

Vragen gesteld door de leden der Kamer, met de daarop door de regering gegeven antwoorden

2209

Vragen van het lid **Kuzu** (PvdA) aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over *de bijwerkingen van antidepressiva (SSRI's)* (ingezonden 25 april 2014).

Antwoord van Minister **Schippers** (Volksgezondheid, Welzijn en Sport) (ontvangen 12 juni 2014) Zie ook Aanhangsel Handelingen, vergaderjaar 2013–2014, nr. 1943

Vraag 1

Bent u bekend met het bericht «Onderzoek nodig naar agressiepil»?¹

Antwoord 1

Ja.

Vraag 2

Wat vindt u van de stelling dat «wetenschappelijk is aangetoond dat de bijwerkingen gebruikers tot zelfmoord, extreme agressie en ongekend geweld jegens anderen kunnen aanzetten»? Welke onderzoeken zijn gedaan naar bijwerkingen van SSRI's? Welke resultaten laten deze onderzoeken zien?

Antwoord 2

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft mij laten weten dat de wetenschappelijke publicaties over dit onderwerp bij hen bekend zijn. Het CBG heeft de volle aandacht voor de mogelijke relatie tussen het gebruik van deze geneesmiddelen en zelfmoord, extreme agressie en geweld jegens anderen.

Een belangrijke studie uit 2012 door Paul F. Bouvy & Marieke Liem («Antidepressants and lethal violence in the Netherlands 1994–2008»; *Psychopharmacology* 2012) toonde aan dat een toename van het voorschrijven van antidepressiva in Nederland tussen 1994 en 2008 gepaard was gegaan met een afname van het aantal doden door zelfmoord of moord. Deze studie wijst juist op een vermindering van agressie als bijwerking bij de behandeling met SSRI's. Dit is een bevestiging van de conclusies in de studies van Walsh en Dinan (2001), George e.a. (2011), en Coccaro en Kavoussi (1997), die eveneens wijzen op vermindering van agressie en gewelddadig gedrag bij SSRI-behandelingen.

¹ Telegraaf, 22 april 2014

Andere publicaties suggereren dat sommige antidepressieve middelen bij sommige patiënten mogelijk een hoger risico kunnen geven, bijvoorbeeld bij het begin of bij het stoppen van de behandeling. Dit komt met name naar voren in de studie door David Healy e.a. (2006), maar ook in de studies van Moore e.a (2010) en Rouve e.a (2011).

Vraag 3, 4 en 5

Sinds wanneer worden de bijwerkingen agressie en suïcide genoemd in verband met het gebruik van SSRI's?

Waarom verzwijgen farmaceutische bedrijven de bijwerkingen in de bijsluiters, terwijl het Lareb aanbeveelt om agressie op te laten nemen in de bijsluiter?²

Welke actie heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) ondernomen naar aanleiding van deze bijwerkingen van SSRI's? Welke periodic safety update reports en/of wetenschappelijke artikelen zijn in de afgelopen jaren verschenen? In welke periodic safety updates werd melding gemaakt van deze bijwerkingen? Welke besluiten heeft het CBG naar aanleiding daarvan genomen? Wanneer?

Antwoord 3, 4 en 5

De bijwerkingen agressie en zelfmoord worden genoemd in verband met het gebruik van SSRI's sinds deze in de jaren »90 tot de markt zijn toegelaten. Daarom worden deze bijwerkingen ook voortdurend in de gaten gehouden. Het besluit om bepaalde bijwerkingen wel of niet op te nemen in de bijsluiter is gebaseerd op gegevens uit (pre)klinische studies, wetenschappelijke publicaties, periodieke rapportages van veiligheidsinformatie en op signalen van het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb. Zo is er na een Europese herbeoordeling in 2005 een waarschuwing voor kinderen opgenomen in de productinformatie van alle SSRI's om te waarschuwen voor suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede). Deze bijwerkingen werden in klinische studies vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met SSRI's, dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Een dergelijk risico was niet gezien in de klinische studies bij volwassenen.

In 2007 is een beoordeling op Europees niveau afgerond over de bijwerking suïcide voor adolescenten en volwassenen. Dit heeft begin 2008 geleid tot een publicatie van een «waarschuwing voor de productinformatie voor alle SSRI's». Het CBG heeft de handelsvergunninghouders opdracht gegeven dat deze waarschuwing opgenomen moet worden in de productinformatie voor alle SSRI's en andere antidepressiva.

Het feit dat agressie als mogelijke bijwerking kan optreden bij het gebruik van bepaalde SSRI's is dus bekend. In 2009 is een advies van Lareb over het in de bijsluiter opnemen van agressie bij het gebruik van SSRI's door het CBG beoordeeld. De bijwerking agressie staat op dit moment als mogelijke bijwerking vermeld in alle bijsluiters van deze geneesmiddelen, voor een aantal SSRI's alleen voor kinderen jonger dan 18 jaar. In de bijsluiters van citalopram, escitalopram, sertraline en venlafaxine staat agressie vermeld voor alle leeftijdscategorieën. Agressie staat niet als mogelijke bijwerking bij volwassenen ouder dan 18 jaar in de bijsluiters van alle SSRI's, omdat hiervoor tot op heden onvoldoende onderbouwing was. Het CBG beoordeelt op dit moment de laatste aanbeveling van Lareb over het opnemen van deze bijwerking in de bijsluiter in de context van eerder genomen maatregelen en Europese discussies.

De periodieke rapportages van veiligheidsinformatie worden door vergunninghouders ingediend volgens een voor Europa vastgesteld schema. Dit schema is per stof vastgesteld via de zogenaamde «EU reference date list», en wordt gepubliceerd op de website van de EMA.

Afhankelijk van hoe lang een product op de markt is, worden deze veiligheidsrapportages periodiek geëvalueerd. Dit gebeurt meestal in Europees verband, waarbij gestart wordt met een halfjaarlijkse evaluatie wanneer een product net op de markt geïntroduceerd wordt. Wanneer geneesmiddelen langer op de markt zijn, en afhankelijk van de bevindingen, wordt deze

² <http://www.lareb.nl/Nieuws/2014/SSRI%E2%80%99s-en-agressie>

periode verlengd naar 1 – 3 – 5 jaar of langer. In het algemeen volgen de SSRI's, omdat ze al langere tijd op markt zijn, een schema waarbij elke 5 jaar een PSUR ingediend moeten worden. Mochten er echter tussentijds ernstige bijwerkingen optreden, dan wordt op dat moment direct actie ondernomen.

Vraag 6

Welke actie heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), sectie geneesmiddelenbewaking van de Inspectie Farmacie en Medische Technologie, ondernomen naar aanleiding van deze bijwerkingen van SSRI's? Is ooit een melding van een kwaliteitsdefect van SSRI's door een apotheker ingediend bij de IGZ? Waarom heeft de fabrikant geen melding ingediend? Wat is uw reactie daarop?

Antwoord 6

De IGZ onderneemt geen actie naar aanleiding van meldingen van bijwerkingen van geregistreerde geneesmiddelen; dit behoort in eerste instantie tot het werkterrein van het CBG. Kwaliteitsdefecten behoort een fabrikant wel te melden bij de IGZ, maar in dit geval is er geen sprake van een kwaliteitsdefect, maar van vermoedelijke bijwerkingen. De IGZ heeft tot op heden geen meldingen ontvangen over een kwaliteitsdefect van SSRI's.

Vraag 7

Zijn bij de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of de Food and Drug Administration (FDA) ooit meldingen gedaan over deze bijwerkingen van SSRI's? In hoeverre heeft het CBG van deze meldingen kennisgenomen?

Antwoord 7

De bijwerkingen van SSRI's zijn steeds onder de aandacht van de CHMP, waarin ook Nederland is vertegenwoordigd. De meldingen van bijwerkingen worden voortdurend meegenomen in de afweging van de balans tussen werkzaamheid en risico's van deze middelen. Voor een overzicht welke informatie besproken is, verwijst ik u naar de vermelde onderzoeken in het antwoord op vraag 3, 4 en 5.

Vraag 8

Kan de ontwikkeling van het aantal gebruikers van SSRI's in de laatste tien jaar worden weergegeven?

Antwoord 8

In 2004 was het aantal gebruikers van een SSRI's 562.722. In 2013 waren dat er 601.337; dit is een stijging van bijna 7% in de afgelopen tien jaar.

Vraag 9

Wat vindt u van de ontwikkeling dat er een simpele DNA-test beschikbaar is waarmee vast te stellen is of een persoon extra gevoelig is voor bijwerkingen van SSRI's? Vindt u dat een dergelijke DNA-test verplicht gebruikt zou moeten worden alvorens een patiënt SSRI's voorgeschreven krijgt? Zo nee, waarom niet?

Antwoord 9

Het CBG heeft mij laten weten dat de gevoeligheid van patiënten voor (bijwerkingen van) geneesmiddelen waarmee zij behandeld worden onder andere afhangt van de snelheid waarmee het middel na toediening in het lichaam wordt afgebroken (gemetaboliseerd). Voordat geneesmiddelen op de Nederlandse markt worden toegelaten moet ofwel worden vastgesteld dat er niet te grote verschillen tussen mensen bestaan bij deze afbraak (de zgn. «therapeutische breedte), ofwel wordt de behandeling uitgevoerd onder controle van de bloedspiegel, zoals bij de klassieke antidepressiva gebruikelijk is.

Bij introductie van de SSRI's op de Nederlandse markt werd het juist als één van de voordelen gezien dat verschillen in afbraak kleiner of minder belangrijk zijn, omdat de therapeutische breedte groter is dan bij de klassieke antidepressiva. Daardoor was het niet meer nodig de bloedspiegel te bepalen of, zoals nu in beeld is gekomen, via een genetische test het afbraaktempo te schatten.

Ten aanzien van het routinematig inzetten van een DNA test meldt het CBG dat hiervoor de wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt. Voor individuele patiënten kan dit mogelijk een oplossing bieden. Een DNA test verplichten is daarom op dit moment niet aan de orde.

Vraag 10 en 11

In hoeverre is in de bestaande richtlijnen rekening gehouden met de bijwerkingen agressie en suïcide ten gevolge van het gebruik van SSRI's? Vindt u het nodig om de bestaande richtlijnen en protocollen aan te passen om het gebruik van deze middelen te laten dalen? Zo nee, waarom niet? Zo ja, hoe gaat u dat doen?

Antwoord 10 en 11

In de bestaande richtlijnen wordt melding gemaakt van ernstige bijwerkingen, zij het dat de richtlijnen niet alle even expliciet of gedetailleerd zijn. Het meest uitgebreid op de bijwerking agressie/suïcidaliteit is GGZ-Richtlijn – MDR Diagnostiek en Behandeling van Suïcidaal Gedrag van 2012. De inhoud en toepassing van behandelrichtlijnen en protocollen behoren tot de verantwoordelijkheid van de betreffende beroepsgroepen die deze richtlijnen en protocollen hebben opgesteld. De noodzaak voor het al dan niet aanpassen van deze protocollen en richtlijnen staat ter beoordeling aan deze beroepsgroepen, en is niet ter beoordeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.