

N=1 experimenten met taperingstrips en ESM voor dosisoptimalisatie van antipsychotica



Cinderella therapeutics

Peter Groot
p.c.groot@maastrichtuniversity.nl

Disclosurebelangen spreker

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	

Wat is de juiste dosis?



Standaarddoseringen



5, 10, 20, 50 mg



..... 28, 28½, 29½, 30,
 30½, 31, 31½, 32, 32½, 33,
 33½, 34, 34½, 35, 35½, 36,
 36½, 37, 37½, 38, 38½, 39,
 39½, 40, 40½, 41, 41½, 42,
 42½, 43, 43½, 44, 44½, 45,
 45½, 46, 46½, 47, 47½, 48,
 48½, 49, 49½, 50, 50½, 51,
 51½, 52, 52½, 53, 53½, 54,
 54½,



.....-¼, -½, -¾,+¼, +½, +¾,
-1, -1¼, -1½, -1¾,	+1, +1¼, +1½, +1¾,
-2, -2¼, -2½, -2¾,	+2, +2¼, +2½, +2¾,
-3, -3¼, -3½, -3¾,	+3, +3¼, +3½, +3¾,
-4, -4¼, -4½, -4¾,	+4, +4¼, +4½, +4¾,
-5, -5¼, -5½, -5¾,	+5, +5¼, +5½, +5¾,
-6, -6¼, -6½, -6¾,	+6, +6¼, +6½, +6¾,
-7, -7¼, -7½, -7¾,	+7, +7¼, +7½, +7¾,
8, +8¼,	8, +8¼,

Maatwerk



Standaarddoseringen



Problemen bij het afbouwen van antidepressiva

- onttrekkingsverschijnselen na in één keer stoppen of te snelle dosisreductie (1959: 1e melding bij antidepressiva)
- gevolgen:
 - afbouwen lukt niet of alleen met heel veel moeite
 - onttrekkingsverschijnselen ten onrechte interpreteren als terugval
- ook bij andere medicijnen, vooral bij korte halfwaardetijd
- resultaat van meer dan 25 jaar onderzoek:
 - one-size-fits-all werkt niet
 - (vrijwel) niets te vinden in richtlijnen, niet *evidence based*
 - consensus:
 - geleidelijk afbouwen belangrijk (*maar hoe ???*)
 - rekening houden met wat patiënt zelf wil (*maar hoe ???*)
- praktische problemen:
 - onvoldoende lage doseringen
 - wat is het juiste afbouwschema?

Problemen bij het afbouwen van antidepressiva

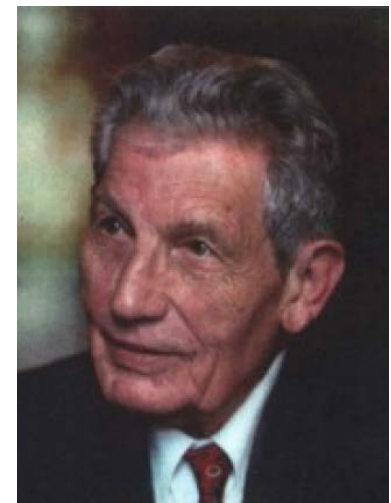
Voorgestelde oplossingen

- 1997, Mitchell: Graded dosage calendar packs (1997, BMJ)
- 2004, Leurink: Medicijnontwenningstrip (NRC, 2004, nominatie idee vh jaar)
- 2011, Groot: Stoppakketten (Silhouet, 2011)
- al jarenlang meldingen van patiënten die
 - capsules openbreken, korreltjes tellen en terugstoppen etc.
 - pillen snijden / wegen mbv microbalans etc.

Allemaal hetzelfde idee:

dosisverlaging in kleine stapjes (vooral aan het eind)

- 2013: Cinderella start **project Tapering**



Dick van Bekkum
(1925-2015)

project Tapering

- 1^e doel: taperingstrip voor paroxetine *'en daarna zien we wel verder'*
- *Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine*, TvP, 55:789-94, 2013).
- *Onttrekkingsverschijnselen voorkomen bij de afbouw van taperingstrips: het nut van taperingstrips*, Psyfar, sept 2014, 18-26)
- Taperingstrips voor: paroxetine
 diazepam
 venlafaxine
 oxazepam
 temazepam
 amitriptyline
- in aantocht: mirtazapine
 aripiprazol

www.cinderella-tx.org/nl/tapering/

www.cinderella-tx.org/nl/taperingstrips-voorschrijven-en-bestellen/

Taperingstrip



Nederlands huisartsengenootschap:
*'... een mooi initiatief
... iets om breed toe te passen'*

(NOS journaal, 25 jan 2016)

Afbouwen antidepressiva doen patiënten straks zelf

Het wordt in de toekomst makkelijker om antidepressiva geleidelijk af te bouwen om zo de kans op bijwerkingen terug te dringen. **Door een nieuwe methode ligt het afbouwen straks in de handen van de patiënt zelf en kunnen zij kiezen hoe lang de afbouwperiode duurt.**

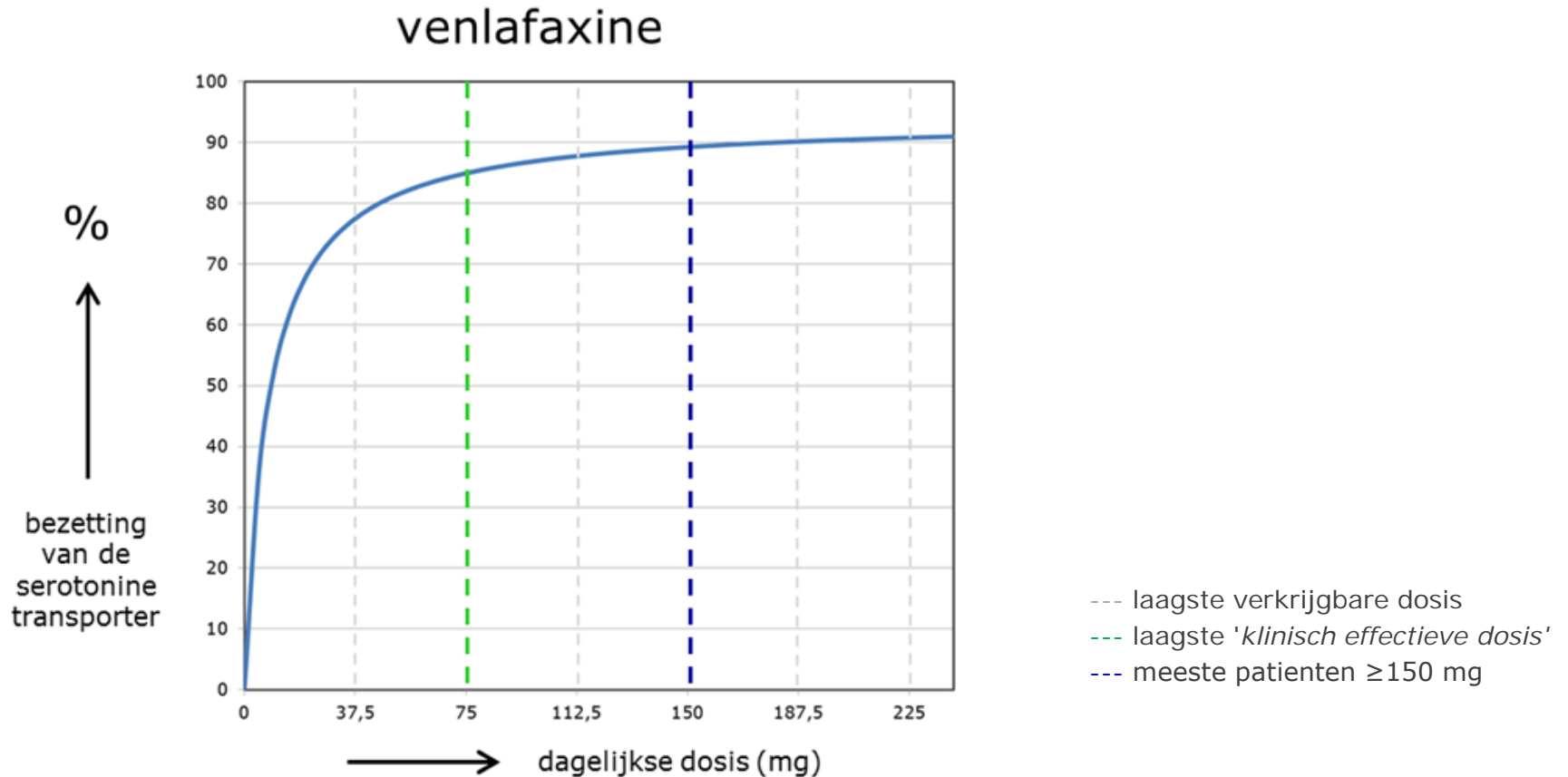
Nieuwe mogelijkheden: nieuwe vragen

- *wilt u / kunt u ook een strip maken voor ... ?
waarom is er nog geen strip voor .. ?)*
- *kan ik een tijdje op dezelfde (afwijkende) dosis blijven ?*
- *is een afwijkende (niet-standaard) dosis ook mogelijk ?*
- *kan opbouwen ook ?*
- *onze eerste reactie is vaak afwijzend: we doen het toch altijd zo ?
waarom nu opeens anders ?*
- **onze filosofie:** snelste antwoorden door in de praktijk uitproberen
(gebeurt toch al, werkt beter en veel sneller dan rct's)

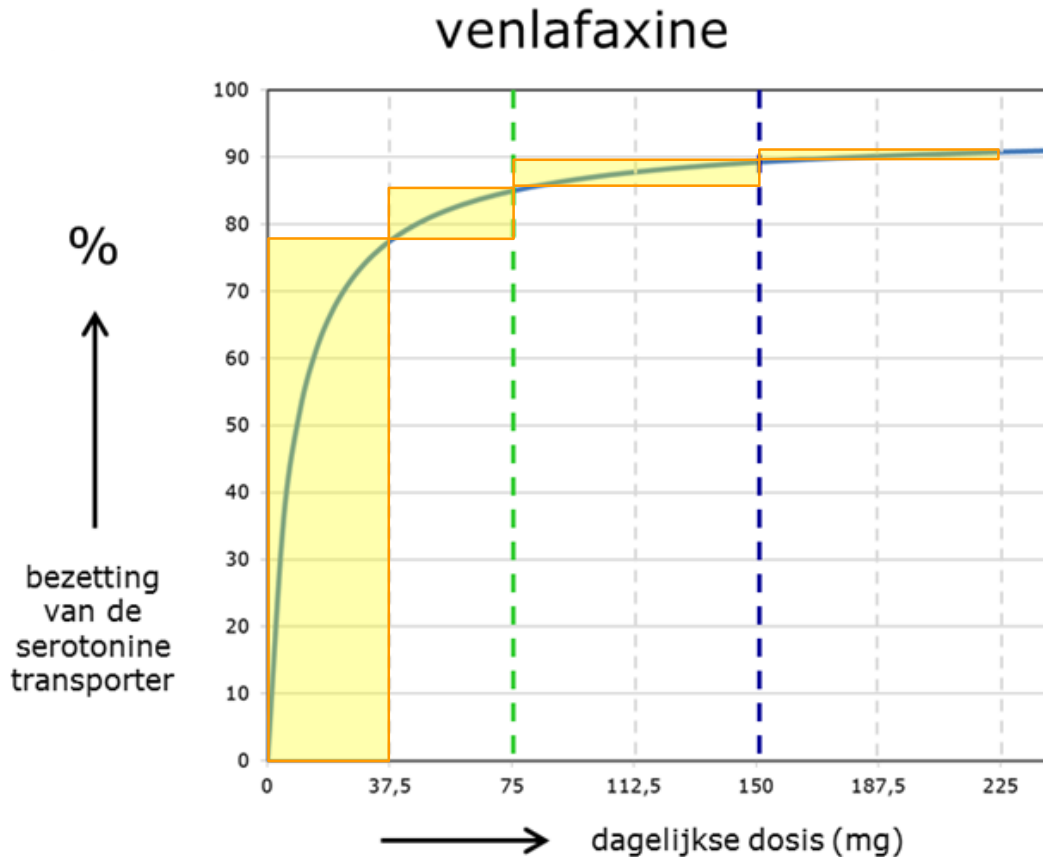
Problemen bij het afbouwen, voorbeeld: venlafaxine

1. in één stap van 225 mg naar nul \Rightarrow onttrekkingsverschijnselen
2. ... in 4 stappen
(225 \rightarrow 150 \rightarrow 75 \rightarrow 38 \rightarrow 0) \Rightarrow onttrekkingsverschijnselen
3. ... in 8 stappen
(225 \rightarrow 188 \rightarrow 150 \rightarrow 113 \rightarrow 75 \rightarrow 57 \rightarrow 38 \rightarrow 19 \rightarrow 0) \Rightarrow onttrekkingsverschijnselen
4. ... in 16 stappen
(... \rightarrow 75 \rightarrow 66 \rightarrow 57 \rightarrow 47 \rightarrow 38 \rightarrow 28 \rightarrow 19 \rightarrow 9 \rightarrow 0) \Rightarrow onttrekkingsverschijnselen

SRI'S blokkeren de heropname van neurotransmitters



'geleidelijke' afbouwschema's zijn helemaal niet geleidelijk



oud afbouwschema

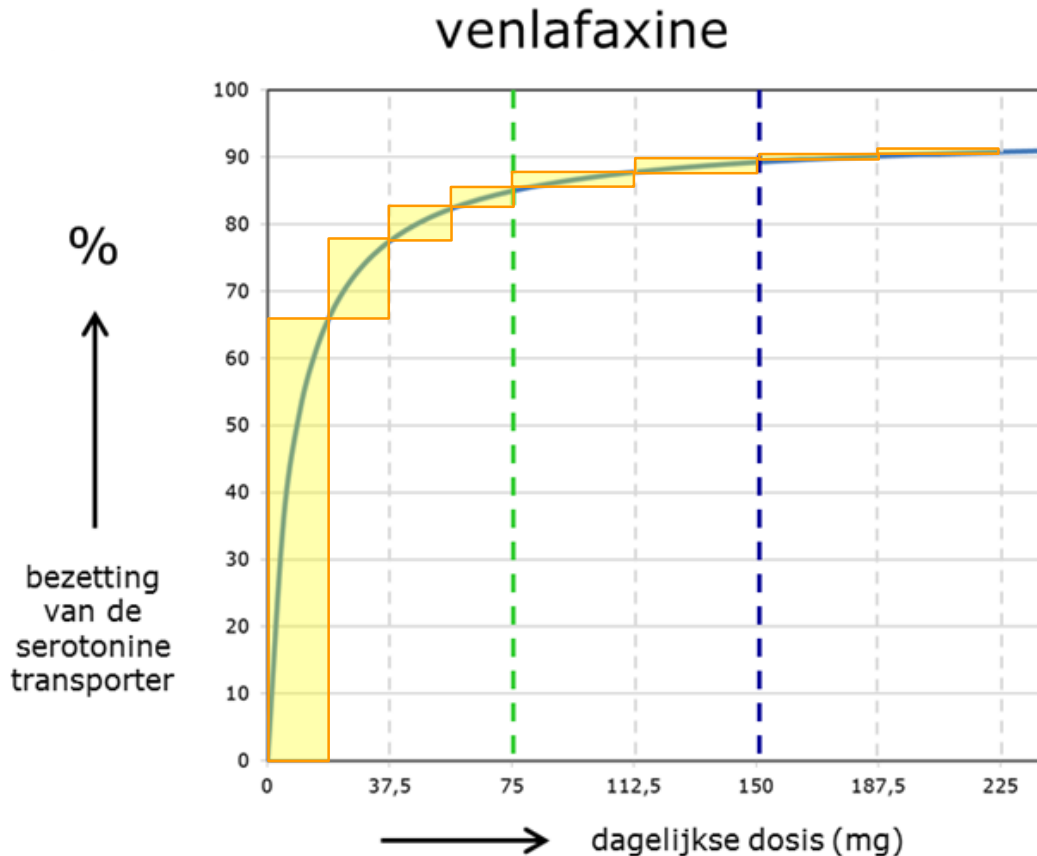
stap 1: 225 ⇒ 150

stap 2: 150 ⇒ 75

stap 3: 75 ⇒ 37,5

stap 4: 37,5 ⇒ 0

halveren is niet genoeg



nieuw(er) afbouwschema

stap 1: 225 \Rightarrow 188

stap 2: 188 \Rightarrow 150

stap 3: 150 \Rightarrow 113

stap 4: 113 \Rightarrow 75

stap 5: 75 \Rightarrow 57

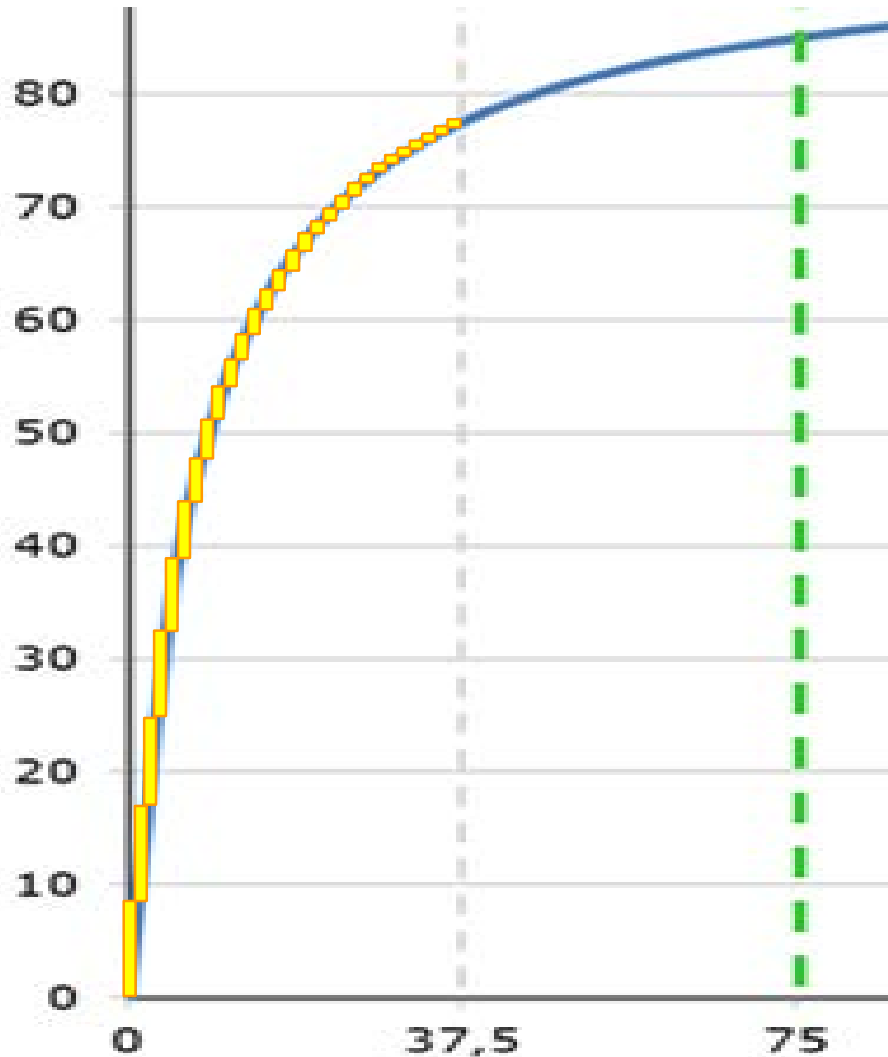
stap 6: 57 \Rightarrow 38

stap 7: 38 \Rightarrow 19

stap 8: 19 \Rightarrow 0

Laatste fase moet in kleinere stappen => lagere doseringen nodig !

principe van de taperingstrip: kleine stappen



kleine stappen maken

- voorkomt onttrekkingsverschijnselen
- terugval beter herkenbaar

werkt in de praktijk

Psychiater: 'Afgelopen jaar kon ik zo drie mensen die al jarenlang (>10 jr) paroxetine slikken helpen met het afbouwen in drie maanden, zonder noemenswaardige problemen.'

NHG: 'iets om breed toe te passen'

rekening houden met wat patiënt wil: shared decision making

paroxetine taperingstrips*

startdosering	einddosering	duur van de strip	naam van de strip	gemiddelde dosisverlaging
30 mg/dag	10 mg/dag	28 dagen	PRXT 30-10/28dagen	0.7 mg/dag
20 mg/dag	10 mg/dag	28 dagen	PRXT 20-10/28dagen	0.4 mg/dag
20 mg/dag	0	28 dagen	PRXT 20-0/28dagen	0.7 mg/dag
10 mg/dag	5 mg/dag	28 dagen	PRXT 10-5/28dagen	0.2 mg/dag
10 mg/dag	0	28 dagen	PRXT 10-0/28dagen	0.4 mg/dag
5 mg/dag	2 mg/dag	28 dagen	PRXT 5-2/28dagen	0.1 mg/dag
5 mg/dag	0	28 dagen	PRXT 5-0/28dagen	0.2 mg/dag
2 mg/dag	0	28 dagen	PRXT 2-0/28dagen	0.07 mg/dag

- * - afname per strip zoveel mogelijk lineair
- **minimale dosisreductie** 0.5 mg/dag (laagste dosering)
- laagste **gemiddelde dosisreductie** 0.07 mg/dag

rekening houden met wat patiënt wil: shared decision making

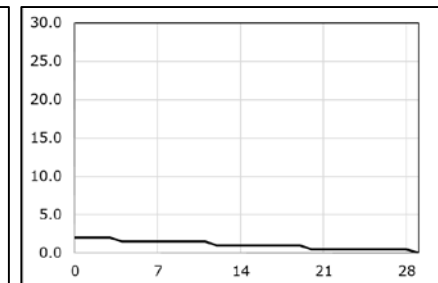
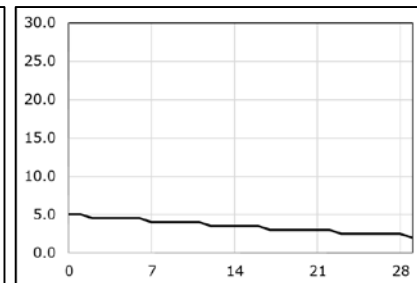
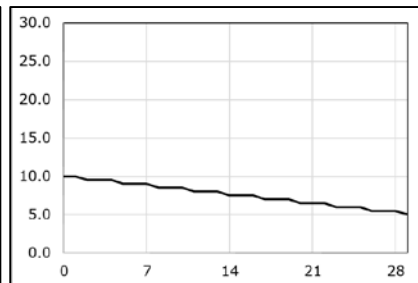
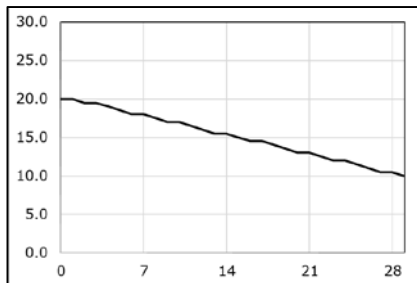
paroxetine afbouwtrajecten

start-dosering PAROXETINE	duur afbouwtraject	STRIP 1 28 dagen	STRIP 2 28 dagen	STRIP 3 28 dagen	STRIP 4 28 dagen
30 mg/dag	112 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 30-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-2	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0
	84 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 30-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-0	
	56 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 30-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-0		
20 mg/dag	112 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 20-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-2	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0
	84 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 20-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-0	
	56 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 20-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-0		
	28 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 20-0			
10 mg/dag	84 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-2	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0	
	56 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-0		
	28 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 10-0			
5 mg/dag	56 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 5-2	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0		
	28 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 5-0			
2 mg/dag	28 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0			

rekening houden met wat patiënt wil: shared decision making

langzaam, 'veiliger' schema

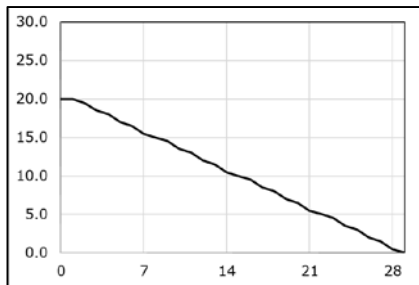
start-dosering PAROXETINE	duur afbouwtraject	STRIP 1 28 dagen	STRIP 2 28 dagen	STRIP 3 28 dagen	STRIP 4 28 dagen
30 mg/dag	112 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 30-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-2	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0
	84 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 30-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-0	
	56 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 30-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-0		
20 mg/dag	112 dagen	<input checked="" type="checkbox"/> PRXT 20-10	<input checked="" type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input checked="" type="checkbox"/> PRXT 5-2	<input checked="" type="checkbox"/> PRXT 2-0
	84 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 20-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-0	
	56 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 20-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-0		
	28 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 20-0			
10 mg/dag	84 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-2	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0	
	56 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-0		
	28 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 10-0			
5 mg/dag	56 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 5-2	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0		
	28 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 5-0			
2 mg/dag	28 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0			



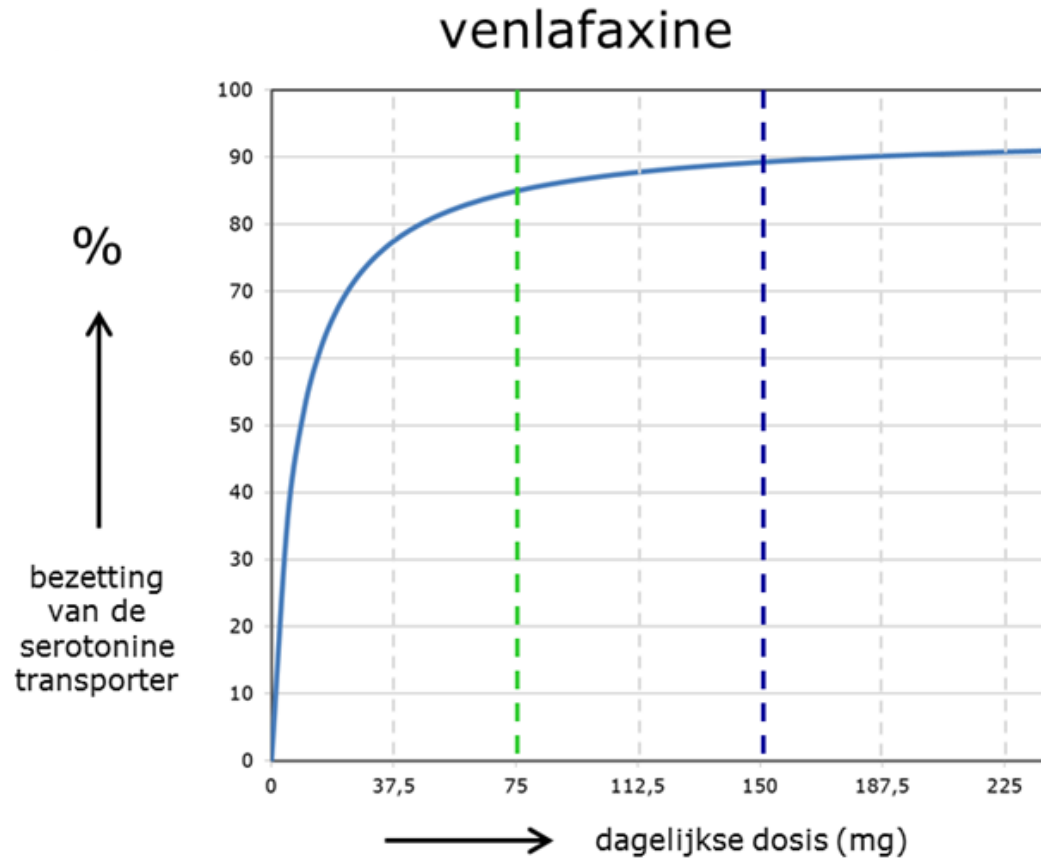
rekening houden met wat patiënt wil: shared decision making

snel, 'riskanter' schema

start-dosering PAROXETINE	duur afbouwtraject	STRIP 1 28 dagen	STRIP 2 28 dagen	STRIP 3 28 dagen	STRIP 4 28 dagen
30 mg/dag	112 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 30-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-2	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0
	84 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 30-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-0	
	56 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 30-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-0		
20 mg/dag	112 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 20-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-2	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0
	84 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 20-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-0	
	56 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 20-10	<input type="checkbox"/> PRXT 10-0		
	28 dagen	<input checked="" type="checkbox"/> PRXT 20-0			
10 mg/dag	84 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-2	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0	
	56 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 10-5	<input type="checkbox"/> PRXT 5-0		
	28 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 10-0			
5 mg/dag	56 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 5-2	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0		
	28 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 5-0			
2 mg/dag	28 dagen	<input type="checkbox"/> PRXT 2-0			

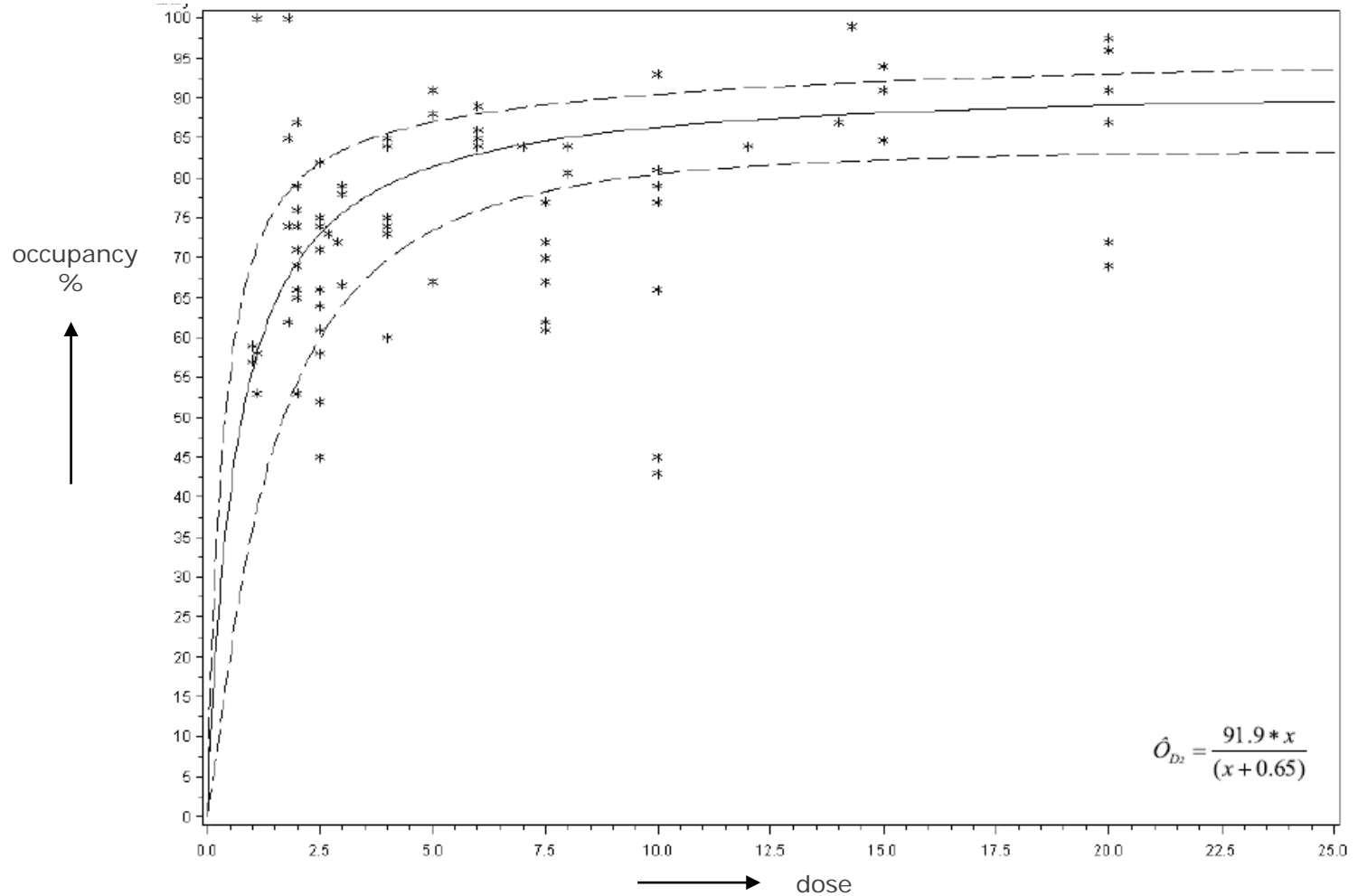


Geïdealiseerd beeld



Dopamine D2 receptor bezetting

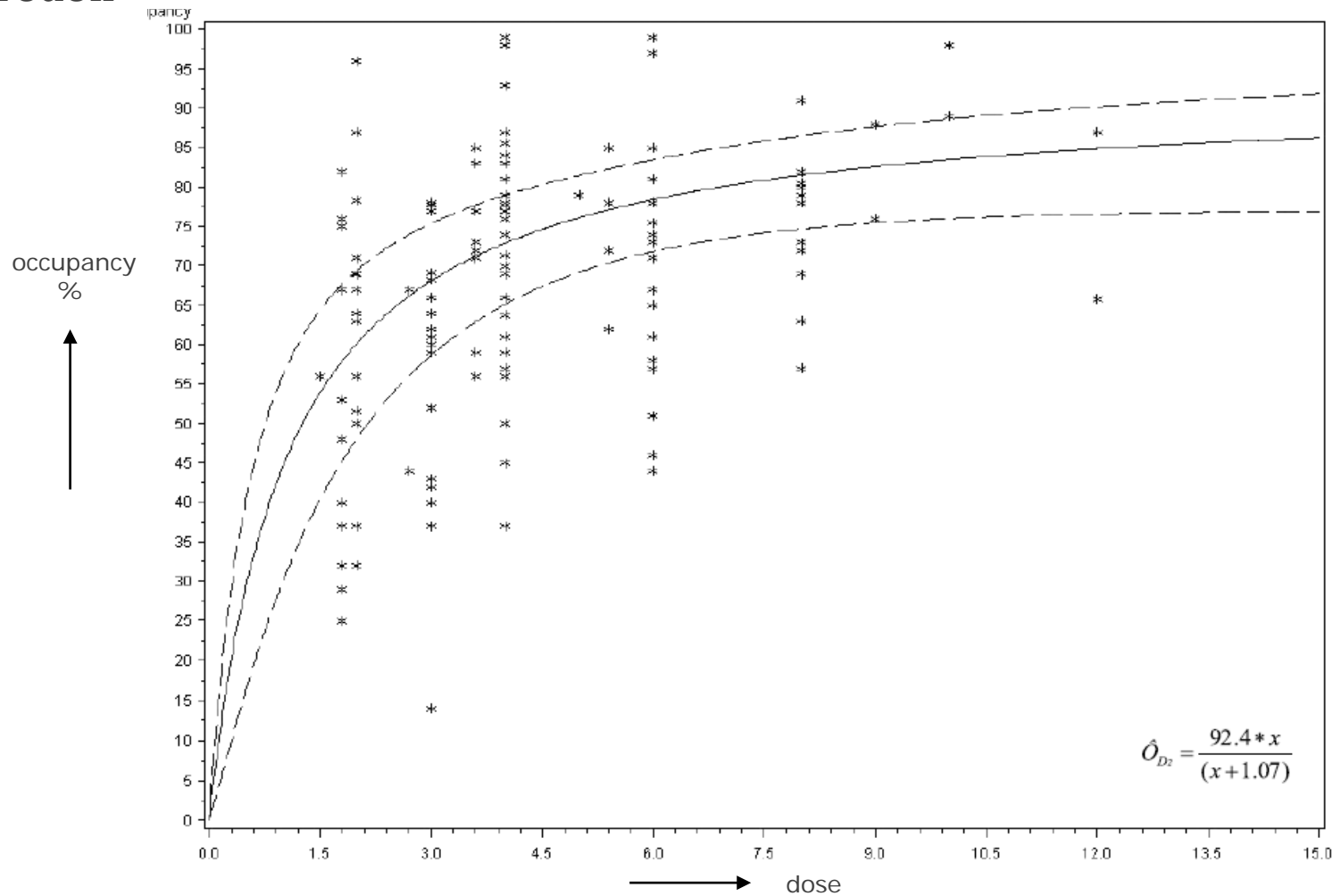
haloperidol



Lako, I. M., et al. (2013). "Estimating dopamine D(2) receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis." J Clin Psychopharmacol 33(5): 675-681.

Dopamine D2 receptor bezetting

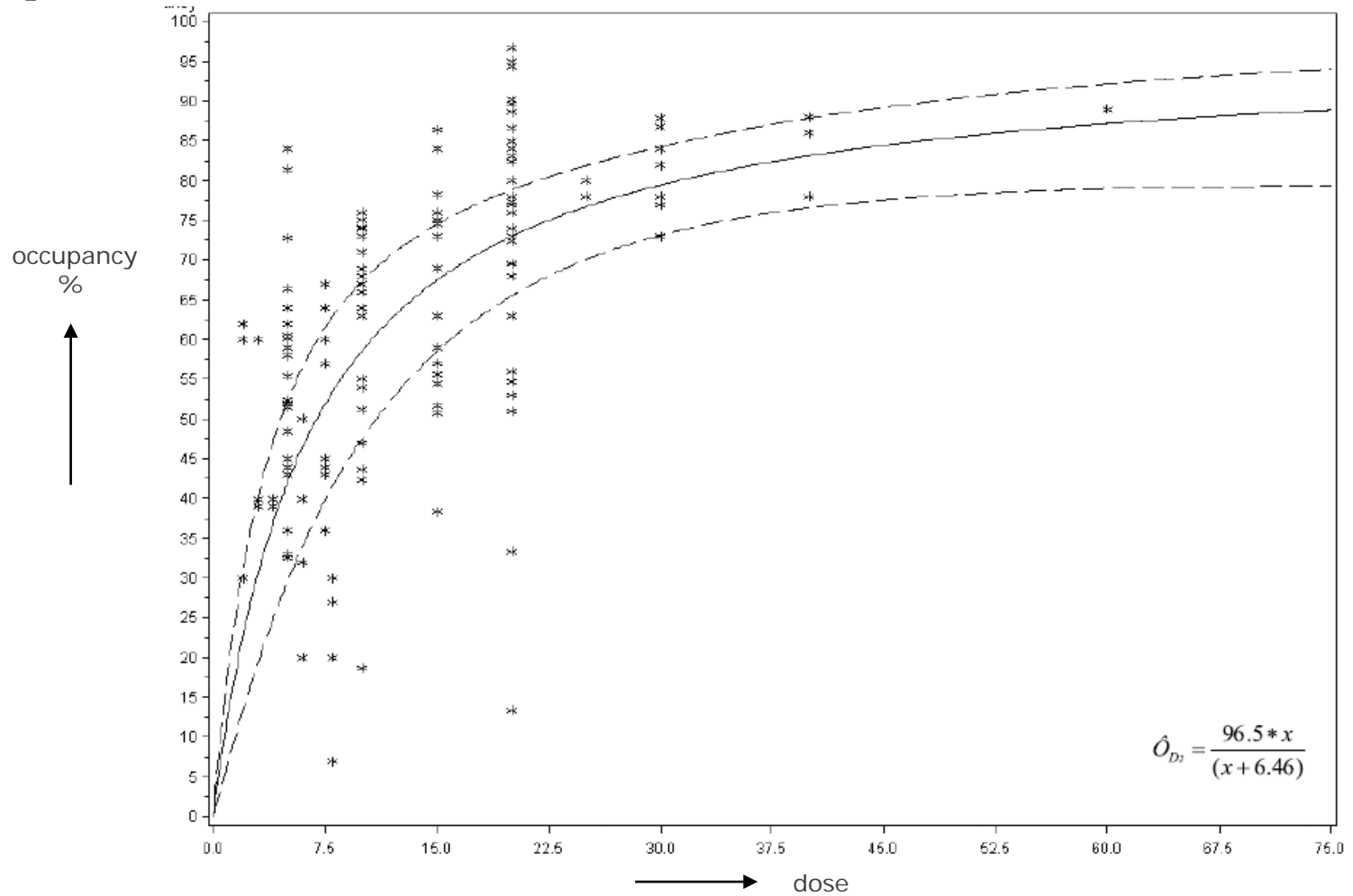
risperidon



Lako, I. M., et al. (2013). "Estimating dopamine D(2) receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis." J Clin Psychopharmacol 33(5): 675-681.

Dopamine D2 receptor bezetting

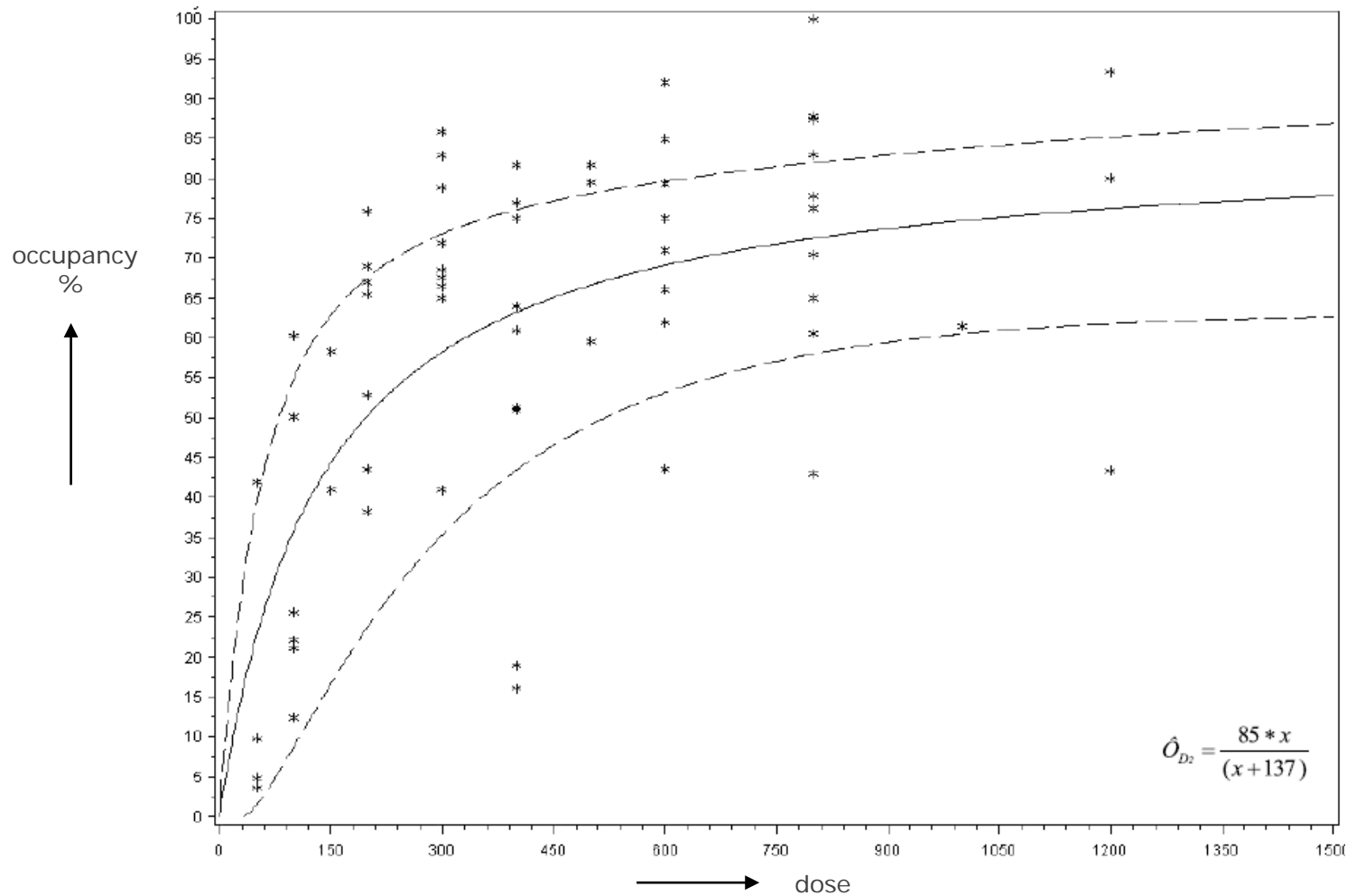
olanzapine



Lako, I. M., et al. (2013). "Estimating dopamine D(2) receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis." J Clin Psychopharmacol 33(5): 675-681.

Dopamine D2 receptor bezetting

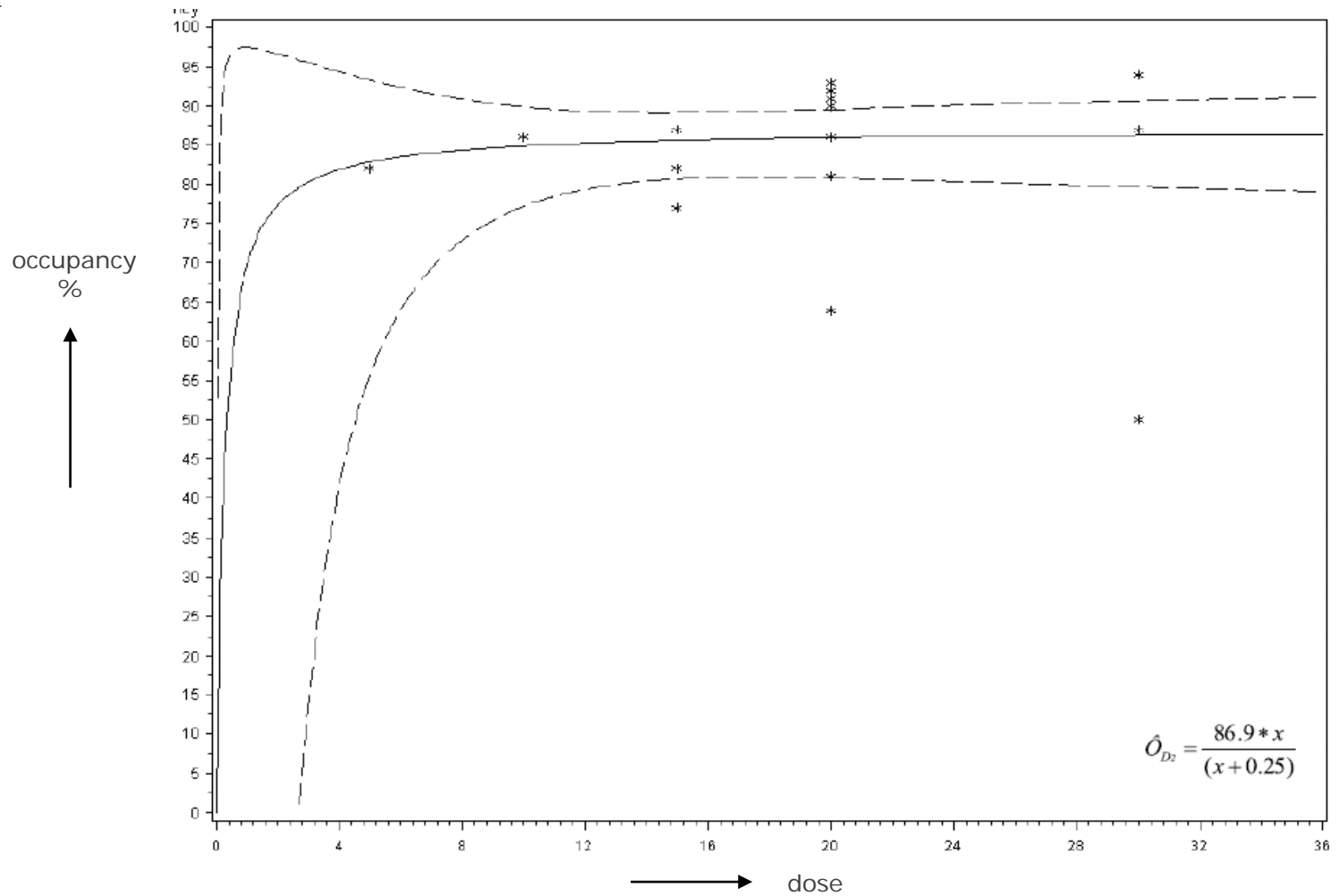
amisulpride



Lako, I. M., et al. (2013). "Estimating dopamine D(2) receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis." *J Clin Psychopharmacol* 33(5): 675-681.

Dopamine D2 receptor bezetting

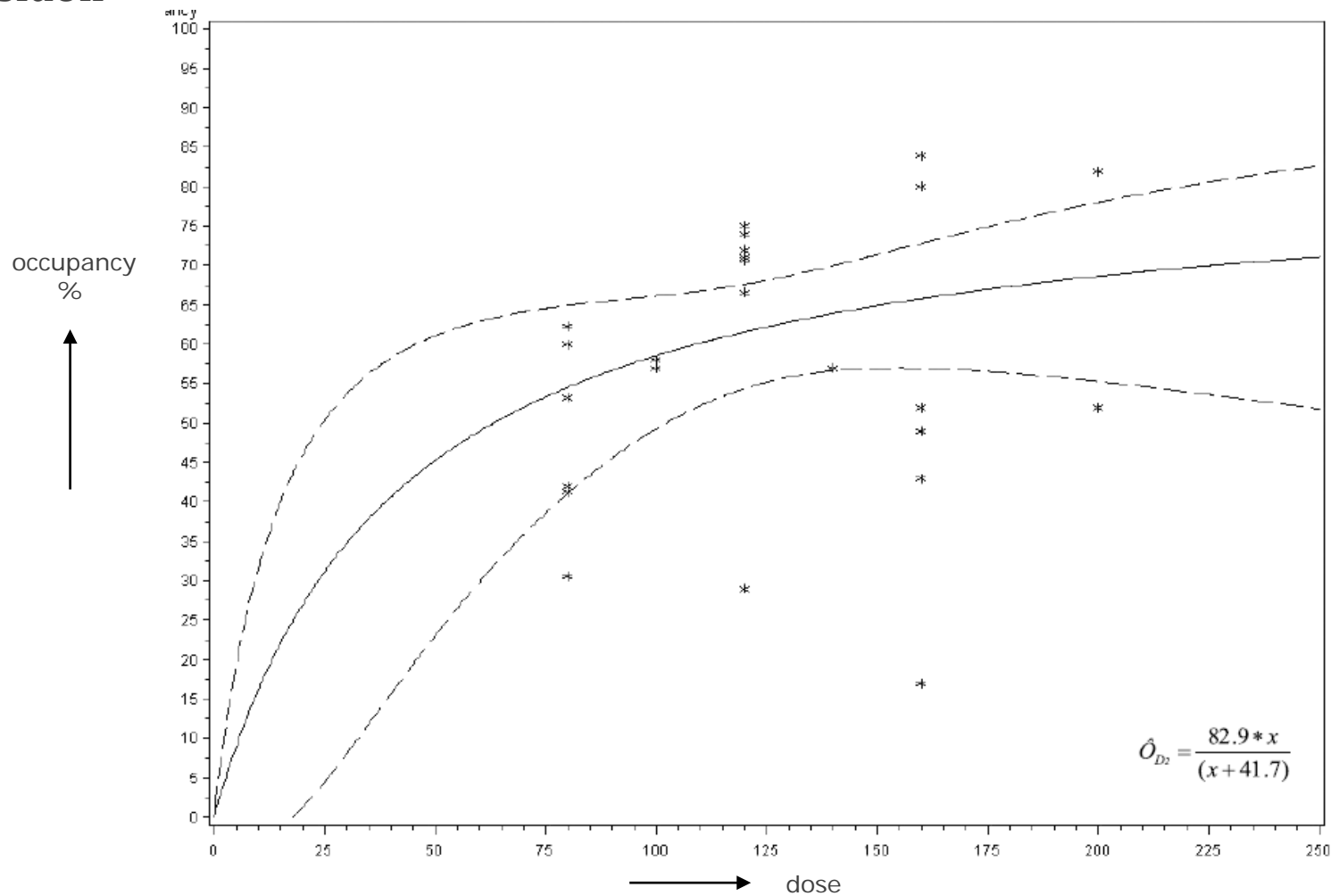
aripiprazol



Lako, I. M., et al. (2013). "Estimating dopamine D(2) receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis." J Clin Psychopharmacol 33(5): 675-681.

Dopamine D2 receptor bezetting

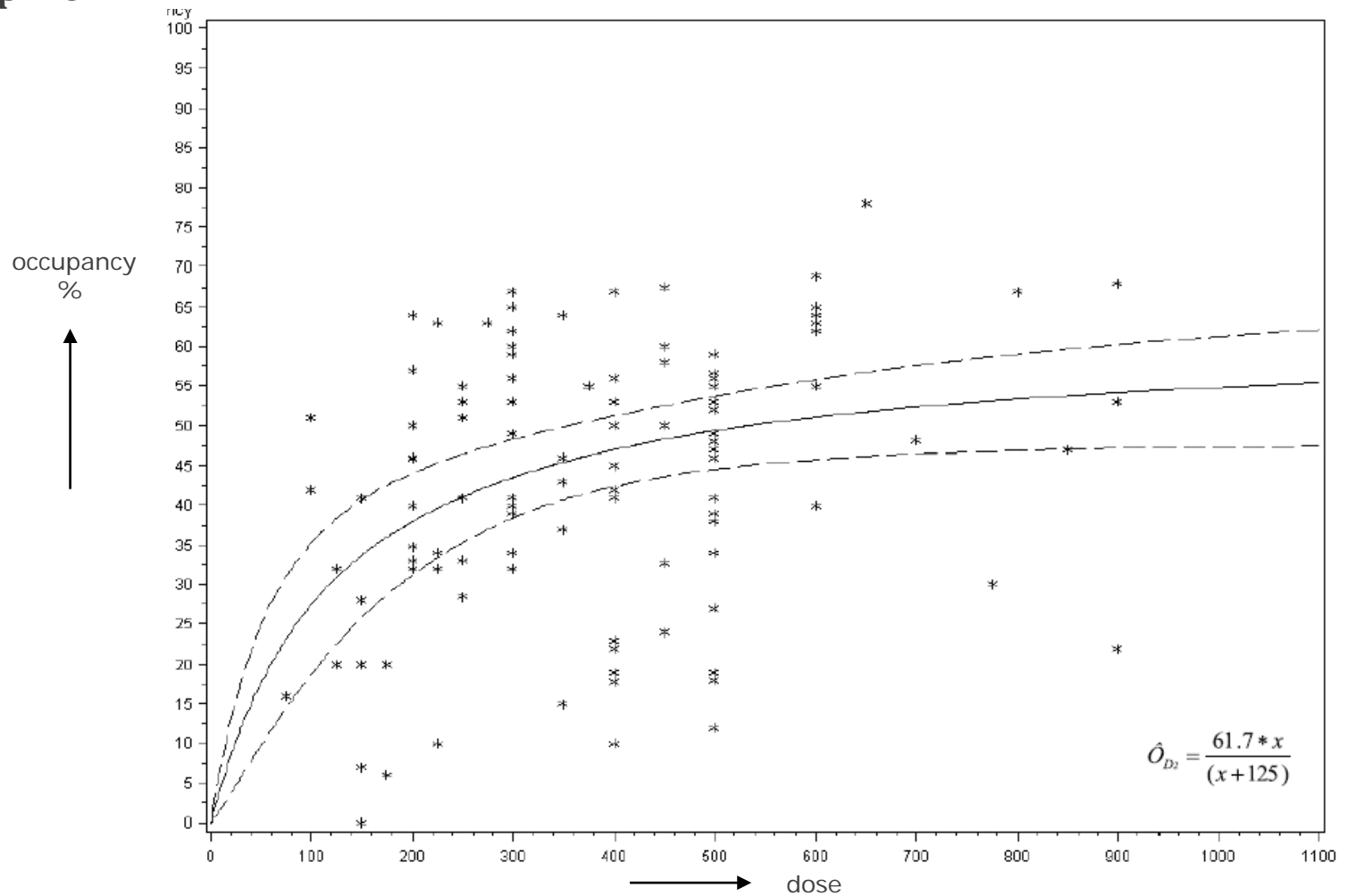
ziprasidon



Lako, I. M., et al. (2013). "Estimating dopamine D(2) receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis." J Clin Psychopharmacol 33(5): 675-681.

Dopamine D2 receptor bezetting

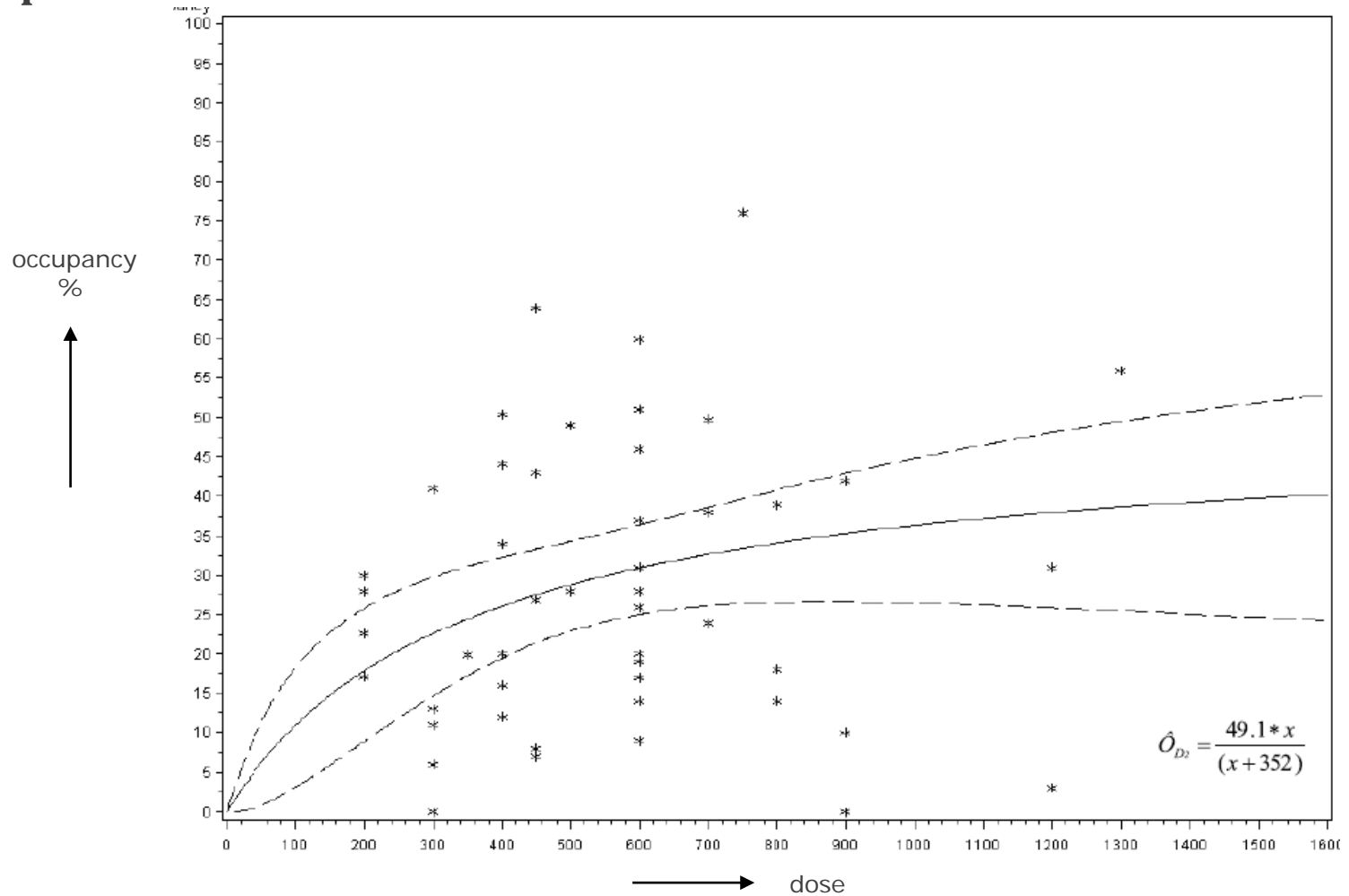
clozapine



Lako, I. M., et al. (2013). "Estimating dopamine D(2) receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis." *J Clin Psychopharmacol* 33(5): 675-681.

Dopamine D2 receptor bezetting

quetiapine



Lako, I. M., et al. (2013). "Estimating dopamine D(2) receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis." *J Clin Psychopharmacol* 33(5): 675-681.

Wat valt op ?

maximale bezettingsgraad, curve

- hoog: haloperidol, risperidon (max $\geq 90\%$)
steile curve (klein verschil in dosering: groot effect)
- laag: clozapine, quetiapine (max $< 65\%$)
veel vlakkere curve (dosisverandering: kleiner effect)

vuistregel : $\geq 65\%$ voor antipsychotische activiteit ??
 $< 80\%$ tegengaan extrapyramidale bijwerkingen ??

grote interindividuele verschillen

niet vergeten: er zijn nog (veel) meer receptoren!

vraag: wat betekent dit voor

- de therapeutische breedte ?
- het bepalen van de juiste dosering ?

Dosisoptimalisatie

- tegengestelde eisen: - hoog genoeg (effect)
- zo laag mogelijk (bijwerkingen)
- grote interindividuele verschillen
- richtlijnen = groepsgemiddelden (niet voor iedereen optimaal)
- (te) beperkt aantal standaarddoseringen
- dosering bij veel patiënten (30, 40, 50% ?) niet optimaal en (meestal) te hoog
- bepalen optimale dosis in praktijk lastig

wat ontbreekt:

- praktisch hulpmiddel om naar de optimale dosis te zoeken
- samen met de patiënt (***shared decision making !***)

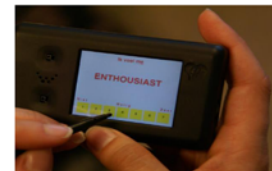
standaarddoseringen ?



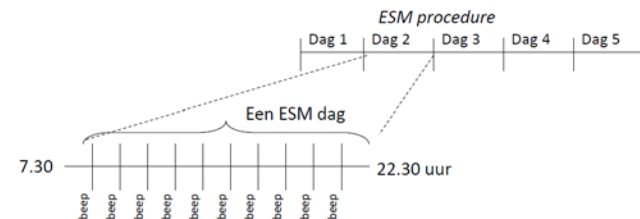
of maatwerk ?



Experience Sampling Methodology



1. Multiple assessments
2. Real world
3. In het moment
4. Evaluation of context



Is dosisverlaging in de praktijk mogelijk ?

Miljoenenbesparing mogelijk op dure reumamedicijnen

(NRC, 11 juli 2015; EenVandaag, 3 nov 2015)

Kosten: 30% omlaag
Gemiddelde dosering: 50% omlaag

Is een vergelijkbare dosisreductie bij psychofarmaca ook mogelijk ?

Waarom doen we dat dan niet ?

- iedereen dezelfde (standaard)dosis voorschrijven is makkelijker / goedkoper
- we zijn het niet gewend en niet opgeleid om zo te werken

Wat is nodig?

- andere mindset/werkwijze
illusie om (nu) te denken dat de optimale dosis voor een individuele patiënt op basis van een diagnose/richtlijn goed kan worden voorspeld
- optimale dosering moet (veel) meer dan nu **tijdens** de behandeling worden bepaald
- diagnose /richtlijn = noodzakelijk startpunt, fijnafstelling daarna is (bijna) altijd nodig

n=1 experiment: wat gebeurt als ik met mijn antidepressiva stop ?

Letter to the Editor

Psychotherapy
and Psychosomatics

Received: June 11, 2015
Accepted after revision: October 1, 2015
Published online: January 26, 2016

Psychother Psychosom 2016;85:114–116
DOI: 10.1159/000441458

Critical Slowing Down as a Personalized Early Warning Signal for Depression

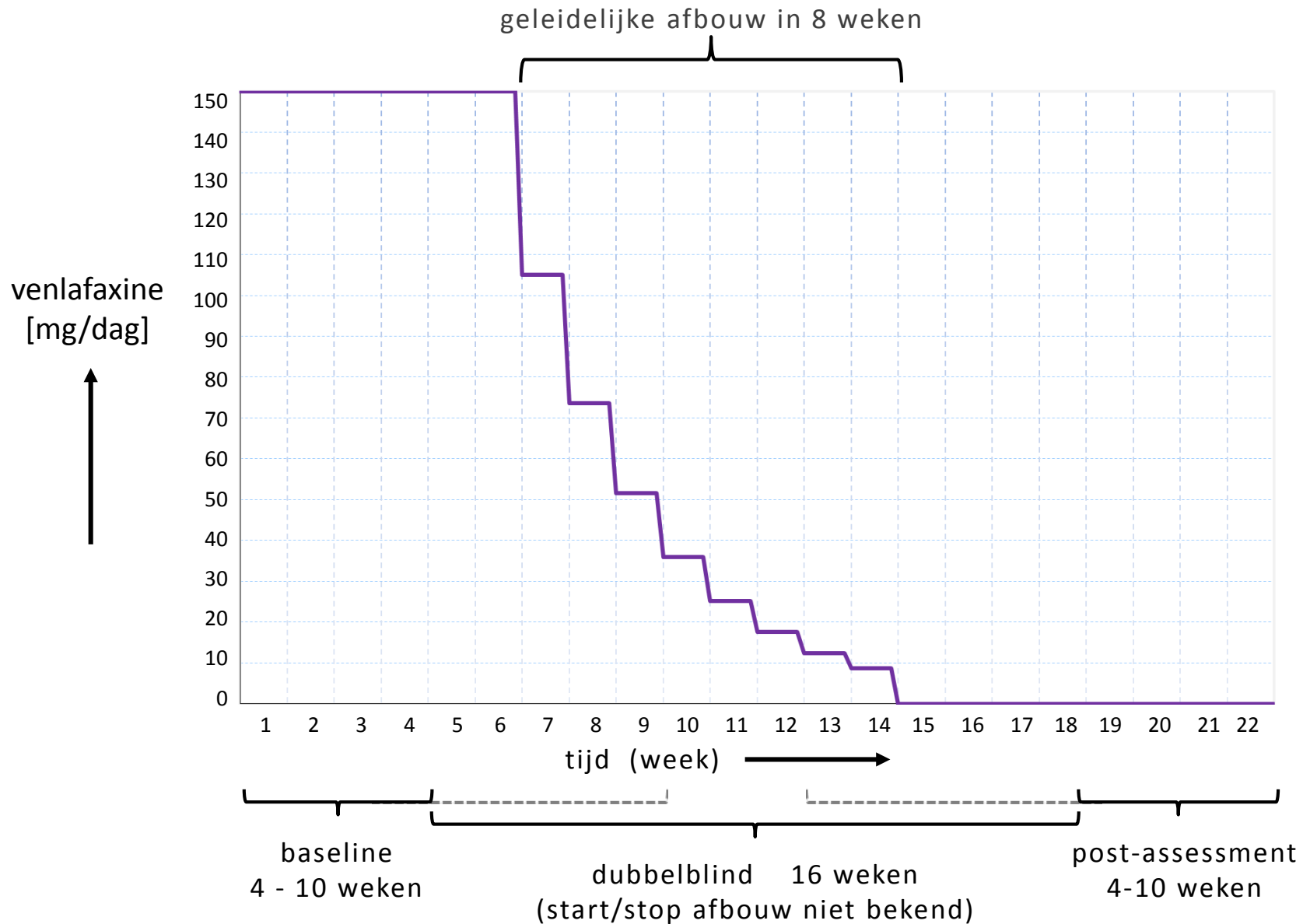
Marieke Wichers^{a, c}, Peter C. Groot^b, Psychosystems, ESM Group,
EWS Group

that anticipated these individuals' critical transitions in depressive symptoms. Such direct evidence is still missing. Only if we find that, within single individuals, EWS temporally and systematically anticipate observed qualitative shifts in mood, then these ideas may transform into precise and person-specific information on risk for transitions in depression [4]. To date, no study has yet succeeded in gathering the required observations to obtain such direct evidence: time series of experiential states that cover a demonstra-

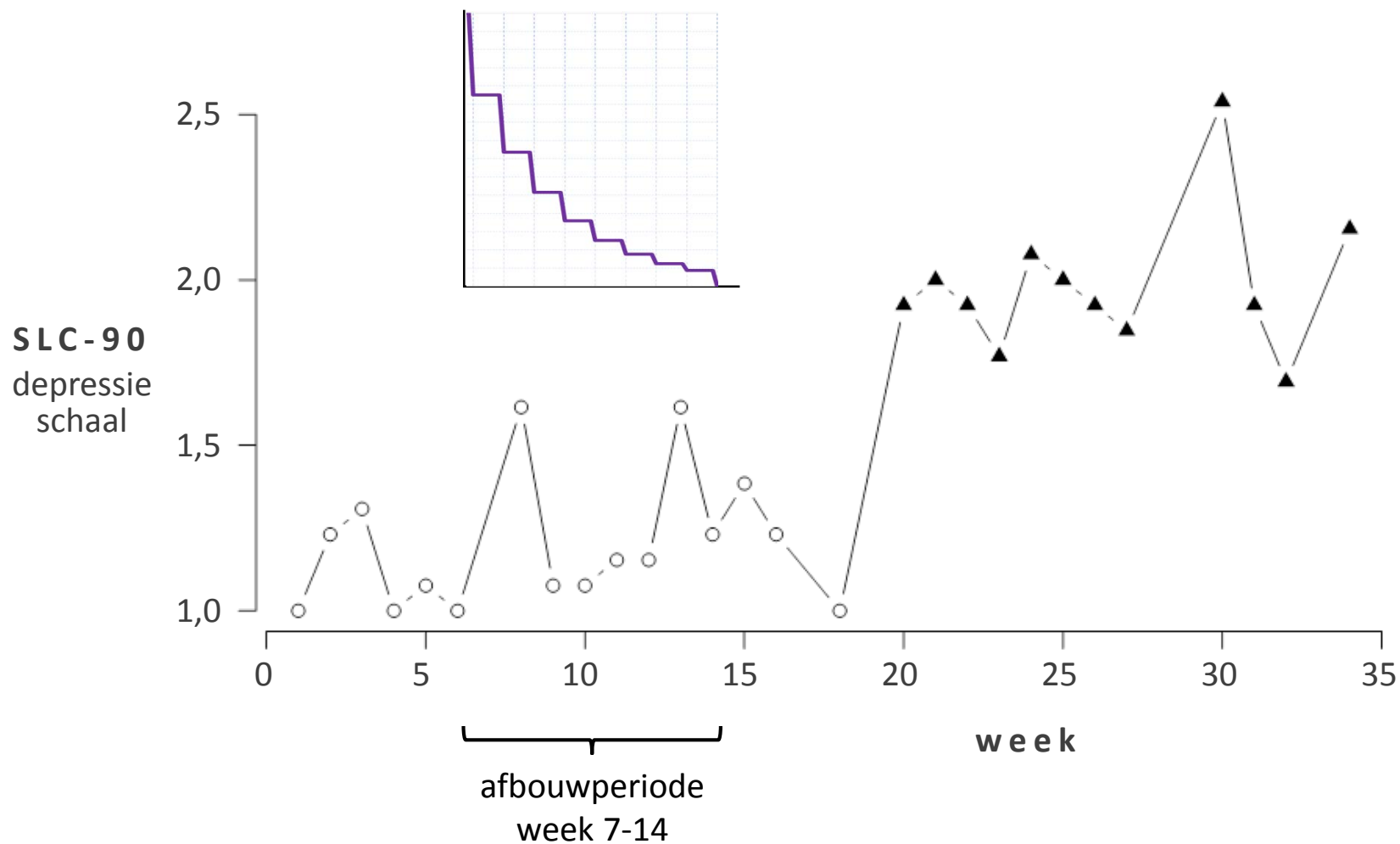
vragen

- wat gebeurt er nadat ik gestopt ben ?
- komen mijn klachten terug of kan ik verder zonder antidepressiva ?
- heb ik al die jaren terecht antidepressiva gebruikt ?
- wat gebeurt er tijdens het afbouwen ?

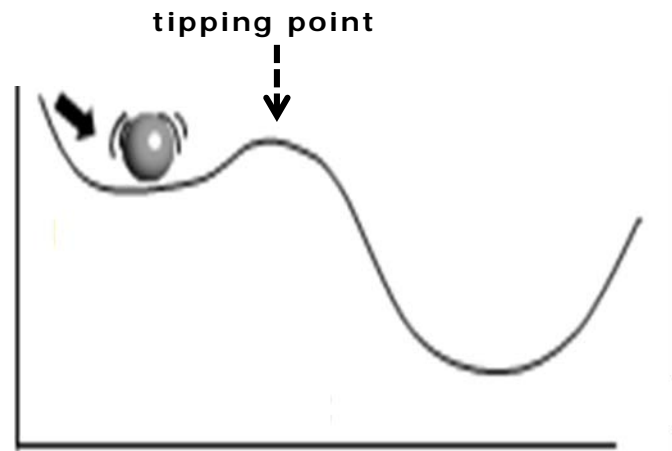
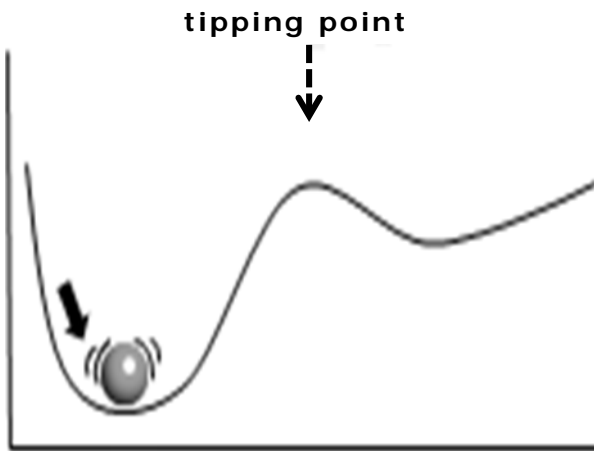
Experiment: antidepressiva dubbelblind afbouwen



Wat gebeurde er bij het afbouwen van de antidepressiva ?

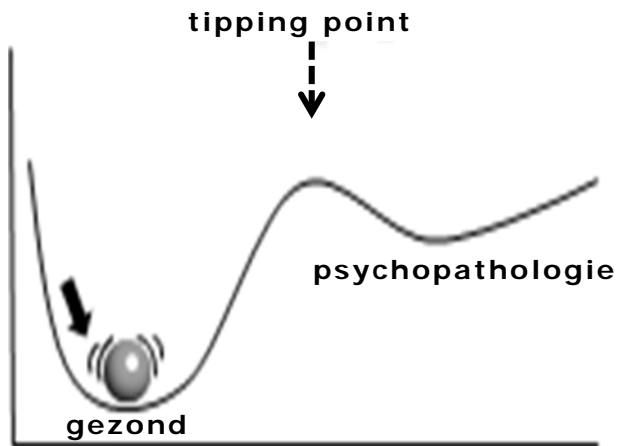
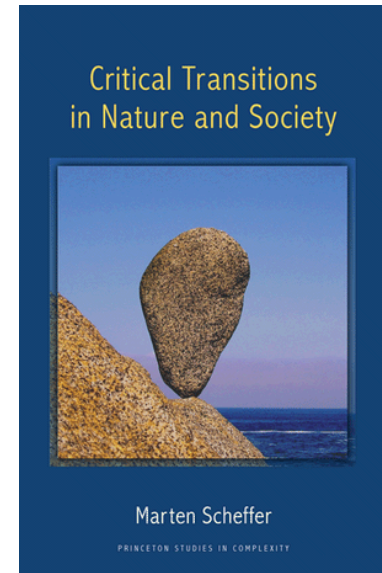


Tipping point

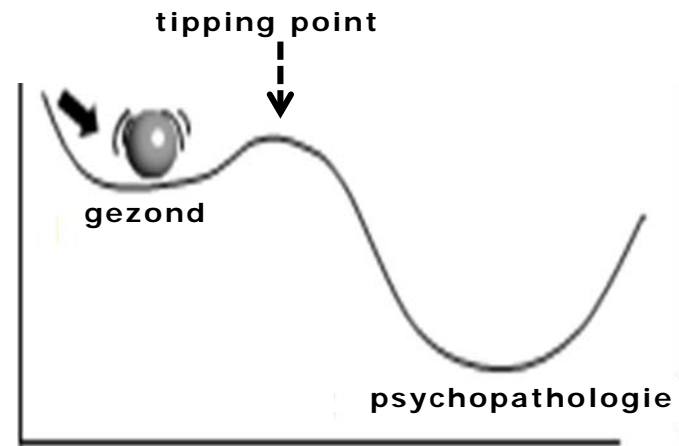


Critical transitions

- plotselinge vertroebeling van vijvers
- plotseling uitsterven van soorten
- snelle klimaatovergangen
- ineenstorten van samenlevingen
- epidemieën
- epileptische aanvallen, migraine aanvallen



**weerbaar
(resilience)**



kwetsbaar

Conclusie van het n=1 experiment

- waarschuwingssignalen vóóordat depressieve klachten terugkwamen
- conceptueel vergelijkbaar met buienradar:
'waarschuwing voor regen terwijl het nog droog is'

Taperingstrips + ESM, toepassingen:

- bepalen of iemand depressief/psychotisch dreigt te worden
- dosisoptimalisatie: - vanaf welke dosis gewenst effect ?
- vanaf welke dosis bijwerkingen ?

Hoe ?

- n=1 experimenten mbv taperingstrips en ESM
 - dosisreductie antipsychotica, antidepressiva,
 - andere toepassingen ?

Dosisoptimalisatie

Jim van Os

Peter Groot

Philippe Delespaul

Claudia Simons

Machteld Marcelis

Maarten Bak

n=1 experiment

Marieke Wichers

Danny Borsboom

Angelique Cramer

Saskia Epskamp

Kenneth Kendler

Han van der Maas

Francis Tuerlinckx

Janneke Wigman

Philippe Delespaul

Frenk Peeters

Claudia Simons

Evelien Snippe

Ingrid van de Leemput

Marten Scheffer



Cinderella therapeutics

p.c.groot@maastrichtuniversity.nl