

Onderzoek naar afbouw van stemmingsstabilisatoren vraagt om een andere studieopzet

A. Dols, P.B. van der Meer, E.J. Regeer, P. van de Ven

Het afbouwen van psychofarmaca is een dynamisch en individueel proces dat zich niet goed leent voor een gerandomiseerde, gecontroleerde studie. Wij betogen dat een alternatieve studieopzet beter recht doet aan de variatie en complexiteit van de afbouw van psychofarmaca in de klinische praktijk.

De gouden standaard

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies worden gezien als de 'gouden standaard' om effectiviteit van behandelingen aan te tonen.¹ Door willekeurige geblindeerde toewijzing aan interventie of placebo (randomisatie) worden versturende variabelen naar verwachting gelijk verdeeld over de groepen, waardoor de kansen op systematische fouten in effectschattingen (bias) worden beperkt.

Richtlijnen leunen zwaar op de resultaten uit dit type studies, terwijl er wel kritische kanttekeningen te plaatsen zijn. Zo is de geïncludeerde studiepopulatie niet representatief voor de klinische praktijk wanneer er strikte in- en exclusiecriteria gehanteerd worden.² Bovendien kan de blinding verstoord worden door bijwerkingen van behandelingen, zoals sedatie, gewichtstoename, of bewegingsstoornissen bij psychofarmaca.³ De klinische relevantie wordt vaak verder beperkt doordat de studies niet direct informatie geven over de langetermijneffecten. Studies naar effectiviteit van psychofarmaca hebben vaak een korte placebo-gecontroleerde fase (veelal 6 weken) vanwege de hoge kosten van deze studies en om patiënten niet te lang een actieve behandeling te onthouden, dit in lijn met de Verklaring van Helsinki uit 1994.

In gerandomiseerde onttrekkingsstudies worden patiënten die op de actieve behandeling een klinische verbetering laten zien (opnieuw) gerandomiseerd naar actieve behandeling of placebo, waarmee onderzocht wordt of de effecten van de behandeling aanhouden.⁴ Hierbij is het een uitdaging om in de placeboarm terugval te onderscheiden van onthoudingssymptomen.

In de klinische praktijk is het belangrijk voor patiënten en behandelaren om te weten wanneer en hoe er afgebouwd kan worden om nadelige (langetermijn)bijwerkingen te voorkomen bij patiënten bij wie de klachten in remissie zijn of het middel onvoldoende effectief is. Twee grote multicenterstudies in de ggz naar het afbouwen van psychofarmaca bij psychose en depres-

sie (opera-project.nl) bleken kostbaar en complex in de uitvoering.⁵ Minder patiënten dan verwacht kozen voor deelname, en na randomisatie bleken patiënten regelmatig het middel niet helemaal af te bouwen (in de afbouwgroep) of toch de dosis te willen verlagen (in de voortzettingsgroep).

Het afbouwen van psychofarmaca zal waarschijnlijk met name succesvol zijn bij patiënten die hier (met hun naaste) bewust voor kiezen, na het afwegen van de voor- en nadelen, met het maken van een crisissignaleringsplan waarin ook zelfmanagementstrategieën expliciet zijn opgenomen.⁶ Na samen beslissen dus. In een recente bevolkingsstudie is gebleken dat 57% van de mensen met een bipolaire stemmingsstoornis de afgelopen 12 maanden geen medicatie heeft gebruikt, waaruit opgemaakt kan worden dat leven met een bipolaire stoornis zonder medicatie mogelijk is.⁷ Voor mensen met een bipolaire stemmingsstoornis is dit dan ook een relevant onderwerp, maar er ontbreekt in de richtlijn een aanbeveling over wie er, wanneer en hoe, onderhoudsmedicatie kan afbouwen.^{8,9}

Studies met een alternatieve opzet

Welke studieopzet zou sterk bewijs kunnen leveren over effecten van het afbouwen van stemmingsstabilisatoren en tegemoetkomen aan de individuele wensen van de patiënt?

Naturalistische cohorten. Hierbij kunnen patiënten over de tijd gevolgd worden, en kan men medicatiegebruik, relevante klinische uitkomstmaten en variabelen die kunnen samenhangen met de keuzes om af te bouwen verzamelen. Deze *real world data* kunnen met machine-learning en *natural language processing* (NLP) uit elektronische patiëntendossiers worden gehaald, aangevuld met structureel verzamelde, relevante kwantitatieve data over het beloop van de stemming. Het besluit tot afbouwen kan in een naturalistische studie volledig bij de arts en de patiënt gelaten worden, waarbij selectiebias een groot risico is. Hoewel er steeds meer methoden voor causale gevolgtrekking en *target trial emulation* voor observationele data beschikbaar komen, zijn resterende systematische fouten door versturende variabelen nooit volledig uit te sluiten en zal de bewijskracht van (deels) gerandomiseerde designs vaak hoger zijn.^{10,11}

Trials-within-cohortsstudies. Dit zijn studies waarbij aan patiënten vooraf toestemming wordt gevraagd

om gerandomiseerd te mogen worden.¹² Voor een afbouwstudie zouden patiënten in het cohort, die op een bepaald moment voldoen aan vooraf vastgestelde criteria voor afbouwen, gerandomiseerd worden naar afbouwen van de medicatie of voortzetting van standaardzorg. Anders dan in standaard gerandomiseerde studies worden alleen de patiënten gerandomiseerd naar afbouw geïnformeerd over de uitkomst van de randomisatie. Aan hen wordt gevraagd of zij ook daadwerkelijk willen afbouwen. Hiermee wordt informatie verkregen over de acceptatie om medicatie af te bouwen in de groep die hiervoor in aanmerking komt.

De patiënten gerandomiseerd naar voortzetting van standaardzorg worden niet geïnformeerd over de uitkomst van de randomisatie. Zij dienen als een controlegroep, waarbij de cohortmetingen worden gebruikt om de groepen te vergelijken op de belangrijkste uitkomstmaten. Overigens kunnen patiënten die niet gerandomiseerd zijn naar afbouwen toch hun medicatie in samenspraak met de arts afbouwen als onderdeel van de standaardzorg.

De vergelijkende analyse wordt gedaan in de gerandomiseerde groep om selectiebias te voorkomen. Als de acceptatiegraad van het afbouwen echter laag is, zal het effect in deze populatie waarschijnlijk klein zijn. Secundair kan het effect worden geschat in de groep patiënten die een voorstel om af te bouwen zou accepteren. Een uitdaging van deze opzet specifiek in de psychiatrie is dat veel (primaire) uitkomstmaten uit klinische trials bij psychiatrische aandoeningen geen onderdeel uitmaken van de standaardzorg. Dit maakt het lastig om geschikte uitkomstmaten te gebruiken in dit soort studies.

Partially-randomized patient-preference trial design. Bij deze studies wordt deelnemers expliciet gevraagd of zij een specifieke voorkeur hebben voor één van de studiearmen of dat zij gerandomiseerd willen worden.¹³ Het gerandomiseerde deel zal informatie geven over de effectiviteit in een waarschijnlijk specifieke subpopulatie. Om effecten te schatten in de bredere studiepopula-

tie zijn ook hier meer complexe statistische methoden voor causale gevolgtrekking nodig.

Patient-preference trials. Hierbij geeft men niet de optie om gerandomiseerd te worden, waardoor de patiënten in feite de behandeling van hun keuze krijgen. De opzet valt dan samen met de bekende *prospectieve observationele studie*, waarvoor de eerder voor het naturalistisch cohort genoemde uitdagingen ook gelden.

Tot slot

Er is solide wetenschappelijk evidentie nodig om samen met de patiënt een weloverwogen beslissing te nemen over het voortzetten of afbouwen van psychofarmaca, maar gerandomiseerde, gecontroleerde studies zijn hiervoor vaak beperkt geschikt door geringe deelname, patiëntspecifieke voorkeuren en rigide afbouwschema's. Alternatieve (deels gerandomiseerde) studiedesigns met vooraf vastgelegde analyseplannen en passende methoden voor causale gevolgtrekking kunnen helpen om sterkere, praktijkrelevante evidentie te genereren.

LITERATUUR

- 1 Twisk JWR. Inleiding in de toegepaste biostatistiek. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2017.
- 2 Taipale H, Schneider-Thoma J, Pinzon-Espinosa J, e.a. Representation and outcomes of individuals with schizophrenia seen in everyday practice who are ineligible for randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2022; 79: 210-8.
- 3 Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2004: CD003012.
- 4 European Medicine Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. EMA/CHMP/185423/2010 Rev 2. 2013; (2).
- 5 Begemann MJH, Thompson IA, Veling W, e.a. To continue or not to continue? Antipsychotic medication maintenance versus dose-reduction/discontinuation in first episode psychosis: HAMLETT, a pragmatic multicenter single-blind randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21: 147.
- 6 Beunders AJM, Regeer EJ, van Eijkelen M, e.a. Bipolarity in Older individuals Living without Drugs (BOLD): Protocol and preliminary findings. *J Affect Disord* 2024; 348: 160-6.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.

AUTEURS

Annemiek Dols, psychiater en hoogleraar Stemmingsonregelingen, UMC Utrecht en Universiteit Utrecht.

Pim van der Meer, postdoctoraal onderzoeker en arts in opleiding tot psychiater en in opleiding tot klinisch farmacoloog, UMC Utrecht.

Eline Regeer, psychiater, Altrecht; bijzonder hoogleraar Klinische Psychopathologie in het bijzonder van stemmingsstoornissen, Universiteit Utrecht.

Peter van de Ven, biostatisticus en universitair hoofddocent voor methodologie van klinische studies, UMC Utrecht.

Correspondentie

Prof. dr. Annemiek Dols (a.dols@umcutrecht.nl).

Geen strijdige belangen gemeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-11-2025.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2025;68(02):62-63