

REACTIE OP

'Dosisreductiestrategie in plaats van onderhoudsbehandeling na eerste psychose: op lange termijn tweemaal zo vaak herstel'

In ons klinisch epidemiologisch onderwijs bestuderen we recent klinisch wetenschappelijk onderzoek met potentiële implicaties voor de dagelijkse psychiatrische praktijk. Een goed voorbeeld hiervan is de studie van Wunderink e.a. (2013), besproken als Nederlands-Vlaams Toponderzoek in dit tijdschrift (Wunderink 2014). Zij onderzochten de behandeling en de uitkomsten op lange termijn bij patiënten die een eerste psychose hadden doorgemaakt. De multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (2012) adviseert bij patiënten die hersteld zijn van hun eerste psychose (grote) terughoudendheid bij het begeleid afbouwen of stoppen van antipsychotica. Deze aanbeveling is gebaseerd op de hogere terugvalpercentages bij patiënten met een eerste psychotische episode die na remissie begeleid stoppen met het gebruik van antipsychotica (42% terugval in de eerste 18 maanden na stoppen), vergeleken met patiënten die onderhoudsmedicatie krijgen (21% terugval) (Wunderink e.a. 2007). In dit advies wordt echter geen rekening gehouden met de langetermijnuitkomsten en met functioneel herstel. Wunderink e.a. (2013) randomiseerden patiënten bij wie de psychotische symptomen 6 maanden in remissie waren naar twee behandelcondities: 1. onderhoudsbehandeling met antipsychotica in de dosering waarin de remissie werd bereikt of 2. stapsgewijs begeleid afbouwen van de antipsychotica. Deze behandeling werd 18 maanden gecontinueerd en na nog eens 5 jaar werd het effect op symptoom- en functionele remissie gemeten.

Op basis van de bevindingen concluderen de auteurs dat op lange termijn dosisreductie of zelfs het volledig stoppen van antipsychotica vaker resulteert in functioneel herstel dan het continueren ervan. Er was verschil in herstel en functionele remissie ten faveure van dosisreductie terwijl er geen significant verschil tussen de groepen bestond in symptomatische remissie.

Deze conclusie staat haaks op de huidige richtlijn en de klinische praktijk waarbij onderhoudsbehandeling na een eerste psychotische episode de regel is. De resultaten van

het onderzoek kregen dan ook veel reacties en commentaar. Maar alvorens verklaringen of alternatieve behandelstrategieën te suggereren moeten we vaststellen of de conclusie ten faveure van dosisreductie wel gerechtvaardigd is. Wat ons betreft, is het hiertoe nodig om een aantal methodologische punten te bespreken.

Data-analyse

Als mogelijke predictoren van de uitkomst werden in het regressiemodel alleen variabelen meegenomen die in de bivariate analyse een significante associatie lieten zien op $p < 0,05$, terwijl in prognostisch onderzoek vaker een minder streng criterium gebruikt wordt, namelijk $p < 0,20$ (Royston e.a. 2009). Om deze reden is er geen rekening gehouden met een mogelijke verstoring van het resultaat door één of meer van de volgende patiëntkenmerken bij aanvang: het hebben van een baan ($p = 0,07$), de duur van de onbehandelde psychose ($p = 0,11$), algemene kwaliteit van leven ($p = 0,18$) en alcoholverslaving ($p = 0,17$). Patiënten in de dosisreductiestrategie hadden bijvoorbeeld vaker een baan (54 versus 36%) en minder vaak de diagnose schizofrenie (36,5 versus 51%). Deze verschillen kunnen de uitkomst hebben beïnvloed. Wij zouden daarom gerustgesteld zijn als Wunderink e.a. zouden laten zien dat de resultaten standhouden als er ook voor deze variabelen gecorrigeerd wordt in het finale model.

Verskil tussen de behandelingsstrategieën

Er werd gerandomiseerd op de behandelingsstrategie gedurende 18 maanden na remissie van de eerste psychose en de uitkomst werd 7 jaar na de eerste psychose gemeten. Hoewel in een sensitiviteitsanalyse de gerandomiseerde behandelingsstrategie werd vergeleken met de behandeling gedurende de laatste 2 jaar van de follow-up, blijft het mogelijk dat patiënten uit de dosisreductiegroep na de dosisreductie opnieuw intensief zijn behandeld met antipsychotica, en dat de behandelaar in samenwerking met de patiënt de behandeling heeft aangepast. Er is onvolgende informatie beschikbaar over de antipsychotische behandeling gedurende de gehele follow-upperiode. Verder is onbekend of er een verschil was tussen de groepen in intensiteit van de zorg (bijvoorbeeld aantal contacten met hulpverleners) en gebruik van aanvullende interventies zoals psychotherapie of psychosociale interventies. Dergelijke informatie is nodig om na te gaan of het gevonden verschil tussen de groepen daadwerkelijk wordt veroorzaakt door de toegepaste interventie. Daar komt bij dat er tussen beide behandelstrategieën geen significant verschil bestond in het aantal maanden per patiënt zonder of met een lage dosering antipsychotica gedurende de laatste 2 jaar van de follow-up.



ARTIKEL



LITERATUUR

- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie. 2012. <http://www.ggzrichtlijnen.nl/uploaded/docs/MultidisciplinaireRichtlijnSchizofrenie2012.pdf>
- Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: developing a prognostic model. *BMJ* 2009; 338: b604.
- Wunderink L. Dosisreductiestrategie in plaats van onderhoudsbehandeling na eerste psychose: op lange termijn tweemaal zo vaak herstel. *Tijdschr Psychiatr* 2014; 56: 61-2.
- Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 913-20.
- Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 654-61.

AUTEURS

C.N. HOUWERT-STEINS BISSCHOP, epidemioloog en arts in opleiding tot psychiater, afd. Psychiatrie, AMC, Amsterdam.

J.B. ZANTVOORD, arts in opleiding tot psychiater, afd. Psychiatrie, AMC, en afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie AMC, de Bascule, Amsterdam.

M.W.J. MACHIELSEN, arts in opleiding tot psychiater, afd. Psychiatrie, AMC, Amsterdam.

M.W.J. KOETER, epidemioloog, afd. Psychiatrie, AMC, Amsterdam en Amsterdams Instituut voor verslavingsonderzoek (AIAR).

W. VAN DEN BRINK, epidemioloog en psychiater, afd. Psychiatrie, AMC, Amsterdam, en directeur AIAR.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. C.N. Houwert-Steins Bisschop, afd. Psychiatrie, AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.
E-mail: c.n.houwertsteinsbisschop@amc.nl

Strijdige belangen: Wim van den Brink ontving honoraria van Lundbeck, Merck Serono, Schering-Plough, Reckitt Benckiser, Pfizer, Eli Lilly Ethypharm, D&A Pharma en Bioproject; verwierf subsidies voor eigen onderzoek van Alkermes, NeuroSearch en Eli Lilly; was consultant voor Merck Serono, Schering-Plough en Lundbeck; en trad op als getuige-deskundige voor Schering-Plough.

Blinding

Noch de behandelaar noch de patiënt was geblindeerd voor de interventie en dit kan hebben geleid tot informatiebias en een uitkomst ten faveure van de experimentele behandelconditie.

Causaliteit

Ten slotte wordt er op basis van een sensitiviteitsanalyse nog aangetoond dat een dosisreductie van antipsychotica daadwerkelijk (ongeacht de gerandomiseerde behandelingsstrategie) geassocieerd was met een beter beloop. Echter, de richting van deze relatie is niet vast te stellen: minder medicijngebruik kan leiden tot een beter beloop, maar een beter beloop kan ook leiden tot minder medicijngebruik.

Conclusie

Al met al blijft het volgens ons onduidelijk of dosisreductie als behandelstrategie inderdaad een gunstig effect heeft op het functioneren van patiënten op de lange termijn.

ANTWOORD AAN

Houwert-Steins Bisschop e.a.

Houwert-Steins Bisschop e.a. merken terecht op dat de bevindingen van onze studie haaks staan op de bestaande richtlijnen voor de behandeling van psychosen. Zij trekken onze conclusie in twijfel, dat dosisreductie als behandelstrategie een gunstig effect heeft op het functioneren van patiënten op de lange termijn, en menen dat er een aantal methodologische kanttekeningen moet worden geplaatst, voordat deze conclusie gerechtvaardigd is.

Allereerst willen wij opmerken dat wij zelf al aangeven dat één studie met dergelijke controversiële resultaten onvoldoende is voor een wijziging van het behandelbeleid. Replicatie is absoluut nodig om de robuustheid van de gevonden uitkomsten te verifiëren. Er is inmiddels een aantal replicatiestudies in voorbereiding.

Het is echter onwaarschijnlijk dat onze conclusie vanwege methodologische fouten ten onrechte is getrokken. Wij lopen de opmerkingen punt voor punt na.

Bij de data-analyse kozen wij voor een regressieanalyse waarin we slechts de onafhankelijke variabelen opnamen die bivariaat een significante associatie toonden met de uitkomstmaat. Dat is bij een klein aantal deelnemers ($n = 103$) ook verstandig vanwege de grotere kans dat toevoegen van te veel variabelen, zeker als die geen hypothetische relatie hebben tot de uitkomstmaat, leidt tot spurieuze verbanden zonder betekenis. Men kan in een steekproef van $n = 103$ geen 'data-mining' toepassen, maar wel verban-

AUTEUR

LEX WUNDERINK, psychiater, A-opleider en hoofd afd.
Wetenschappelijk Onderzoek en Opleidingen bij GGZ
Friesland, Leeuwarden.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. L. Wunderink.
E-mail: lex.wunderink@ggzfriesland.nl

den natrekken met denkbare voorspellers, gecorrigeerd voor andere, die er alle duidelijk uitspringen in bivariate analyse.

Briefschrijvers vragen zich af of de onafhankelijke predictoren die wij gevonden hebben stand zouden houden bij correctie voor variabelen met $p < 0,20$. Om dit na te gaan verrichtten wij dergelijke analyses voor herstel, functionele en symptomatische remissie. Deze lieten zien dat de door ons gevonden predictoren inderdaad standhouden bij toevoeging van de extra variabelen. Ten slotte voegden wij ook de onafhankelijke variabele schizofreniediagnose (dichotoom) toe aan de regressieanalyse. Deze variabele had geen enkele invloed op het model.

Overigens werd schizofrenie in onze studie enigermate ondergediagnosticeerd. De patiënten werden bij aanvang gediagnosticeerd en de mediane duur van de onbehandelde psychose bedroeg 1 maand. De meeste patiënten hadden nog niet gedurende 6 maanden klachten gehad ten tijde van het stellen van de diagnose, hetgeen voor de diagnose schizofrenie noodzakelijk is.

Over het verschil tussen de behandelstrategieën zou er onvoldoende informatie zijn over de periode tussen het einde van de trial en de follow-up 5 jaar daarna. Nauwkeurige doseringsgegevens zijn bekend van de laatste 2 jaar van de follow-upperiode. Zoals beschreven, was het met succes stoppen van de antipsychotica in de oorspronkelijke trial de enige voorspeller voor het nog altijd niet gebruiken ervan tijdens de follow-up 5 jaar later. Er zijn geen aanwijzingen voor plotselinge doseringsveranderingen in de tussentijd, die dan weer ongedaan zouden moeten zijn gemaakt in de follow-upperiode (die 2 jaar tevoren nog niet was voorzien). Ook bleek er tijdens de eerste periode van de trial geen verschil tussen de groepen voor de overige interventies die werden aangeboden, waaronder het aantal contacten met ggz-medewerkers en crisisinterventiecontacten.

Randomisatie vond plaats per locatie, zodat locatieverschillen in de beschikbaarheid of distributie van interventies geen rol konden spelen. Het gegeven dat het aantal maanden per patiënt zonder antipsychotica niet significant verschilde tussen de behandelarmen was het gevolg

van de kleine aantallen patiënten die volledig konden stoppen; overigens verschilde het aantal patiënten per maand dat geheel gestopt was per arm wel significant. Bovendien was volledig stoppen slechts een uiterste variant van wat de dosisreductiestrategie bewerkstelligde: zoals beschreven vond er bij de overige mensen die deze behandelstrategie kregen aangeboden ook een substantiële dosisreductie plaats die grensde aan significantie.

Het niet geblindeerd zijn van de beoordelaars van de follow-upmeting is een punt van kritiek dat we niet volledig kunnen wegnemen. Een aantal argumenten kan de mogelijkheid van beïnvloeding echter minder aannemelijk maken. De beoordelaars waren als gevolg van de lange tussenliggende periode vrijwel allen nieuw en zij waren niet op de hoogte van de oorspronkelijke trial-arm. De behandelaar was niet bij de follow-upmeting betrokken, en vaak was dit een andere dan tijdens de oorspronkelijke trial. Niet uitgesloten kan worden dat de patiënten zelf (het was immers een open trial) hun behandelarm genoemd hebben. Bovendien waren de onderzoekers tijdens de follow-up met name geïnteresseerd in de uitkomst van het trialcohort als geheel, en factoren die hierbij een voorspellende waarde zouden kunnen hebben. Over een verschil tussen de armen bestonden gezien de lange periode daarna zonder enige beïnvloeding van buitenaf, bij niemand hoge verwachtingen. Hoewel onmogelijk om een invloed te weerleggen (die overigens ook in de andere richting zou kunnen hebben gewerkt) lijkt de amplitude van de resultaten te groot om door een dergelijke bias te kunnen worden verklaard.

Ten slotte was de sensitiviteitsanalyse naar de effecten van dosisreductie vs. voortgezette medicatie (*as treated*) vanzelfsprekend niet bedoeld om de causaliteit op te helderen. Het ging ons erom dat dosisreductie wellicht ook zou kunnen wijzen op een slechte uitkomst: in het geval dat patiënten ondanks ernstige symptomen of disfunctioneren toch geen medicatie zouden willen gebruiken. Daarvoor werden geen aanwijzingen gevonden, want alles wees erop dat inderdaad de mensen die weinig medicatie namen er ook beter aan toe waren: bij psychosen is dat immers geen vanzelfsprekendheid. Het sterke punt van deze trial is juist de gerandomiseerde opzet, waardoor een causale relatie tussen de behandelarm en de uitkomsten wel degelijk aannemelijk is, ook gezien het ontbreken van andere factoren die daartoe zouden hebben kunnen bijdragen.

Wij zijn ervan overtuigd dat onze bevinding gerepliceerd dient te worden, alvorens er richtlijnen op te baseren, maar het lijkt een bevinding die, onverwacht als die is, wijst op een tot heden onderbelicht aspect van de toepassing van antipsychotica met grote relevantie voor onze patiënten. Het gaat daarbij om nadelen voor de functionele capaciteit

wanneer er sprake is van overmatige dopamineblokkade met antipsychotica, die niet vereist is om positieve symptomen voldoende te bestrijden. Voor dit functionele aspect op de langere termijn is tot heden nauwelijks aandacht geweest.

Wat terugval betreft: op de korte termijn geeft dosisreductie een groter risico daarop, zoals vele studies laten zien. Op de langere termijn echter valt dat nadeel weg, en zijn de terugvalfrequentie en ernst van de symptomen in beide strategieën vergelijkbaar.