaak niet homogeen genoeg. Het resultaat van die focus op gerandomiseerd onderzoek is vooral dat iedereen, net als de Red Queen uit Alice in Wonderland, steeds harder moet rennen om op dezelfde plaats te blijven, zonder vooruit te komen.

Als we bij de ontwikkeling van de taperingstrips aan de vraag om bewijs vooraf zouden hebben toegegeven dan zouden er nu geen taperingstrips zijn. We zouden dan namelijk nog jaren bezig zijn geweest om dat bewijs te leveren, waarbij het zeer de vraag is of dat zou zijn gelukt. Door niet op 'gerandomiseerd' bewijs vooraf te wachten verkeren we nu in de situatie dat inmiddels enkele honderden patiënten de strips hebben kunnen gebruiken.

Willen we weten *hoe goed* die taperingstrips werken en of ze nog verder kunnen worden ontwikkeld en verbeterd? Absoluut, maar het onderzoek dat daarvoor nodig is kan pas zinvol worden uitgevoerd nu de strips in de praktijk kunnen worden gebruikt.

III ERVARINGEN VAN PATIËNTEN

Zoals we hiervoor hebben uitgelegd, zou het vele onnodige jaren hebben gekost om vooraf bewijs te leveren van de effectiviteit van de taperingstrips. Nu de taperingstrips daadwerkelijk gebruikt worden is dat onderzoek naar de effectiviteit niet alleen mogelijk, maar kan het zelfs betrekkelijk eenvoudig worden uitgevoerd. De stichting Cinderella doet dat in samenwerking met User Research Centrum van de universiteit Maastricht door aan iedere gebruiker van de taperingstrips na gebruik een enquêteformulier te sturen waarin een aantal vragen over de ervaringen met de taperingstrips worden gesteld. Een sterk punt van de gegevens die zo worden verkregen is het feit dat ze iets zeggen over de effectiviteit van de taperingstrips in de dagelijkse praktijk.

We hebben inmiddels voldoende vragenlijsten van gebruikers ontvangen om de eerste resultaten te kunnen presenteren. Het volledige resultaat van ons onderzoek zal in een peer-reviewed wetenschappelijk tijdschrift worden gepubliceerd.

Beoordelingskader

Van de zorgverzekeraars moet worden aangetoond dat de taperingstrips beter werken dan de huidige manieren van afbouwen. Bij de beoordeling van de effectiviteit van een interventie moet volgens het rapport "*Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*" ¹² van Zorginstituut Nederland de volgende afweging worden gemaakt:

'vinden wij de 'netto toevoeging' van de interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?' (blz 7)

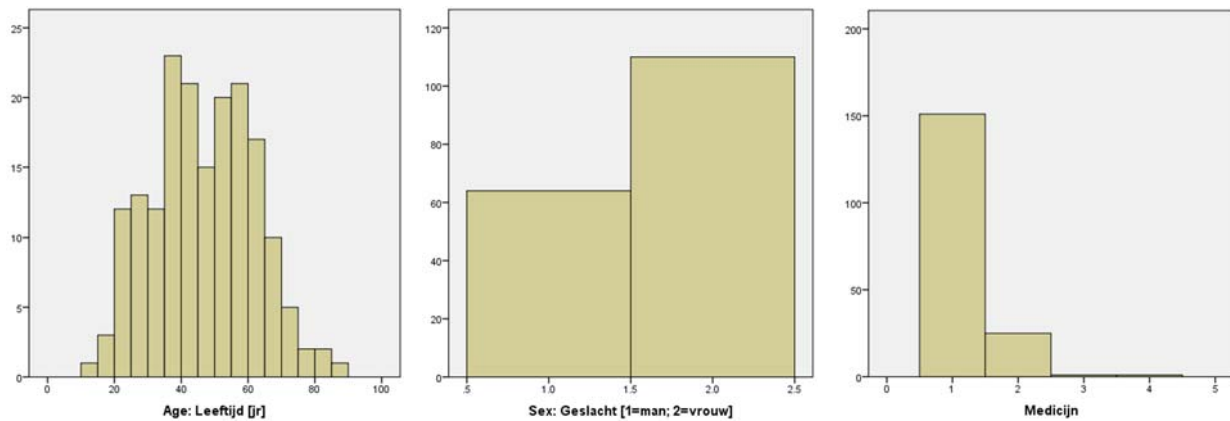
Volgens Zorginstituut Nederland kan bij het zoeken en selecteren van informatie gebruik worden gemaakt van de zogenaamd PICOT-vragen, waarbij PICOT staat voor Patiënt (de relevante patiëntenpopulatie), Intervention (de te beoordelen interventie), Comparison (de controle-interventie waarmee wordt vergeleken), Otcome (de relevante uitkomsten/uitkomstmaten) en Time (de minimaal vereiste follow-up

periode). Met betrekking tot het afbouwen met behulp van taperingstrips luiden onze antwoorden op deze vragen als volgt:

1. Patiëntenpopulatie: alle patiënten die met behulp van één of meer taperingstrips met een medicijn willen stoppen of die de dosis daarvan een stuk willen verlagen
2. Interventie: afbouwen of dosisverlaging met behulp van taperingstrips
Toelichting: We willen weten of de taperingstrips in de praktijk voldoen, ongeacht het gebruikte medicijn, de reden waarvoor dat werd gebruikt, de periode waarin het is gebruikt, de reden waarom de patiënt wil afbouwen, of de manier waarop de arts die het recept uitschrijft de patiënt bij het afbouwen heeft begeleid.
3. Contrôle-interventie: afbouwen of dosisverlaging zonder gebruik te maken van taperingstrips.
Toelichting: Er is voor zover wij weten geen interventie die vergelijkbaar is met het afbouwen met behulp van taperingstrips. Daarom vergelijken we de nieuwe interventie, afbouwen met behulp van één of meer taperingstrips, met eerdere afbouw pogingen, ongeacht de manier waarop patiënten bij die eerdere afbouw pogingen werden begeleid.
4. Relevante uitkomstmaten:
 - a) hoe verliep het afbouwen ? (met/zonder taperingstrips)
Toelichting: Deze vraag is een voorbeeld van één van de 'zachte(re)' eindpunten, zoals kwaliteit van leven' die volgens Volgens Zorginstituut Nederland ¹² ook bij de beoordeling van de rationaliteit van een interventie moeten worden betrokken. Bij het gebruik van taperingstrips worden patiënten expliciet gedwongen om na te denken over de snelheid waarmee ze willen afbouwen en moeten ze daarover zelf, in overleg met hun arts, een beslissing nemen. Als het goed is leidt dit tot een groter gevoel van controle tijdens het afbouwen dat ervoor zorgt dat het verdragen van onttrekkingsverschijnselen, als die zich toch nog voordoen, beter wordt verdragen dan bij eerdere afbouw pogingen het geval was.
 - b) hoeveel last van onttrekkingsverschijnselen ? (met/zonder taperingstrips)
Toelichting: Onze werkhypothese is dat onttrekkingsverschijnselen in principe volledig kunnen worden voorkomen door voldoende geleidelijk af te bouwen en dat de afbouwsnelheid die daarvoor nodig is per individu kan verschillen. Toekomstig onderzoek met behulp van de taperingstrips kan uitwijzen of deze hypothese juist is.
 - c) is het gelukt om helemaal af te bouwen of de dosis te verlagen ?
Toelichting: We spreken van succesvolle afbouw of dosisverlaging als gebruikers van de taperingstrip melden dat dat gelukt is. In hoeveel gevallen er na het stoppen met de medicatie na kortere of langere tijd sprake is van terugval kan met de gebruikte vragenlijst niet worden gemeten. Dit is een belangrijke vraag voor toekomstig onderzoek omdat er sterke aanwijzingen zijn dat langzamer afbouwen de kans op (vroegtijdige) terugval verlaagt ²⁸. Als dat door toekomstig onderzoek wordt bevestigd dan levert dat een extra argument op voor afbouwen met behulp van taperingstrips.
 - d) hoe groot is de tevredenheid over de taperingstrip ?
Toelichting: Deze vraag is een voorbeeld van één van de 'zachte(re)' eindpunten, zoals kwaliteit van leven' die volgens Volgens Zorginstituut Nederland ¹² ook bij de beoordeling van de rationaliteit van een interventie moeten worden betrokken.
 - e) hoe groot is de tevredenheid over de informatie bij de taperingstrip?
Toelichting: zie toelichting bij vraag 4d.
5. Follow-up periode: geen.
Toelichting: Een follow-up periode was voor de beoordeling van de effectiviteit van de taperingstrip niet nodig. De vraag die beantwoord moest worden was namelijk of het met behulp van taperingstrips beter lukt om verantwoord en zonder problemen af te bouwen dan in de huidige praktijk op dit moment mogelijk is.

Resultaten

Figuur 1 toont de belangrijkste karakteristieken van de gebruikers van de taperingstrips. Alle leeftijdsgroepen zijn vertegenwoordigd (A) en bijna tweederde van alle gebruikers is vrouw (B). Voor paroxetine, waarvoor als eerste een taperingstrip kon worden gebruikt, ontvingen we 151 vragenlijsten en voor venlafaxine, waarvoor de taperingstrips anderhalf jaar later kwamen 25 (C). Bijna de helft van alle respondenten had 5 jaar of langer medicatie gebruikt (D) en 64% had al eerder één of meer afbouwposingen gedaan (E). Op de vraag 'gaat u na deze strip nog een volgende strip gebruiken?' antwoorde 71% dat het medicijn was afgebouwd, 15% dat nog een volgende strip gebruikt ging worden en 14% dat men het medicijn bleef gebruiken, waarbij een aantal respondenten aangaf dat de gebruikte dosis nu lager lag dan voor de afbouwposing.



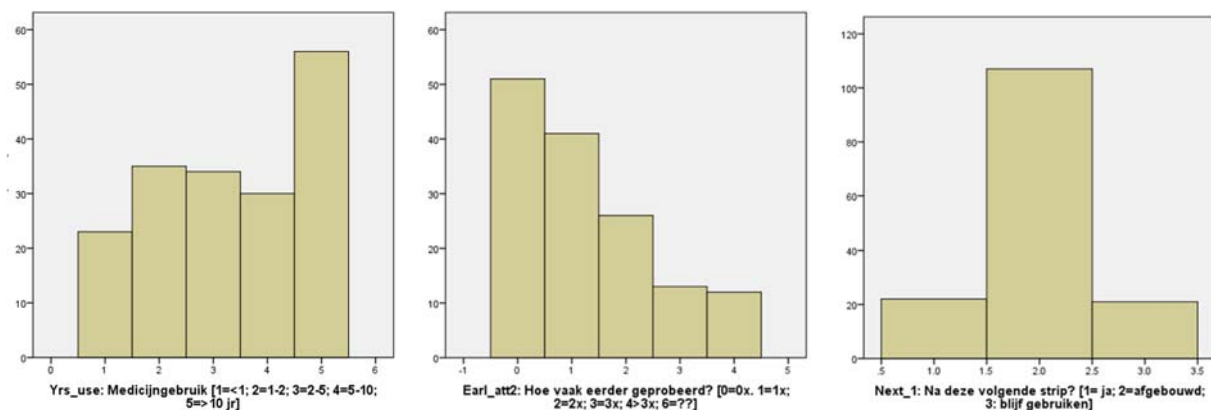
A Leeftijdsverdeling (n=178)

B Geslacht

man: 37% (n= 64)
vrouw: 63% (n=110)

C Geneesmiddel

paroxetine: 85% (n=151)
venlafaxine: 14% (n= 25)
diazepam: 0.6% (n= 1)
diazepam: 0.6% (n= 1)



D medicijngebruik

< 1 jr: 13% (n=23)
1- 2 jr: 20% (n=35)
2- 5 jr: 19% (n=34)
5-10 jr: 17% (n=30)
≥ 10 jr: 31% (n=56)

E Eerdere afbouwposingen

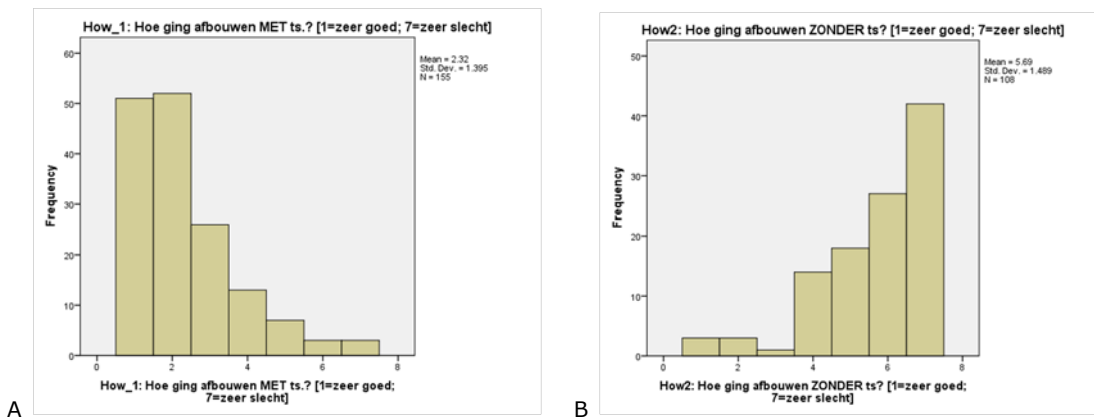
0x: 36% (n=51)
1x: 29% (n=41)
2x: 17% (n=26)
3x: 9% (n=13)
> 3x: 8% (n=12)

F: Volgende strip?

ja 15% (n= 22);
afgebouwd 71% (n=107)
blijf gebruiken 14% (n= 21)

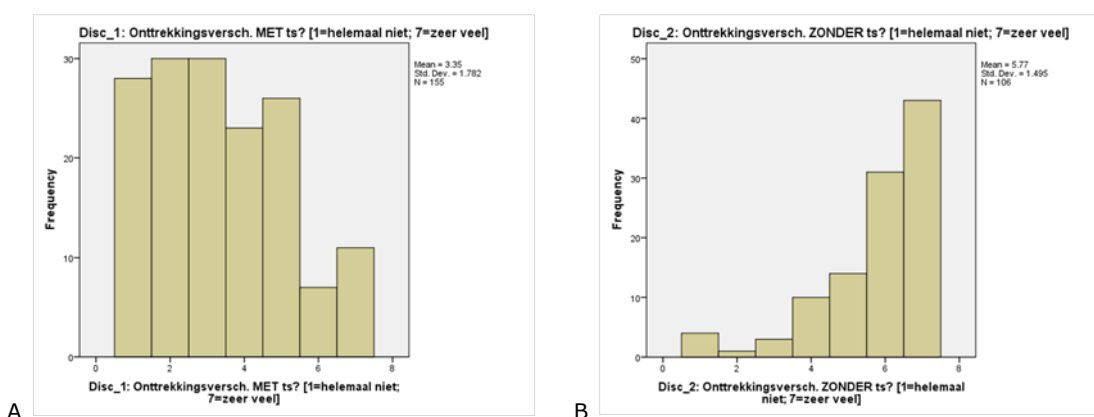
Figuur 1: Karakteristieken.

Figuur 2 toont de mate van tevredenheid over afbouwen mét (A) of zonder (B) taperingstrips door de verdeling van de antwoorden te tonen op de vraag 'Hoe ging het afbouwen?'. De verdelingen zijn bijna elkaars spiegelbeeld, wat laat zien dat men het afbouwen met behulp van de taperingstrips heel veel beter vindt gaan dan zonder.



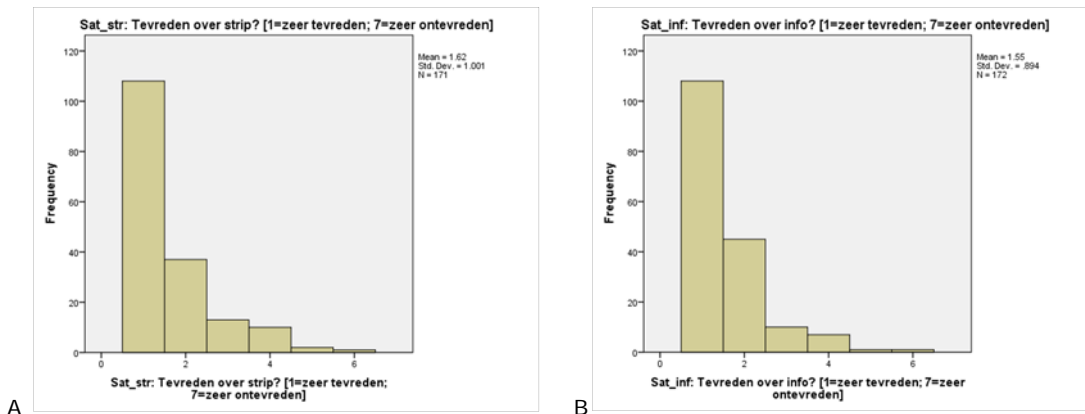
Figuur 2: Hoe ging het afbouwen? (1=zeer goed; 7- zeer slecht)
 A: met behulp van taperingstrip(s) (n=155)
 B: zonder taperingstrip(s)? (n=108)

Figuur 3 toont de verdeling van de antwoorden op de vraag 'had u last van onttrekkingsverschijnselen?' waarbij een vergelijking kan worden gemaakt tussen afbouwen mét (A) en zonder (B) taperingstrips. Afbouwen met taperingstrips leidt duidelijk tot minder onttrekkingsverschijnselen maar onttrekkingsverschijnselen worden door de taperingsgrips niet helemaal voorkomen. De belangrijke kanttekening die hierbij moet worden gemaakt is dat met behulp van de eerste taperingstrip voor paroxetine in een maand moest worden afgebouwd van 20 mg naar 0 mg. Dat tempo lag volgens gebruikers (veel) te hoog en men verzocht daarom om taperingstrips met langzamere afbouwschema's. Zulke taperingstrips zijn inmiddels beschikbaar en onze verwachting, die mede is gebaseerd op mondelinge reacties en emails van gebruikers van de strips, is dat het aantal onttrekkingsverschijnselen hierdoor in de toekomst verder zal afnemen.



Figuur 3: Had u last van onttrekkingsverschijnselen? (1 = helemaal niet; 7 = zeer veel)
 A: bij afbouwen met behulp van taperingstrip(s) (n=155)
 B: bij afbouwen zonder taperingstrip(s) (n=106)

Figuur 4 toont de verdeling van de antwoorden op de vragen 'Bent u tevreden over de taperingstrip?' en 'Bent u tevreden over informatie over de taperingstrips'. Duidelijk te zien is dat de tevredenheid over zowel de taperingstrip als over de daarbij geleverde informatie heel groot is.



Figuur 4: Bent u tevreden? (1= zeer tevreden; 2= zeer ontevreden)
A: over de taperingstrip (n=171)
B: over de informatie bij de taperingstrip? (n=172)

IV CONCLUSIE

De eerste resultaten van ons onderzoek naar de effectiviteit van taperingstrips laten zien dat het de meeste mensen lukt om met behulp van taperingstrips af te bouwen en dat de tevredenheid over de taperingstrips groot is, ook bij degenen die er niet in slagen om volledig af te bouwen. Dat betekent dat ook deze mensen de afbouwopgave niet als een mislukking beschouwen, wat belangrijk is om te komen tot grotere therapietrouw.

Als we deze resultaten leggen langs de meetlat van Zorginstituut Nederland in haar rapport *"Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk"*¹² dan kunnen wij alleen maar tot de conclusie komen dat de taperingstrips voldoen aan de daarin gestelde criteria en dat ze daarom een vorm van rationele farmacotherapie zijn die vanuit het basispakket dient te worden vergoed.

Voor het behalen van dit resultaat was het voldoende om de taperingstrips beschikbaar te maken, zonder dat daarbij van speciale begeleiding sprake was en zonder vooraf ingewikkeld en in de praktijk onuitvoerbaar en sterk vertragend onderzoek uit te voeren. Dit verbaast ons niet, omdat de taperingstrips een fundamenteel probleem oplossen dat decennialang wereldwijd door alle betrokken partijen over het hoofd is gezien: het ontbreken van de benodigde en in de ogen van de zorgverzekeraar 'afwijkende' doseringen.

De door ons uitgewerkte oplossing berust niet op een briljant nieuw idee, maar op een idee dat zo voor de hand ligt dat veel patiënten al heel lang en op verschillende manieren proberen om dat in praktijk te brengen en dat minimaal drie keer door verschillende mensen onafhankelijk van elkaar is gepubliceerd²⁹⁻³¹. Dat het zo moeilijk is om zo'n voor de hand liggend idee te realiseren zegt in onze ogen iets over de verdiendheid van ons huidige zorg- en onderzoekstelsel waarin meer oog lijkt te zijn voor 'abstract', grootschalig, hoogtechnologisch, duur en daardoor sexy onderzoek dat voor de praktijk veel te weinig oplevert, dan voor meer concrete, laag-bij-grondse en goedkopere oplossingen zoals de taperingstrip, die op korte termijn de zorg wel sterk blijken te kunnen verbeteren.

V REFERENTIES

1. Rationaliteit taperingstrips: reactie Groot/van Os. Brief aan Zilveren Kruis van 21 maart 2016, kenmerk PCG/JvO/2016.03.21. Te vinden op <https://urc.mumc.maastrichtuniversity.nl/brief-ZK>.
2. SmPC venlafaxine, 5 juni 2015. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h20863.pdf>, ingezien op 22 april 2016.
3. van Geffen EC, van der Wal SW, van Hulten R, de Groot MC, Egberts AC, Heerdink ER. Evaluation of patients' experiences with antidepressants reported by means of a medicine reporting system. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(12):1193-1199.
4. Groot PC. Antidepressiva: een vergeten pil. NedKAD/Silhouet winter 2011. https://urc.mumc.maastrichtuniversity.nl/sites/intranet.mumc.maastrichtuniversity.nl/files/urc_mumc_maastrichtuniversity_nl/groot_2011_vergeten_pil.pdf.
5. Groot PC, van Ingen Schenau J. Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'. Een knelpuntenanalyse. <http://medischcontact.artsennet.nl/web/file?uuld=a704195c-e3e4-44ea-96b3-51298afe8a7e&owner=9bdd2fe1-78cf-453c-827a-991b0a6d3457>. 2013.
6. Bijsluiters venlafaxine, februari 2016. <http://db.cbg-meb.nl/Bijsluiters/h118456.pdf>, ingezien op 22 april 2016.
7. Groot PC. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. 2013;55(10):789-794. http://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/assets/articles/TvP713-710_p789-794.pdf.
8. Groot PC. Onttrekingsverschijnselen voorkomen bij de afbouw van antidepressiva: het nut van taperingstrips. *Psyfar*. 2014;9(3):18-26. <http://www.cinderella-tx.org/files/2015/2001/Groot-2014.pdf>.
9. *Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen (3e revisie, 2013) Versie 1.0*. <http://www.ggzrichtlijnen.nl/richtlijn/doc/download.php?id=35>.
10. Hofstra K, Fischer E. *Multidisciplinaire richtlijn Depressie. Patiëntenversie. 2005*. http://www.ggzrichtlijnen.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=43.
11. Onderbouwing van in apotheek bereide geneesmiddelen. Brief van het Laboratorium der Nederlandse Apothekers aan drs. P. Harder, apotheker Regenboog Apotheek; Kenmerk DP/LNA 16.256/BM; 31 mei 2016.
12. *Zorginstituut Nederland: Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. 2015*. <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2015/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf>.
13. Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2015;5(6):357-368.
14. 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://www.zonmw.nl/nl/projecten/project-detail/inappropriate-long-term-antidepressant-prescription-in-general-practice-cost-effectiveness-of-disco/>.
15. Ioannidis JP. Clinical trials: what a waste. *British Medical Journal*. 2014;349:g7089.
16. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005;2(8):e124.
17. DURE DEX? NIET ZO FLEX! Petite tegen dure dexamfetamine. <http://www.dexamfetamine.nl/>.
18. Stand van zaken doorgeleverde bereidingen. Kamerbrief minister Schippers, 16 juni 2016. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2016/06/16/kamerbrief-over-stand-van-zaken-doorgeleverde-bereidingen-geneesmiddelen>.
19. Het probleem Thyrax: patiënten in onzekerheid door 'schandalige' fabrikant (11 febr 2016). www.nationalezorggids.nl/interviews/nieuws/29501-het-probleem-thyrax-patienten-in-onzekerheid-door-schandalige-fabrikant.html.
20. Vries YA, Jonge P, Kalverdijs L, Bos JHJ, Schuiling-Veninga CCM, Hak E. Poor guideline adherence in the initiation of antidepressant treatment in children and adolescents in the Netherlands: choice of antidepressant and dose. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2016:1-10.
21. Medicatie afstemmen op kinderen. 'Doseren voor een kind is enorm foutgevoelig'. *Mediator 15 januari 2016*. <http://mediator.zonmw.nl/mediator-15-januari-2016/doseren-voor-een-kind-is-enorm-foutgevoelig/>.
22. Kinderen en medicijnen: dat moet anders. Apotheker Diana van Riet: 'Kind is geen halve volwassene'. *Volkskrant* 26 nov 2014. <http://www.volkskrant.nl/wetenschap/kinderen-en-medicijnen-dat-moet-anders-a3798342/>.
23. Minister Schippers steekt 12 miljoen extra in genderspecifieke zorg. 7 maart 2016. <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2016/03/07/minister-schippers-steekt-12-miljoen-extra-in-genderspecifieke-zorg>.
24. GGZ_Nederland., LVVP., NVvP. *Agenda ggz - voor gepast gebruik en transparantie. November 2015*. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2015/11/26/agenda-ggz-voor-gepast-gebruik-en-transparantie>.
25. Onderzoeksagenda GGz - De juiste behandeling op het juiste moment. 2 februari 2016. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2016/03/02/onderzoeksagenda-ggz-de-juiste-behandeling-op-het-juiste-moment>.
26. Wichers M, Groot PC, Psychosystems., Group. E, Group. E. Critical Slowing Down as a Personalized Early Warning Signal for Depression. *Psychother Psychosom*. 2016;85(2):114-116.
27. Borsboom D. Wat grondslagenonderzoek de psychologie te bieden heeft. *De Psycholoog*, 1 april 2016. <http://www.tijdschriftdepsycholoog.nl/artikelen/bodemschatten/>.
28. Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *The American journal of psychiatry*. 2010;167.
29. Mitchell KM. Graded dosage calendar packs for psychiatric medication. *British Journal of Psychiatry*. 1997;170:288.
30. Leurink H. De medicijnontwenningstrip. *NRC Handelsblad*, 31 dec 2004. <http://zoeken.nrc.nl/?q=De+medicijnontwenningstrip>.
31. Groot PC. Antidepressiva afbouwen. Tijd voor een andere benadering. *Silhouet* 2011;herfst:26-27. http://www.cinderella-tx.org/files/2015/2012/Antidepressiva_afbouwen_mby_stoppakketten.pdf.