

Het effect van de CBG-waarschuwing op de trend in SSRI-gebruik in Nederland van 1998 tot 2010

Maarten J. Bijlsma ^{a*}, Berdien E. Oortgiesen ^b,
Rik H.J. Beernink ^b, Jens Bos ^a, Bob Wilffert ^c en
Eelko Hak ^a

a Onderzoekseenheid Farmaco-epidemiologie & Farmaco-economie (FE2), Afdeling Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

b Student Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

c Onderzoekseenheid Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg (FTFPZ), Afdeling Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: maarten.bijlsma@rug.nl.

Kernpunten

- In 2004 gaven diverse organisaties waarschuwingen af over het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) onder jongeren.
- Internationale studies vonden een effect van deze waarschuwingen op het gebruik van SSRI's onder jongeren, maar ook onder gebruikers boven 18 jaar.
- In Nederland lijkt de waarschuwing ook op langere termijn, en in alle leeftijdsgroepen, een sterk effect te hebben gehad op trends in het gebruik van SSRI's (exclusief fluoxetine).

Inleiding

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI) zijn de meest gebruikte medicijnen voor de behandeling van depressie [1]. Tot 2003 is het gebruik van SSRI's in veel landen gestegen [2]. In deze periode waren er alarmerende berichten dat SSRI-gebruik bij kinderen en jongeren met een depressieve stoornis verband zou kunnen houden met een verhoogd risico op suïcidaal gedrag en suïcidale gedachten [3]. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) was de eerste die eind 2003 een waarschuwing afgaf omtrent antidepressivagebruik en zelfmoord bij kinderen. Eind 2003 adviseerde het Britse Committee on Safety of Medicines, onderdeel van het Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), een contra-indicatie voor SSRI's bij jongeren met een depressieve stoornis. Fluoxetine was destijds het enige middel dat een indicatie had voor behandeling van depressie bij kinderen en jongvolwassenen. Omdat er destijds geen gegevens beschikbaar waren op grond waarvan eenzelfde risico op suïcidaal gedrag kon worden aangenomen, werd voor fluoxetine geen contra-indicatie geadviseerd [4]. In navolging van de MHRA gaven diverse instanties, waaronder het European Medicines Agency (EMA) en het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), in 2004 een waarschuwing voor

ABSTRACT

The effect of the warning by the Dutch Medicines Evaluation Board on the trend in SSRI utilization in the Netherlands from 1998 to 2010

OBJECTIVE

To determine the effect of the warning by the Dutch Medicines Evaluation Board (CBG) in 2004 concerning SSRI use by children on the trend of SSRI utilization in the Dutch population in the period 1998-2010.

DESIGN

Interrupted time series analysis.

METHODS

Yearly prevalence of SSRI utilization (excluding fluoxetine) was calculated for the age categories 12-18, 19-24, 25-49, 50-64 and 65-84 years. Regression was used to determine whether the trend in SSRI utilization after 2004 changed significantly from the trend before 2004.

RESULTS

Prevalence in SSRI utilization in age groups 12-18, 19-24 and 25-49 years increased in the period 1998 to 2004 and started to decline after 2004 ($P < 0.001$) until 2010. Prevalence in age categories 50-64 and 64-84 years increased in the period 1998 to 2004 and the increase in prevalence afterwards is not significantly different from 0. Prevalence of fluoxetine utilization declined throughout the study period.

CONCLUSION

The CBG warning appears to strongly affect the trends in the utilization of SSRIs (excluding fluoxetine) in the Netherlands. It is noteworthy that the trends in SSRI utilization in age categories above 24 years, at which the warning was not aimed, significantly changed after 2004.

Bijlsma MJ, Oortgiesen BE, Beernink RHJ, Bos J, Wilffert B, Hak E. Het effect van de CBG-waarschuwing op de trend in SSRI-gebruik in Nederland van 1998 tot 2010. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2014;8:a1406.

SSRI-gebruik bij jongeren [4]. De FDA stelde geen contra-indicatie in voor SSRI-gebruik onder jongeren, maar adviseerde zorgverleners extra te letten op negatieve veranderingen in het gedrag van de patiënt en tevens de klinische noodzaak van gebruik zorgvuldig af te wegen tegen de risico's. Het CBG maakte bij haar waarschuwing geen uitzondering voor fluoxetine, aangezien het risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van fluoxetine overeenkomt met dat bij de andere SSRI's (N.B. deze effecten waren niet significant) [4].

Sinds de waarschuwing zijn enkele studies verricht naar de relatie tussen SSRI's en suïcidaal gedrag bij jongeren [5]. Deze studies worden bemoeilijkt door methodologische en ethische problemen. In gerandomiseerd klinisch onderzoek bij jongeren is een toename gevonden van suïcidale gedachten maar is geen effect gevonden op eigenlijke suïcide. In observationeel cohortonderzoek vond men dat het risico op suïcide juist afnam en in ecologisch trendonderzoek werd een negatieve relatie gevonden tussen het aantal SSRI-gebruikers en het aantal suïcidepogingen met fatale afloop [5].

Als gevolg van de waarschuwingen daalde in verschillende landen het SSRI-gebruik onder jongeren, maar ook in de groep 19- tot 25-jarigen en in enkele studies ook bij hogere leeftijdscategorieën [6-8]. Ook in Nederland is een effect van de waarschuwing gevonden op trends in SSRI-gebruik, zowel in de leeftijdsgroep < 20 jaar (groot effect) als in de groep 20-59 jaar (klein effect) [9]. Deze studies zijn relatief kort na de waarschuwing uitgevoerd.

Het huidige onderzoek had als doel het vaststellen van het langetermijneffect van de CBG-waarschuwing in 2004 op de leeftijdsspecifieke trends in SSRI-gebruik in Nederland. In lijn met de internationale studies werd verwacht dat het aantal jonge gebruikers van SSRI's per 1000 inwoners (de prevalentie) zou toenemen voor de waarschuwing van het CBG en zou dalen na de waarschuwing.

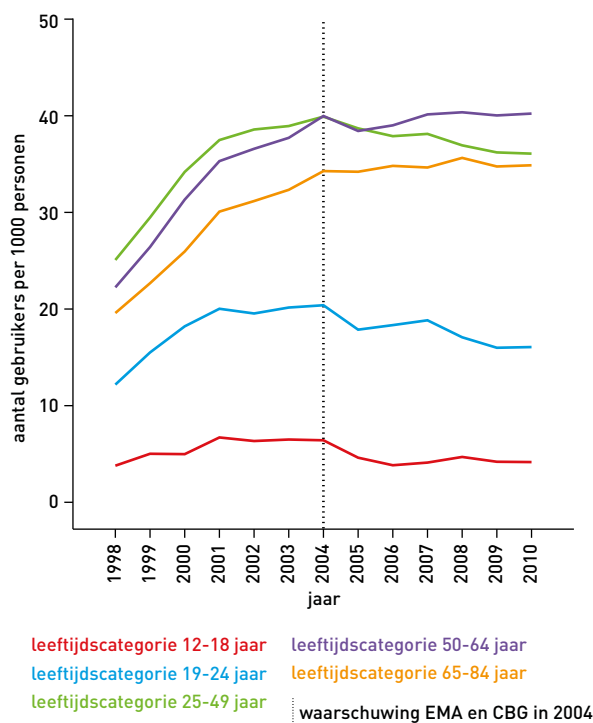
Methoden

Het onderzoek is uitgevoerd met gegevens uit de genesmiddelen-database van IADB.nl. Deze database verzamelt receptgegevens van apotheken in Noord-Nederland sinds 1994, is sinds 1998 geografisch constant en omvat 55 apotheken. Patiëntgegevens in de IADB zijn geanonimiseerd. De IADB is representatief voor Nederland; jaarlijkse prevalentiecijfers komen overeen met die van de GIP-databank [10]. De database is gebruikt voor eerder onderzoek naar SSRI's [11-13].

De studiepopulatie bestond uit mannen en vrouwen met een leeftijd onder 85 jaar in elk kalenderjaar in de periode 1998 tot en met 2010 ($N \approx 425.000$ in elk kalenderjaar). De totale populatie die naar een IADB-apotheek zou gaan als men een recept zou ontvangen, werd geschat met behulp van gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). De uitkomstmaten van deze studie waren prevalentie van SSRI-gebruik (exclusief fluoxetine) en prevalentie van fluoxetinegebruik per 1000 personen. Een persoon werd in een jaar als een gebruiker van SSRI (exclusief fluoxetine) of als gebruiker van fluoxetine beschouwd als hij of zij in dat jaar ten minste één recept voor een SSRI (exclusief fluoxetine) respectievelijk ten minste één recept voor fluoxetine ontving.

Het verloop van de prevalentie van SSRI-gebruik (exclusief fluoxetine) door de tijd werd bestudeerd met een onderbrokentangdreeksanalyse. Dit is gedaan aan de hand van een Poisson-regressiemodel met het aantal gebruikers

Figuur 1 Leeftijdsspecifieke prevalentie van SSRI-gebruik (exclusief fluoxetine) per jaar in Nederland, 1998-2010



CBG: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen;

EMA: European Medicines Agency;

SSRI: selectieve serotonineheropnameremmer

van SSRI's (exclusief fluoxetine) als afhankelijke variabele en de leeftijdsspecifieke populatie als *offset*-variabele (door deze combinatie is de uitkomstvariabele de prevalentie). Voorspellers in dit model waren de tijd sinds 1998 (deze variabele produceert het groeicijfer tot de interventie), een binaire variabele als interventie in 2004 en als laatste een variabele die de tijd sinds 2004 weergeeft (deze variabele geeft aan of het groeicijfer sinds de interventie significant is veranderd) [14]. Het groeicijfer voor de interventie is berekend met de formule $\exp(\beta_1) - 1$ en na de interventie als $\exp(\beta_1 + \beta_2) - 1$, waar β_1 de schatting is van de trend vóór de interventie en β_2 de verandering van deze trend na de interventie.

Regressie is toegepast voor de leeftijdscategorieën 12-19 jaar, 19-25 jaar, 25-50 jaar, 50-65 jaar en 65-85 jaar afzonderlijk. In het Poisson-model is een herschalingsparameter toegevoegd, zodat de geschatte variantie niet gelijk hoeft te zijn aan het gemiddelde (een eigenschap van de Poisson-distributie).

Tabel 1 Schattingen van procentuele jaarlijkse verandering in gebruikersprevalenties van SSRI's (exclusief fluoxetine), per leeftijdsgroep, voor en na de CBG-waarschuwing in 2004

Leeftijdsgroep	Periode	Schatting	BI95	
			ondergrens	bovengrens
12-19 jaar	1998-2003	11,0%	6,1%	16,1%
	2004-2010	-4,5%	-8,0%	-0,8%
19-25 jaar	1998-2003	9,0%	5,6%	12,5%
	2004-2010	-3,8%	-6,0%	-1,5%
25-50 jaar	1998-2003	8,5%	6,1%	11,0%
	2004-2010	-2,0%	-3,6%	-0,4%
50-64 jaar	1998-2003	10,1%	7,5%	12,8%
	2004-2010	0,0%	-1,6%	1,7%
64-85 jaar	1998-2003	10,2%	8,3%	12,2%
	2004-2010	0,2%	-0,9%	1,3%

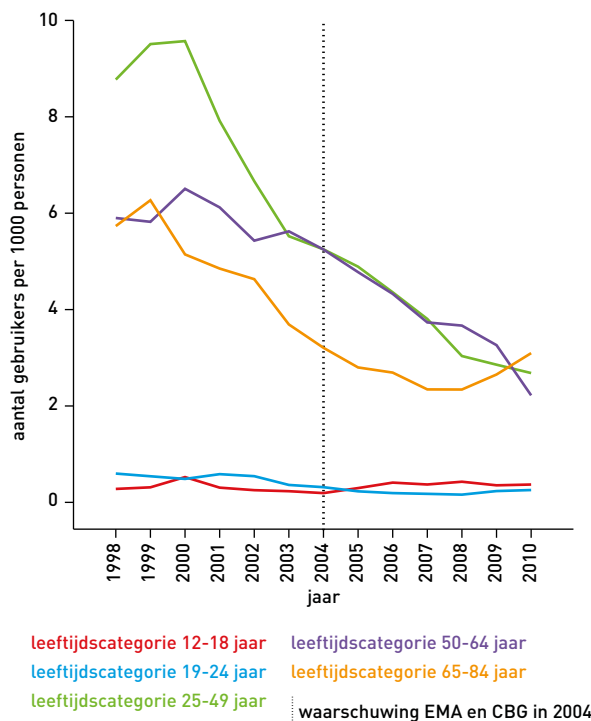
BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; CBG: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; SSRI: selectieve serotonineheropnameremmer

Resultaten

De gemiddelde prevalentie van SSRI-gebruik in de periode 1998-2010 was 31 gebruikers per 1000 personen. De gemiddelde prevalentie in deze periode verschilde per leeftijdsgroep. De gemiddelde prevalenties waren 5 per 1000 personen in de leeftijdsgroep 12-18 jaar, 18 per 1000 personen in de leeftijdsgroep 19-24 jaar, 36 per 1000 personen in de leeftijdsgroepen 25-49 jaar en 50-64 jaar en 31 per 1000 personen in de leeftijdsgroep 65-84 jaar.

In alle leeftijdsgroepen was een toename te zien van de prevalentie in de periode 1998-2001 (figuur 1). In de leeftijdsgroepen 12-18, 19-24 en 25-50 jaar bleef de prevalentie vervolgens vrijwel gelijk of steeg die lichtelijk tot 2004 en daalde vervolgens tot 2010. In de leeftijdsgroepen 50-64 en 65-84 jaar bleef de prevalentie toenemen tot 2010 maar leek de prevalentie wel af te vlakken. Voor alle leeftijdsgroepen lag het percentage jaarlijkse groei nabij 10% vóór de CBG-waarschuwing in 2004 (tabel 1). Na 2004 is de jaarlijkse groei significant veranderd voor alle leeftijdsgroepen. Voor de leeftijdsgroepen 12-18, 19-24 en 25-49 jaar werd het percentage jaarlijkse verandering negatief. Voor de leeftijdsgroepen 50-64 en 65-84 jaar verschilt het groeicijfer na 2004 niet significant van 0.

Prevalentie van fluoxetinegebruik is in alle leeftijdscategorieën laag (minder dan 10 gebruikers per 1000 personen) (figuur 2). In de leeftijdscategorieën 12-18 en 19-24 jaar is de prevalentie nabij 0 gebruikers en daardoor kunnen geen uitspraken over een trend worden gedaan. In de leeftijdscategorieën 25-49 en 50-64 jaar zien we eerst een kleine toename in de periode 1998-2000 en daarna neemt de prevalentie tot 2010 gestaag af. In de leeftijdscategorie 65-84 jaar neemt de prevalentie van fluoxetinegebruik af van 1999 tot 2008. Vanaf 2008 tot 2010 lijkt er in deze leeftijdscategorie weer een kleine toename te zijn.

Figuur 2 Leeftijdsspecifieke prevalentie van fluoxetinegebruik per jaar in Nederland, 1998-2010

CBG: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen;

EMA: European Medicines Agency

Beschouwing

In 2004 waarschuwde het CBG tegen het gebruik van SSRI's bij jongeren. De tijdreeksanalyse toont aan dat sinds 2004 de prevalentie van SSRI-gebruik onder jongeren (leeftijdsgroepen 12-18 en 19-25 jaar) maar ook in de leeftijdsgroep 25-49 jaar is gedaald en in de oudere leeftijdsgroepen (50-64 en 65-84 jaar) is afgevlakt. De prevalentie van fluoxetinegebruik is gedurende vrijwel de gehele tijdreeks gedaald.

Evaluatie van gegevens en methoden

Omdat de waarschuwing voor heel Nederland gold, was het niet mogelijk het effect van de waarschuwing op de trend te vergelijken met de situatie zonder waarschuwing. Om deze reden hebben we een vergelijking uitgevoerd van de trend vóór de waarschuwing met de trend na de waarschuwing door middel van een onderbrokentijdreeksanalyse (in dit soort situaties wordt dit als optimale studieopzet beschouwd [14]). Omdat de trend vóór de interventie bekend is kan een verandering van deze trend, bijvoorbeeld veroorzaakt door een waarschuwing, gevonden worden. Dit betekent niet dat de interventie met zekerheid oorzaak van de trendbreuk is of dat er geen andere oorzaken zijn.

Het gebruik van een receptendatabase resulteerde in een aantal beperkingen. Ten eerste waren er geen indicaties beschikbaar. Ten tweede was er sprake van een open populatie; patiënten kunnen van apotheek veranderen, wat tot fluctuaties in de trend kan leiden. De open populatie zal zeer waarschijnlijk niet tot significante fluctuaties leiden, omdat de studiepopulatie groot is en patiënten in Nederland vrij apotheektrouw zijn.

Het aantal prevalentie gebruikers van fluoxetine in alle leeftijdsgroepen was te laag om trendwijzigingen waar te nemen in een tijdreeksanalyse. Prevalentiecijfers van SSRI-gebruik (exclusief fluoxetine) bij kinderen onder de twaalf jaar waren te laag om trends vast te stellen. Prevalentiecijfers van SSRI-gebruik (exclusief fluoxetine) bij mannen en vrouwen afzonderlijk is ook onderzocht en leidde tot vrijwel dezelfde uitkomsten als voor mannen en vrouwen gezamenlijk.

Het patroon van de prevalentie over de tijd verschilt met dat van Hernandez e.a. [15], waar de trend in aantal *defined daily doses* (DDD's) per 1000 inwoners onder kinderen, adolescenten en volwassen eerst toenam in de periode 2000-2004, na media-aandacht kort afnam en daarna tot 2008 weer toenam. Dit verschil ligt waarschijnlijk aan het gebruik van een andere uitkomstmaat. Het aantal DDD's per 1000 inwoners geeft een ruwere schatting van het aantal gebruikers per 1000 personen omdat het strikt genomen een volumemaat is: 4 gebruikers met 0,5 DDD registreren hetzelfde volume als 1 gebruiker met 2 DDD. Hernandez e.a. gebruikten landelijke verkoopgegevens, inclusief ziekenhuizen, terwijl in ons onderzoek apotheekgegevens uit een beperkt deel van Nederland zijn gebruikt. Dit zou ook een deel van het verschil kunnen verklaren. Evenwel zijn regio-

nale verschillen waarschijnlijk niet de oorzaak van het verschil in uitkomst, omdat prevalentiecijfers van de IADB representatief zijn voor Nederland. Daarnaast hebben Hernandez e.a. ook kinderen onder 12 jaar en ouderen boven 84 jaar geïncludeerd, wat in ons onderzoek niet is gedaan. Ook dit kan een deel van het verschil verklaren, maar hierbij moet worden opgemerkt dat deze leeftijdsgroepen relatief klein zijn ten opzichte van het totaal.

De bevindingen van ons onderzoek komen overeen met die van Bouvy & Liem, die de relatie tussen SSRI's en fataal geweld onderzochten in Nederland in de periode 1994-2008, en een soortgelijke uitkomstmaat gebruikten als in ons onderzoek (aantal gebruikers als fractie van het aantal inwoners) [16].

Effect van de waarschuwing

De trend van SSRI-gebruik in Nederland is onderhevig geweest aan veranderingen in de periode 1998-2010, waarbij de waarschuwing van het CBG een belangrijke rol leek te spelen. Al in 2001 leek de trend te veranderen, mogelijk door de negatieve berichtgeving rondom discontinueringsproblemen met SSRI's [17]. Desondanks toonde de tijdreeksanalyse een sterk verschil tussen de procentuele jaarlijkse veranderingen in SSRI-gebruik vóór 2004 en ná 2004. Dit was waarschijnlijk het effect van de waarschuwingen van EMA en CBG in dat jaar. De daling werd niet veroorzaakt door overstappen op venlafaxine [16]. Hoewel dit niet formeel getoet is, lijkt de CBG-waarschuwing geen sterk effect te hebben gehad op het gebruik van fluoxetine. De verklaring is waarschijnlijk dat het aantal fluoxetinegebruikers in de relevante leeftijdscategorieën (< 25 jaar) al zeer laag was.

In aanmerking genomen dat de waarschuwing gericht was op SSRI-gebruik bij jongeren, is het opvallend dat het effect van de waarschuwing ook in de leeftijdsgroepen 25-49, 50-64 en 65-84 jaar te vinden was in de trends in SSRI-gebruik (exclusief fluoxetine), zowel in de beschrijvende als in de statistische analyse. Zulke onbedoelde neveneffecten als gevolg van een waarschuwing zijn niet ongewoon [18]. Het is daarom belangrijk dat de registratieautoriteit en de industrie anticiperen op onbedoelde (negatieve) neveneffecten. Hoewel dit speculatief is, kan in het geval van SSRI's een daling bij ouderen als gunstig of ongunstig worden aangemerkt, afhankelijk van de alternatieve behandeling die wordt gestart. De ontwikkeling kan ongunstig zijn als er eerst voor andere medicamenteuze behandeling wordt gekozen, zo hebben bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva meer anticholinerge bijwerkingen. Daarentegen kan de ontwikkeling positief zijn als psychotherapie het alternatief voor medicamenteuze behandeling is, en er dus eigenlijk sprake is van onnodig langdurig gebruik van het betreffende middel [19]. Mogelijk heeft de CBG-waarschuwing geleid tot een kritischer houding van artsen tegenover SSRI's, ongeacht de leeftijd van de patiënt. Daarbij moet vermeld worden dat ook andere factoren de trend in

de studieperiode beïnvloed kunnen hebben [20] en dat de wijze van communicatie rondom een waarschuwing van invloed is op het interventie-effect [21]. Een verhoogd risico op suïcidaal gedrag kan als zeer serieuze bijwerking worden aangemerkt, wat het effect van een waarschuwing versterkt [21]. Daarnaast besteedden de media zowel in 2004 als in 2007 aandacht aan het onderwerp [15].

Als laatste is vanwege gebrek aan aangetoonde effectiviteit meer recentelijk besloten de medicamenteuze behandeling van ‘matig ernstige depressie’ niet meer als eerstelijns-behandeling te zien.

Al deze factoren kunnen een belangrijke rol hebben gespeeld in het resulterende effect van de waarschuwing in 2004. Dat de trends sinds 2004 vrijwel ongewijzigd lijken, kan duiden op een verdere afname van SSRI-gebruik onder de leeftijden jonger dan 50 jaar in de komende jaren.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- Depressie en antidepressiva. In: Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen: College voor Zorgverzekeringen. www.fk.cvz.nl/Inleidendeteksten/Inl%20depressie%20en%20antidepressiva.asp?blPrint=True. Geraadpleegd 2012 jul 17.
- Bergen H, Hawton K, Murphy E, et al. Trends in prescribing and self-poisoning in relation to UK regulatory authority warnings against use of SSRI antidepressants in under-18-year-olds. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 okt;68(4):618-29.
- Antidepressiva bij kinderen [persbericht]. Den Haag: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; 2004 dec 9. www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/actueel/2004-12-09-CHMP-SSRI-SNRI/default.htm?cat={03BB9BCC-ECE8-49C1-90FB-3D14231E3A12}. Geraadpleegd 2013 apr 3.
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*. 2004 apr 24;363(9418):1341-5.
- Tandt H, Audenaert K, van Heeringen C. SSRI's en suïcidaliteit bij volwassenen, adolescenten en kinderen. *Tijdschr Psychiatr*. 2009;51(6):387-93.
- Safety review of antidepressants used by children completed. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2003 dec 10. www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON002045. Geraadpleegd 2012 jul 17.
- CHMP meeting on paroxetine and other SSRIs [persbericht]. London: European Medicines Agency; 2004 dec 9. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500015202.pdf. Geraadpleegd 2012 jul 17.
- Katz LY, Kozyrskyj AL, Prior HJ, Enns MW, Cox BJ, Sareen J. Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults. *CMAJ*. 2008 apr 8;178(8):1005-11.
- Gibbons RD, Brown CH, Hur K, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2007 sep;164(9):1356-63.
- GIPdatabank. Diemen: College voor Zorgverzekeringen. www.gipdatabank.nl. Geraadpleegd 2012 jul 17.
- Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LT, et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008 sep 25;2(1):26.
- de Jong JC, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 jun;55(6):591-5.
- van Dijk KN, de Vries CS, ter Huurne K, van den Berg PB, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT. Concomitant prescribing of benzodiazepines during antidepressant therapy in the elderly. *J Clin Epidemiol*. 2002 okt;55(10):1049-53.
- Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 2002 aug;27(4):299-309.
- Hernandez JF, Mantel-Teeuwisse AK, van Thiel GJ, et al. A 10-year analysis of the effects of media coverage of regulatory warnings on antidepressant use in The Netherlands and UK. *PLoS One*. 2012;7(9):e45515.
- Bouvy PF, Liem M. Antidepressants and lethal violence in the Netherlands 1994-2008. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 aug;222(3):499-506.
- Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf*. 2001;24(3):183-97.
- Piening S, Haaijer-Ruskamp FM, de Vries JT, et al. Impact of safety-related regulatory action on clinical practice: a systematic review. *Drug Saf*. 2012 mei 1;35(5):373-85.
- NHG-Standaard Depressie. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 2012. www.nhg.org/standaarden/samenvatting/depressie. Geraadpleegd 2013 apr 3.
- Healy D, Dehue T. Antidepressants and lethal violence in the Netherlands. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 aug;222(3):543-4.
- Reber KC, Piening S, Wieringa JE, et al. When direct health-care professional communications have an impact on inappropriate and unsafe use of medicines. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 apr;93(4):360-5.