

Mevrouw mr. Alexandra H. Buijze
Senior Bedrijfsjurist
Zilveren Kruis
Postbus 60
2300 AB Leiden

onderwerp
rationaliteit taperingstrips: reactie Groot/vanOs

Geachte mevrouw Buijze,

De heer Harder stuurde ons zijn correspondentie met u door. Als hoogleraar Psychiatrie en als onderzoeker/ervaringsdeskundige en vrijwilliger bij de Stichting Cinderella Therapeutics willen wij graag ingaan op uw vraag naar de rationaliteit van de taperingstrip. We vinden een duidelijk antwoord op deze vraag belangrijk omdat het hier gaat over hoognodige innovatie in de zorg. Innovatie die door de weigering van Zilveren Kruis om de taperingstrips te vergoeden nodeloos wordt geremd.

Omdat deze brief meer is dan alleen een antwoord op een juridische vraag (wij zijn geen juristen) verzoeken wij u om die ook te laten lezen door beleidsmakers binnen uw organisatie en door de heer Olivier Gerrits, directeur zorginkoop van Zilveren Kruis, die in onze brief wordt genoemd. Een afschrift van deze brief hebben wij ook gestuurd aan een journalist van de Volkskrant, die ons over dit onderwerp vragen had gesteld, naar de minister van VWS, de redactie van het programma Eenvandaag, Zorginstituut Nederland en de voorzitter van het Nederlands huisartsen genootschap omdat die in deze brief worden genoemd, en naar het Fonds Psychische Gezondheid omdat dat financieel bijdraagt aan de ontwikkeling van de taperingstrip .

Over de rationaliteit van de taperingstrip schrijft u:

Rationele farmacotherapie is de behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel (i) in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan (ii) de werkzaamheid/effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat (iii) tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering en de patiënt. Deze drie cumulatieve vereisten kent u niet alleen uit het methylfenidaat retard dossier, maar staan ook in het Zilveren Kruis protocol waarnaar u zelf verwijst in uw e-mail d.d. 4 maart jl. Taperingstrips in de vorm van magistrale bereidingen betreffen geen rationele farmacotherapie en komen derhalve niet voor vergoeding in aanmerking omdat geen enkel bewijs, noch wetenschappelijke literatuur bestaat waaruit de werkzaamheid/effectiviteit van taperingstrips blijkt.

Datum
21-03-2016

Uw kenmerk
rationaliteit taperingstrip

Ons kenmerk
PCG/JvO/2016.03.21

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

Transiëpsiatrie
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 Psychiatrie
Prof. dr. I. Myin-Germeys
secr. 043-388 35 11

1. Geleidelijk afbouwen met behulp van taperingstrips is een rationele vorm van farmacotherapie.

Er is brede consensus over het feit dat afbouwen van antidepressiva geleidelijk dient plaats te vinden en dat daarbij rekening moet worden gehouden met de voorkeuren van de individuele patiënt¹⁻⁵. In deze overzichtstudies vindt u verwijzingen naar een groot aantal wetenschappelijk onderzoeken waarop deze conclusies zijn gebaseerd. In richtlijnen, standaarden, aanbevelingen en bijsluiters zijn dergelijke aanbevelingen soms ook te vinden, zonder dat daarbij goed duidelijk kan worden gemaakt hoe dat dan het beste kan gebeuren.

In het meest recente review¹ stond nog iets anders dat in dit verband belangrijk is: *'this review highlights the lack of controlled data to support the available guidelines. Furthermore, the guidance which is available is somewhat conflicting'*. De oorzaak voor deze onduidelijkheid over de vraag wat de juiste manier is om medicijnen zoals antidepressiva af te bouwen is eenvoudig aan te wijzen: iedere patiënt is anders. Klassiek *'evidence based'* onderzoek in de vorm van randomized clinical trials weet hier niet goed raad mee en resulteert in groepsgemiddeldes die vervolgens gebruikt worden om aanbevelingen in richtlijnen op te baseren. Zulke aanbevelingen kunnen voor *gemiddelde* patiënten goed uitpakken, maar voor patiënten die *niet gemiddeld* zijn - en dat zijn er de praktijk nogal wat - kunnen ze veel minder goed uitpakken of zelfs rampzalig blijken te zijn. Dat is bij het afbouwen van medicijnen zoals antidepressiva in het verleden dan ook vaak gebeurd. En dat zal blijven gebeuren als patiënten worden gedwongen om voor één bepaalde oplossing te kiezen op basis van de impliciete aanname dat dat de *'de beste'* oplossing zou zijn.

De gedachte dat er een *'beste'* oplossing zou bestaan wordt in de hand gewerkt door het gebruik van de misleidende term *'best practice'*. Die term suggereert 1) dat er zoiets als *de beste oplossing* bestaat en 2) dat het goed is om die *beste oplossing* aan iedereen voor te schrijven of om alleen die *beste oplossing* te willen vergoeden. Dit is een betreurenswaardige misvatting die al heel lang veel schade heeft gedaan en die nog steeds veel schade doet. De *beste oplossing* bestaat alleen op *groepsniveau* maar voor een *individuele* patiënt is het een fictie.

Voor een *groep* mensen kunnen we precies bepalen wat de schoenmaat is die *gemiddeld genomen* het beste past. Dat is dan *voor de hele groep* de beste oplossing. Maar het is duidelijk dat die beste oplossing *voor ieder afzonderlijk individu* niet de beste oplossing hoeft te zijn. Niet iedereen heeft dezelfde schoenmaat.

Dit mag een krankzinnig voorbeeld lijken, maar de gehanteerde logica is de logica die u als verzekeraar gebruikt als u ernaar streeft om alleen *de beste oplossing* te vergoeden. Het is ook de logica van de farmaceutische industrie die slecht een beperkt aantal standaarddoseringen levert, en van de aanbevolen *groepsgemiddelde* doseringen in richtlijnen die mede hiervan het gevolg zijn.

Het resultaat van dit alles is dat ons huidige zorgsysteem artsen dwingt om aan individuele patiënten *gemiddelde* doseringen voor te schrijven, die voor een onbekend deel van de patiënten (30, 40, 50, 60%?) niet optimaal en meestal (veel) te hoog zijn, maar die u *rationeel* noemt. Dat is een ernstige misvatting, want alle *niet gemiddelde* patiënten gebruiken door die te hoge doseringen meer medicatie dan nodig is. Ze lopen als het ware *op te grote schoenen*.

Er is consensus over het feit dat we niet weten wat voor een individuele patiënt de beste manier is om een medicijn af te bouwen¹⁻³. Het is daarom niet alleen wenselijk maar zelfs noodzakelijk dat er meerdere *goede* mogelijkheden zijn waaruit patiënten, in overleg met hun artsen, zelf kunnen kiezen. Voordat er taperingstrips waren waren die mogelijkheden er echter vrijwel niet.

In theorie was en is het voor sommige medicijnen mogelijk om verantwoord afbouwen goed in praktijk te brengen, bijvoorbeeld met behulp van een suspensie in druppelvorm. Of dankzij een arts die bereid is om een recept uit te schrijven op basis waarvan een apotheker de juiste medicatie magistraal gaat bereiden. In de praktijk blijken deze mogelijkheden tot nu toe echter vooral theoretische waarde te hebben. Want ze hebben de problemen waar veel patiënten in de loop der jaren bij het afbouwen tegenaan liepen niet aantoonbaar verminderd. Dat is ook goed verklaarbaar. Het voorschrijven van magistrale medicatie voor een individuele patiënt is 1) extra werk voor de voorschrijvende arts; 2) (veel) extra werk voor de apotheker; 3) kan nog slechts door een beperkt aantal gespecialiseerde apothekers worden uitgevoerd. Dat dat in de praktijk vrijwel niet gebeurt is daarom niet verwonderlijk, ook al zouden veel patiënten daar, bij gebrek aan de juiste doseringen, baat bij kunnen hebben.

Taperingstrips doen niets anders dan – eindelijk! – mogelijk maken wat algemeen als wenselijk wordt beschouwd: de patiënt de mogelijkheid bieden om zelf regie te voeren bij het afbouwen van een medicijn. De ontwikkeling van taperingstrips is ook geheel in lijn met één van de aanbevelingen in het eerder aangehaalde review¹: '*Research approaches should address this issue as well as develop appropriate methods of withdrawal for specific drugs*'. De kans dat een patiënt er met behulp van de taperingstrips in zal slagen om een medicijn succesvol af te bouwen wordt hierdoor sterk vergroot.

U vraagt naar bewijs waaruit blijkt dat afbouwen met behulp van taperingstrips beter is dan afbouwen op de manieren die de patiënt nu ter beschikking staan. Als u met die vraag doelt op *evidence based rct onderzoek* dan kunnen wij dat bewijs niet leveren. Want zulk onderzoek is niet gedaan en wat ons betreft zal dat ook niet gaan gebeuren. We zijn er namelijk van overtuigd dat zulk onderzoek onethisch zou zijn. Goed evidence based rct-onderzoek naar de voor de komst van de taperingstrip gehanteerde manieren om medicatie af te bouwen heeft nog nooit kunnen plaatsvinden. Waarom dat niet mogelijk was hebben we hiervoor al uitgelegd: iedere patiënt is anders en rct-onderzoek weet daar niet goed raad mee. Andere methodieken, met name n=1 experimenten (single-patient trials) zijn hiervoor wel geschikt⁶⁻¹⁰. Uw vraag naar *evidence based* klinisch rct-bewijs kan daarom worden vergeleken met de vraag of een rct moet worden uitgevoerd om aan te tonen dat het beter is om met een parachute uit een vliegtuig te springen dan zonder, door een deel van de patiënten met, en een deel zonder parachute te laten springen.

We beschikken inmiddels overigens wel over ander en in onze ogen veel sterker 'bewijs' dat aantoont dat patiënten met taperingstrips beter geholpen zijn dan zonder: de ervaringen van patiënten die de strips inmiddels gebruikt hebben en van artsen die de strips hebben voorgeschreven. Dat bewijs is anders dan het door u gevraagde bewijs, maar was voor de voorzitter van het Nederlands Huisartsen Genootschap voldoende om de ontwikkeling van de taperingstrips '*een goed initiatief*' te noemen en '*iets om breed toe te passen*' (NOS journaal, 25 januari).

2. Is geleidelijk afbouwen met behulp van taperingstrips het meest economisch voor de verzekeraar en voor de patiënt?

Als naar zowel de verzekeraar als de patiënt gekeken wordt, dan is het antwoord volmondig: ja. Als uitsluitend gekeken wordt of taperingstrips het meest economisch zijn voor verzekeraar dan zijn verschillende scenario's mogelijk.

Om te beginnen kijken we naar de kosten van de medicatie in de taperingstrips omdat dat de kosten zijn waarvan u zich als verzekeraar afvraagt of die moeten worden vergoed. De prijs van de medicatie in de taperingstrips wordt bepaald 1) door het aantal tabletten in een strip en de sterkte daarvan, die is gebaseerd op de opgave van Zorginstituut Nederland (<http://www.medicijnkosten.nl/>); 2) door de

vergoedingen voor de handelingen van de apotheker, die per verzekeraar kunnen verschillen. De kosten van de taperingstrip zelf (dwz de wijze waarop de medicatie wordt verpakt) kunnen buiten beschouwing blijven want die zijn verdisconteerd in de vergoeding voor de dienstverlening van de apotheek.

Wat het vergoeden van de taperingstrip puur economisch voor een verzekeraar betekent hangt af van de jaarlijkse kosten van het medicijn dat wordt afgebouwd. De jaarkosten van de meeste psychofarmaca zijn inmiddels, omdat ze vrijwel allemaal uit patent zijn en dankzij het preferentiebeleid in Nederland, zeer laag. Zo laag, dat succesvol afbouwen met behulp van één of meer taperingstrips duurder kan uitvallen dan de kosten voor het blijven gebruiken van deze middelen, als daarvoor tenminste geen periodieke controles meer nodig zijn door de arts of psychiater. Op korte termijn kan het dus door voor de verzekeraar goedkoper lijken als de patiënt het middel blijft gebruiken dan wanneer die wordt geholpen om daarmee te stoppen. Dezelfde rekensom zou een aantal jaren geleden, toen psychofarmaca nog niet uit patent waren, heel anders zijn uitgevallen. En bij nieuwe psychofarmaca zal die situatie zich opnieuw voordoen.

We zien hier één van de paradoxale gevolgen van ons streven om de kosten van medicijnen zoveel mogelijk te beperken. De meeste medicijnen kosten inmiddels zo weinig dat het goedkoper is om die middelen gewoon te blijven vergoeden dan om mensen te helpen om daar op een goede manier mee te stoppen. Overmedicatie is dan de snelste manier om, in ieder geval op korte termijn, te kunnen bezuigen. Dat kan toch de bedoeling niet zijn?

We proberen hier zichtbaar te maken hoe gemakkelijk discussies over kosteneffectiviteit verkeerd kunnen worden gevoerd en hoe lastig die discussies zijn: dezelfde interventie kan op het ene moment als (te) duur worden beoordeeld en op het andere moment niet, zonder dat er voor de patiënt zelf ook maar iets verandert.

Als alleen puur economische argumenten voor de zorgverzekeraar doorslaggevend mogen zijn, dan kan dat er toe leiden dat de ene interventie wel wordt vergoed en de andere niet (of niet meer), ook als die interventies voor patiënten een vergelijkbare gezondheidswinst opleveren. Anders gezegd: als de zorgverzekeraar alleen naar de directe kosten en opbrengsten voor zichzelf (en op korte termijn) kijkt, dan zal dezelfde goede zorg in het ene geval wel en in het andere geval niet worden vergoed. Wij kunnen dat moeilijk anders zien dan als een vorm van ongelijke behandeling.

Dat zulke economische motieven in het beleid van zorgverzekeraars inderdaad een rol lijken te spelen werd duidelijk toen het programma *Eenvandaag*¹¹ meldde dat een groep ziekenhuizen erin was geslaagd om de kosten van (extreem) dure reuma-medicatie met 30% te verminderen. Die reductie was gerealiseerd door zorgvuldig per patiënt te onderzoeken of vier injecties per maand wel nodig waren. Dat werd gedaan door eerst te kijken of drie injecties ook voldoende was. En als dat lukte, of twee injecties wellicht ook volstond, enzoverder. De patiënten moesten hiervoor een aantal keren naar het ziekenhuis terugkomen om iedere keer zorgvuldig te worden onderzocht. Ze moesten bijhouden hoeveel klachten ze hadden enzovoorts.

Deze ongebruikelijke maar zeer succesvolle interventie leidde niet alleen tot een aanzienlijke kostenverlaging van 30% maar ook, en volgens ons is dat misschien wel veel belangrijker, tot een gemiddelde dosisverlaging van maar liefst 50%! We vinden dit dan ook een prachtig initiatief dat conceptueel vergelijkbaar is met de toepassing van taperingstrips om te ontdekken of dosisreductie van, of stoppen met, een medicijn mogelijk is.

Er is tussen beide interventies echter sprake van een belangrijk – financieel – verschil. De interventie bij die reuma medicijnen bestond uit meerdere bezoeken aan het ziekenhuis, waarbij iedere keer

verschillende onderzoeken moesten worden uitgevoerd. We weten niet wat de kosten daarvan precies zijn, maar die zullen aanzienlijk hoger zijn dan de toepassing van taperingstrips. Toch toonde de heer Olivier Gerrits, directeur zorginkoop van Zilveren kruis, zich in Eenvandaag zeer enthousiast over dit initiatief: *'we vinden het dan wel belangrijk dat . . . de bewezen mogelijkheden om medicatie effectiever in te zetten, waaronder dit project, dat die ook benut worden*'.

Wat wij moeilijk kunnen begrijpen is dat het Zilveren Kruis hier aan de ene kant zegt dat alle mogelijkheden moeten worden benut om medicatie effectiever in te zetten en dat ze aan de andere kant de taperingstrips, die precies dat beogen, niet wil vergoeden. Het enige verschil tussen beide voorbeelden is dat het ene geneesmiddel heel duur was, zo duur dat kennelijk de kosten van alle extra ziekenhuisbezoeken wel uit konden als de dosis omlaag kon, terwijl in het andere geval de geneesmiddelen zo goedkoop zijn dat de kosten om af te bouwen niet in alle gevallen al in hetzelfde jaar een economisch voordeel op zullen leveren. Maar dat zou geen reden moeten zijn om hiervan af te zien. Als de gezondheid van de patiënt werkelijk centraal staat dan zijn die twee zaken niet met elkaar te rijmen omdat hierdoor onnodig medicijngebruik wordt bevorderd.

We vinden het belangrijk om op te merken dat de kosten voor de ontwikkeling van de taperingstrips, in tegenstelling tot wat gebruikelijk is bij nieuwe (gepatenteerde) interventies, bij de bepaling van de vergoeding van de taperingstrips geen enkele rol spelen. Taperingstrips zijn een initiatief van de Stichting Cinderella Therapeutics, een stichting zonder winstoogmerk die alleen met vrijwilligers werkt. Het meeste werk aan de ontwikkeling van de strips is – op vrijwillige basis en onbetaald – uitgevoerd door dr. Groot. Sinds juni 2015 draagt het Fonds Psychische Gezondheid bij aan de ontwikkeling van de taperingstrips, door middel van een persoonlijke subsidie die een deeltijdaanstelling van dr. Groot mogelijk maakte bij het User Research Centre van de Universiteit Maastricht.

De doelstelling van Cinderella is om stiefkindgeneesmiddelen en behandelingen voor patiënten beschikbaar te maken tegen een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Bij de taperingstrips is dat volledig gelukt, mede dankzij de Regenboogapotheek die bereid en in staat was om de taperingstrips te gaan maken. De vergoeding volgt uit de prestatiebeschrijving van de NZa en de vergoeding die in de contracten van verzekeraars is opgenomen. Er is geen sprake van enige vorm van een (niet-transparante) aanvullende vergoeding voor een patent, zoals bij nieuwe en extreem dure kanker- en reuma medicijnen. Sterker nog, er is in het geheel geen vergoeding voor de ontwikkeling van deze behandelvorm. Een nieuwe interventie kan volgens ons niet goedkoper zijn en ook niet goedkoper worden ontwikkeld dan bij de taperingstrips is gebeurd. Maar het belangrijkste is natuurlijk dat het voor de patiënt van het grootste belang is dat deze de medicatie kan afbouwen tot een lager niveau of zelfs kan stoppen. Want een lagere dosis betekent ook minder bijwerkingen.

In het beleid van minister Edith Schippers van VWS staat het toegankelijk houden van innovatieve geneesmiddelen tegen aanvaardbare prijzen centraal¹². De ontwikkeling van de taperingstrips is hiermee volledig in overeenstemming.

We willen er tenslotte nog graag op wijzen dat het eigenlijk heel gek is dat een oplossing zoals de taperingstrip al niet veel eerder door de farmaceutische industrie zelf is ontwikkeld. De problemen bij het afbouwen zijn namelijk al heel lang bekend^{3,13} en de in de taperingstrip toegepaste oplossing – geleidelijke dosisreductie in kleine stappen – is in de loop der jaren meerdere keren, onder andere door antidepressivagebruikers zelf, geopperd¹⁴⁻¹⁶. Ook zijn al jarenlang meldingen van patiënten te vinden die op een ingewikkelde, maar conceptueel vergelijkbare wijze zelf proberen om hun medicatie geleidelijk af te bouwen³. Dat de farmaceutische industrie hier nooit iets mee heeft gedaan heeft waarschijnlijk mede te maken met het feit dat daaraan (te) weinig kan worden verdiend. De 'rationaliteit' van ons zorgsysteem, die moeite heeft met doseringen die afwijken van de (gemiddeld)

standaarddoseringen, draagt daar onbedoeld aan bij. De schoenenmetafoor maakt duidelijk wat we bedoelen: als schoenmaat 40 en 45 'rationeel' zijn, dan mogen schoenmaat 41, 42, 43 en 44 niet worden aangeboden.

De - in onze ogen onaanvaardbaar dure - nieuwe reuma- en kankermedicatie wordt vergoed, evenals alternatieven om – vanwege de hoge prijs – de dosis te kunnen verlagen. De in vergelijking hiermee veel goedkopere taperingstrip, die daadwerkelijk in een al heel lang aanwezige behoefte voorziet, lijkt Zilveren Kruis echter niet te willen vergoeden. Wij begrijpen dit niet en zijn van mening dat Zilveren Kruis dat wel moet doen. Taperingstrips zijn niet alleen een rationele en effectieve vorm van wetenschappelijk bewezen farmacotherapie die tot minder onnodig medicijngebruik, een hoger kwaliteit van leven voor patiënten en tot besparingen in de zorg zal leiden, ze bieden de verzekerde een belangrijke kans op een beter en gezonder leven met minder medicatie.

We zien uit naar uw reactie, met vriendelijke groet

Peter Groot
Jim van Os

Met vriendelijke groet,

Dr. P.C. Groot

Projectleider Tapering
Cinderella Therapeutics
www.cinderella-tx.org/nl/tapering
Onderzoeker/ervaringsdeskundige
User Research Centre
Dept. Psychiatry and Psychology
Maastricht University Medical Centre
PO BOX 616 (location DRT10)
6200 MD MAASTRICHT
E-mail: p.c.groot@maastrichtuniversity.nl
Tel: 070-3243127/06-22290233

Prof. dr. J. van Os

Hoofd afdeling Psychiatrie & Psychologie
Maastricht Universitair Medisch Centrum
Postbus 616
6200 MD Maastricht
E-mail: j.vanos@maastrichtuniversity.nl
Tel: 043-3875443

Referenties:

1. Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2015;5(6):357-368.
2. Schatzberg AF, Blier P, Delgado PL, Fava M, Haddad P, Shelton RC. Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67:suppl4.
3. Groot PC, van Ingen Schenau J. Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'. Een knelpuntenanalyse. Den Haag 2013. De nota kan worden gedownload vanaf de website van Medisch Contact:
<http://medischcontact.artsennet.nl/web/file?uuid=a704195c-e3e4-44ea-96b3-51298afe8a7e&owner=9bdd2fe1-78cf-453c-827a-991b0a6d3457> .
4. Groot PC. Onttrekkingsverschijnselen voorkomen bij de afbouw van antidepressiva: het nut van taperingstrips. *Psyfar*. 2014;9(3):18-26.
5. Groot PC. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. 2013;55(10):789-794.
6. ZonMW. Alternatieven voor RCT - Verslag Invitational Conference maandag 7 september 2015.
<http://publicaties.zonmw.nl/invitational-conference-alternatieven-voor-rct/>
7. Kravitz RL, Duan N. Design and Implementation of N-of-1 Trials: A User's Guide. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 12 februari 2014.
<http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/534/1844/n-1-trials-report-130213.pdf>
8. Alternatieven voor Randomized Controlled Trials in onderzoek naar de effectiviteit van interventies. mei 2013.
http://www.zonmw.nl/fileadmin/documenten/DoelmatigheidsOnderzoek/Alternatieven_voor_RCT_-_Eindrapport.pdf
9. Duan N, Kravitz RL, Schmid CH. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(8 Suppl):S21-28.
10. Wichers M, Groot PC, Psychosystems, ESM Group, ESW Group. Critical Slowing Down as a Personalized Early Warning Signal for Depression. *Psychother Psychosom*. 2016;85(2):114-116.
11. http://gezondheid.eenvandaag.nl/tv-items/62933/miljoenenbesparing_mogelijk_op_dure_reumamedicijnen
12. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2016/01/29/kamerbrief-over-visie-op-geneesmiddelen>
13. Kramer JC, Klein DF, Fink M. Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy. *The American journal of psychiatry*. 1961;118:549-550.
14. Mitchell KM. Graded dosage calendar packs for psychiatric medication. *The British journal of psychiatry*. 1997;170:288.
15. Groot PC. Antidepressiva afbouwen. Tijd voor een andere benadering. *Silhouet* 2011;herfst:26-27.
16. Leurink H. De medicijnontwenningstrip. *NRC Handelsblad*. 31 december, 2004.
NB: Het idee voor de medicijnontwenningstrip was één van de nominaties voor 'het idee van jaar'
<http://www.nrc.nl/handelsblad/2004/12/31/de-medicijnontwenningstrip-7716777>