

HAMLETT: omgaan met anti-psychotische medicatie: een lange-termijn evaluatie van gerichte behandeling. Een pragmatische single blind gerandomiseerde RCT naar continuering versus discontinuering /dosisreductie van antipsychotische medicatie bij patienten in remissie na een eerste psychotische episode.

Gepubliceerd: 04-08-2017 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518769-80-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Doel 1: Het uitvoeren van een pragmatische enkel-blind gerandomiseerde trial (RCT) om de volgende hypothesen te testen:1....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55504

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HAMLETT

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

psychose/schizofrenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antipsychotica, Continuering, Discontinuering, Prognose, RCT

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire uitkomstmaten:

Primaire uitkomstmaat is wat patiënt en hun familie ervaren als meest belangrijk, gemeten in een enquête uitgevoerd door Anoksis, de onafhankelijke vereniging voor en door patiënten met een psychosegevoeligheid. Dit betrof lange termijn sociaal herstel en wordt optimaal gemeten met de World Health Organization's Disability Assessment Schedule (WHODAS-II).

Secundaire uitkomstmaten

Subjectieve reacties op het gebruik van psychofarmaca (Subjective Wellbeing on Neuroleptics Scale, SWN; Naber, 1995; Subjective Reaction on Antipsychotics, SRA; Wolters et al., 2003)

Lichamelijke gezondheid (BMI en somatische comorbiditeit inclusief metabool syndroom)

Kwaliteit van leven gemeten met de EuroQol (EQ-5D-5L; Sonntag et al., 2015)

Evaluatie van kosten voor zorggebruik en productiviteitsverlies (TIC-P

(Hakkaart van Roijen, et al., 2002)

Ernst van symptomen gemeten met de Positive and Negative Symptom Scale (PANSS;

Kay et al., 1987)

De Premorbid Adjustment Scale (PAS; Cannon-Spoort et al., 1982) is een schaal die 5 domeinen bevat gaande over het functioneren: sociaal gedrag, vriendschap, schoolprestaties, aanpassing aan school en sociaal seksuele aspecten. Betreft 2 periodes; tot 12 jaar en van 12 tot 16 jaar.

Herstellvragenlijst met de Recovery Assessment Scale (RAS; Giffort et al., 1995)

Multidimensionele schaal voor sociale steun: Scale of Perceived Social Support

(MSPSS; Zimet et al., 1988)

Agressie en zelf-beschadigend gedrag (ontwikkelt op de psychiatrie afdeling van het UMC Utrecht).

Zelfwaardering (SERS-S: Lecomte et al., 2003)

Zelfstigma bij psychische aandoeningen (ISMI:Ritscher et al., 2003)

Hechtingsschaal bij psychose (PAM: Berry et al., 2008)

Cognitief functioneren gemeten met de Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS; Keefe et al., 2004) en de Stroop taak (Stroop, 1935).

Bewegingsstoornissen gemeten met de St. Hans rating scale (Gerlach et al., 1993) en Barnes Akathisia Rating Scale (BARS; Barnes, 1989).

Klinische variabelen, zoals: aantal en duur van psychotische terugval, duur en aantal psychiatrische opnames, en de totale tijd doorgebracht met het behandelteam.

Sigaretten en alcohol-gebruik, drugsgebruik, gemeten met sectie hiervoor in de Comprehensive Assessment of Schizophrenia (CASH; Andreasen et al., 1992 en de WHO assist (Humeniuk et al., 2010).

MINI Screener is een zelfinvul vragenlijst die 5 secties bevat:

gegeneraliseerde angststoornis, paniekstoornis, sociale angst stoornis, obsessieve compulsieve stoornis en post traumatische stress stoornis (ontwikkelt door de psychiatrie afdeling van het UMCG).

Taal/spraak studie. Antipsychotische medicatie heeft invloed op receptoren in spraakgerelateerde hersengebieden (gebied van Broca), de insula, de precentrale gyrus en de temporale gyrus (STG) (Buchsbaum, Hickok & Humpries, 2001,

Wildgruber, Ackermann, Klose, Kardatzki, & Grodd, 1996). Hierdoor kan antipsychotica de spraakproductie van patiënten met psychotische klachten mogelijk beïnvloeden. Eerdere studies hebben aangetoond dat het blokkeren van medicatie door dopaminereceptoren de snelheid van spraak vermindert (Sinha, Vandana, Lewis, Jayaram, & Enderby, 2015). Door het analyseren van spraak willen we het effect van antipsychotische medicatie op taalproductie meer gedetailleerd bestuderen tijdens de studie.

Ecological momentary assessments (EMA; Bos, 2015), meet positieve/negatieve affecten, paranoia, hallucinaties, slaap, gezelschap, en activiteiten aan de hand van een dagboek app op een smart Phone. Deze metingen worden afgenomen bij een selecte groep patiënten uit beide onderzoekarmen op de baseline, 6 maanden, 1, 2, 3 en 4 jaars follow-up.

BeHapp is een smart Phone applicatie die verschillende aspecten van het dagelijks leven (menselijk gedrag) registreert.

Jeugdtrauma wordt uitgevraagd aan de hand van de CTQ-SF (Bernstein et al., 2003), pesten door middel van de verkorte Retrospective Bullying Questionnaire, bedreigende ervaringen door middel van de Brugha List of Threatening Experiences.

Gehoorsverlies wordt uitgevraagd door twee vragen: of er sprake is van gehoorsverlies, en of dit al aanwezig was voor het 18e levensjaar.

Existentele factoren in persoonlijk herstel worden uitgevraagd door middel van de RAS vragenlijst alsook bij 40 deelnemers uit het totale sample door middel van een kwalitatief interview met behulp van een Cultural Probe kit die participanten vantevoren opgestuurd krijgen, met daarin bijv. een notitie-/scrapboekje, verf, pennen, een camera, en vragen/dilemma kaartjes om deelnemers te stimuleren na te denken over wat hen beweegt en wat belangrijk is in hun leven.

Ervaringen met deelname en afbouwen worden uitgevraagd door middel van een eenmalige kwalitatieve vragenlijst.

Behandelingsdetails worden opgevraagd uit het CBS-gebaseerde VEKTIS.

Medicatiegebruik wordt opgevraagd uit uitgiftedata van apotheken.

De kwaliteit van de behandelrelatie met primaire behandelaren wordt jaarlijks uitgevraagd door middel van de Work Alliance Inventory (WAI) alsook met een door patiëntenvereniging Anoiksis ontwikkeld instrument en de VAS.

Sociaal-economische en demografische details worden opgevraagd via gepseudonimiseerde 'micro-data' van het CBS, o.a. woongebied, migratie, burgerlijke staat, educatie, werk, inkomen, uitkering, schulden.

Effecten van discontinuatie van antipsychotica op het microbiom en

immuunsysteem worden bepaald uit stoelgangmonsters en bloedsamples.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Antipsychotica zijn effectief in het behandelen van psychotische symptomen en het voorkomen van terugval (Lucht et al., 2012). De richtlijnen adviseren daarom minstens een jaar antipsychotica als onderhoudsmedicatie na remissie van een eerste psychose (Nice, richtlijn 2010 en 2014, Australian richtlijn 2010 en de Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie 2012). Veel patiënten willen echter eerder afbouwen, gezien de bijwerkingen (zoals lusteloosheid, vermoeidheid en overgewicht), maar ook omdat zij op eigen kracht willen herstellen. Recentelijk zijn er vraagtekens bij deze richtlijn gezet omdat mogelijk langdurig gebruik van antipsychotica het sociaal herstel op de lange termijn niet ten goede komt. (Longdon en Read, 2016). Slechts twee studies hebben de invloed van onderhoudstherapie op het sociaal functioneren onderzocht. Op de korte termijn vonden deze studies in eerste instantie geen significant verschil tussen continueren van de medicatie en het stoppen of reduceren van de medicatie. (Gaebel et al., 2011, Wunderink et al., 2007). Alleen de studie van Wunderink (2013) had een lange termijn follow-up tijd. Hier was te zien dat na 7 jaren de patiënten in de discontinueringsconditie vaker herstel lieten zien voor zowel symptomatische als functionele remissie. (40.4%) in vergelijking met de groep die de onderhoudsdosering gebruikte (17.6%). Als reactie op deze uitkomst willen meer klinici stoppen met of reduceren van de antipsychotische medicatie bij remissie na een eerste psychose en wijken daarbij dus af van de geldende richtlijn (Thompson et al. 2015). Momenteel willen zowel patiënten, hun familie als de behandelende klinici weten of de onderhoudsbehandeling gunstiger is voor hun ziektebeloop na remissie van de eerste psychose of niet, dit in het licht van sociaal herstel, dat duidelijk verder gaat dan alleen symptomatische remissie. Daarnaast is de prognose van herstel na een eerste psychose zeer variabel, van volledig herstel tot chronische psychose. Bekend is dat de eerste tien jaar na de eerste psychose hierin cruciaal zijn, en dat factoren zoals initiële klinische behandeling, informele hulp en omgevingsfactoren een rol spelen. Echter hoe deze een rol spelen is nog onvoldoende bekend, wat van ongekend belang is. Indien deze factoren gedurende de persoonlijke behandeling op de juiste wijze beïnvloed kunnen worden, kan hiermee de individuele prognose van de ziekte zo optimaal mogelijk worden gemaakt.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518769-80-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Doel 1: Het uitvoeren van een pragmatische enkel-blind gerandomiseerde trial (RCT) om de volgende hypothesen te testen:

1. sociaal herstel (primaire uitkomstmaat) is beter aantoonbaar met een effectgrootte van minstens $d=0.33$ in de discontinuerings/ afbouwgroep dan in de continueringsgroep.
2. subjectief welbevinden is hoger in de discontinuerings-/afbouwgroep.
3. somatische gezondheid (zoals metabool syndroom) is slechter in de cointinueringsgroep.
4. agressieve incidenten meer voor in de discontinuerings-/afbouwgroep
5. terugval en heropname komen vaker voor in de discontinuerings-/afbouwgroep

Doel 2: Het volgen van ondividuele veranderingen in stemming, slaap en welbevinden door het gebruik van Ecological Momentary Assessment (EMA) gedurende of het continueren of het discontinueren van medicatie tijdens de follow-up periode.

1. vroegtijdige fluctuaties in stemming, slaap en welbevinden voorspellen de uitkomst en het succesvol afbouwen van medicatie bij individuele patiënten.
2. EMA kan gebruik worden als vergrootglas om verschillen aan te tonen wat betreft dagelijks sociaal functioneren en welbevinden zoals gerelateerd aan continuering danwel discontinuering.
3. EMA kan vroegtijdige klinische veranderingen detecteren, gerelateerd aan medicatie afbouw.

Doel 3: Gelijktijdig met deze trial zal een kosten-batenanalyse (Cost-utility analysis; CUA) en een kosten-effectiviteitsanalyse (cost-effectiveness analysis;CEA) worden uitgevoerd, met quality adjusted life years (QALYs) en sociaal herstel als primaire uitkomstmaten. Hierbij wordt uitgegaan van de volgende verwachtingen:

1. verbeterde kosten-baten verhouding (incremental cost per QALY gained) in de discontinuerings/ afbouw groep.
2. betere kosten-effectiviteit (incremental costs per recovery) in de discontinuerings/ afbouwgroep.

Daarnaast worden er prognostische modellen opgezet voor het analyseren van patiënt- en behandeling karakteristieken als vroege voorspellers van (i) succesvol afbouwen/ stoppen met medicatie, and (ii) succesvol sociaal en persoonlijk herstel, (iii) verhoogde net-benefits (QALY gains in euros minus gezondheidszorgkosten).

1. patiënten met een langere duur van onbehandelde psychose, comorbiditeit en drugsmisbruik, van het mannelijke geslacht, een lagere opleiding en een vroeg begin van de eerste psychose, zullen een slechtere prognose hebben.
2. afbouw/discontinuering van studiemedicatie zal meer succesvol zijn bij patiënten die een lagere dosering van antipsychotica hebben gebruikt, of die medicatie hebben gebruikt met een relatief lage D2 recepten affiniteit (or have used medication with relatively low D2 receptor affinity (clozapine, quetiapine en olanzapine).
3. we verwachten dat discontinuering/ dosisreductie meer succesvol zal zijn bij patiënten die een lagere medicatiedosis gebruiken of die medicatie met een lage

D2 receptor association (olanzapine, clozapine and quetiapine)

4. we verwachten dat het sociaal functioneren beter zal zijn bij patiënten die deelnemen aan extra psychosociale interventies, zoals cognitieve gedragstherapie (CGT) en individuele begeleiding bij werk en studie (IPS)

5. we verwachten tevens een lager terugvalpercentage na discontinuering voor patiënten die hebben deelgenomen aan CGD en IPS.

Doel 4: bepalen van factoren die het herstelproces na een eerste psychose beïnvloeden. Dit wordt als volgt ingezet:

1. Existentele persoonlijke factoren en hun invloed op het ziekteherstel worden in kaart gebracht middels persoonlijke interviews.
2. We modelleren de beïnvloedende effecten van variabiliteit in behandelingen, genetische kwetsbaarheid en blootstelling aan de bredere sociale omgeving op langdurige remissie, terugval, persoonlijk en sociaal functioneren.

*

Doel 5: verbetering van de implementatie van de studieresultaten in Nederland en internationaal gedurende en na de trial. Implementatie van de studieresultaten zal worden ingezet in Nederland en internationaal vlak:

1. De studie zal behandelrichtlijnen informeren over de beste behandelingsmogelijkheden (discontinuering/ reduceren versus continuering van medicatie, modellen voor preventie en prognose, beïnvloedbare factoren tijdens behandeling)
2. De toegepaste behandelprotocollen worden beschikbaar gesteld voor ontwikkeling van de klinische richtlijn.
3. De studie zal analytische toolset bieden van analytische tools voor persoonsgerichte en proactieve behandelbeslissingen gebaseerd op machine-learning algoritmen van multivariate risicoprofielen van uitkomst.
4. Implementatie in Nederland kan snel door het gebruik van een online versie van de richtlijn, die frequent bijgesteld en aangevuld wordt
5. Alle deelnemende centra zijn actief betrokken bij de trial en kunnen de nieuwe bevindingen snel toepassen en minder gespecialiseerde instellingen informeren en onderwijzen.
6. internationale toepassingen volgen na publicatie van de resultaten in internationale tijdschriften en presentaties op internationale conferenties.

Onderzoeksopzet

Om deze belangrijke vraag te kunnen beantwoorden gaan we uit van een pragmatisch, single-blind onderzoek, waarin patiënten op de volgende wijze worden gerandomiseerd:

1. Behandeling zoals gebruikelijk (naar huidige richtlijnen): continuering van antipsychotische medicatie (gebruikelijke dosering (+/- 25%) voor minimaal een jaar na remissie. Patiënten in deze onderzoeksarm kunnen ervoor kiezen de antipsychotica langer dan een jaar door te blijven gebruiken.
2. Afbouwen / discontinuering : geleidelijk afbouwen van de antipsychotische medicatie volgens een zg. afbouw schema in ongeveer 12 weken tijd, totdat de

dosering van de medicatie maximaal is verminderd of men gestopt is men met de medicatie gestopt is. Een individueel afbouwschema hangt af van de dosering gebruikt bij aanvang van de studie en persoonlijke voorkeur van de patiënt.

3. Onderzoeksmetingen vinden plaats tijdens twee fases. Fase I: screening, baseline, 3 en 6 maanden na de baseline. Tijdens fase II vinden jaarlijks follow-up metingen plaats gedurende 9,5 jaar (Beginnend op 12 maanden, daarna 1 visit per jaar). Patiënten die bij inclusie reeds hun medicatie hebben afgebouwd, kunnen deelnemen aan de onderzoeksmetingen zonder randomisatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden 1:1 gerandomiseerd naar; 1. Continuering: Standaard behandeling (naar richtlijn) continuering van antipsychotische medicatie: (standaard dosering +/- 25%) voor minimaal een jaar na remissie. 2. Discontinuering: geleidelijk afbouwen volgens een zg. afbouwschema, in ongeveer 12 weken tijd tot een maximale reductie van de medicatie of het stoppen met de medicatie. Het persoonlijk afbouwschema van de deelnemende patiënt hangt af van de medicatiegebruik bij aanvang van de studie en voorkeur van de patiënt.

Inschatting van belasting en risico

Het aantal visites voor deze studie is beperkt en vraagt een tijdsinvestering voor het afnemen van een beperkt aantal lichamelijke metingen, het invullen van vragenlijsten en afname van cognitieve taken. Hier zijn geen risico's aan verbonden. Bloedafname vindt plaats in de academische centra en wordt gedaan door ervaren laboranten of onderzoekers/ klinici, zodat de risico's minimaal/ nihil zijn. Afname van stoelgang wordt thuis door de deelnemer zelf gedaan en meegenomen door de onderzoeker, waardoor de belasting minimaal is.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten heeft een eerste psychotische episode gehad en gebruikt anti-psychotische medicatie. Patiënten die hun medicatie reeds hebben opgebouwd, kunnen deelnemen zonder randomisatie.
2. Psychotische symptomen zijn 3-6 maanden in remissie.
3. Leeftijd: 16- 60 jaar
4. Deelnemer heeft opzet van de studie begrepen en kan een toestemmingsformulier tekenen.
5. HAMLETT is de enige medicatie-trial waar de patiënt aan mee doet (gedurende de eerste vier jaar van deelname)
6. Deelnemer heeft voldoende beheersing van de Nederlandse taal.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gevaarlijk of beschadigend gedrag (gedrag waarbij het risico bestaat voor zwaar lichamelijk letsel, of dat er sprake was van daadwerkelijk lichamelijk letsel, bij zichzelf of bij anderen) zoals gezien tijdens psychose
2. Dwangverpleging op basis van gerechtelijke bepaling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Enkelblind

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 26-09-2017

Aantal proefpersonen: 512

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-08-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-05-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-04-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-518769-80-00
EudraCT	EUCTR2017-002406-12-NL
CCMO	NL62202.042.17