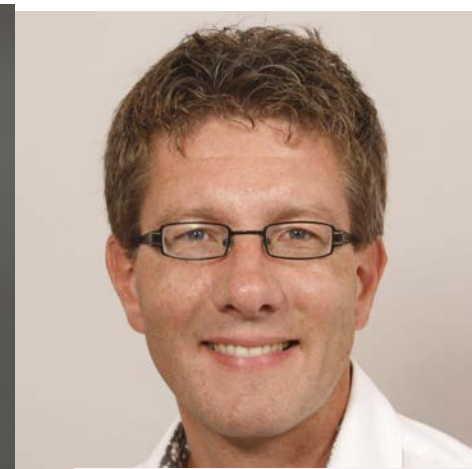




* Handling Antipsychotic Medication: Long-term Evaluation of Targeted Treatment

IRIS SOMMER
LIEUWE DE HAAN
WIM VELING

JIM VAN OS
MARK VAN DER GAAG
FILIP SMIT

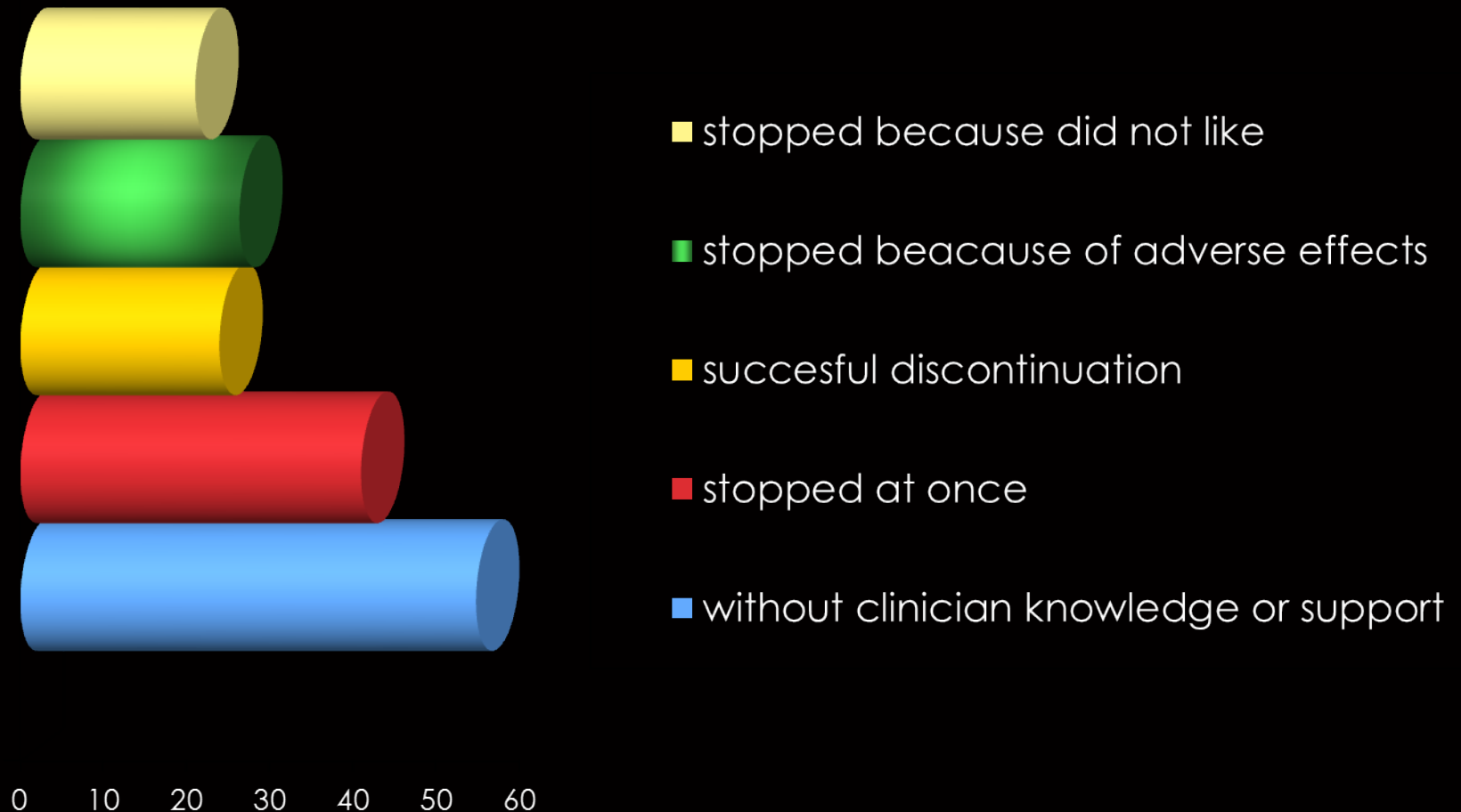


Veel patienten stoppen met
antipsychotica na een eerste psychose

Waarom?
Lukt het?
Plotsklaps?
Op eigen houtje?

Experiencing antipsychotic discontinuation

Anonymous survey 98 patients

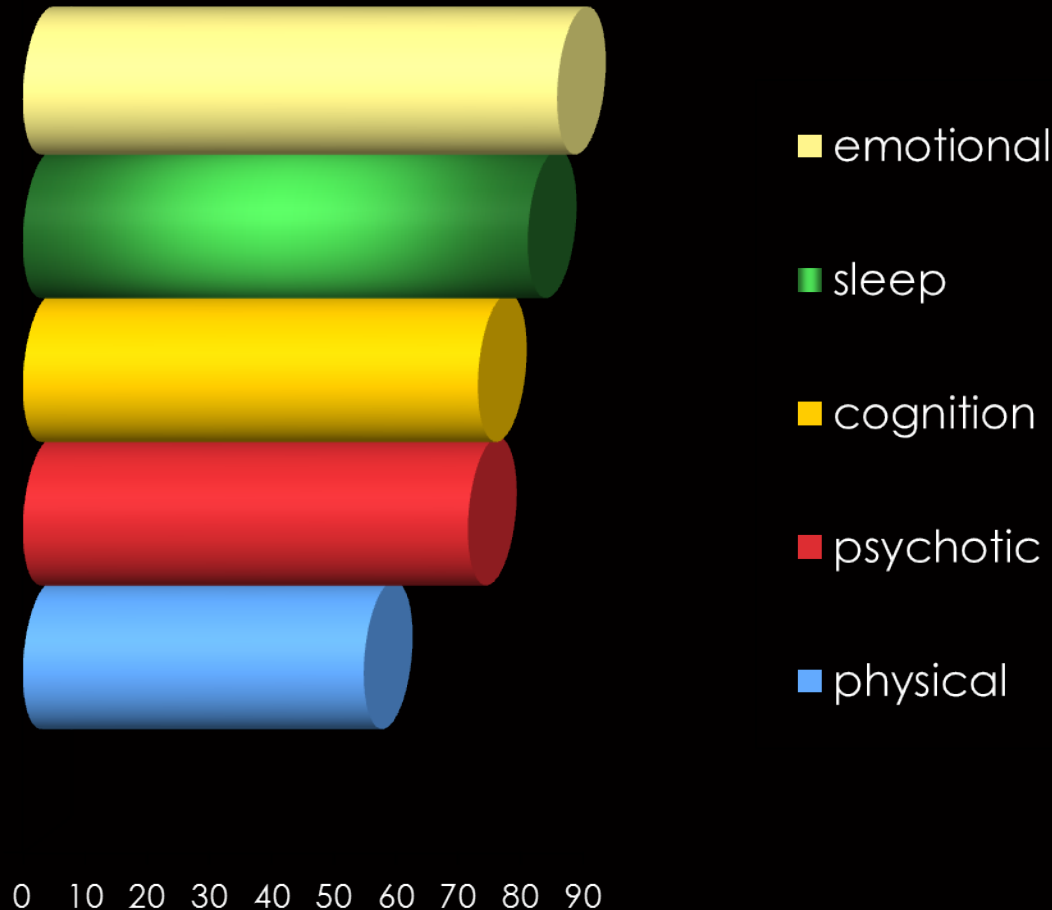


Ervaringen, verschijnselen na het stoppen?

Experiencing antipsychotic discontinuation

Anonymous survey 98 patients

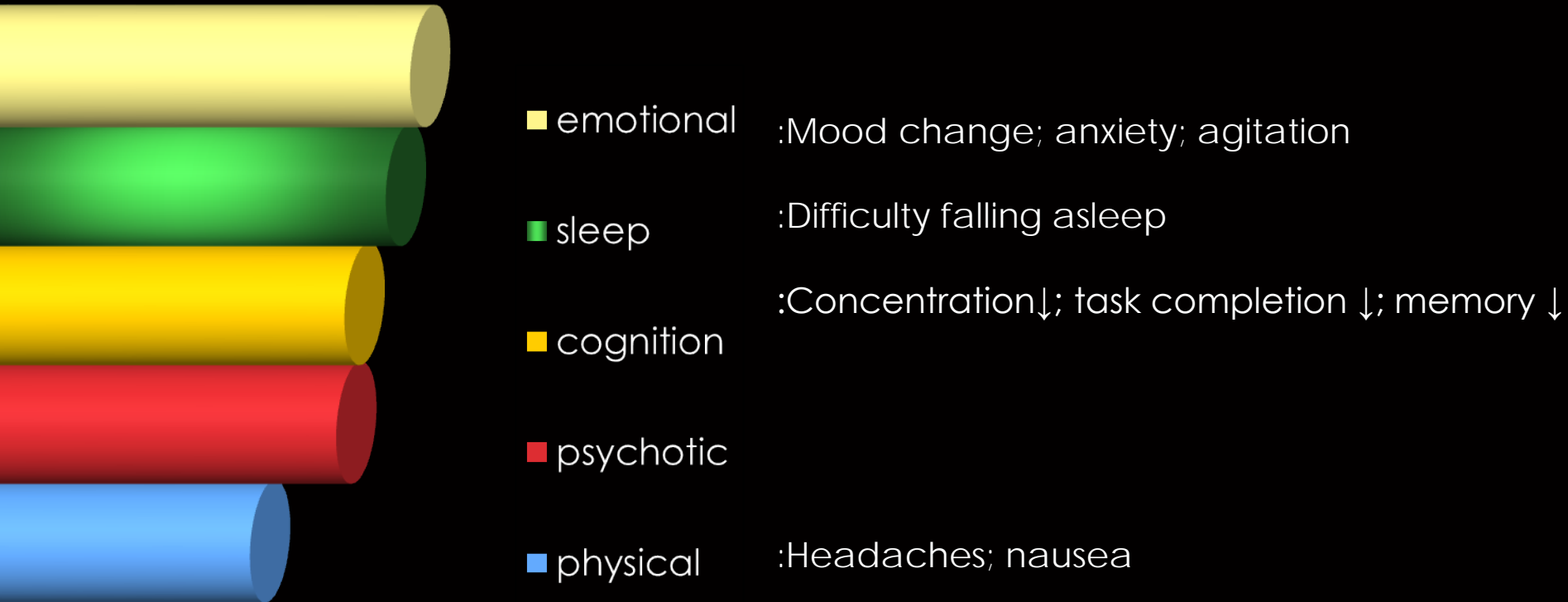
Domain of dyscontinuation symptom



Experiencing antipsychotic discontinuation

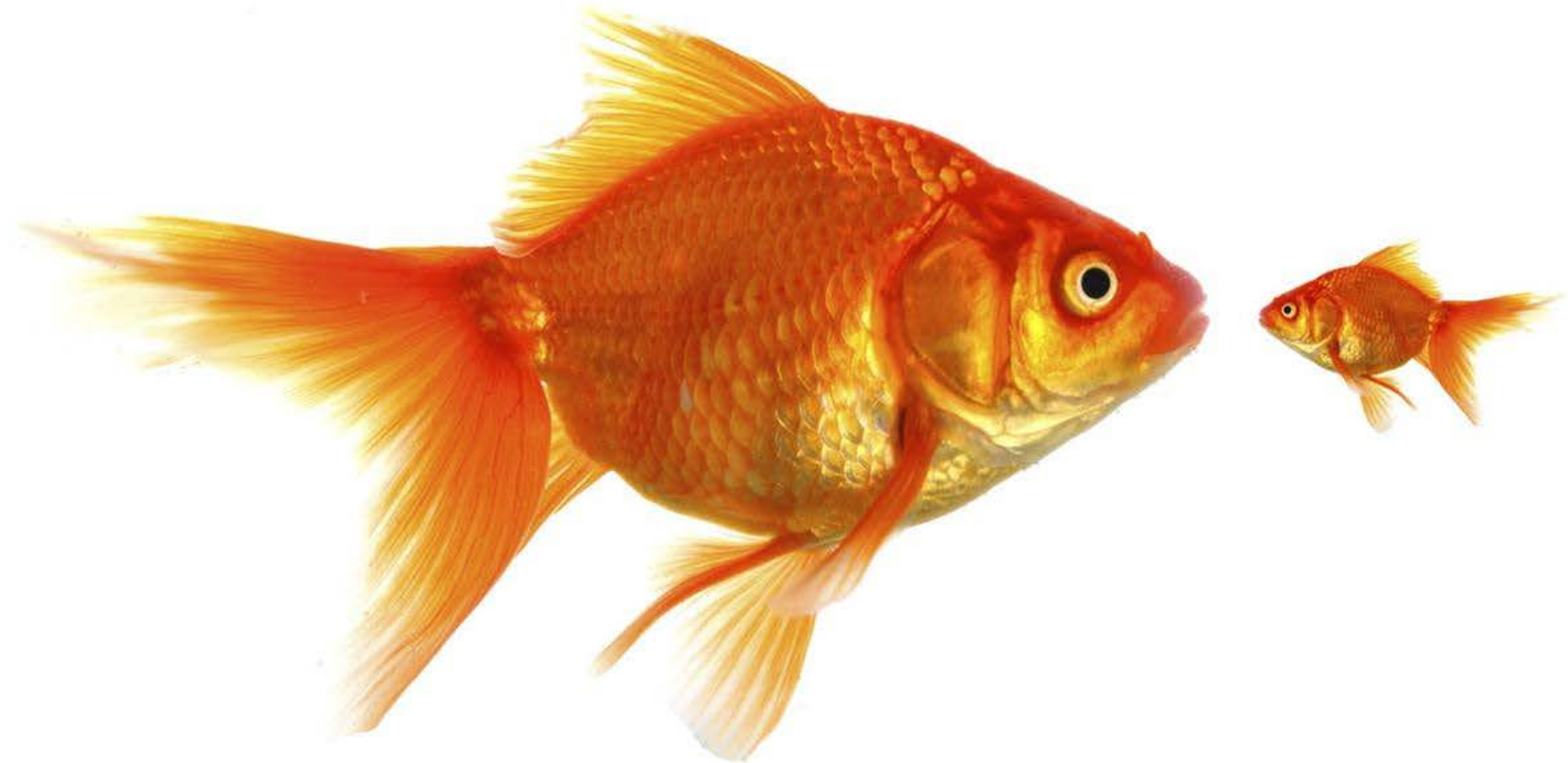
Anonymous survey 98 patients

Domain of discontinuation symptom



10 20 30 40 50 60 70 80 90

Moeten we eerder antipsychotica
afbouwen en/of lager doseren?



Vragen

1. Wat zijn de “pros and cons” van behandeling met antipsychotia?
2. Wat zijn de argumenten voor een behandeling met een lage dosering AP?
3. Wat moeten we nog weten?
4. Wat gaan we doen?
5. Hoe gaat dat in de praktijk?





Debat

Debat\Kritiek is niet nieuw

Maintenance antipsychotic therapy:
is the cure worse than the disease?

(Gardos en Cole, AJP, 1977)

The case against antipsychotic drugs:
a 50-year record of doing more harm than good

(Whitaker, 2004)

Long term outcome is not better than a century ago,
when baths and fresh air were the treatment of
choice

(hegarty e.a., AJP 1994; Holden, Science 2005)

Achtergrond:
hoe werken antipsychotica:
Dopamine
hypothese



Psychose: Dopamine release



A blue-toned image of a chandelier with a pink arrow pointing to the text. The chandelier has a large, glowing, circular top section and a smaller, similar section below it. The background is dark blue with some light spots.

Antipsychotica:
Blokeren dopamine receptor

Dopamine beïnvloedt:

Importantie

Stimulus-Respons-Belonnings Associaties

Doel gericht gedrag

Dus

Essentieel voor gemotiveerd gedrag op
grond van vroegere ervaringen

Dopamine = Markerstift



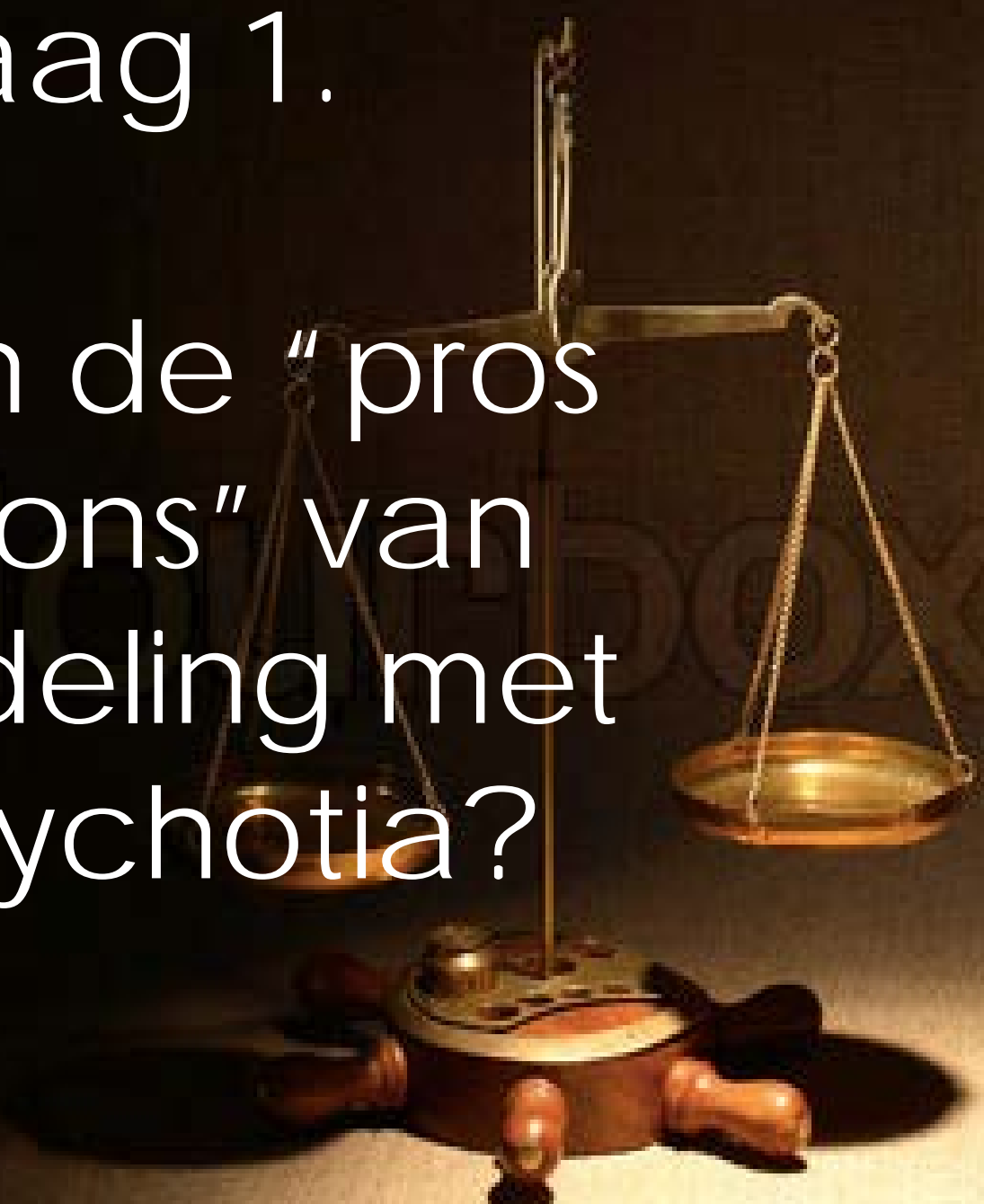
Dus:

Dopamine
antagonisten
beïnvloeden
vitale
processen



Vraag 1.

Wat zijn de "pros and cons" van behandeling met antipsychotia?

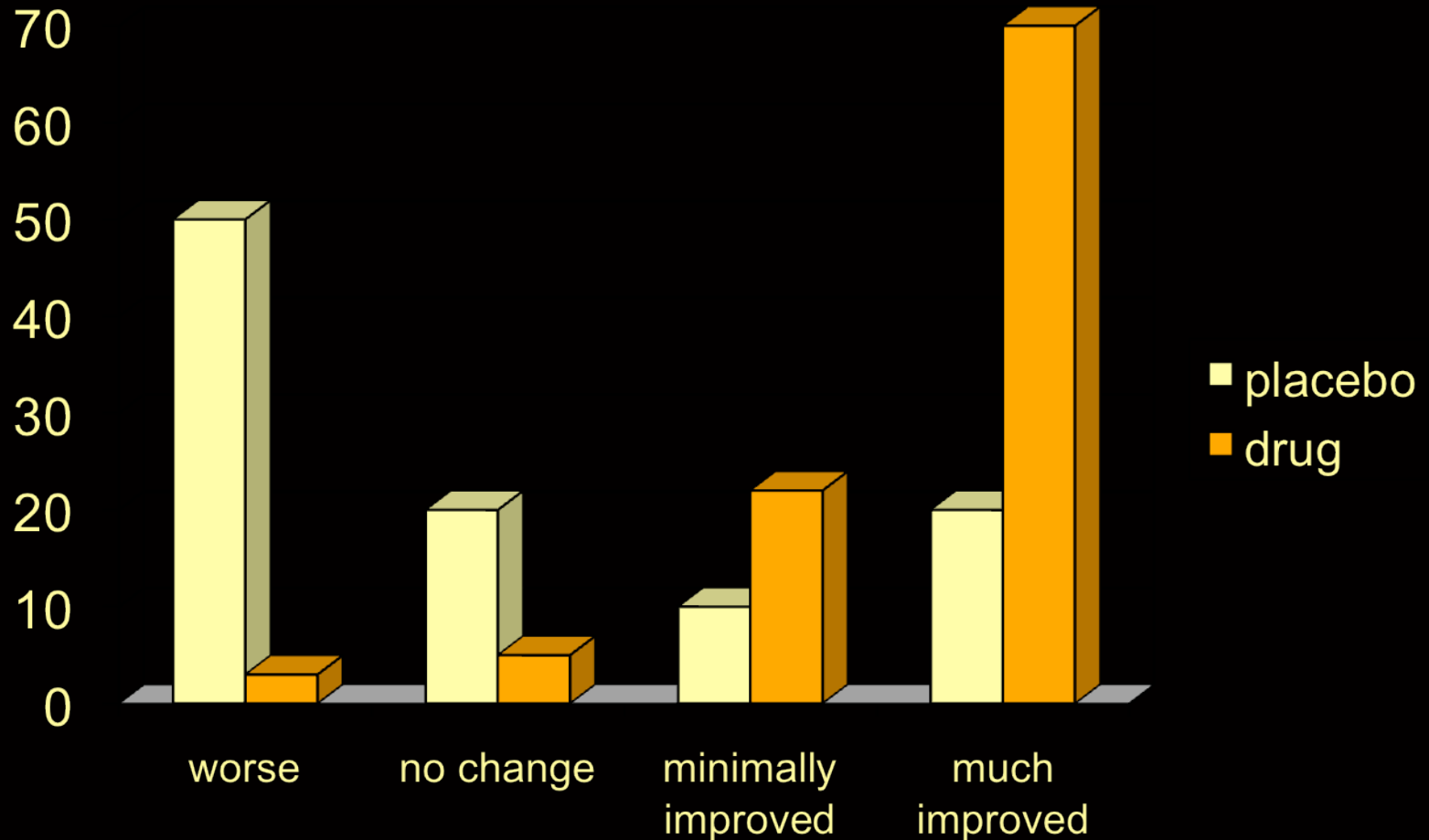


1. Pros



Pro 1 Symptoom reductie

Verbetering versus placebo



Bedden reductie in USA

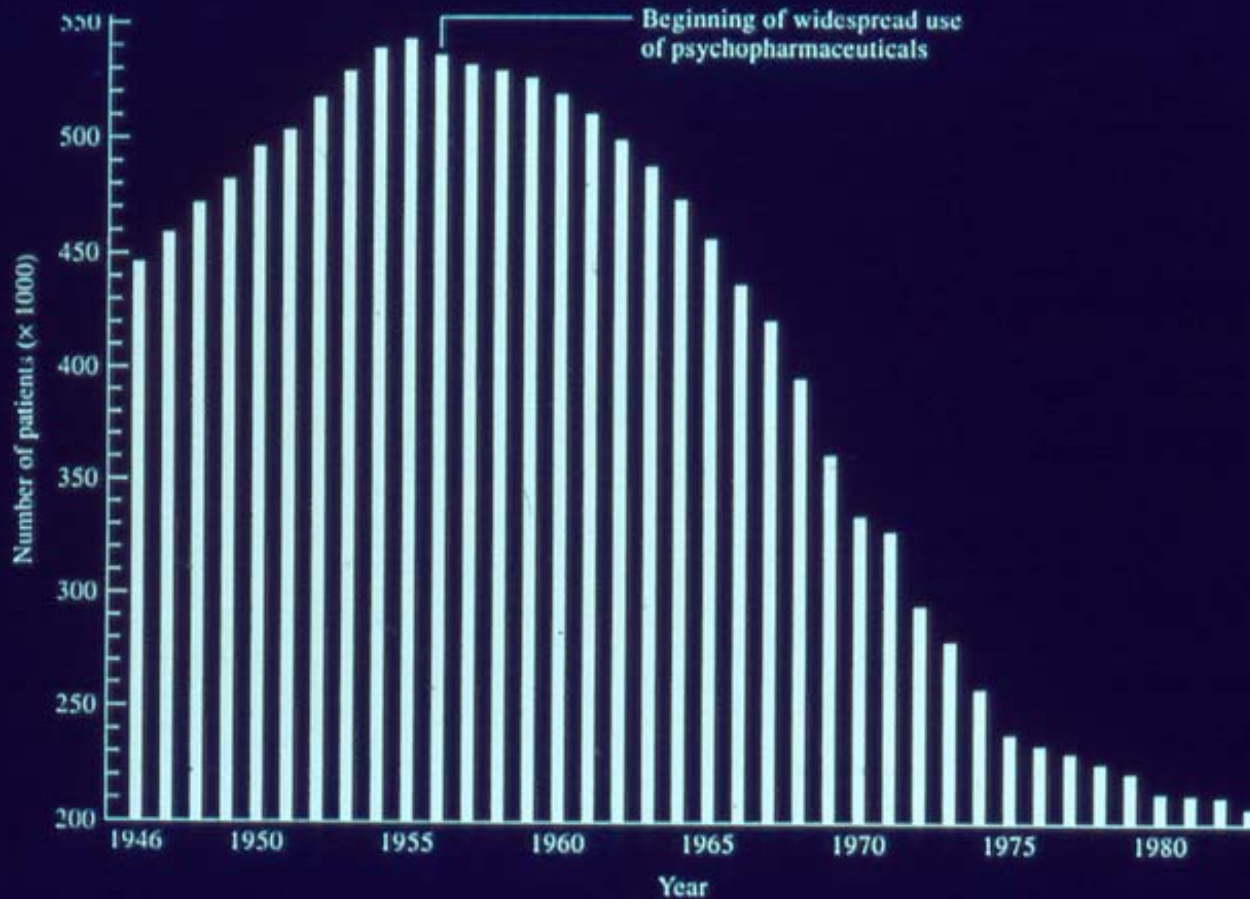
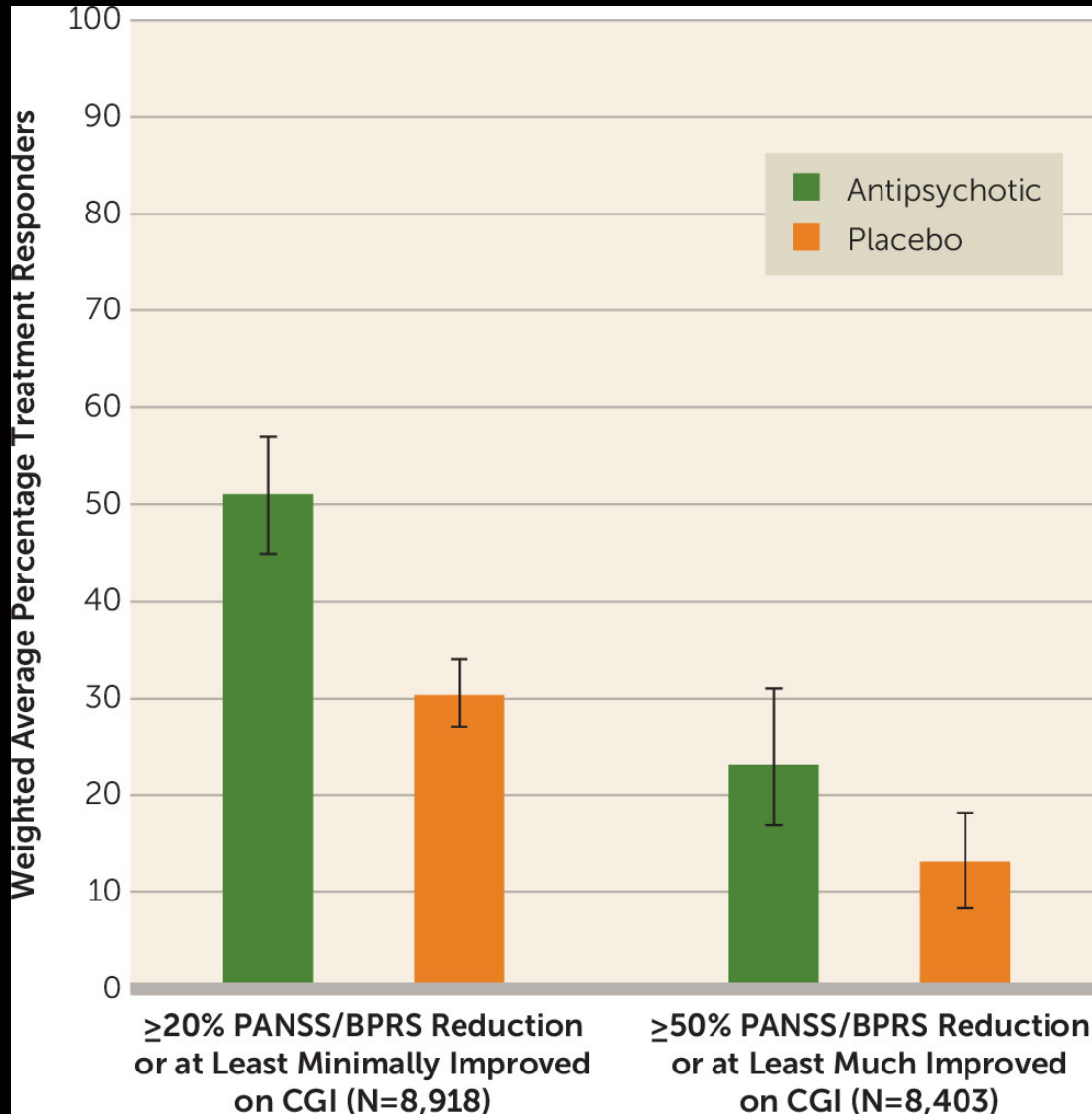


FIGURE 11.3 Numbers of resident patients in state and local government mental hospitals in the United States from 1946 through 1983. Note the dramatic change that began in 1956 with the introduction of psychoactive drugs into therapy.

60 Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia



60 Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia

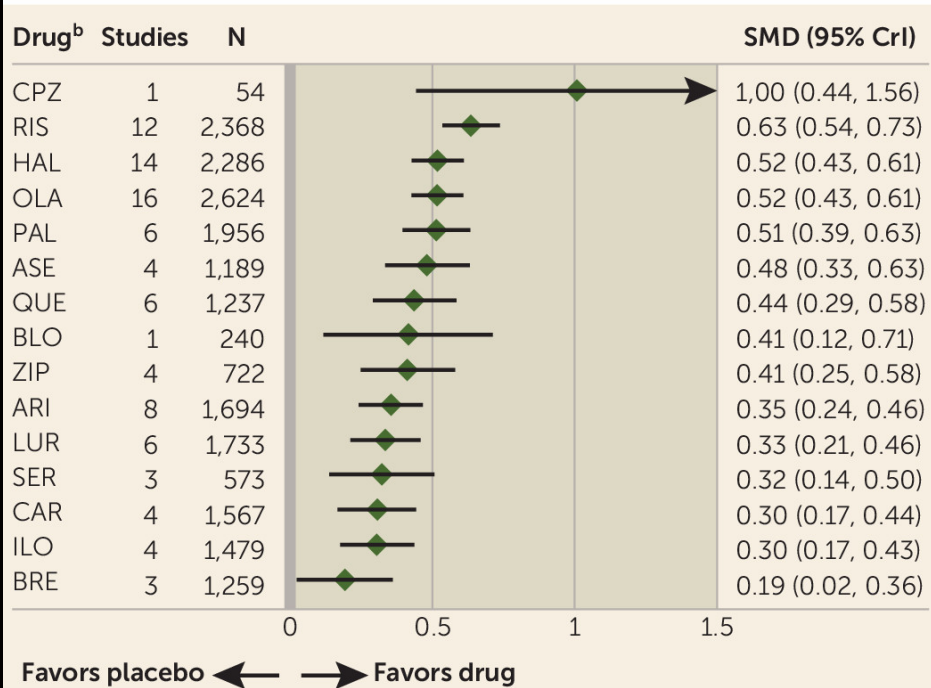
Effect Size overall symptoms: 0.47
Komt overeen met 9.6 PANSS punten

Hoewel:
In FEP 61% much improved in AP conditie
22% in placebo conditie

Hoewel:
Rekening houdend met publicatiebias
Effect size: 0.38

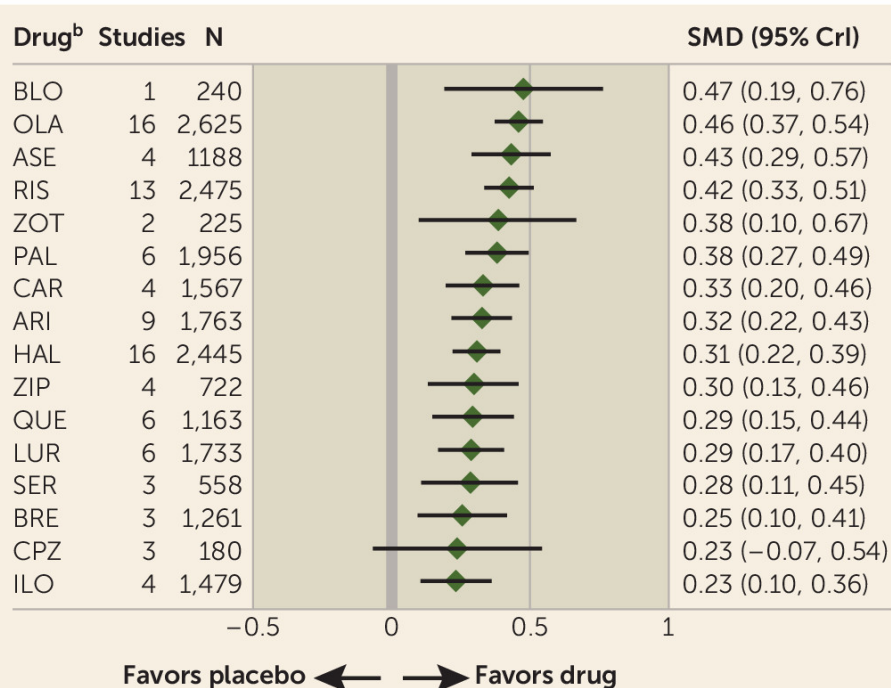
60 Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia

A: Positive Symptoms



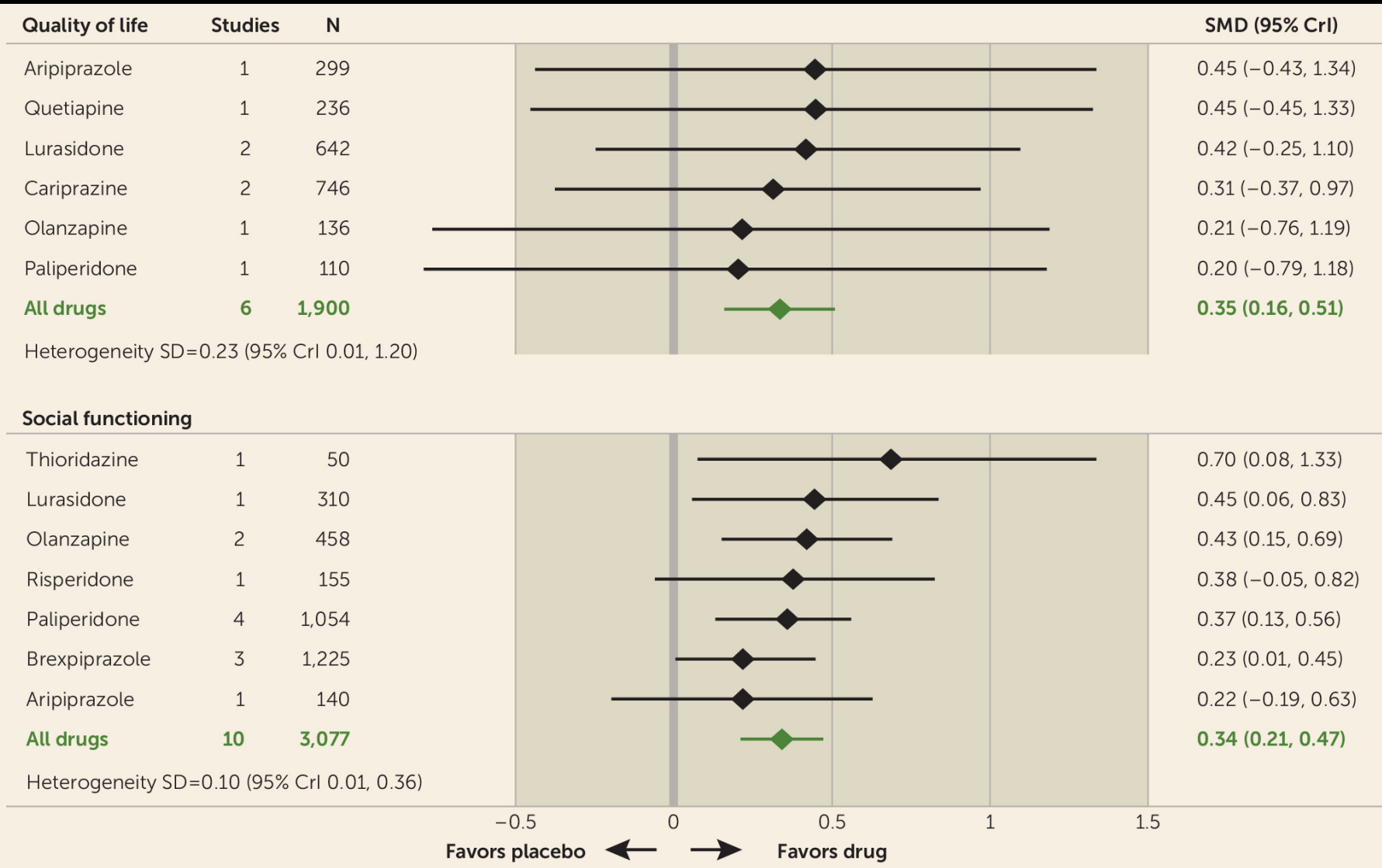
Heterogeneity SD=0.10 (95% CrI 0.05, 0.15)

B: Negative Symptoms



Heterogeneity SD=0.09 (95% CrI 0.02, 0.14)

60 Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia

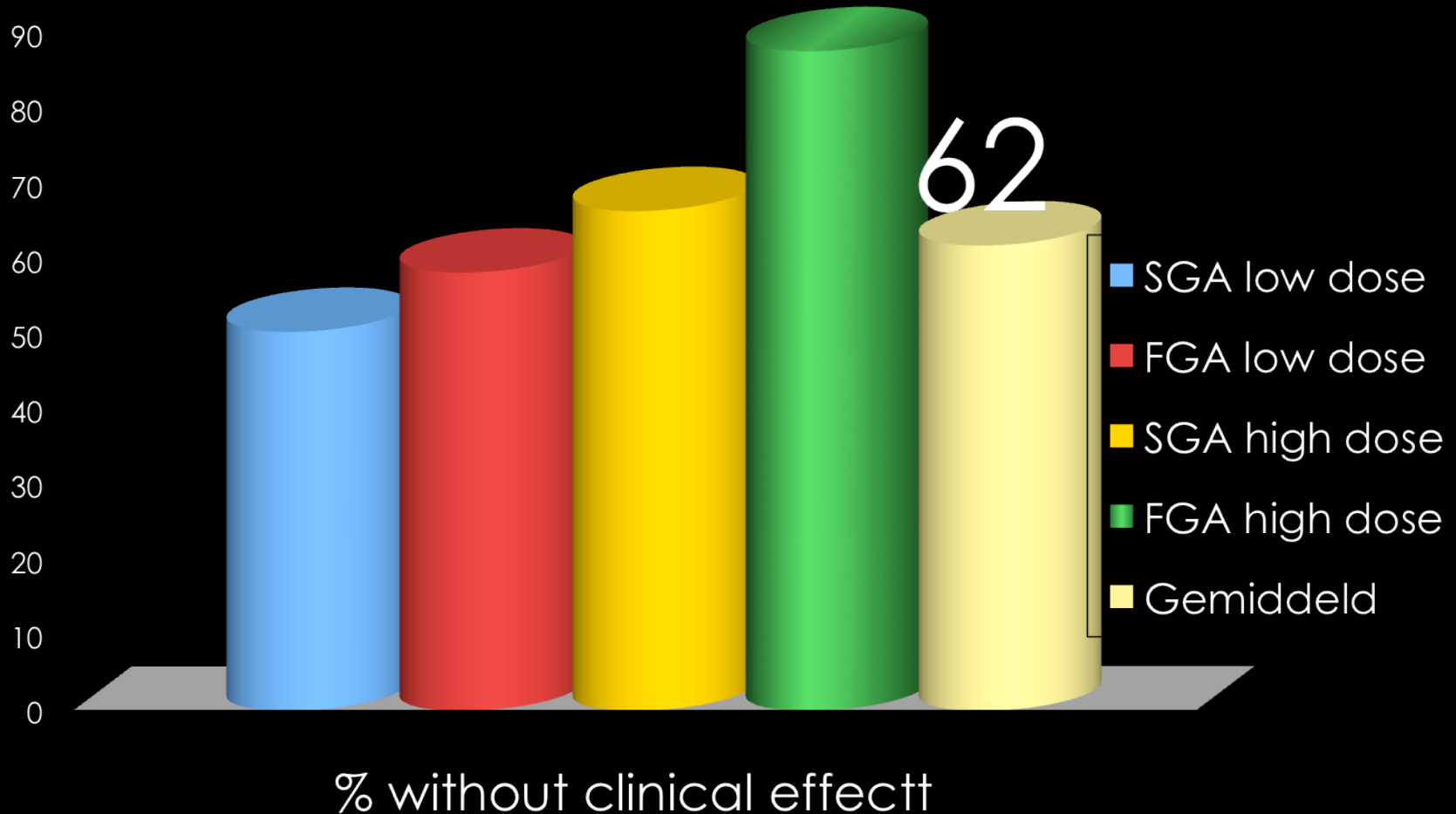


60 Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia

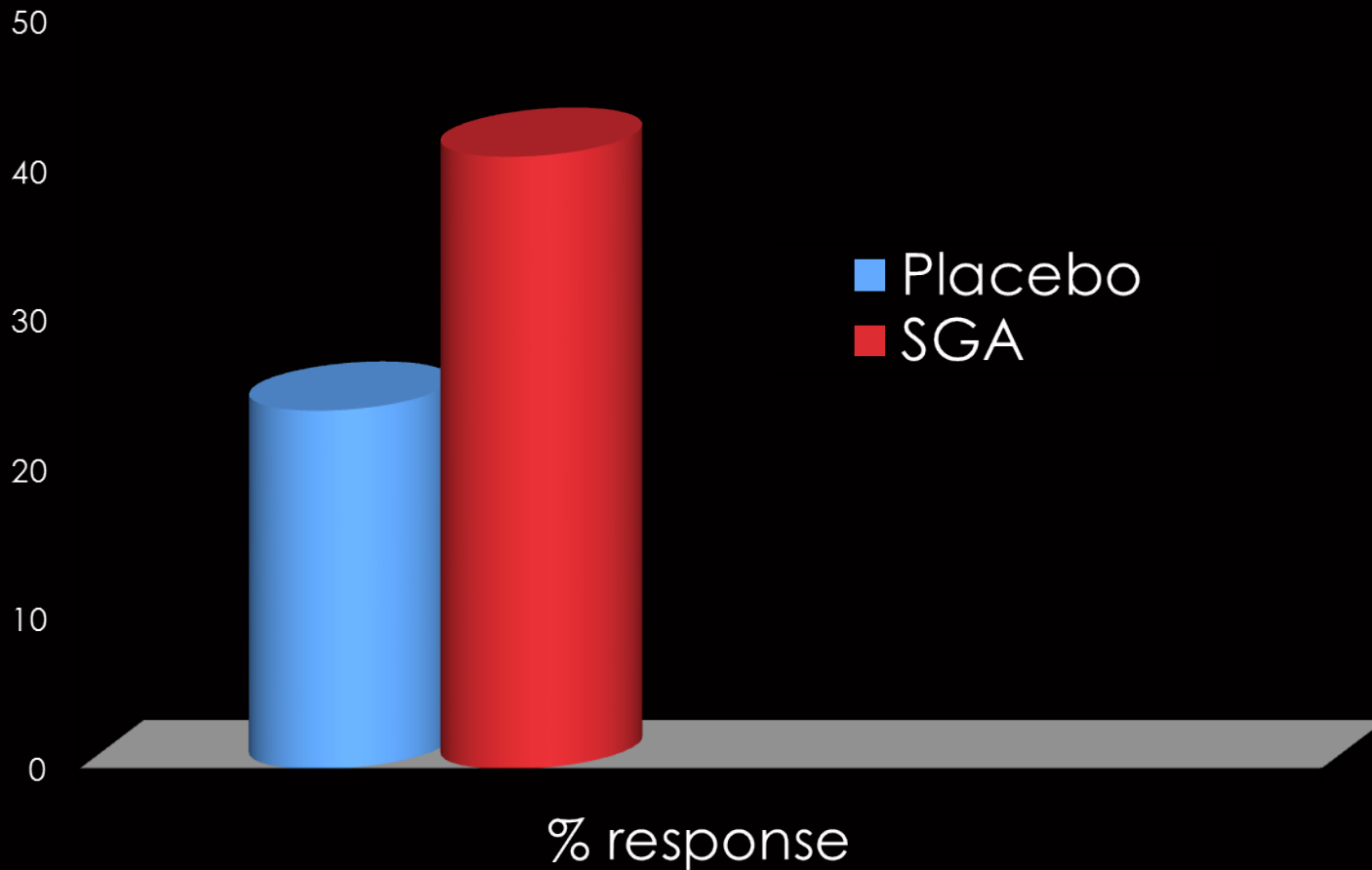
The inclusion of many patients and sites leads to more recruitment pressure and variability, which, by definition leads to reduced effect sizes
[SMD = mean effect size/SD]

Hoewel [1]

Behandeling met AP: % Zonder klinisch effect

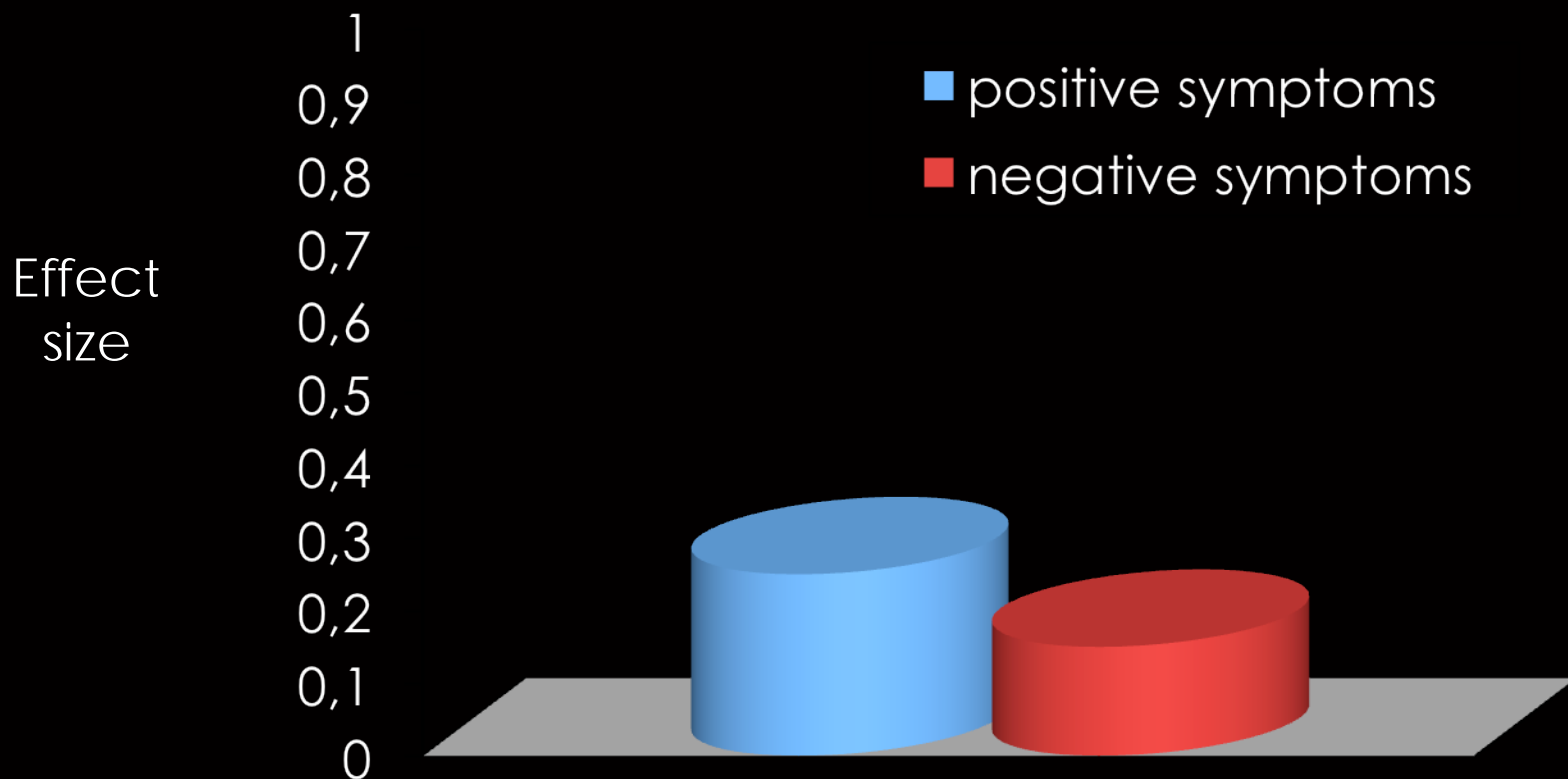


Meta analyse 38 placebo controlled trials SGA



Hoewel [2]:

Effect van AP [versus placebo] op symptomen: bescheiden

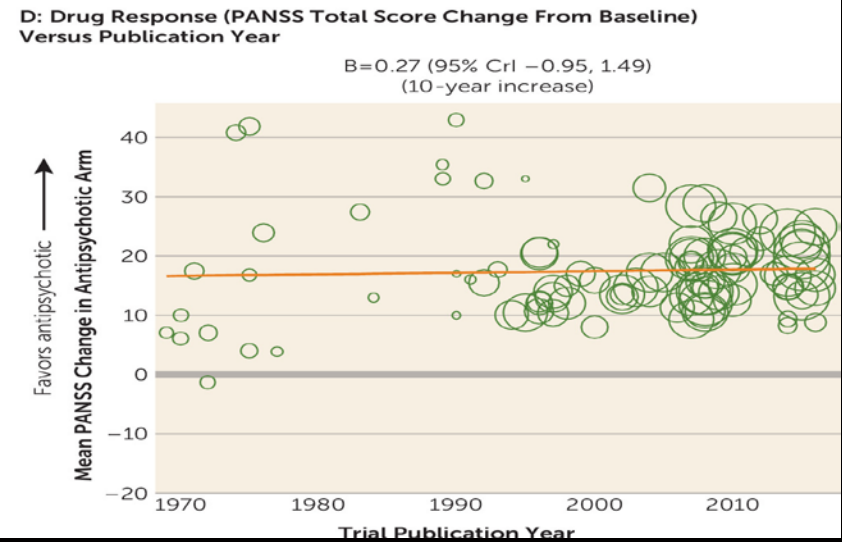
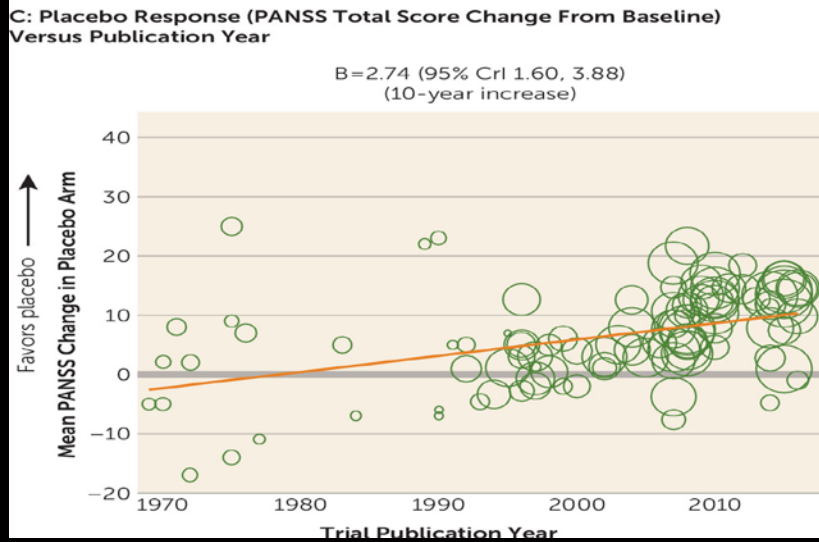
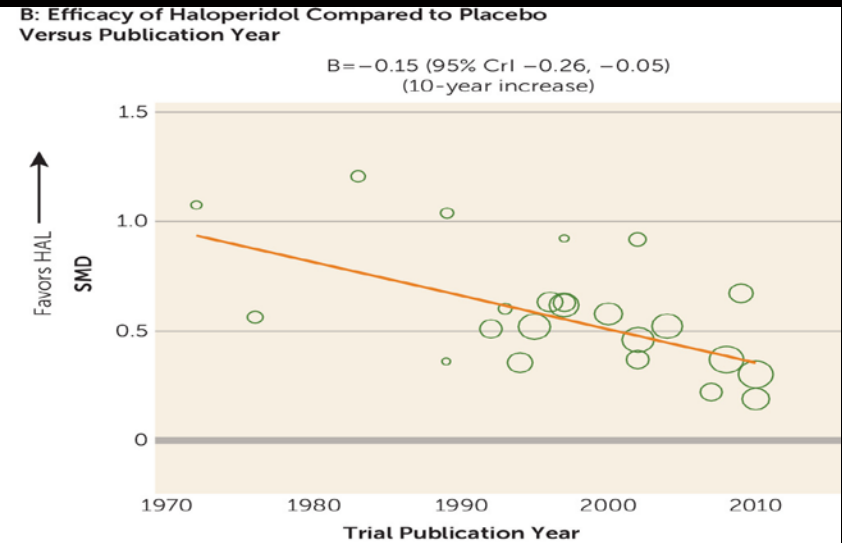
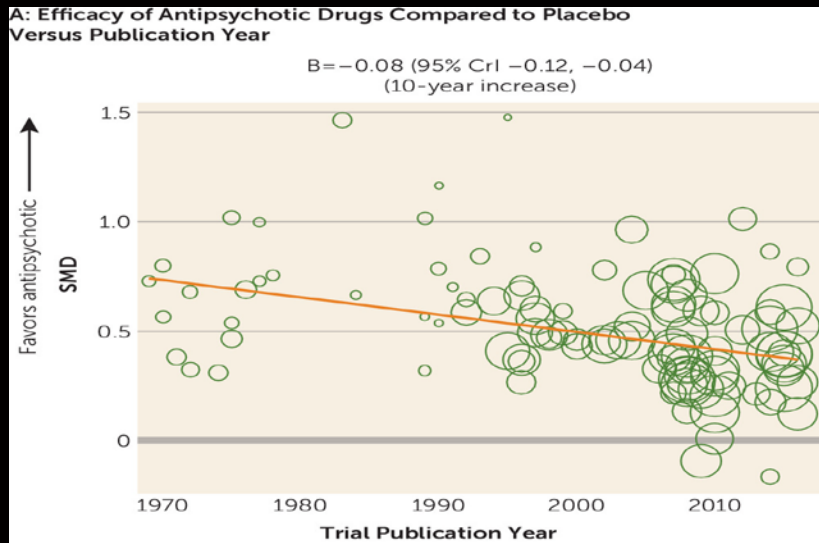


Hoewel [3]

Afname drug placebo verschil over de tijd

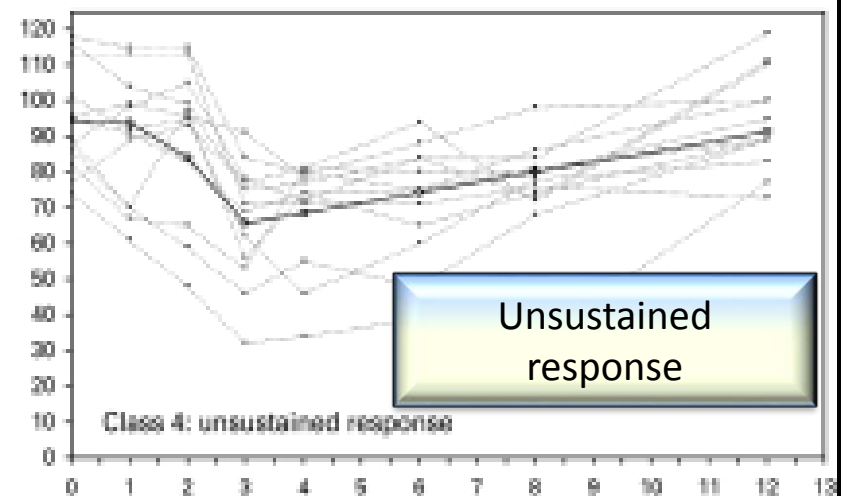
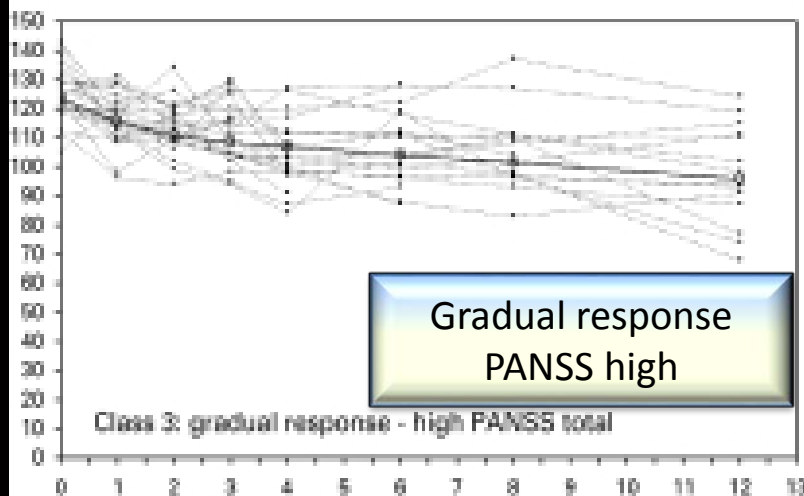
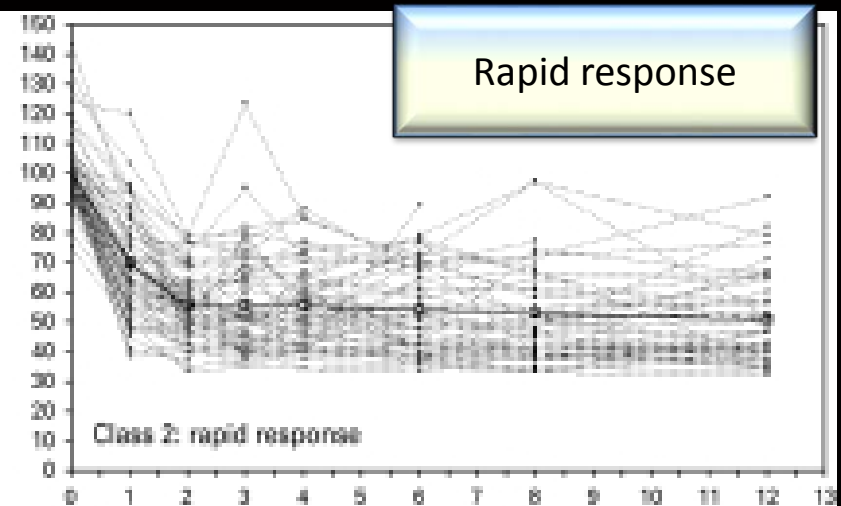
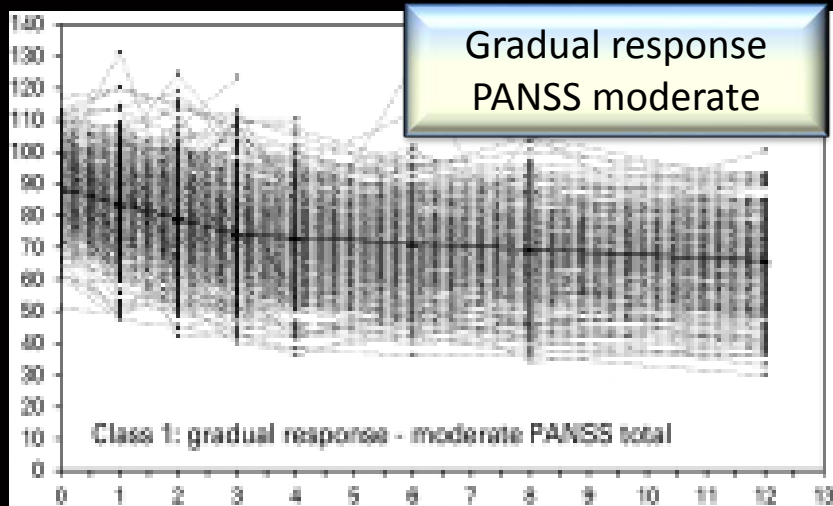


Hoewel [3] Toename placeborespons met de tijd

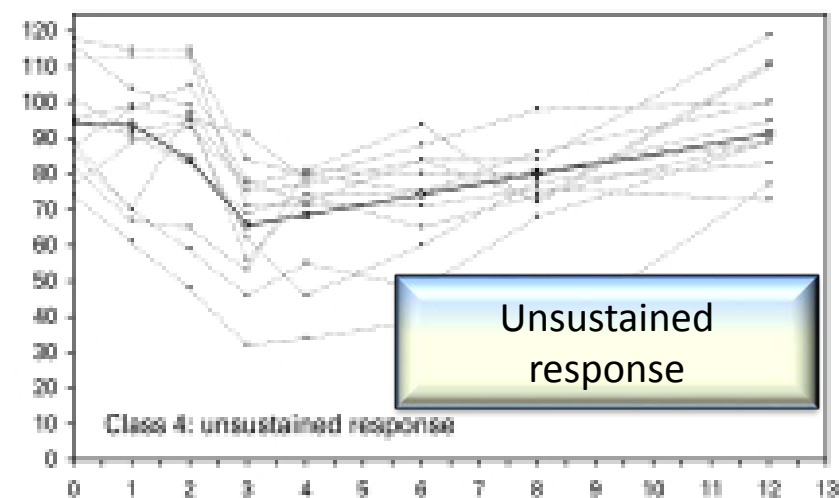
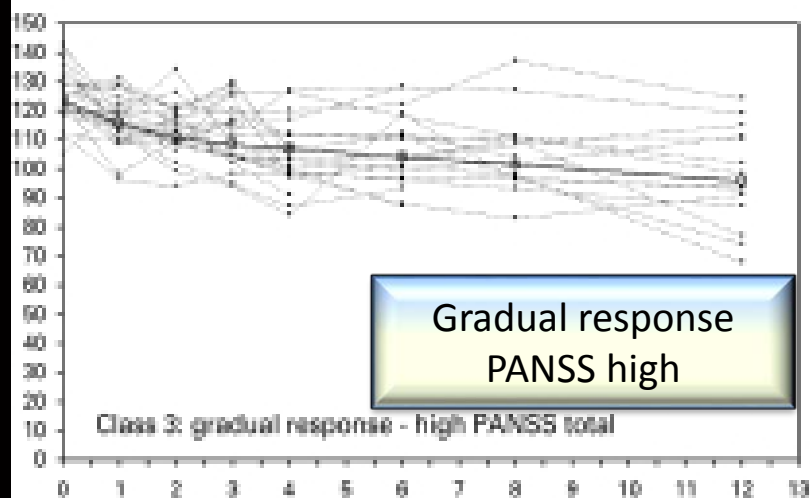
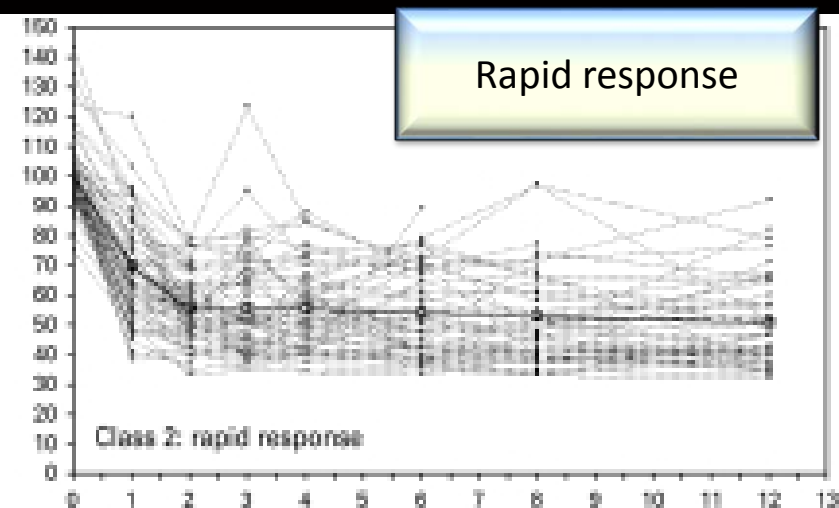
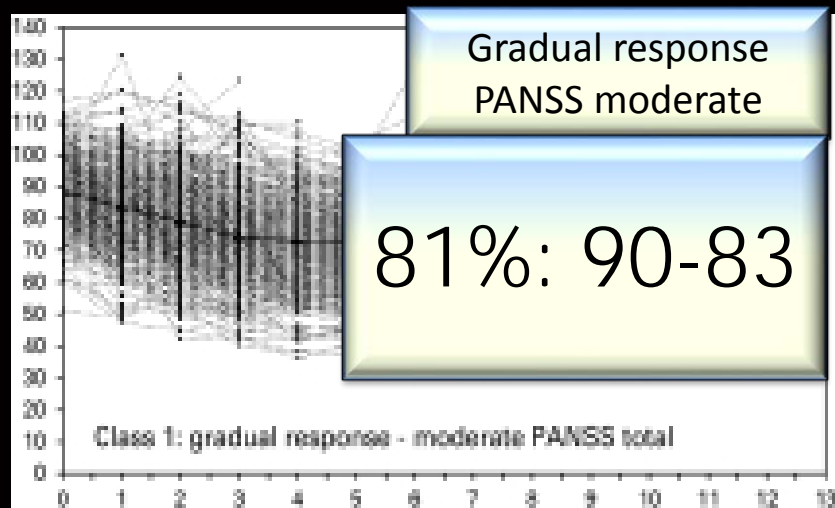


Hoewel [4]

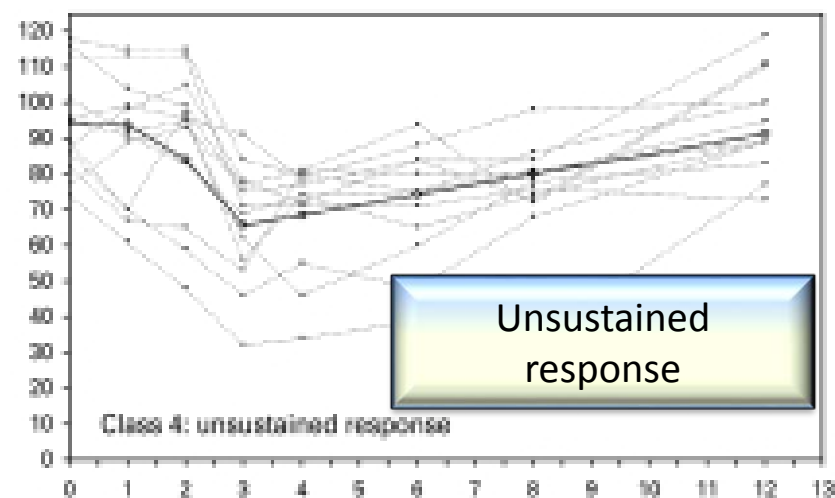
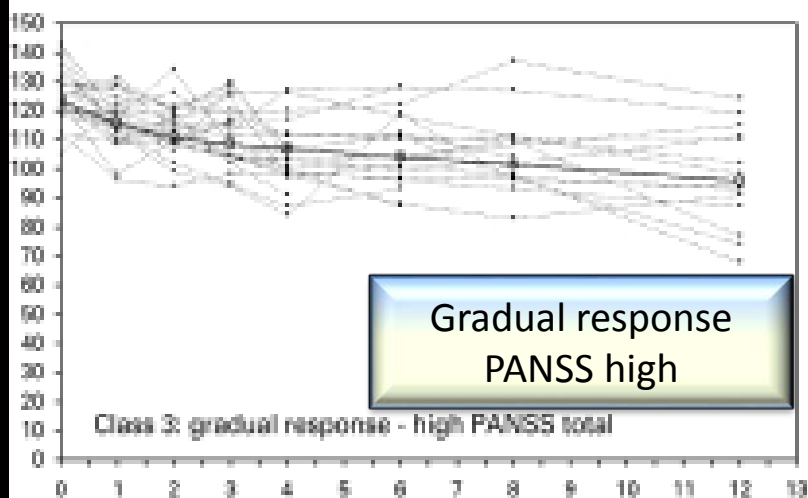
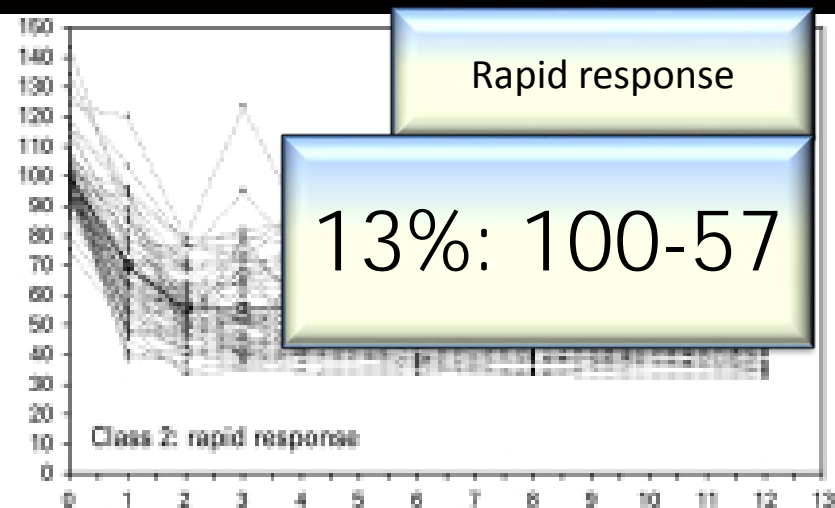
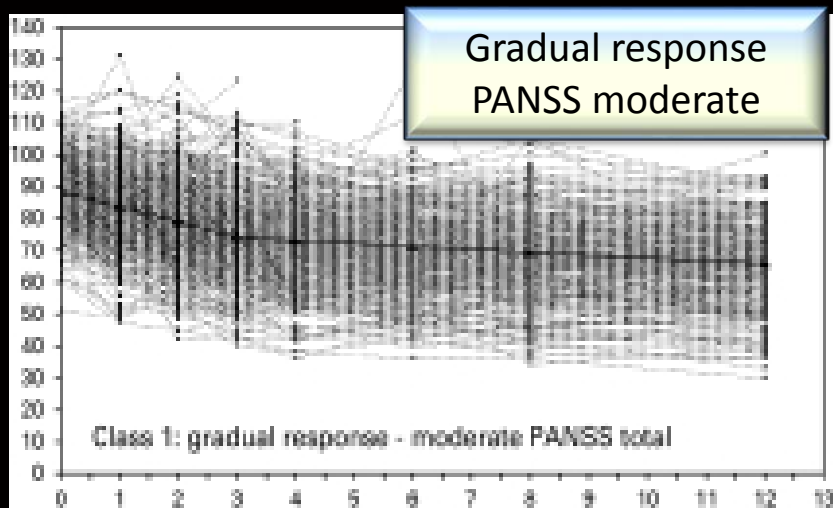
Heterogeniteit AP respons trajectories PANSS totaal score



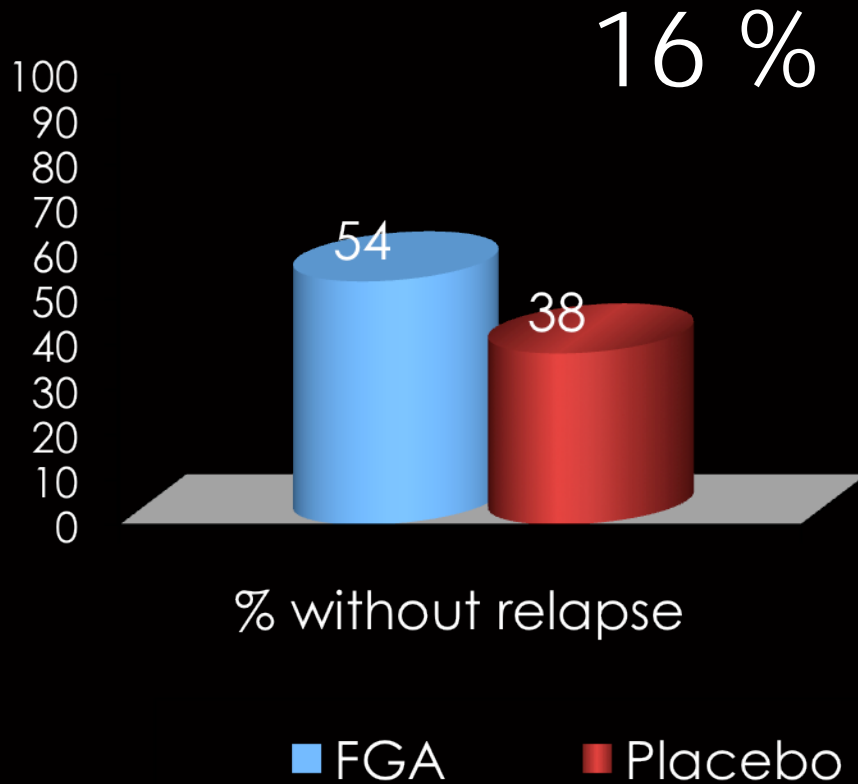
Heterogeneity AP respons trajectories PANSS total score



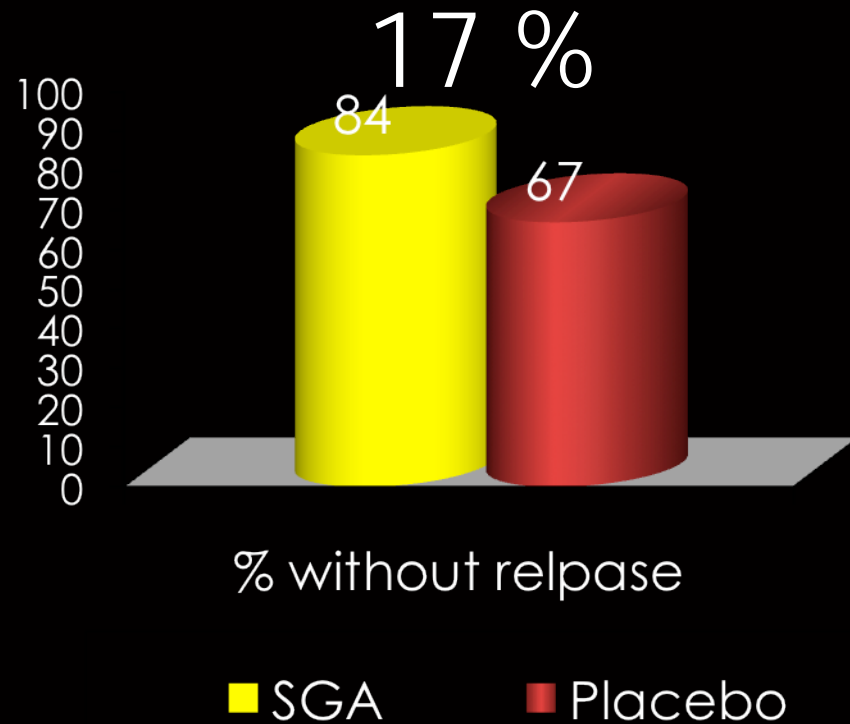
Heterogeneity AP respons trajectories PANSS total score



Pro 2 Recidief reductie

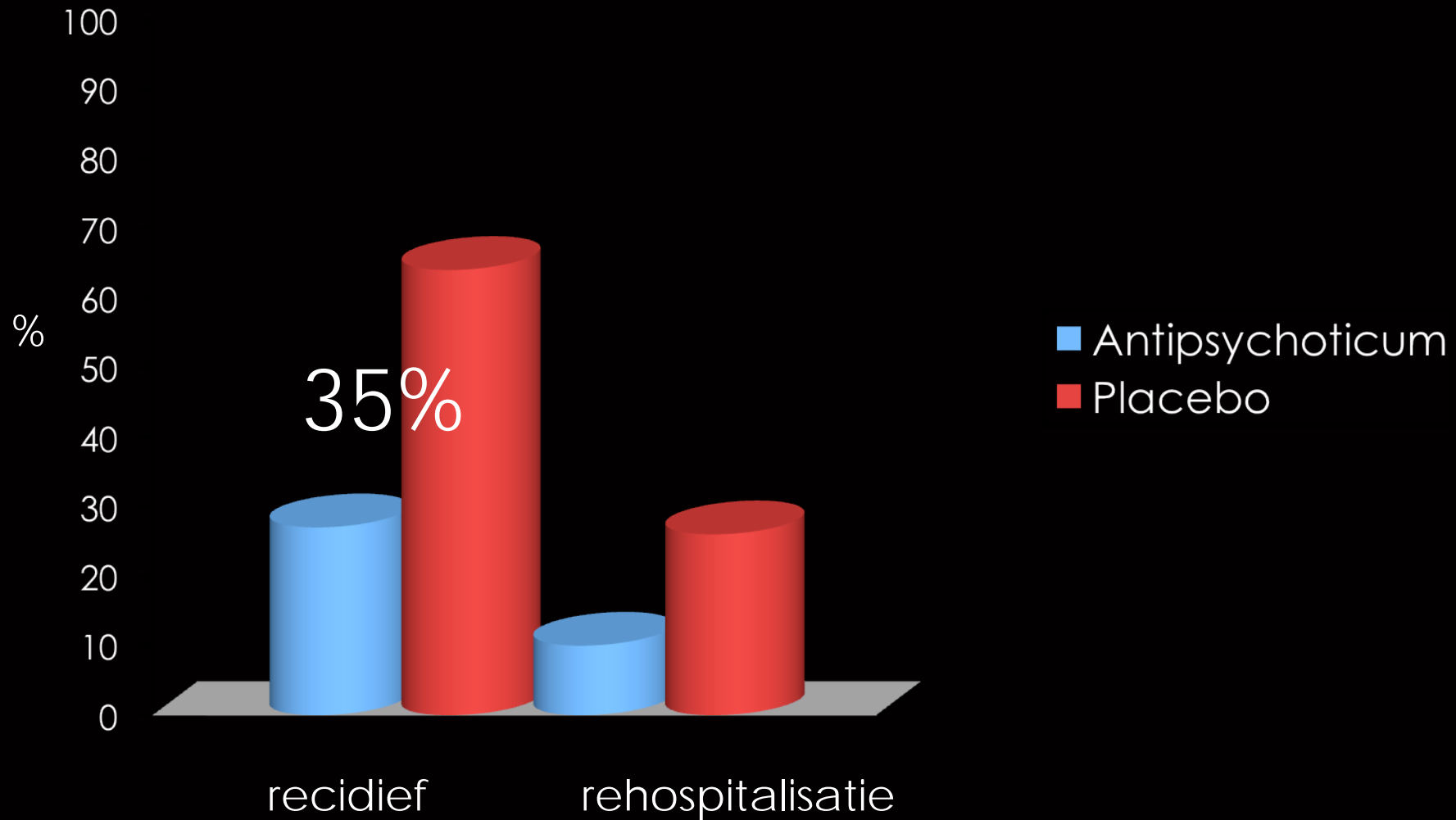


Crow e.a. BJP, 1986

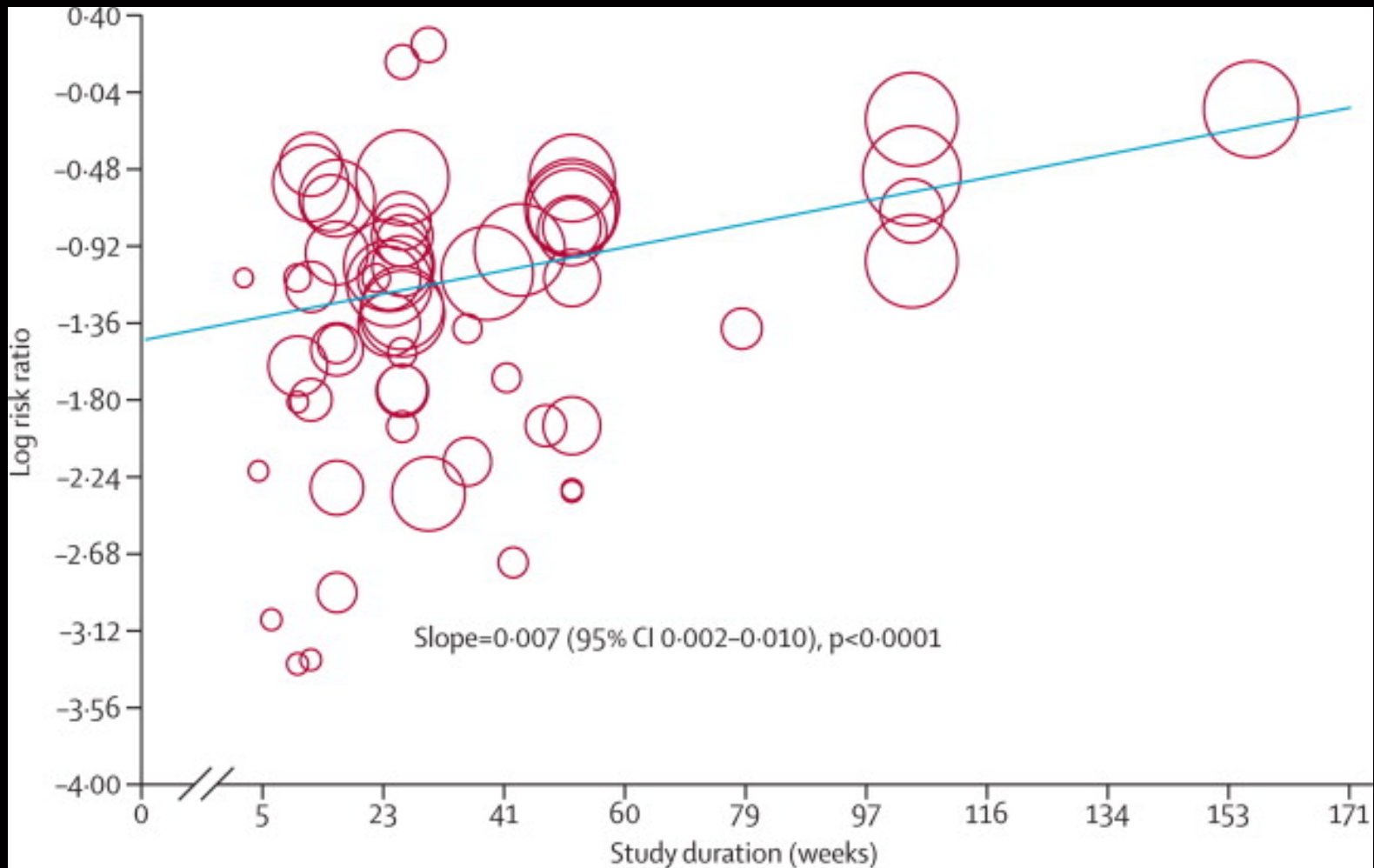


Leucht e.a. AJP, 2003

Meta-analyse reductie recidief en rehospitalisatie



Hoewel [1]: afnemend verschil in recidief reductie tussen AP en placebo bij langere studieduur

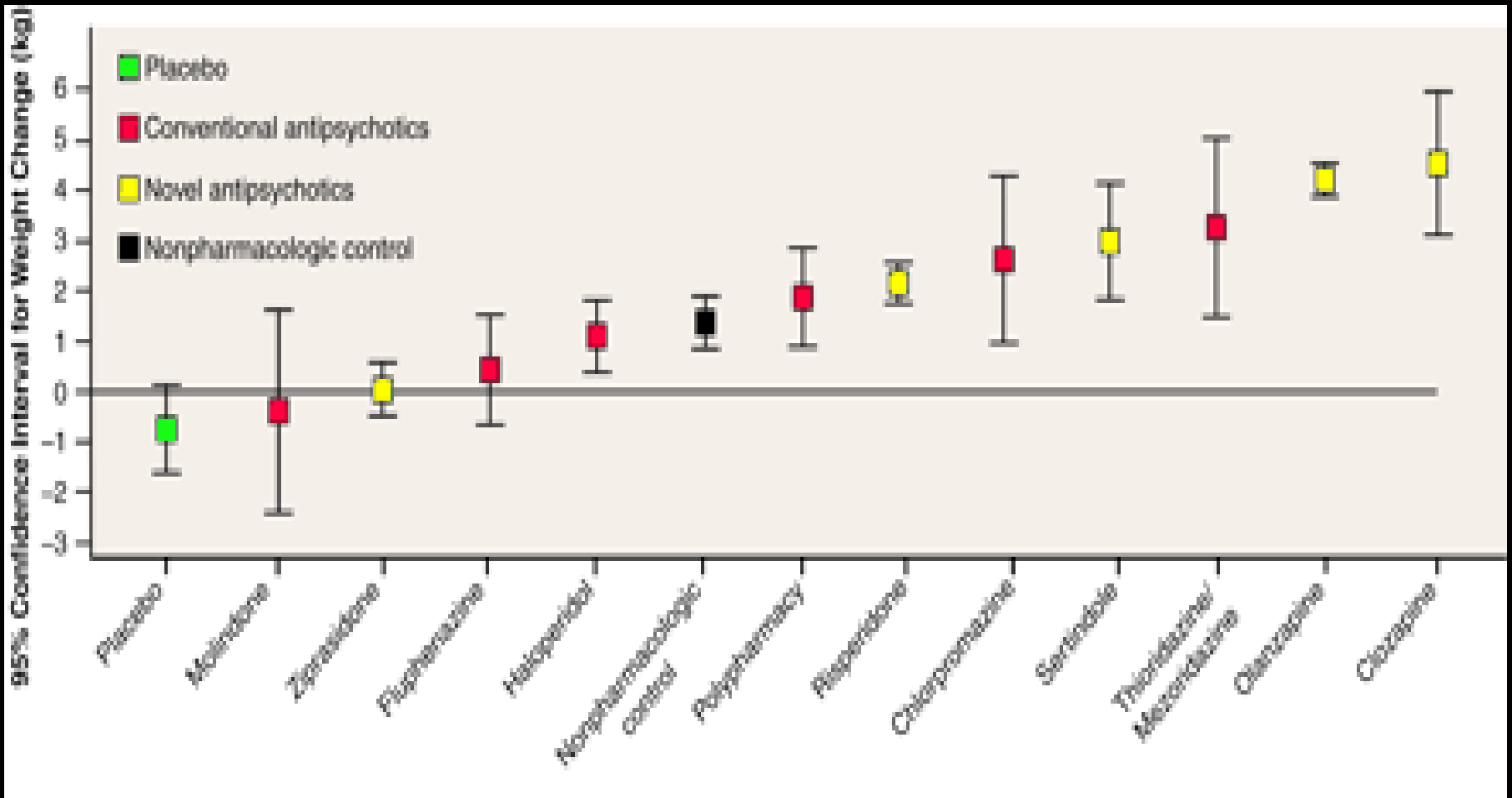




2. Cons

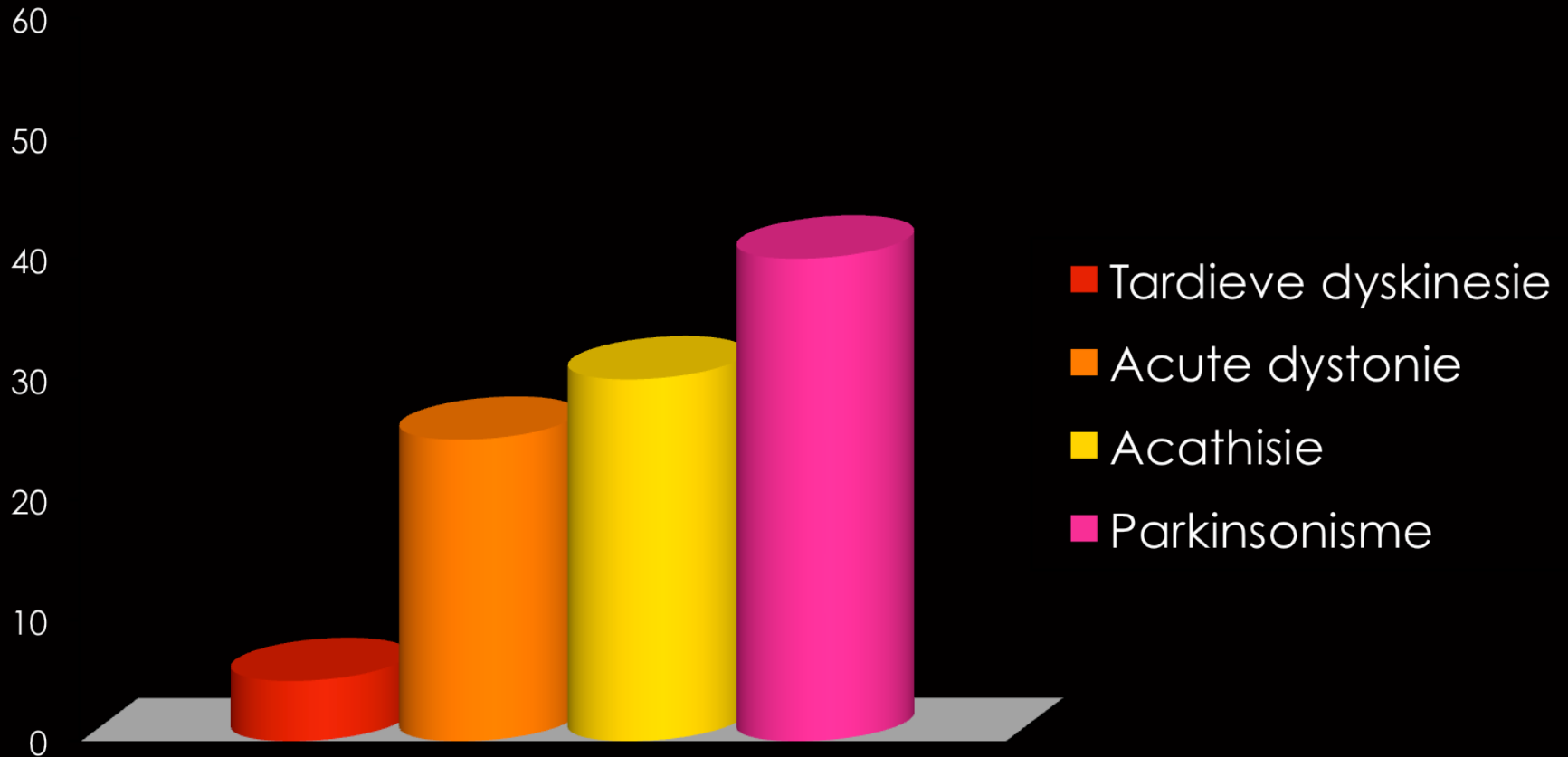
Con 1 Gewichtstoename

in 10 weken



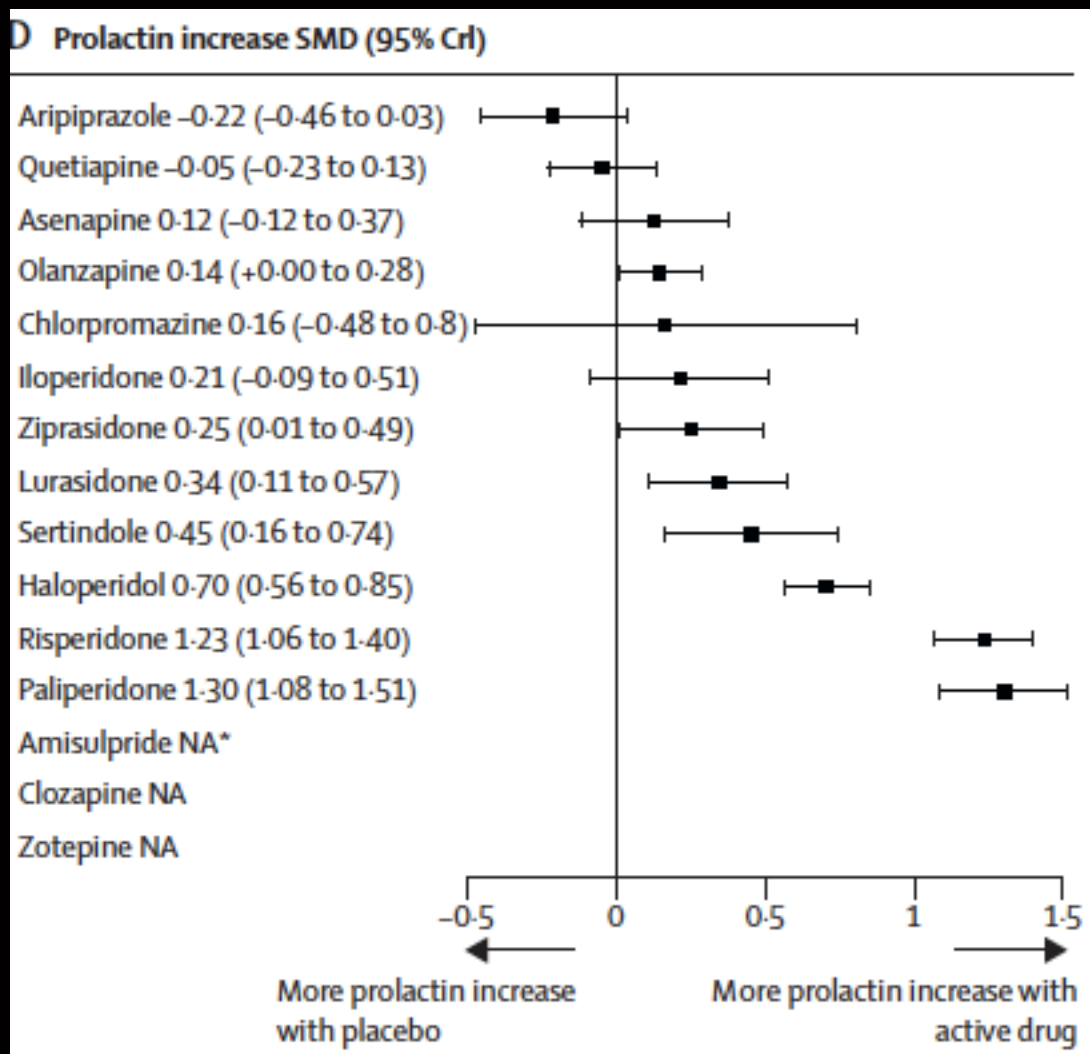
Con 2 Extrapyramidale bijwerkingen

Incidentie EPS in eerste jaar behandeling

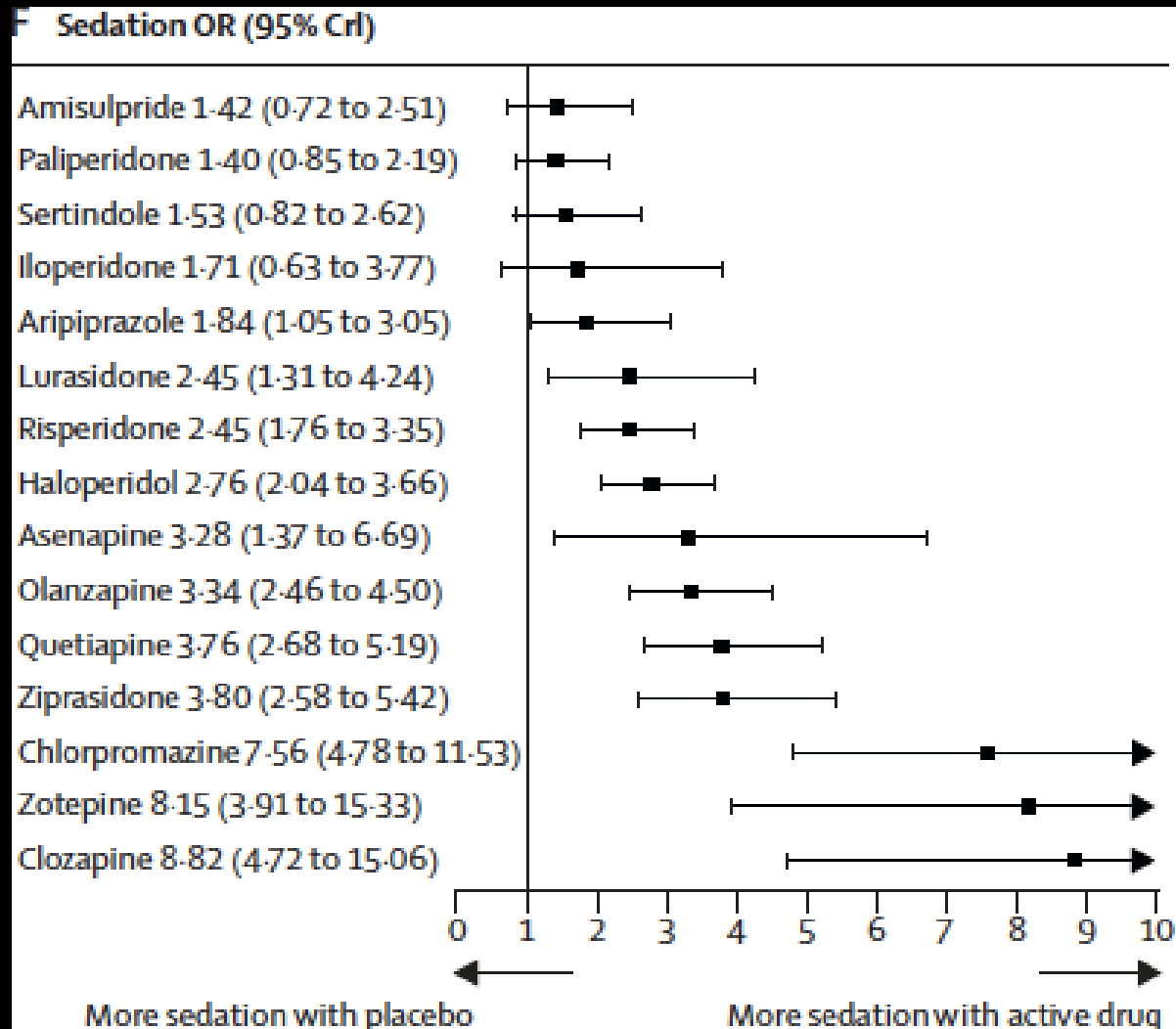


Con 3 Sexuele bijwerkingen

Verskil in prolactine toename tussen AP

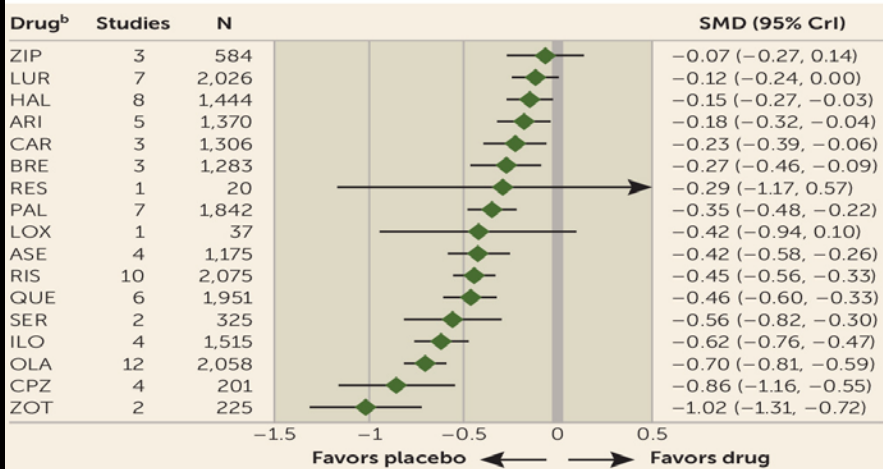


Con 4 Sedatie

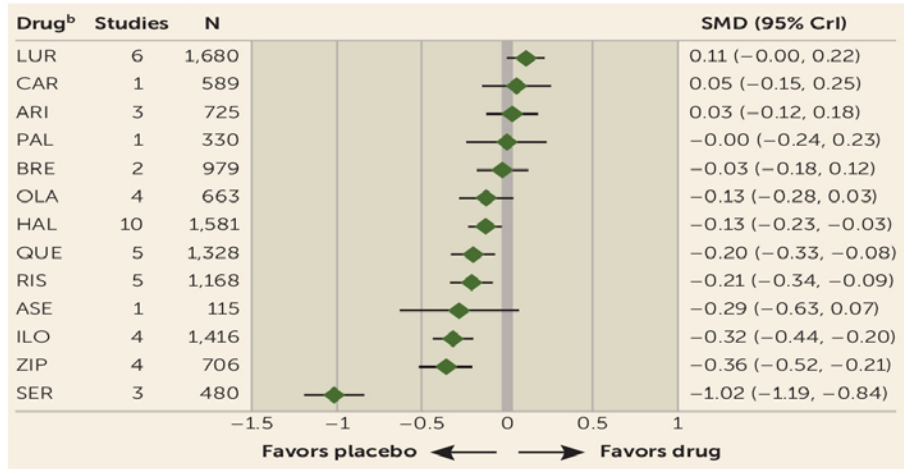


60 Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia

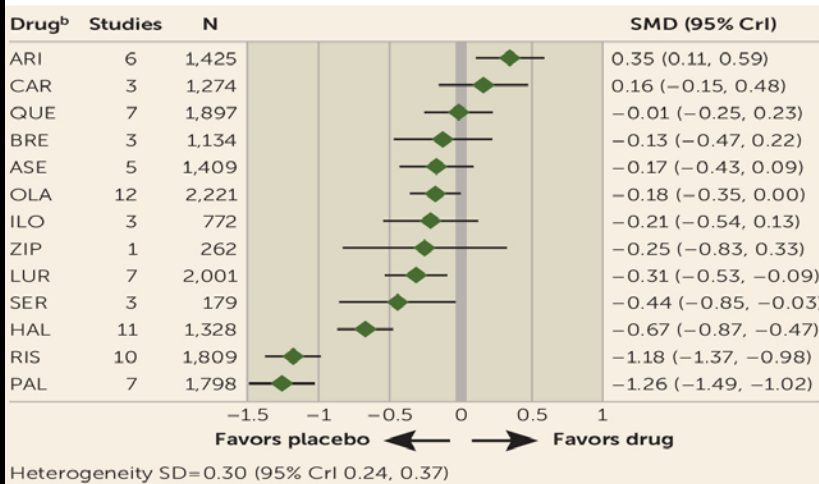
A: Weight Change



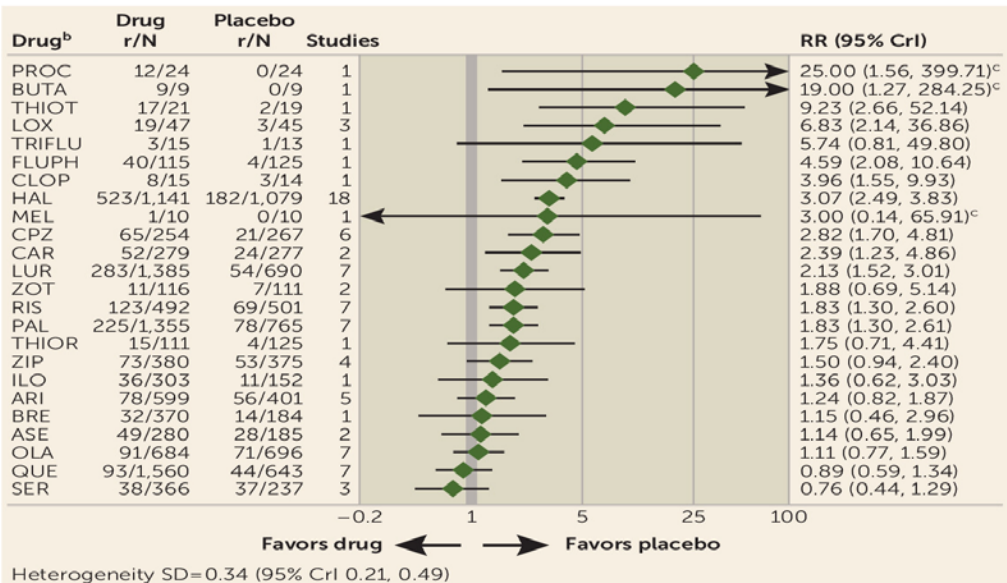
B: QTc Prolongation



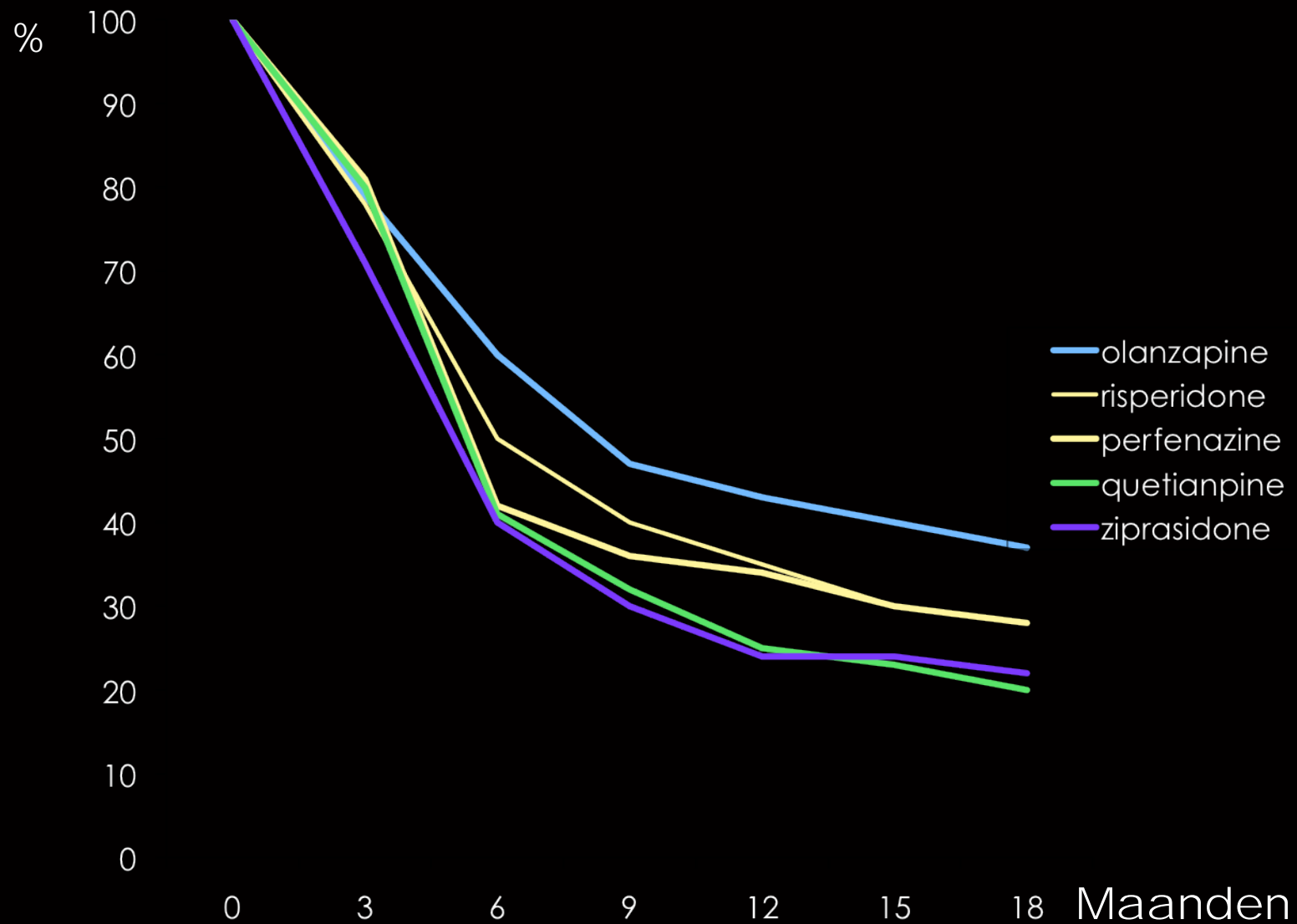
C: Prolactin Increase



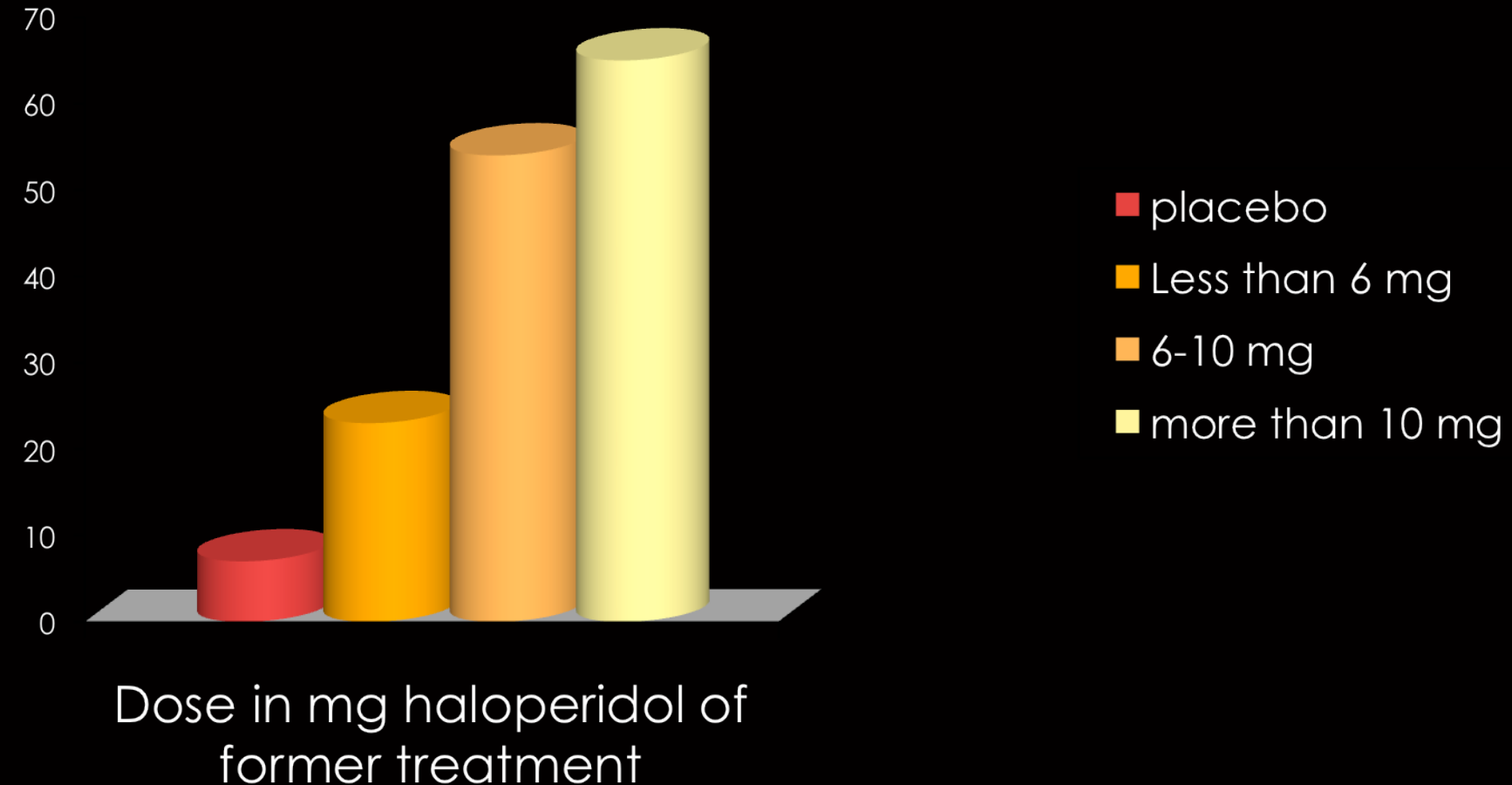
D: Antiparkinson Medication



Con 5 Time to drop out

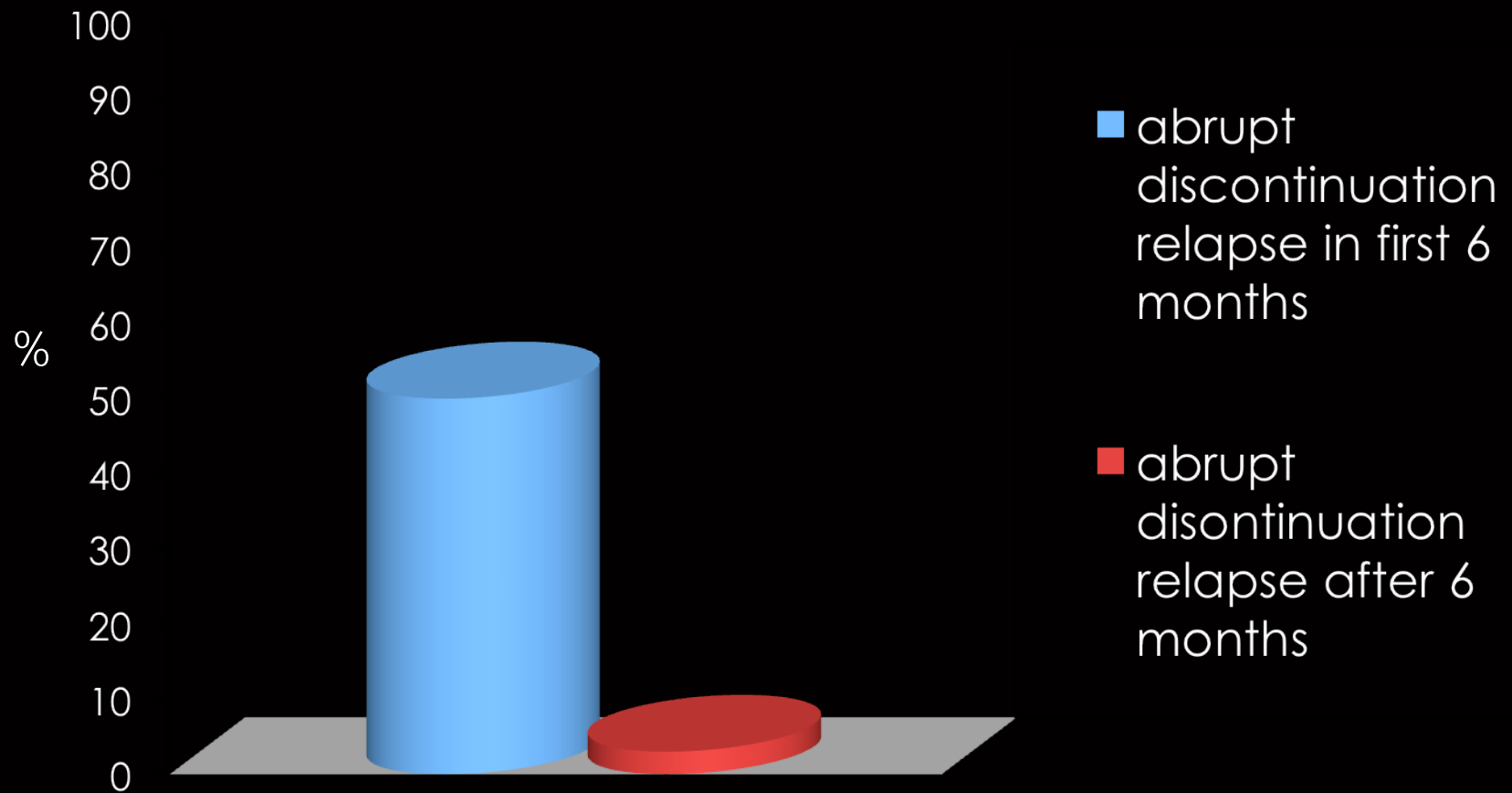


Con 6 Meer recidief na stoppen van hoge dosering AP



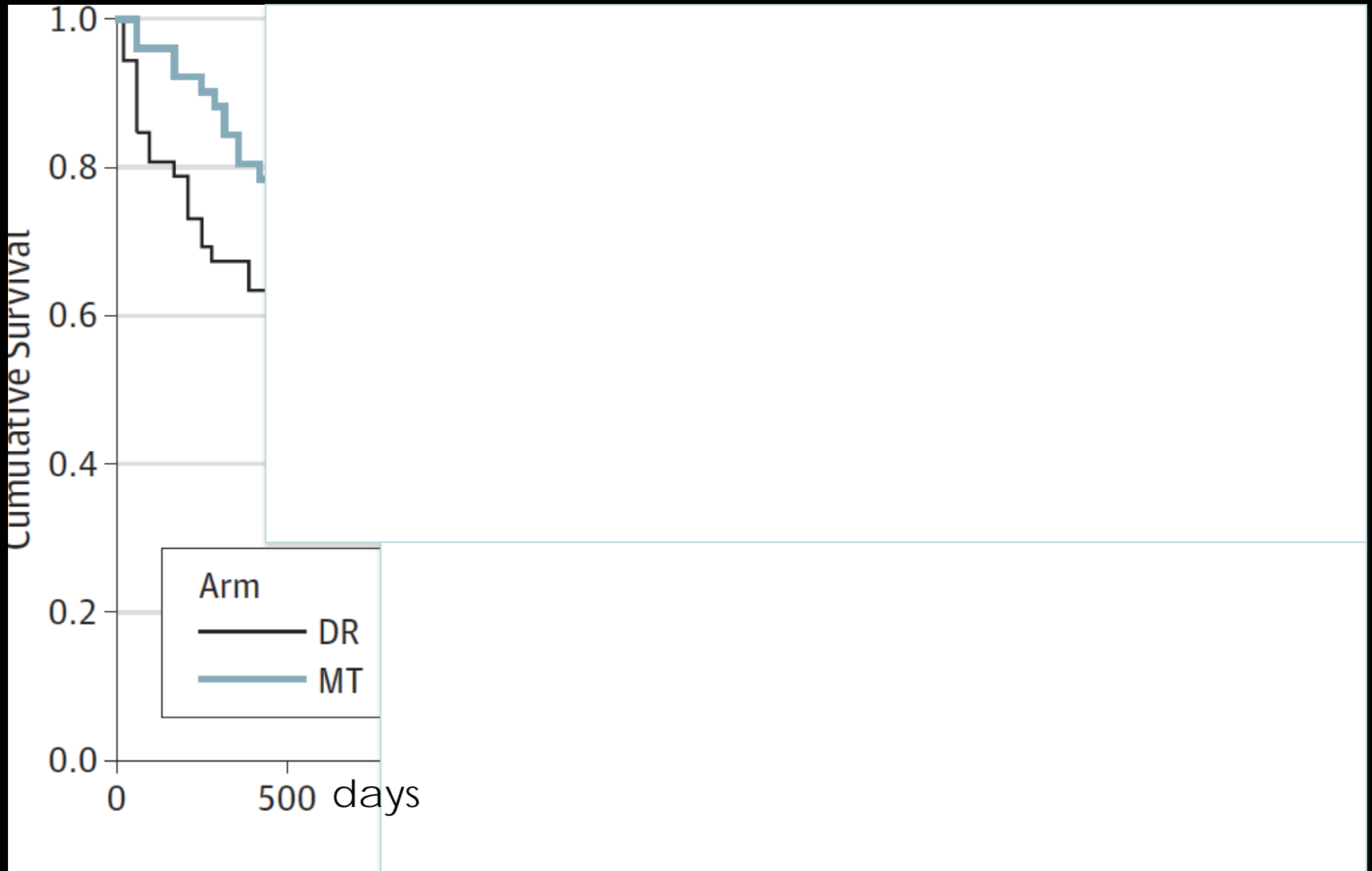
Abrupte discontinuatie geeft vooral **VrOeg** recidief

[1210 patienten]



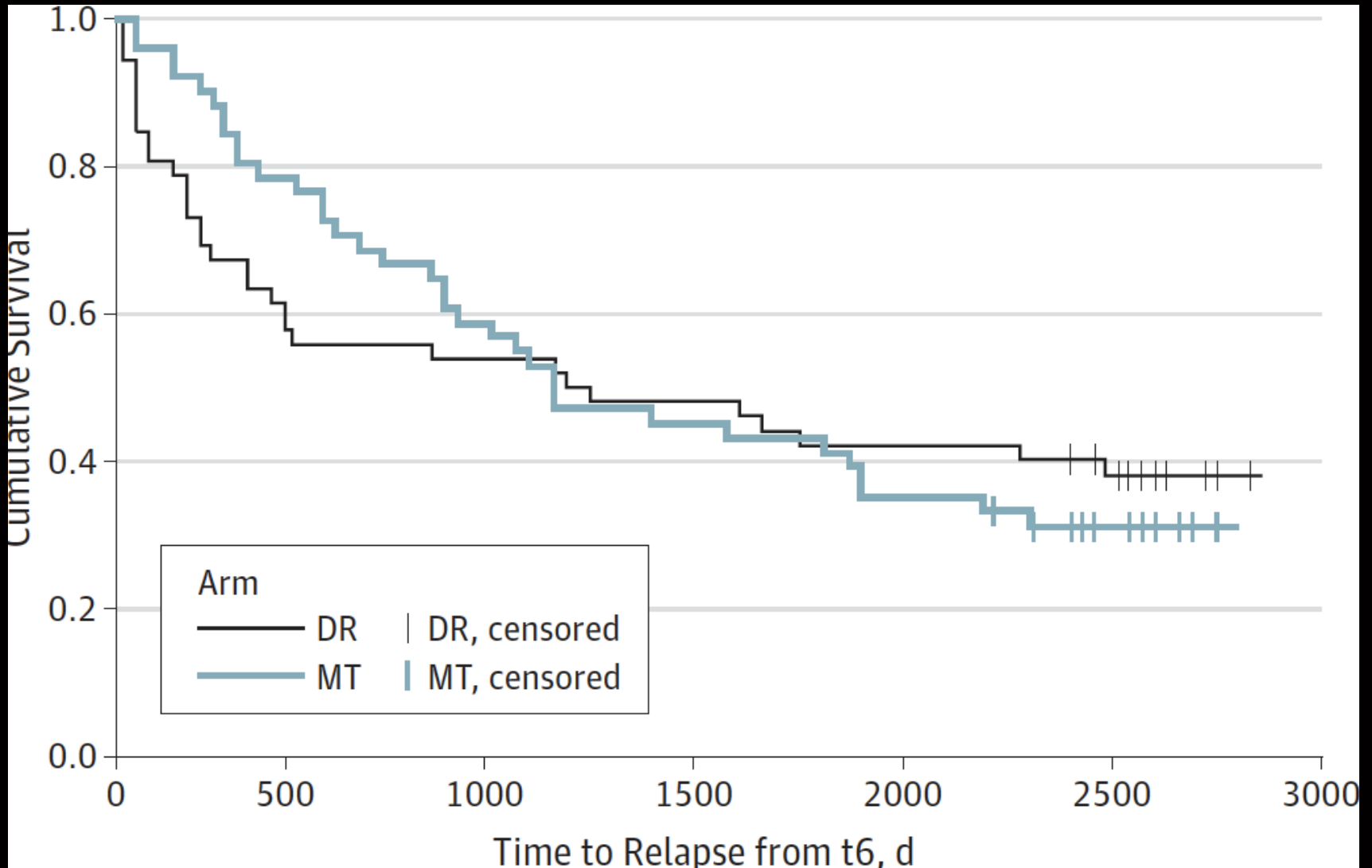
Wat zijn de gevolgen
van dosisreductie op
recidiefkans [op de
korte termijn]?

Time to psychotic relapse



Wat zijn de gevolgen
van dosisreductie op
recidiefkans [op de
lange termijn]?

Time to psychotic relapse



Con 7 Neurotoxiciteit [??]

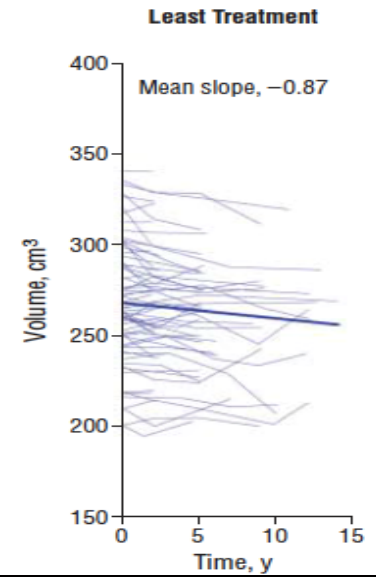
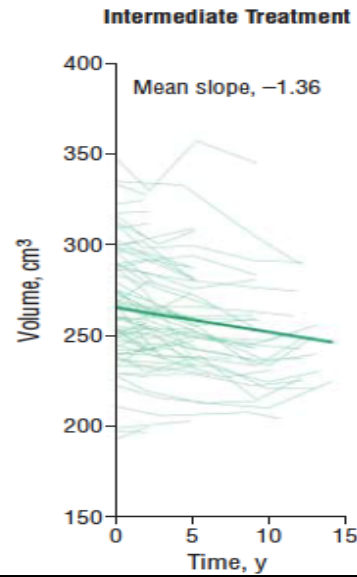
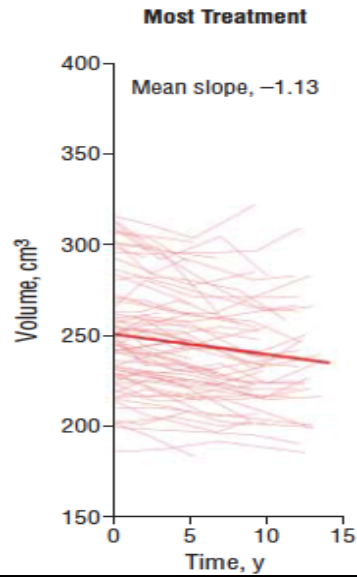
AP:

Hoog

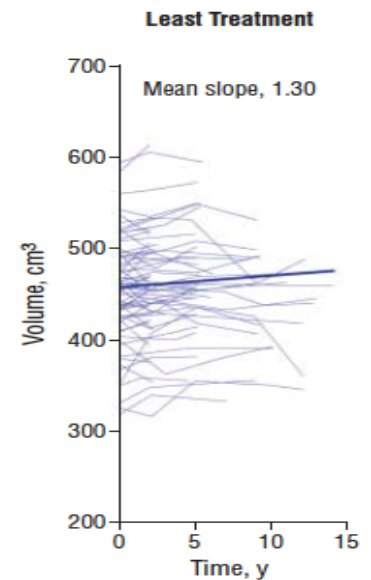
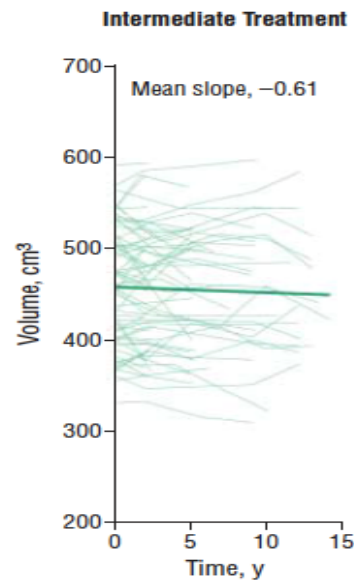
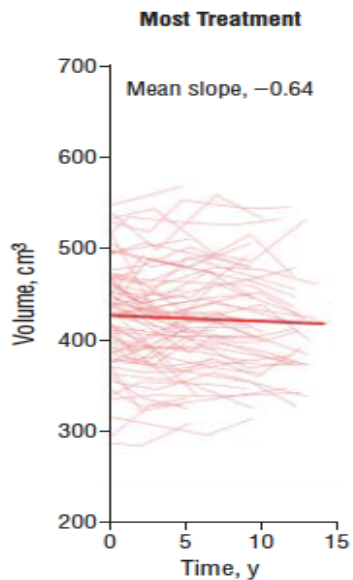
Gemiddeld

Laag

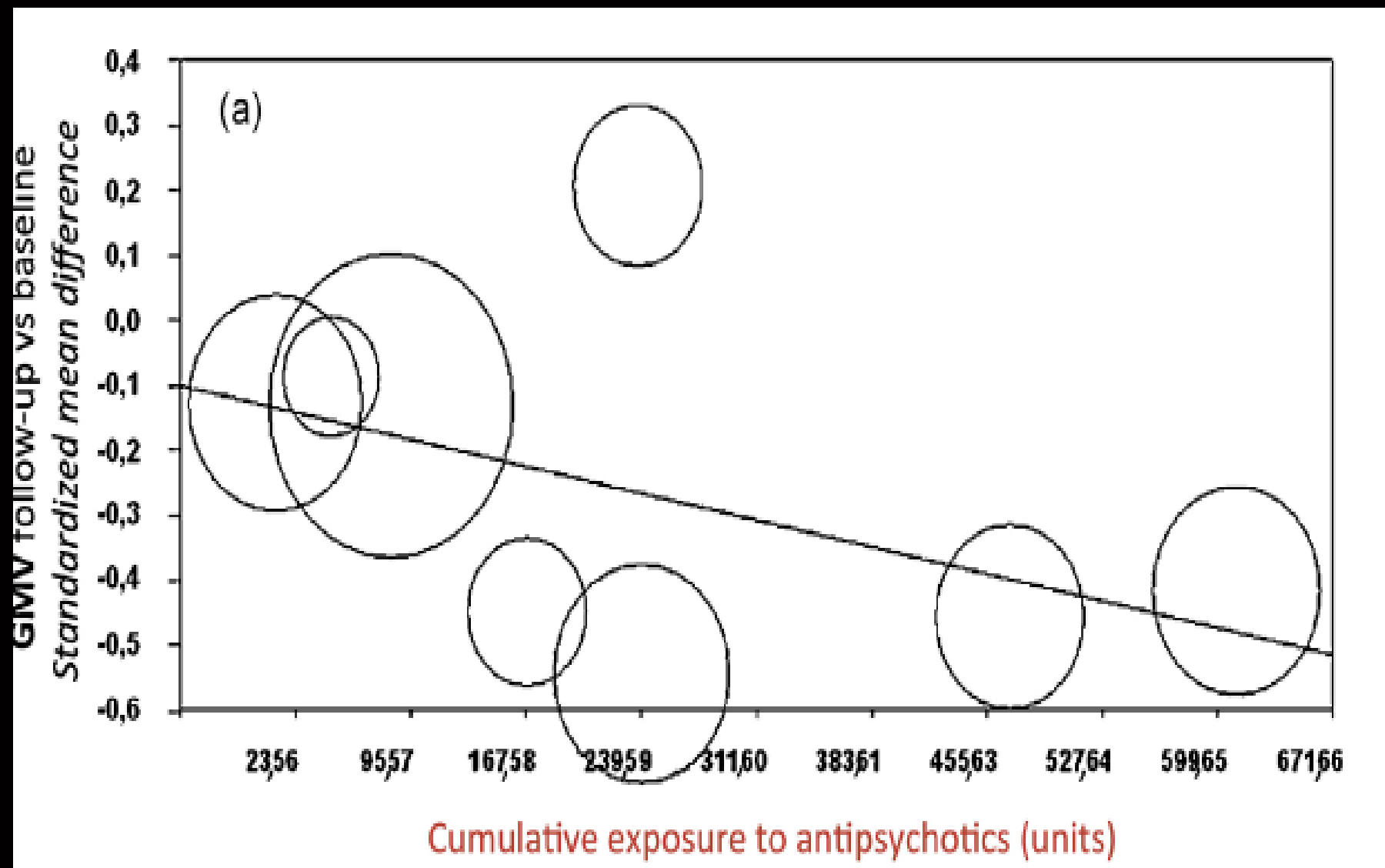
Grijze stof



Witte stof



Meer afname hersenvolume bij meer AP



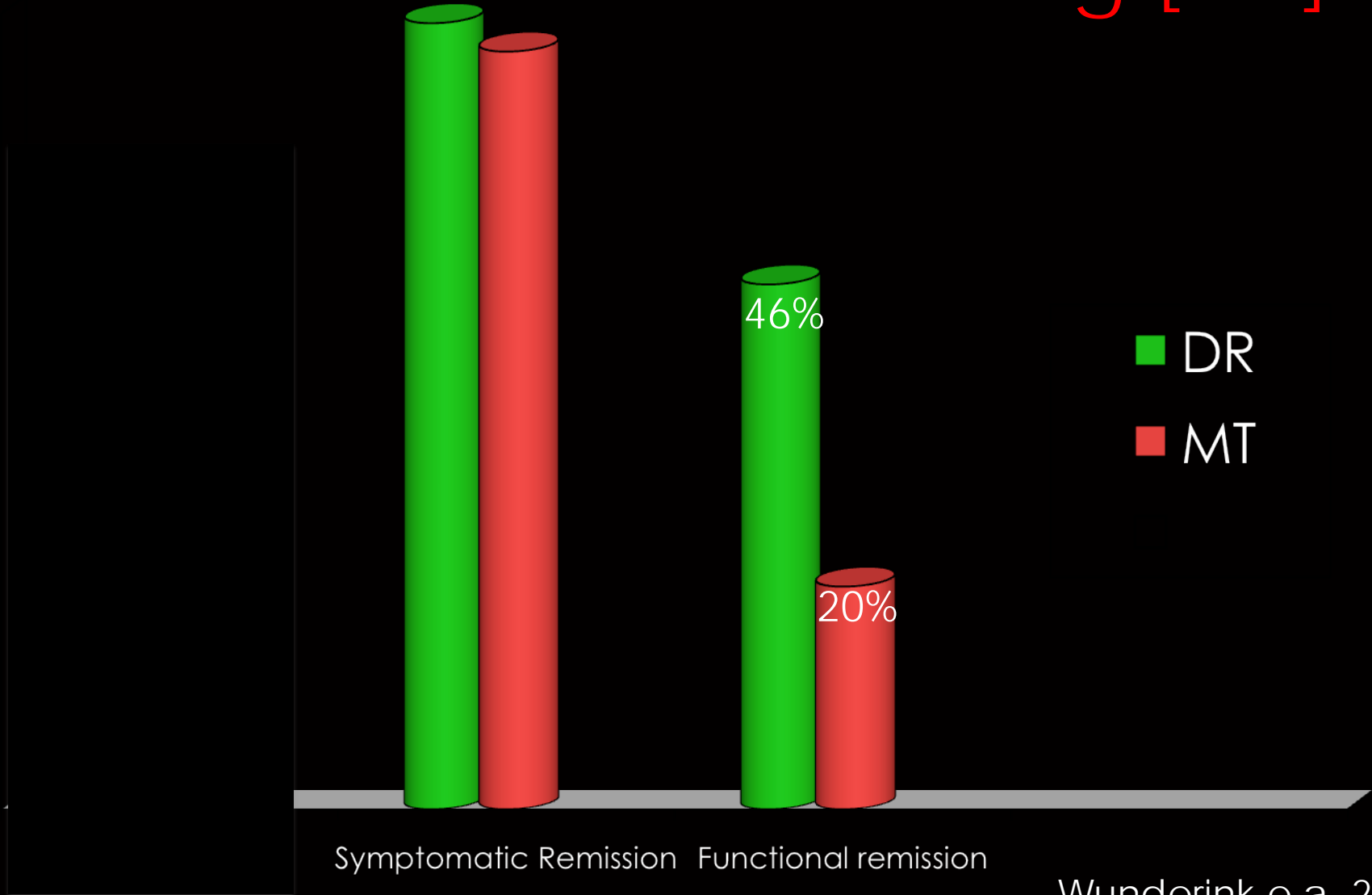
Con 8 minder functionele remissie

Recovery in Remitted First-Episode Psychosis
at 7 Years of Follow-up of a 2-Year Randomized
Clinical Trial

Early Dose Reduction/Discontinuation or
Maintenance Treatment Strategy

Wat zijn de gevolgen
van dosisreductie AP
op functionele
remissie?

Dose Reductie vergeleken met Onderhoudsbehandeling [MT]



Vraag
2

Argumenten
voor een lage
dosering
AP?

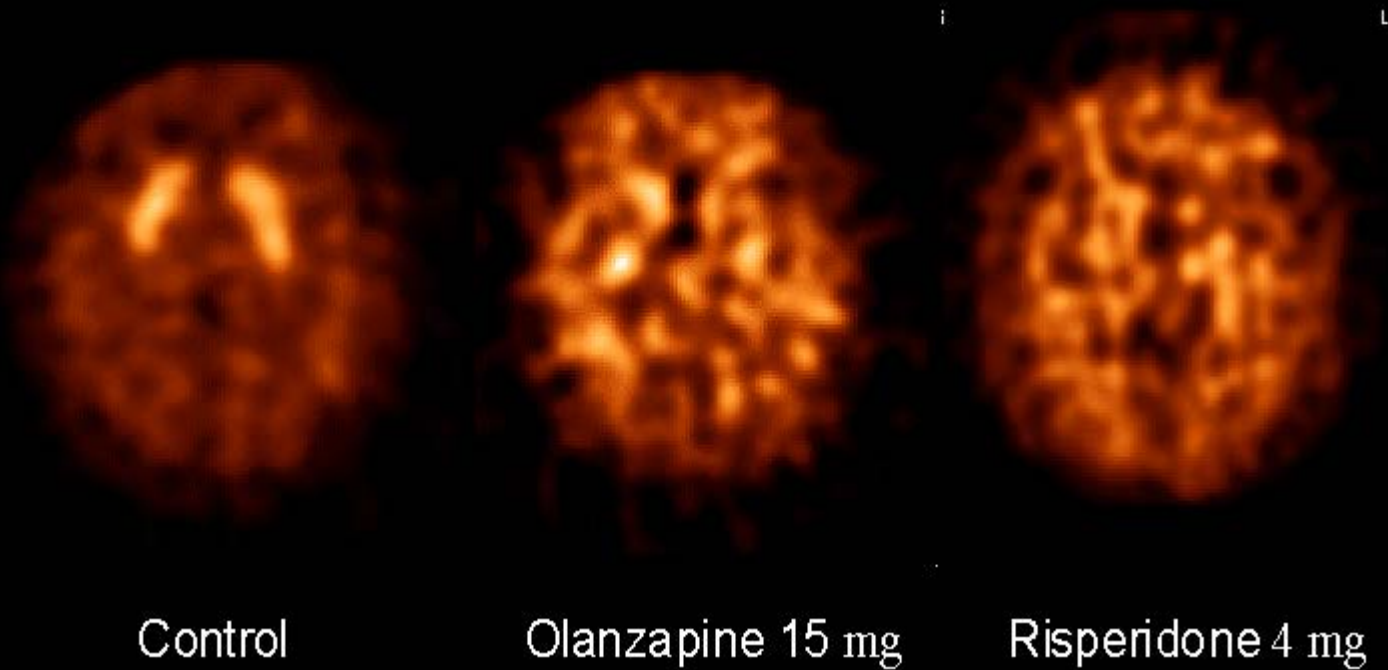


Argumenten voor een lage dosering

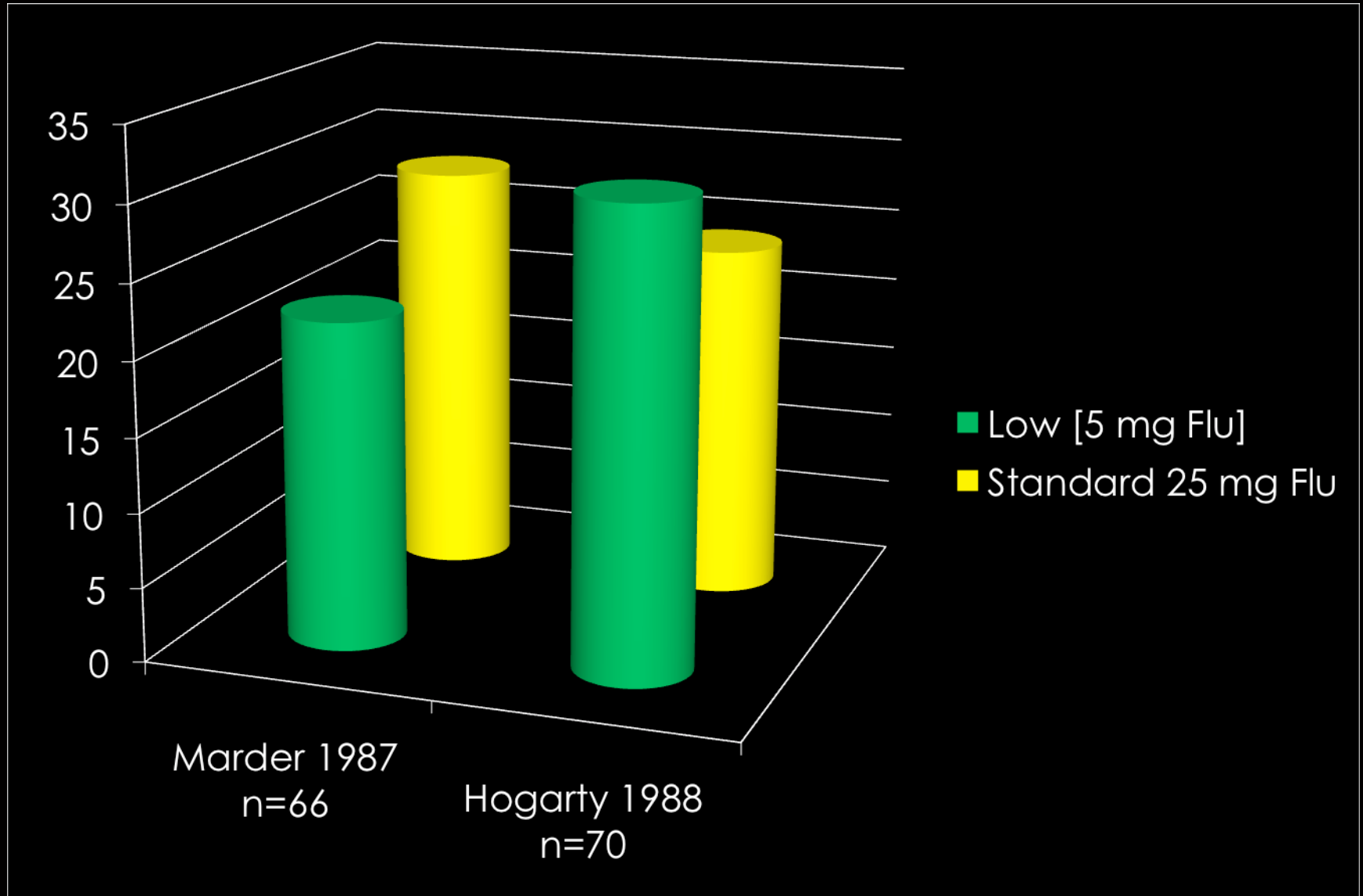
Even effectief in recidiefpreventie

Even effectief

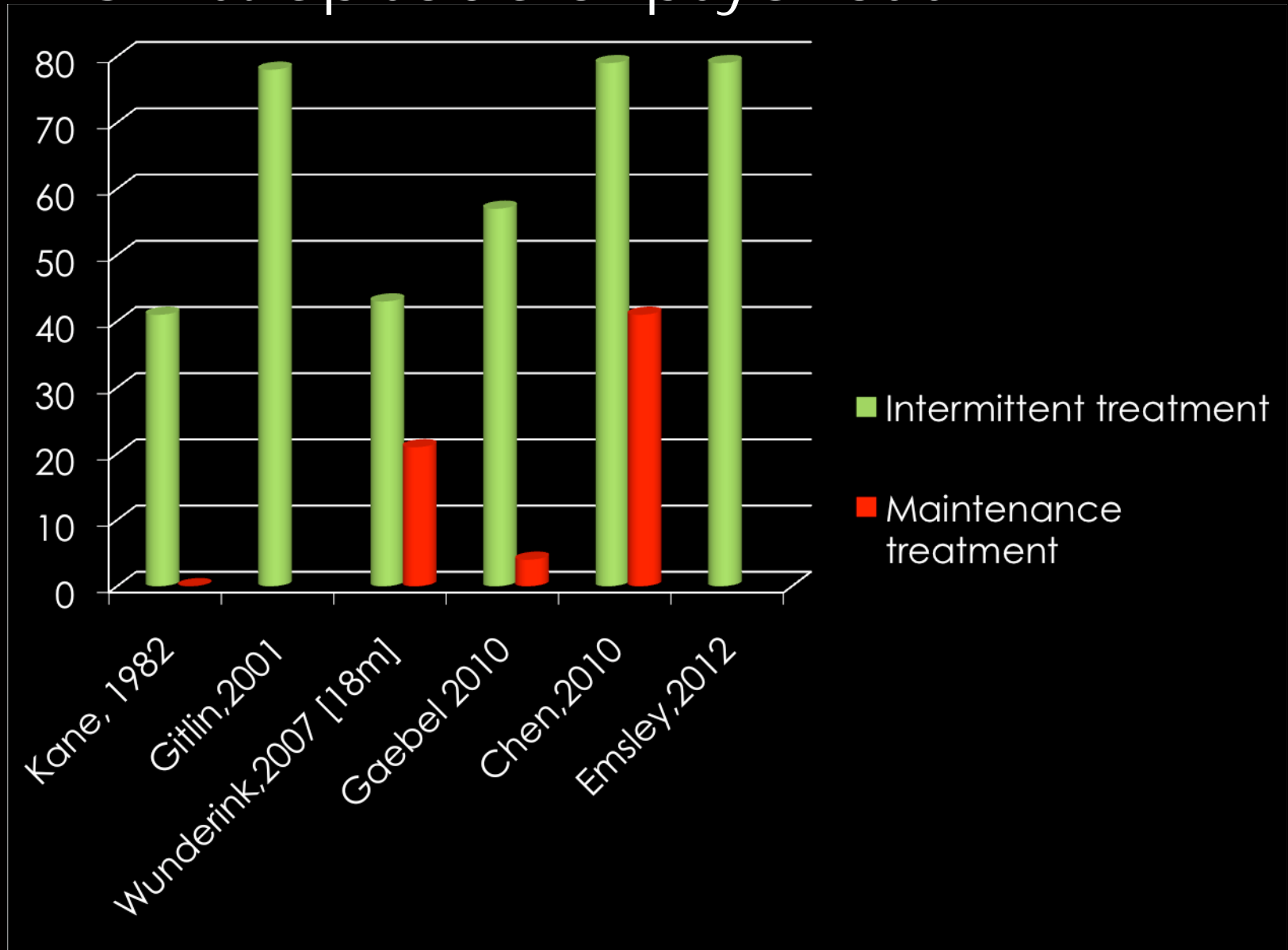
D₂ receptor bezetting lager dan 60%: geen recidief



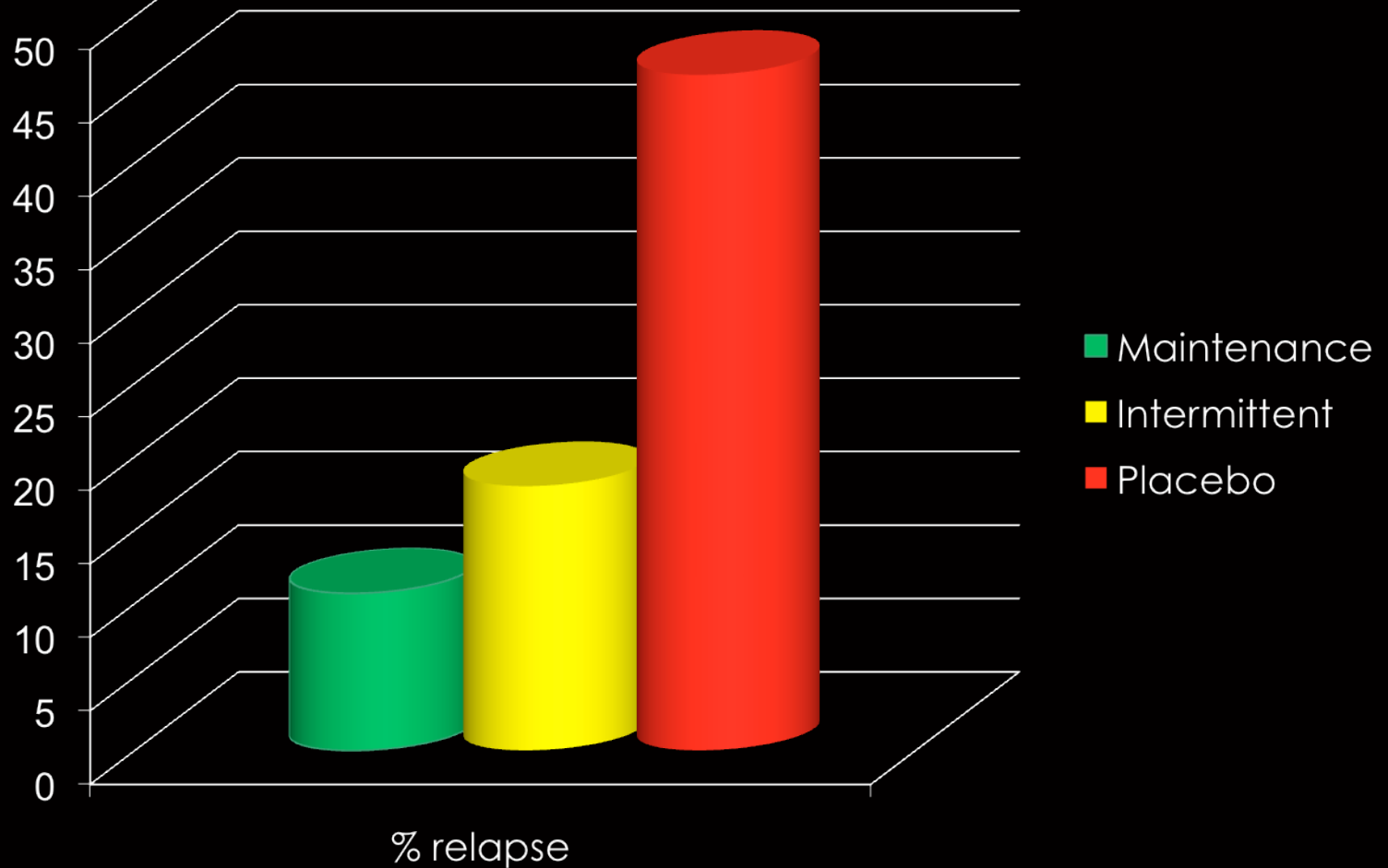
Dosis reductie en recidief in 2 jaar



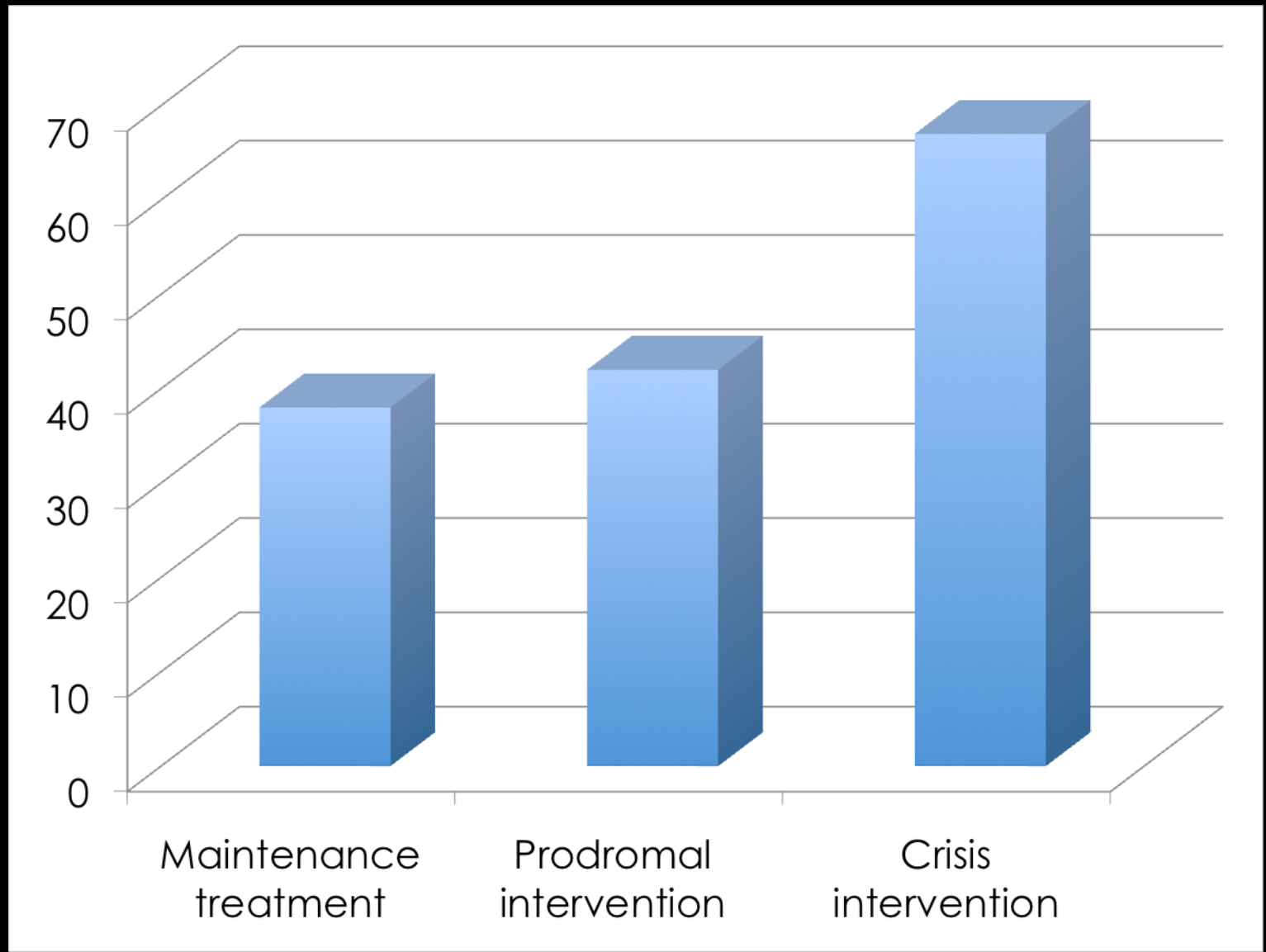
More relapse Intermittent treatment after a first episode of psychosis



However, Relapse: Intermittent treatment versus placebo and versus maintenance treatment

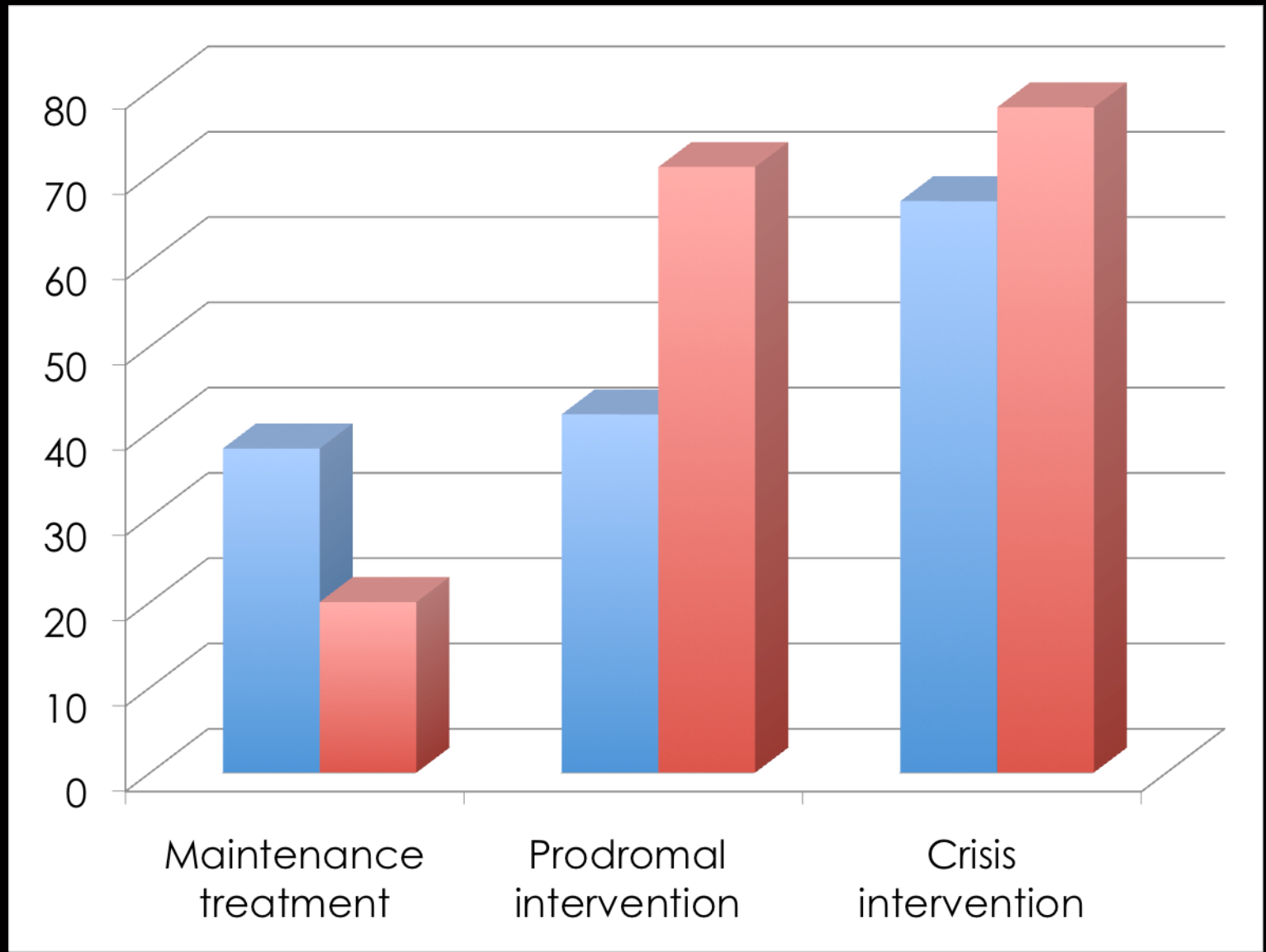


Targeted AP and 24 months relapse First Episode [Gaebel 2002]



Targeted AP and 24 months relapse

Multiple Episode [Gaebel 2002]



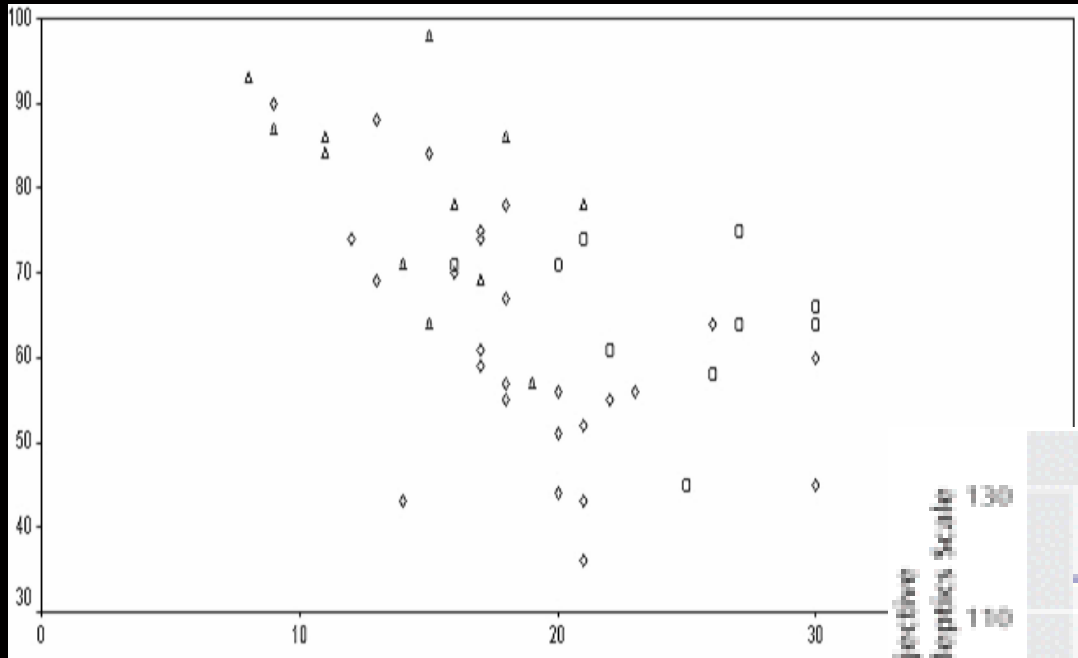
Argumenten voor een lage dosering

Even effectief

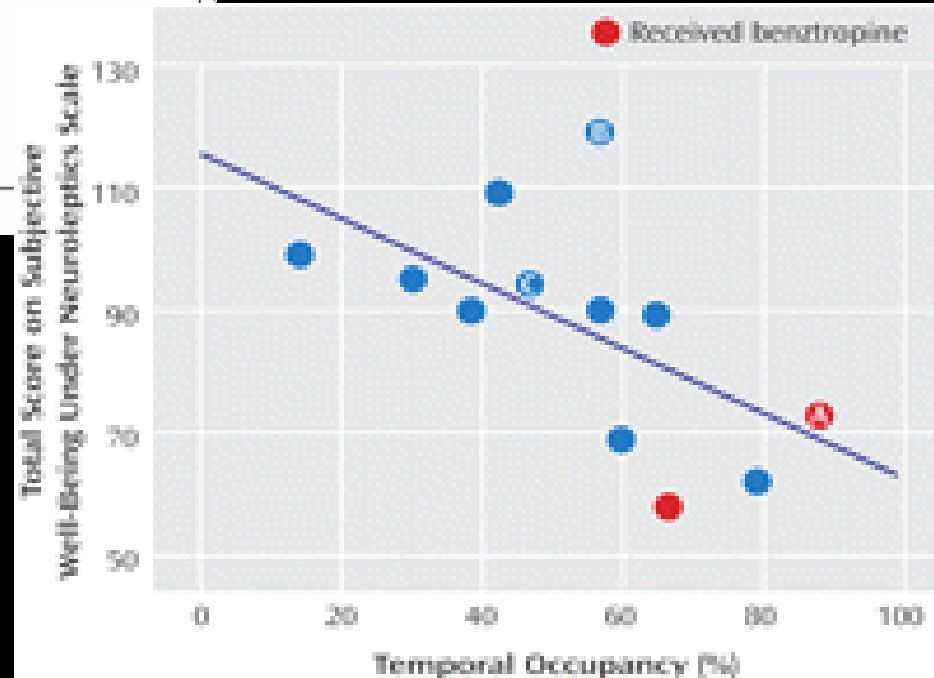
Beter subjectief welbevinden

Wat is de invloed van
antipsychotica op
subjectief
welbevinden?

Beter subjectief welbevinden bij lage dosis



De Haan et al, 2003

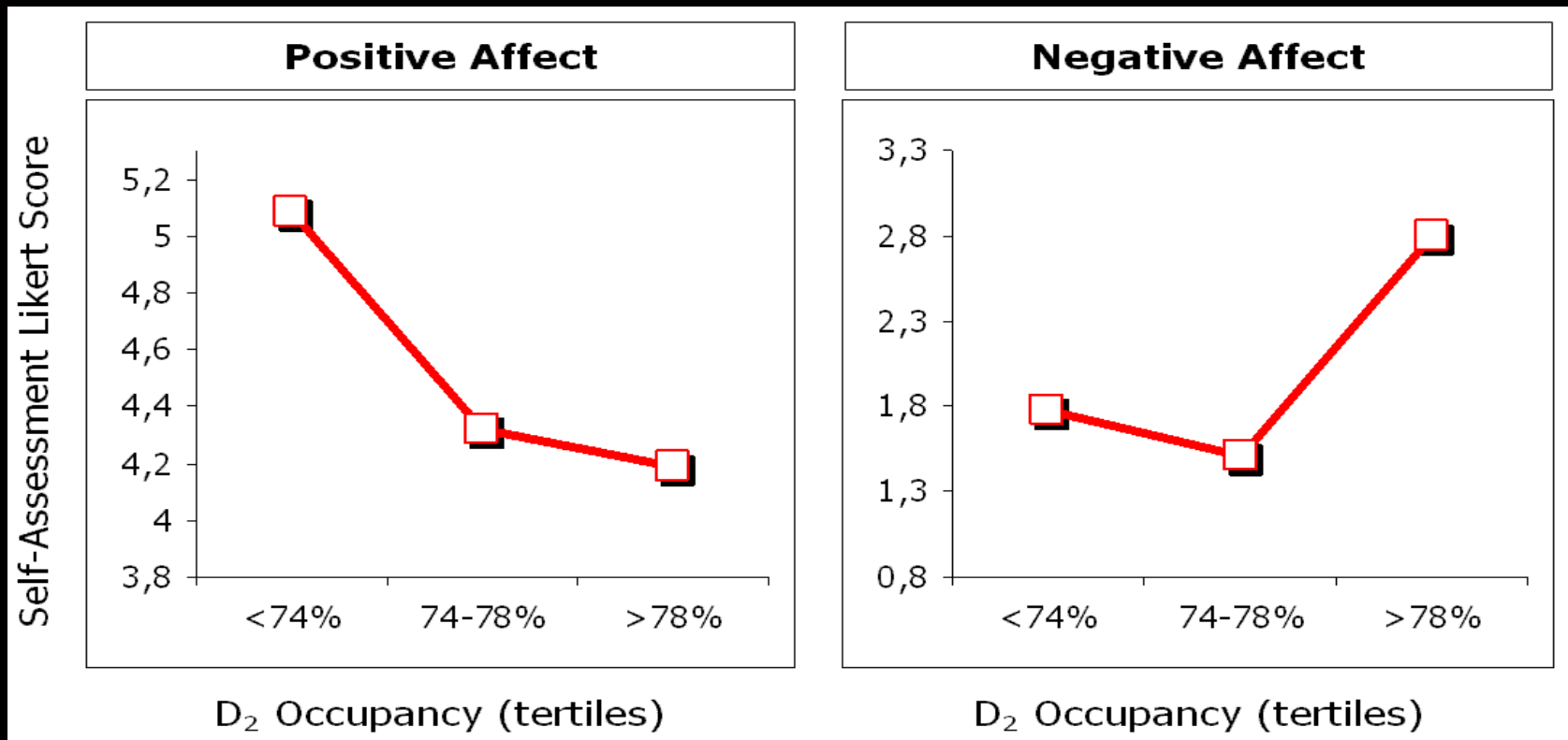


Mizrahi et al, 2011

Wat is de invloed van
antipsychotica op
positief en negatief
affect in het dagelijks
leven?

Affect in dagelijks leven

Lage dosis: meer positief affect
minder negatief affect



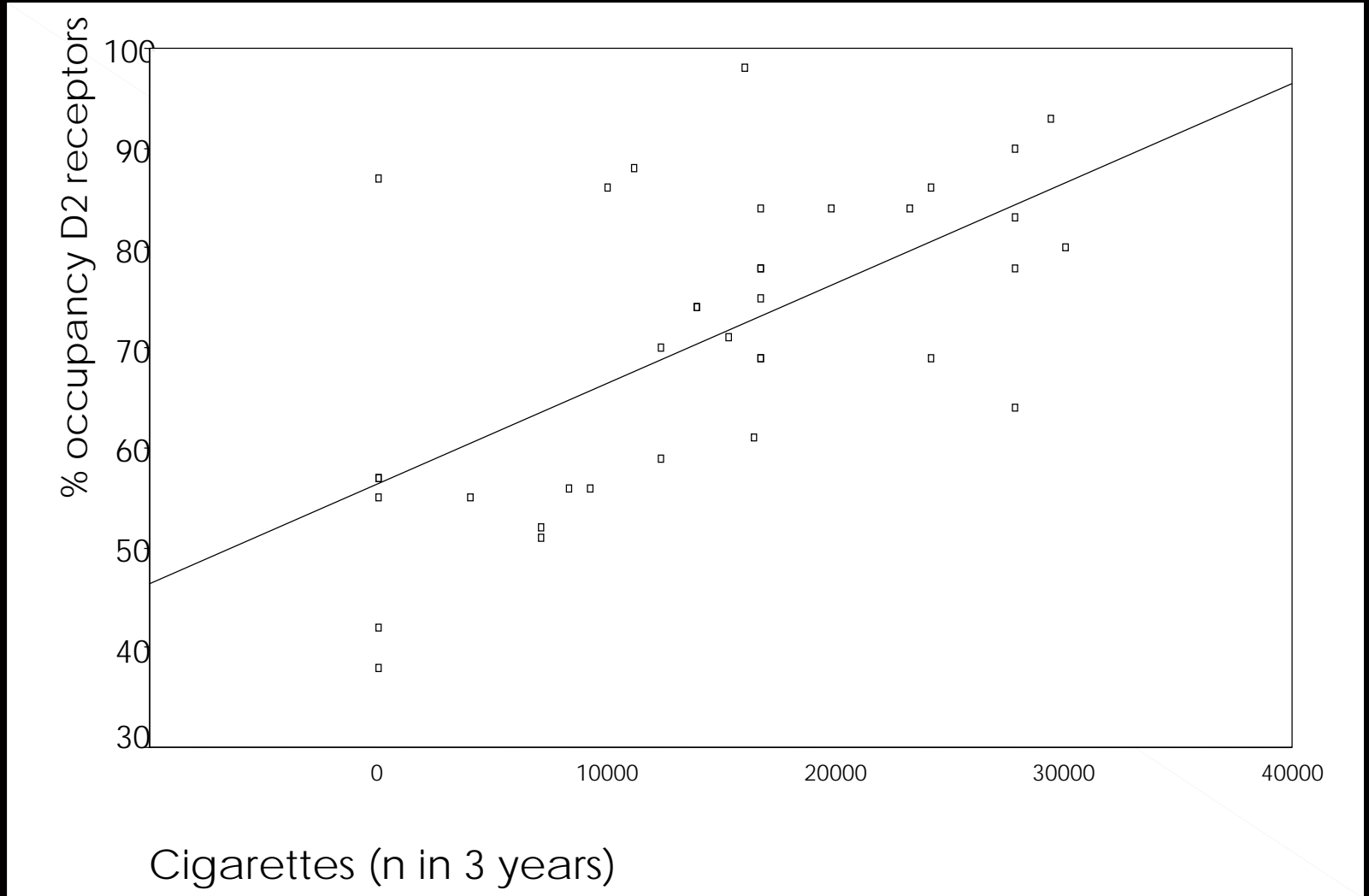
Argumenten voor een lage dosering

Even effectief

Beter subjectief welbevinden

Minder nicotine gebruik

High D2 occupancy ~ More smoking



Argumenten voor een lage dosering

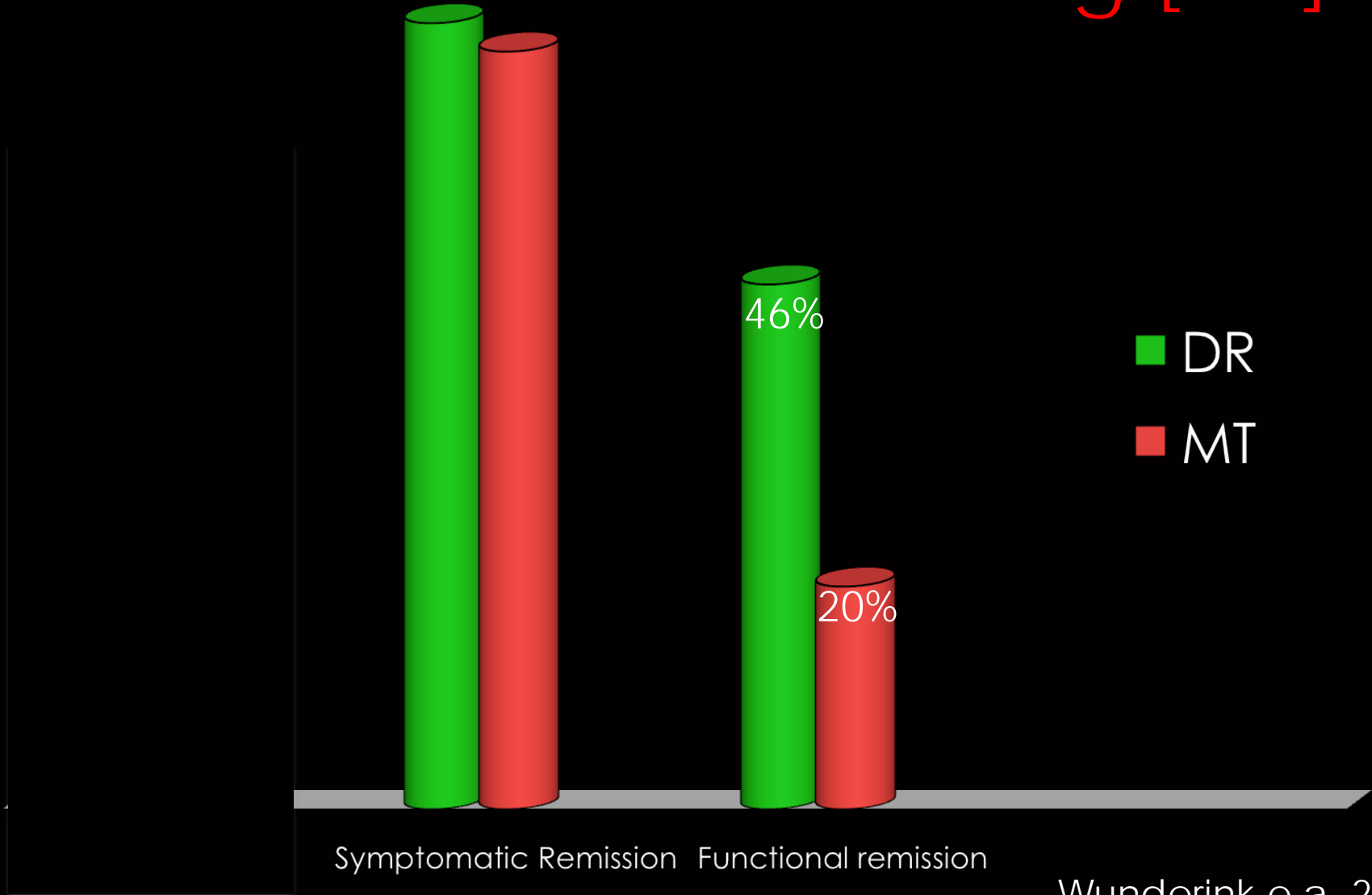
Even effectief

Beter subjectief welbevinden

Minder nicotine gebruik

Meer functionele remissie

Dose Reductie vergeleken met Onderhoudsbehandeling [MT]



Argumenten voor een lage dosering

Even effectief

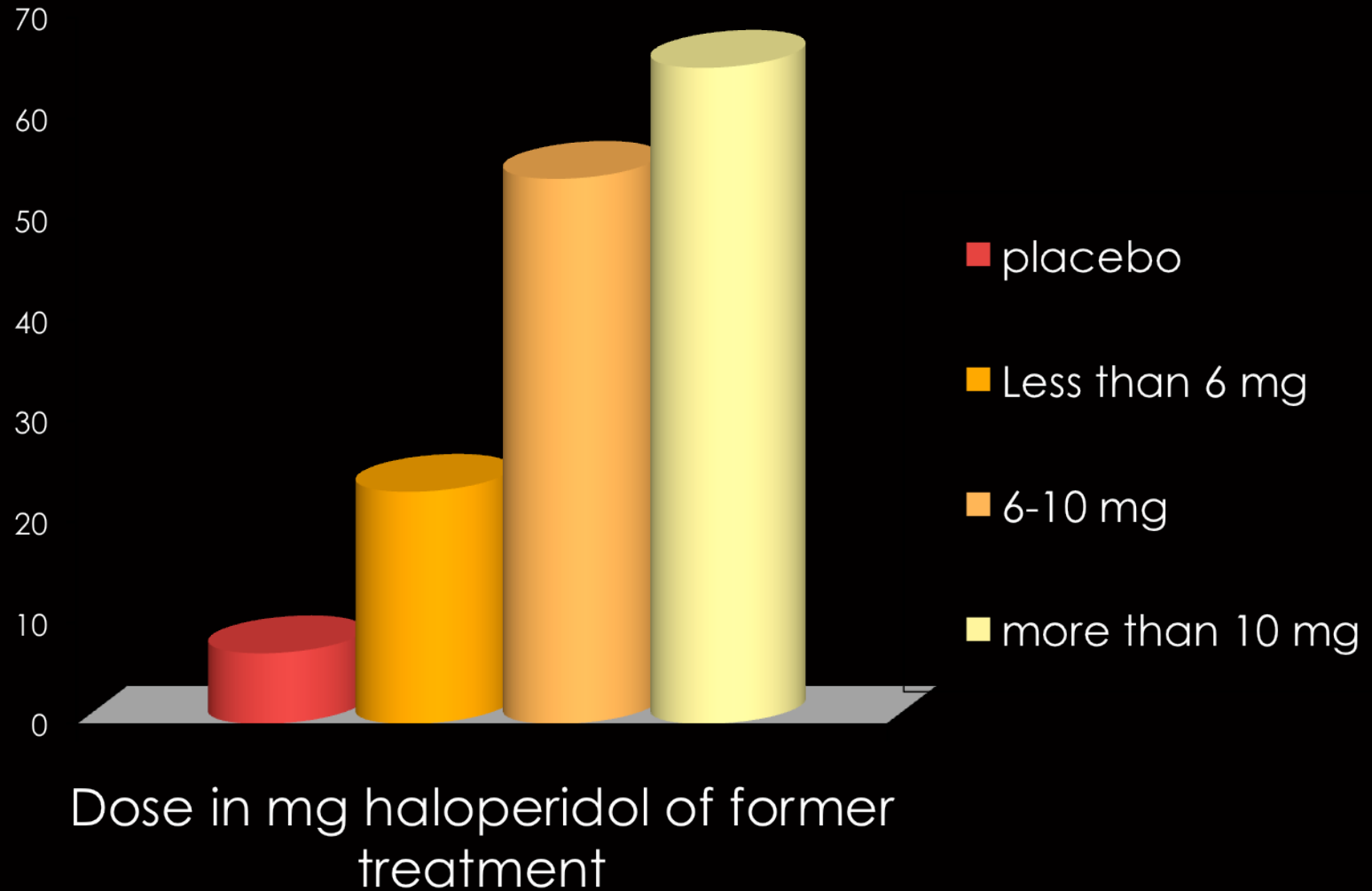
Beter subjectief welbevinden

Minder nicotine gebruik

Meer functionele remissie

Lager recidief risico na stoppen [?]

More relapse after withdrawal high dose



Argumenten voor een lage dosering

Even effectief

Beter subjectief welbevinden

Minder nicotine gebruik

Meer functionele remissie

Lager recidief risico na stoppen [?]

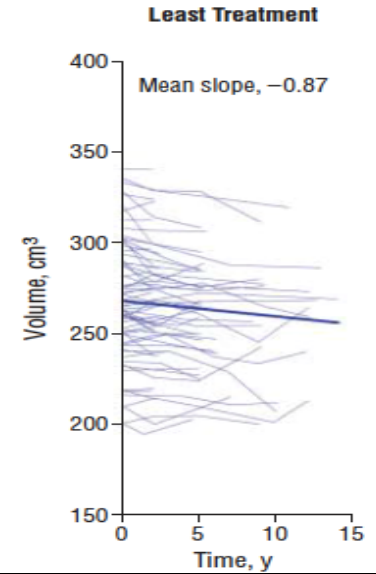
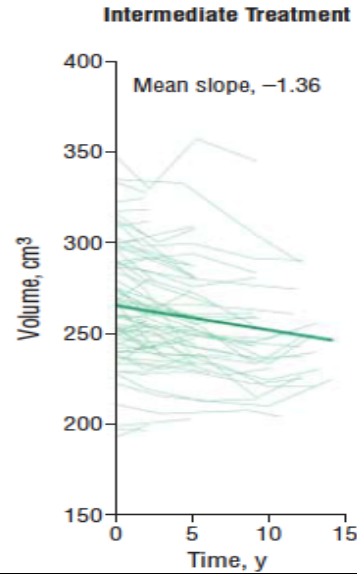
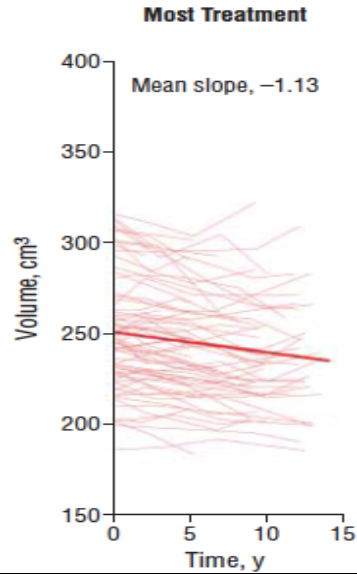
Minder neurale schade [?]

Most

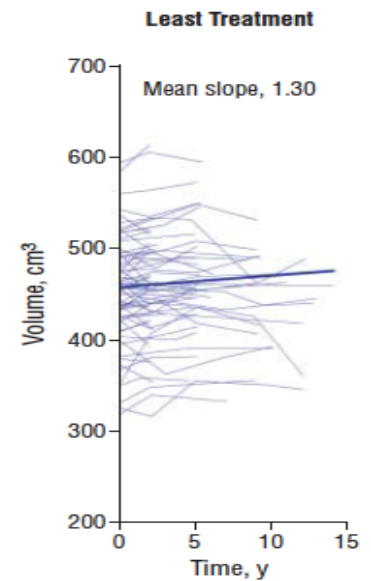
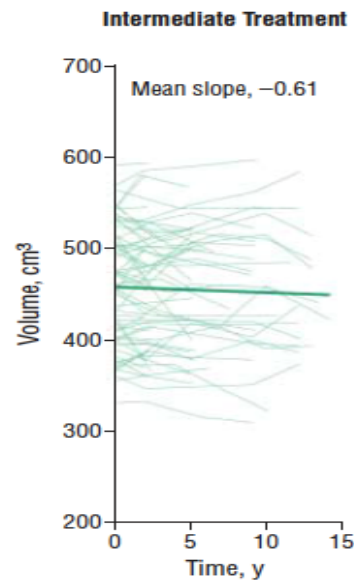
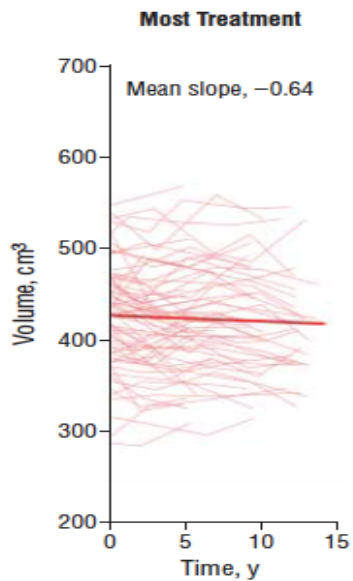
Intermediate

Least

Grey
Matter



White
Matter



Balans



Balans



38% klinische verbetering

Beperkt effect op pos. symp.

Enig effect op neg. symp.

17% -35% recidieven voorkomen



Risico op morbiditeit/gewicht

EPS, Dysphoria, sex↓, prolactine↑

70% stopt binnen 1 ½ jaar

Neurale schade [?]

Minder functionele remissie

Wat we weten

- Continuering van antipsychotica na remissie van een eerste psychose reduceert de kans op psychose recidief

Maar

- Antipsychotica dempen motivatie en stemming
- Dosis reductie/discontinuering van antipsychotica vergroot mogelijk de kans op sociaal herstel

3. Wat moeten we nog weten?



Wat we moeten nog weten

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

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



4. Wat gaan we doen?

Wat gaan we doen

Nationaal onderzoek i.s.m. 22 centra

512 patienten,

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

- 50% continueren antipsychotica \geq 1 jaar
- 50% geleidelijke dosisvermindering/discontinuatie antipsychotica

Follow-up van 4 jaar

Primaire uitkomstmaat: sociaal herstel [WHODAS 2.0],
gekozen door Anois

Andere uitkomstmaten

- Subjectief welbevinden en kwaliteit van leven
- Experience sampling: stemming, angst, paranoia
- Symptomen, recidief, heropname, zorggebruik
- Aggressie, suicidaal gedrag
- Bijwerkingen, metabool syndroom, somatische gezondheid

Centra en hoofd onderzoekers

Altrecht Tonnie Starink

Antes Nico van Beveren

AMC Lieuwe de haan

Arkin Martijn kikkert

Delfland Natalie Veen

Dimence Agaath Been

Drenthe Marieke Pijnenborg

Eindhoven Machteld Marcelis

Friesland Lex Wunderink

GGNet Anne neeltje Scholte-Stalenhoef

Ingeest Annemiek van der Steenhoven

Lentis Rikus Knegtering

Mediant Jorg kurkamp

Mondriaan Therese van Amelsvoort

NHN Selene Veerman

Parnassia Mark van der Gaag

Pro persona Harm Gijsman

Reinier van Arkel Koen Grootens

Rivierduinen Jean Paul Selten

UMCG Wim Veling

UMCU Iris Sommer

Yulius Gunnar Faber

Verspreiding over Nederland



Joint effort!



GGZ Friesland



Mediant

GGZ inGeest

GGNet



Yulius



umcg



Parnassia Groep

Pro Persona
geestelijke gezondheidszorg



altrecht



Arkin

Feinier van Arkel
GROEP



GGZ DELFLAND



UMC Utrecht



GGZ Rivierduinen



Noord-Holland-Noord

GGZ

GGZ DELFLAND

UMC Utrecht

Antes



GGZE



Lentis

Dimence



ggz Drenthe

geestelijke gezondheidszorg

Mondriaan



voor geestelijke gezondheid

Minimale inclusie: totale studie

- 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

Minimale inclusie: per team

1-9-2017	First Subject In
1-9-2018	20% of inclusion completed (5 patiënten)
1-9-2019	50% of inclusion completed (13 patiënten)
1-4-2020	80% of inclusion completed (22 patiënten)
1-8-2020	Last Subject In (27 ^e patiënt)
1-8-2024	Last Subject Out

Minimale inclusie per team bij geleidelijke instroom:
27 patiënten in 36 maanden: elke 7 weken 1 patiënt



5. Hoe gaat dat in de praktijk?

Hoe gaat dit in de praktijk?

In elk centrum: **dedicated includer**

1. Registreren: alle huidige en nieuwe patienten met eerste psychose
2. Registreren: alle patienten die 3 tot 6 maand in remissie zijn
3. Voorlichting aan patient en familie over onderzoek
4. Indien bereidheid tot deelname
[nadat patient en familie gedurende minimaal 1 week informatie hebben overwogen en behandelaar heeft vastgesteld dat patient in staat is om een weloverwogen keuze te kunnen maken]:
afpraak met onderzoeker voor screening en informed consent
5. Gedurende follow-up: trait d'union tussen patient en onderzoeksteam

Hoe gaat dit in de praktijk?

In elk centrum: **dedicated includer** [vervolg]

6. Opstellen persoonlijk profiel van patient in samenwerking met familie:
Individuele prodromale verschijnselen voorafgaand aan 1^e psychose
Dit zijn de waarschuwingssignalen voor een dreigend recidief
7. Instrueren van patient en familie dat bij optreden
waarschuwingssignalen contact moet worden gezocht met
behandelteam.
8. Bijhouden medicatiegebruik geincludeerde patient
9. Samenwerken met hoofdonderzoeker betreffende implementatie
10. Voor de dedicated includer is onderzoeks budget beschikbaar voor 0.2
FTE verpleegkundige

Hoe gaat dit in de praktijk?

Onderzoek afspraken met patienten

1. Patienten worden door chauffeur gebracht naar onderzoekcentrum in de regio [Utrecht, Amsterdam, Groningen]
2. Afspraken met patient
 - screening/informed consent
 - baseline
 - 3 maand
 - 6 maand
 - 1 jaar
 - 2 jaar
 - 3 jaar
 - 4 jaar
3. Onderzoeker is blind voor de conditie
4. Tijdens afspraken worden vragenlijsten, interviews, testen en bloed afgenomen [weigering bloedafname is geen reden voor drop-out]

Hoe gaat dit in de praktijk?

Behandelcondities

Randomisatie op baseline naar:

1. Continuatie: doorgaan met antipsychoticum gedurende minimaal 1 jaar na begin remissie
Maximaal 25% dosisverlaging
2. Zeer geleidelijke dosisreductie in 3 maanden met huidige antipsychotica tot zo mogelijk discontinuatie

Hoe gaat dit in de praktijk?

[dreigend] recidief in dosisreductie conditie

- A. Indien in de dosisreductie conditie vroege waarschuwingssignalen optreden bij een patient:
1. stop afbouw tot waarschuwingssignalen verdwijnen
 2. minimaal 2 maal per week contact met behandelteam
 3. stress reductie
- B. Indien waarschuwingssignalen verdwijnen: afbouw kan hervat worden
- C. Indien waarschuwingssignalen toenemen: verhogen dosering AP
- D. Indien psychotisch recidief hervat dosering waarmee remissie bereikt
- E. Intensievere behandeling en eventueel opname kan nodig zijn
- Hierna verder behandelbeleid conform beslissing patient/behandelaar

Wie zijn verantwoordelijk

WorkPackage 1: Trial

Iris Sommer en Lieuwe de Haan

WorkPackage 2: Experience sampling

Wim Veling en Jim van Os

WorkPackage 3: Kosteneffectiviteit en prognostisch model

Filip Smit en Mark vd Gaag

WorkPackage 4: Implementatie

Iris Sommer en Lieuwe de Haan

Dank voor uw aandacht!



LESS

IS

MORE



Vermijd hoge
dosis





Wees
selectief

Supersensitivity Psychosis

Return of psychotic symptoms within 4 days
after dose reduction after
after 3 months or more treatment
with antipsychotic medication

Supersensitivity Psychosis

Return of psychotic symptoms within 4 days
after dose reduction after
after 3 months or more treatment
with antipsychotic medication

Prevention of Supersensitivity Psychosis

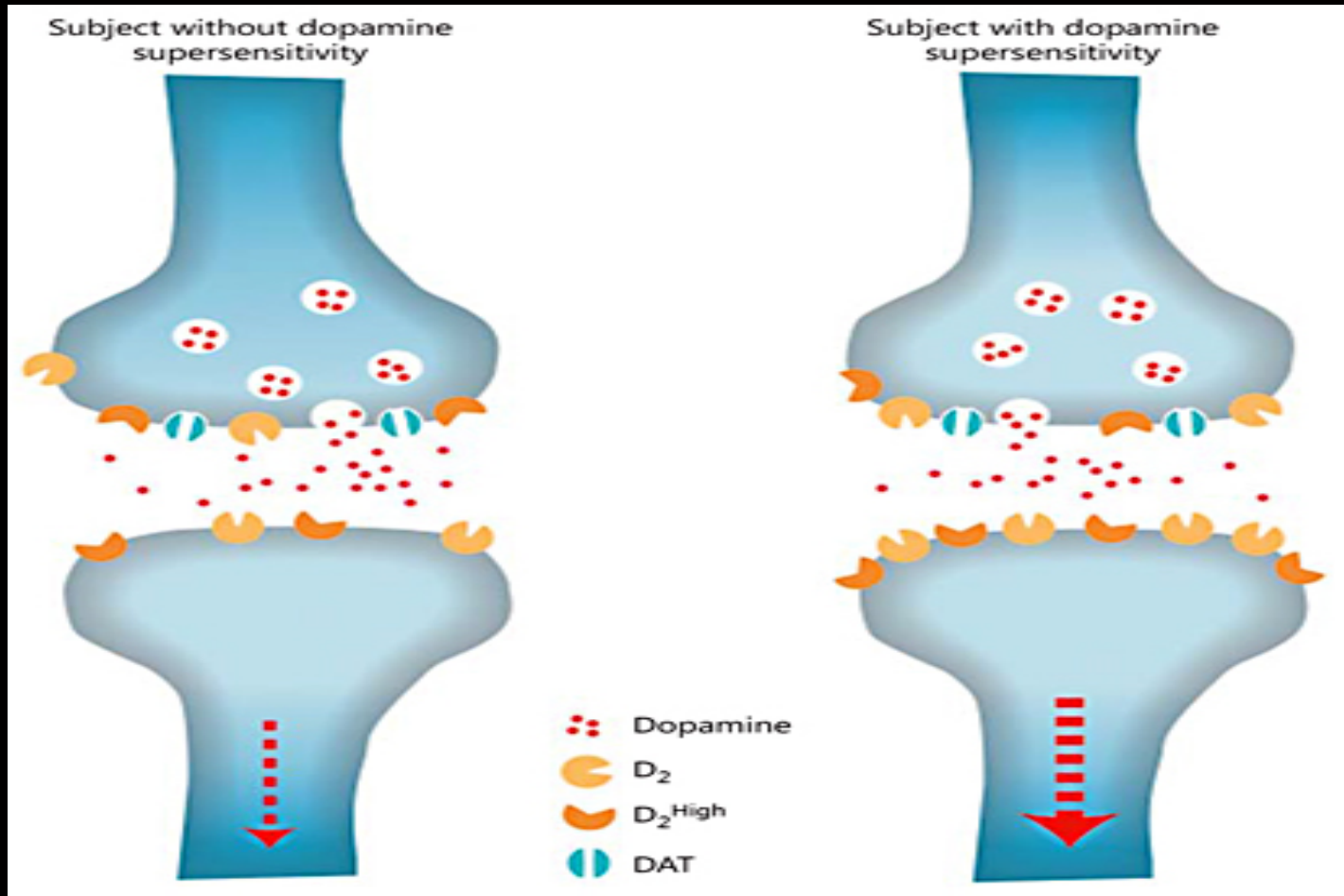
Prevent overblockade D2 receptors

Low dose

Prevent parkinsonism or TD

Gradual discontinuation in months

Chronic treatment with antipsychotic medication may induce dopamine supersensitivity



Pharmacological mechanism by which chronic treatment with antipsychotic medication may induce dopamine supersensitivity

D₂ receptor synthesis ↑
D₂ receptor degradation ↓
D₂ receptor high affinity ↑

Pharmacological mechanism by which chronic treatment with antipsychotic medication may induce dopamine supersensitivity

D₂ receptor synthesis ↑
D₂ receptor degradation ↓
D₂ receptor ^{high affinity} ↑

Found in all animal studies, already when D₂ receptor occupancy is 69%-82%

Pharmacological mechanism by which chronic treatment with antipsychotic medication may induce dopamine supersensitivity

D₂ receptor synthesis ↑
D₂ receptor degradation ↓
D₂ receptor high affinity ↑

Found in all animal studies, already when D₂ receptor occupancy is 69%-82%

~
TD

Activity in response to amphetamine ↑