To Continue or not to continue

Handling **A**ntipsychotic **M**edication: **L**ong-term **E**valuation of **T**argeted **T**reatment

Bart-Jan heeft in de afgelopen zomer een psychose gehad.
Hij is hersteld met aripiprazol 15mg en 12 sessie CGT.
Het gaat nu goed met hem. Behoudens trillen van de handen ervaart hij weinig/geen bijwerkingen.
Wat raadt u hem aan tov de medicatie?

1. Doorgaan tot 1 jaar in remissie
2. Afbouwen tot 7,5mg
3. Afbouwen tot stop
4. Ik weet het niet

Waarom schrijven de richtlijnen minstens 1 jaar onderhoudsmedicatie voor?

Terugval na afbouw/ continueren

Afbouw - Continueren

In eerste jaar

79% - 41%

41% - 0%

82% - 12%

57% - 4%

Langer dan 12 maanden

43% - 21%

62% - 46%

Negatieve gevolgen antipsychotica

Negatieve gevolgen antipsychotica

dysforie

toegenomen eetlust
obesitas
diabetes

demping motivatie

afname brein volume ?

bewegingsstoornissen

Niet alleen negatieve gevolgen

Schizophr Res. 2013 Oct;150(1):274-80. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.043. Epub 2013 Aug 14.

Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up.

Kiviniemi M[1], Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H, Häkkinen U, Isohanni M, Hakko H.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: Our aim was to assess the impact of the most commonly used typical and atypical antipsychotics on mortality of patients with first-onset schizophrenia.

METHOD: We conducted a nationwide, register-based, five-year follow-up study of all patients presenting with first-onset of schizophrenia between 1998 and 2003. Details of reimbursed medicines were obtained from the register of Social Insurance Institution.

RESULTS: After adjusting for age, gender, comorbid physical diseases and patient group, the use of second generation antipsychotics (SGAs), especially clozapine, olanzapine and quetiapine, was associated with reduced risk of all-cause mortality in patients with schizophrenia, while clozapine associated with lower suicide risk. First generation antipsychotics (FGAs), specifically levomepromazine, thioridazine or clorprothixene, were associated with increased risk of all-cause mortality. The FGAs, particularly clorprothixene, were associated with decreased suicide mortality. An increased likelihood for cardiovascular deaths was found among users of levomepromazine. In antidepressants, the use of mirtazapine associated with increased risk of suicide.

CONCLUSIONS: Differences exist between FGAs' and SGAs' use in relation to mortality. These differences remain even when the patient's physical illness are taken into account when prescribing antipsychotic medication.

© 2013.

Wat zijn de gevolgen van dosisreductie op functionele remissie **op de korte termijn**?

Geen verschil

Mesifos studie-Wunderink e.a. 2013

Wat zijn de gevolgen van dosisreductie op functionele remissie **op de lange termijn**?

Dosis Reductie vergeleken met Onderhoudsbehandeling na 7 jaar

Wunderink e.a. 2013

Wat we moeten nog weten

Is functioneel herstel beter als vroeg na remissie wordt vermindert/gestopt met antipsychotica, vergeleken met 1 jaar continueren? Op korte en lange termijn?

Voor wie wel en voor wie niet?

Hoe kan afbouw zo veilig mogelijk?

Hoe kunnen we recidieven voorspellen?

Welke behandeling bereid iemand goed voor op veilige afbouw?

Welke persoonlijke- en systeem- factoren voorspellen succesvolle discontinuatie van antipsychotica?

Opzet HAMLETT

Opzet

Nationaal onderzoek i.s.m. 22 centra

512 patienten,

3-6 maanden in remissie na een eerste psychose randomiseren:

- 50% continueren antipsychotica ≥ 1 jaar
- 50% geleidelijke dosisvermindering/discontinuatie

Follow-up van 4 jaar

Primaire uitkomstmaat: gekozen door Anoiksis

Joint effort!

Primaire onderzoeksvraag

Is sociaal herstel beter als 3 tot 6 maanden na remissie van een eerste psychose begonnen wordt met het geleidelijk verminderen/stoppen van antipsychotica, vergeleken met minimaal 1 jaar continueren?

Welke persoonlijke- en behandel- factoren voorspellen succesvolle discontinuatie van antipsychotica?

Secundaire onderzoeksvragen

- Zie je tekenen van supersensitisatie van de dopamine receptor? Direct na afbouw en 6 wkn na afbouw?
- Wat doe [redacted] nen?
- Wat [redacted]
- [redacted] ?

Behandelcondities

1. Continuatie

Doorgaan met antipsychoticum gedurende minimaal 1 jaar na begin remissie – conform richtlijn !

Maximaal 25% dosisverlaging toegestaan

2. Discontinuatie

Zeer geleidelijke dosisreductie in 3 maanden met huidige antipsychotica tot in principe discontinuatie

WHO Disability Assessment Scale

- Begrijpen en communiceren
- Bewegen en zich verplaatsen
- Zelfverzorging
- Omgaan met mensen
- Activiteiten
- Deelname aan de samenleving

World Health Organization

Andere maten

- Subjectief welbevinden en kwaliteit van leven
- Symptomen, recidief, heropname, zorggebruik
- Agressie, suicidaal gedrag
- Bijwerkingen, metabool syndroom, somatische gezondheid
- Ecological Momentary Assessments

Ecological Momentary Assessments

1. Zoom in

88 patiënten Noord-NL
uitkomstmaat functioneren

2. Iedereen is anders

30x N=1 studie Brabant/Utrecht
predictie tool afbouwen

Waarom mee doen?

- De effecten van medicatie worden systematisch gemeten, zodat je precies weet wat het je brengt en kost.
- Met deze informatie kun je met het behandelteam een weloverwogen keuze maken: *shared decision making*
- *Patient empowerment*: je leert veel over werking en bijwerking van medicatie
- Je kunt deel blijven nemen ook als je van conditie wisselt
- Instellingen leren veel over effect behandeling op uitkomst
- De psychosezorg verbetert door betere kennis
- We hopen een tool te ontwikkelen om recidief op tijd op te sporen en te voorkomen
- Beter samenwerking en eensgezindheid in psychosezorg

HAMLETT team

Psychose Consortium

www.psychoseconsortium.nl

Dedicated includers voor HAMLETT

- Elk deelnemend centrum krijgt een dedicated includers
- Deze persoon weet alles over de studie en houdt zijn/haar team en de patienten op de hoogte
- Een centraal studieteam verzorgt alle studiehandelingen (visits)
- Dus het behandelend team van een deelnemer wordt niet belast!

Hidde Kleijer

Alban Voppel

Marieke Begemann

Priscil**L**a Oomen

Erna van ‘t Hag

Ilse **T**hompson

Chris Gerae**T**s

Tonnie Staring
Annelore v. Heelsbergen
Lieuwe de Haan
TBA
Martijn Kikkert
Marije Krijgsman
Rimke van der Geest
Nico van Beveren
Gemmeke Hagoort
Joelle Hoornaar
Agaath Been
Jolanda Brilman
Amrita Mahabir
Martine Kooi
Dennis Sennef
Natalie Veen
Roxanne Moerer
Marieke Pijnenborg
Afke Bergsma
Machteld Marcelis
Magreet Roijakkers
Lex Wunderink
TBA
Selene Veerman
TBA
Jean-Paul Selten
Evelien Biederman
Annemieke vd Steenhoven
TBA
Rikus Knegtering
TBA
Jörg Kurkamp
TBA
Jim van Os
TBA
Mark van der Gaag
Annemarie Punt
Harm Gijsman
Robert Barten
Koen Grootens
Henriëtte Oomen
Wim Veling
Erna van 't Hag
Arija Maat
Lucy Visser
Gunnar Faber
Ellen Graveland
Iris Sommer
Lieuwe de Haan
Work Package 1
Wim Veling
Jim van Os
Work Package 2
Filip Smit
Mark van der Gaag
Work Package 3
Work Package 4
HAMLETT
to continue or not to continue
Erna van 't Hag
Marieke Begemann
Sanne Kuperus
Alban Voppel
Priscilla Oomen
Hidde Kleijer
Ilse Thompson
Chris Geraets
Onderzoeksteam

Inclusie: totale studie (n=512)

Eerste 10 inclusies!

1-9-2017	First Subject In
1-9-2018	20% of inclusion completed (102 patiënten)
1-9-2019	50% of inclusion completed (256 patiënten)
1-4-2020	80% of inclusion completed (410 patiënten)
1-8-2020	Last Subject In (512^{e} patient)
1-8-2024	Last Subject Out

Dit lukt alleen met z’n allen!!

Together

w**E**

Achieve

More

Dank u voor uw aandacht

www.hamlett.nl. E-mail: hamlett@gmail.com

To Continue or not to continue

HAMLETT

Handling **A**ntipsychotic **M**edication: **L**ong-term **E**valuation of **T**argeted **T**reatment

Voorkomen selectieve inclusie

Grootste risico studie = selectieve inclusie

Geen geldige conclusies als alleen “goede” patiënten worden verwezen

Dedicated includer wacht bij de voordeur !

Houdt lijst bij met alle aanmeldingen en ingeschatte remissie termijn

Checkt bij behandelaars of patiënten 3-6 mnd in remissie zijn

Verwachting 60-70% eerste psychose in aanmerking

Bijhouden: proportie gevraagd voor studie en redenen wel/niet meedoen, discussie als <60%

Voorkomen gelijke groepen

Risico: medicatie dosering in beide condities teveel hetzelfde

Continueren

Marge 25 % dosis

Discontinueren

Geleidelijk afbouwen
lukt misschien niet goed

Voorkomen drop-out

Framing studie

Bijdrage aan beantwoorden belangrijke vraag

Medicatie:
C: 25% marge mogelijk
D: Afbouw veilig, passend bij klinisch beeld

Beloning metingen

Tussentijds nieuws van de studie

Wat zijn de gevolgen van dosisreductie op recidiefkans **op de korte termijn**?

MESIFOS studie Groningen

- Populatie:
  - 125 onbehandelde eerste episode patiënten
  - 18-45 jaar

	Symptomatische remissie 2j		
Functionele remissie 2j	Neen	Ja	Totaal
Neen	41	33	74
Ja	7	19	26

Tijd tot relapse psychose

"Survival curve" – wie krijgt het langst GEEN psychose ?

Wunderink e.a. 2013

Wat zijn de gevolgen van dosisreductie op recidiefkans **op de lange termijn**?

Tijd tot relapse psychose

Wunderink e.a. 2013

Inclusiecriteria

Eén keer psychose gehad	
Gebruik antipsychotica	oraal of switch naar oraal
Positieve symptomen in remissie	score < 3 PANSS items
Duur remissie 3-6 maanden	bepaling door behandelaar
Leeftijd 16-45 jaar	
Informed consent mogelijk	

NIET als tijdens psychose
- Ernstig letsel/schade voor zelf of anderen heeft voor gevallen

Hamlett- the movie

Wat krijgen deelnemers?

- Hun symptomen en bijwerkingen exact in kaart gebracht met medicatie, halverwege afbouw en zonder medicatie
- Hun communicatie uitgewerkt op dezelfde drie momenten: hoe snel/langzaam, hoeveel woorden, gevarieerd of steeds hetzelfde, duur pauzes, volume, prosodie en inhoudelijk: is het samenhangend of niet. Dit verbetert zelfinzicht en geeft handvaten voor integratie
- Hun cognitief functioneren wbt concentratie, aandacht, werkgeheugen, abstract denken etc met zonder en halverwege medicatie. Dit help bij zoeken naar goede baan/studie
- Heel veel inzicht in zichzelf, in hun sterke en zwakke plekken, in de kosten en baten van medicatie