Subjectief welbevinden bij dosisreductie van antipsychotica

Een meervoudig single-subject pilot-experiment naar het subjectief welbevinden bij afbouw van antipsychotica met de Experience Sampling Methode

Inleiding

In 2014 waren er 304.000 antipsychoticagebruikers in Nederland (Zorginstituut Nederland, 2016). Vaak is de voorgeschreven dosis antipsychotica hoger dan nodig, met gevolgen voor gezondheid, motivatie en functioneren van dien (Davis, Chen & Glick, 2003; Leucht *et al.*, 2013; Samara, Cao, Helfer, Davis & Leucht, 2014). Onderzoek suggereert dat dosisreductie van antipsychotica de kans op herstel en beter functioneren op de lange termijn significant vergroot, zelfs als in de eerste paar jaar na discontinuering psychotische symptomen terugkeren (Suzuki et al., 2003; Wunderink, Nieboer, Wiersma, Sytema & Nienhuis, 2013; Wunderink *et al.*, 2007).
Antipsychotica beïnvloeden ook het subjectief welbevinden[1], dat in de literatuur wordt beschreven als 'alle positieve en negatieve ervaringen van patiënten op lichamelijk, emotioneel en cognitief niveau gerelateerd aan antipsychoticagebruik' (De Haan *et al.*, 2004). Subjectief welbevinden hangt voornamelijk samen met de dosering van antipsychotica en niet met de aard van het antipsychoticum (De Haan *et al.*, 2000; 2003). Er is een geringe samenhang tussen verbetering in psychopathologie en subjectief welbevinden, wat benadrukt hoe de evaluatie van behandeling met antipsychotica tussen psychiater en patiënt kan verschillen (Naber *et al.*, 2001). De subjectieve ervaring van de effecten van antipsychotica is een belangrijke bepalende factor voor de uiteindelijke therapietrouw en voor het beloop van de ziekte (Van Alphen *et al.*, 2012) en heeft een positieve samenhang met kwaliteit van leven (De Haan, 2002).
Een geschikte manier om reactie op behandeling te monitoren is de *Experience Sampling Methode* (ESM) (Geschwind *et al.*, 2010; Wichers,

[1] In de literatuur wordt subjectief welbevinden ook wel genoemd: subjectieve bijwerkingen, subjectieve ervaringen en subjectieve effecten.

Lothmann, Simons, Nicolson & Peeters, 2012). ESM is een gestructureerde dagboektechniek, die zeer intensief data verzamelt over geestelijke gesteldheid en context, gedurende een periode van dagen of weken (Aan het Rot, Hogenelst & Schoevers, 2012; Csikszentmihalyi & Larson, 1987; Myin-Germeys *et al.*, 2009). Doordat subtiele veranderingen in geestelijke gesteldheid waargenomen kunnen worden, signalen van herstel of terugval vroegtijdig kunnen worden gedetecteerd (Wichers et al., 2011; Wichers & Groot, 2016) en ESM klinisch goed toepasbaar blijkt bij psychiatrische ziektebeelden (Johnson *et al.*, 2009; Husky *et al.*, 2010), wordt ESM zeer geschikt geacht om de optimale dosis van psychofarmaca vast te stellen: een vorm van persoonlijk maatwerk ('*personalized medicine*').
Een applicatie die ESM in de psychiatrische praktijk toepasbaar maakt is de PsyMate app. De app is gratis te downloaden op een smartphone en geeft dagelijks meerdere malen op verschillende, semi-willekeurige momenten een signaal (beep), waarna wordt gevraagd een set vragen te beantwoorden.
Er is veel onderzoek gedaan naar antipsychotica en ESM afzonderlijk, maar dit heeft niet geresulteerd in richtlijnen om de optimale, individuele dosis vast te stellen. Onderzoek naar subjectief welbevinden gedurende een periode van dosisreductie van antispychotica ontbreekt.

Doel van de studie

Dit onderzoek richt zich primair op het verband tussen subjectief welbevinden en dosisreductie van antipsychotica met behulp van ESM bij cliënten met een psychotische stoornis. Daarnaast is de doelstelling om inzicht te bieden in de verandering in psychotische ervaringen en bijwerkingen in een periode van dosisreductie van antipsychotica en hoe dit zich verhoudt tot het subjectief welbevinden. Ook wordt onderzocht of ESM een geschikte methode is voor de verpleegkundige praktijk om subjectief welbevinden en effecten van dosisreductie van antipsychotica in kaart te brengen. Er wordt uitgegaan van de primaire hypothese dat het subjectief welbevinden van cliënten met een psychotische stoornis positief verandert tijdens een periode van dosisreductie van antipsychotica. Er wordt verwacht dat de psychotische ervaringen toenemen en de bijwerkingen afnemen.

Methode

Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestaat uit twee cliënten die in behandeling zijn bij een FACT-team van Geestelijke Gezondheidszorg Eindhoven en de Kempen (GGZE) en woonachtig zijn in Eindhoven. De inclusie-

criteria waren: leeftijd tussen de 18 en 65 jaar, een psychotische stoornis volgens de DSM-IV, therapietrouw en minimaal een jaar ingesteld op antipsychotica. Daarnaast moest er een vraag van de cliënt zijn om de antipsychoticadosis te reduceren, waar de behandelaar achter stond. Bovendien waren een goede beheersing van de Nederlandse taal en een adequaat gezichtsvermogen nodig om de vragen in de PsyMate app te kunnen lezen. Floride psychose en middelengebruik waren exclusiecriteria. FACT-psychiaters werden geïnformeerd over de procedure en konden participanten aanmelden.

Onderzoeksdesign

De onderzoeksmethode betreft een prospectief longitudinaal single-subject pilot-experiment (n = 2) met kwantitatieve metingen.

ESM

ESM is een valide en betrouwbare dagboektechniek (Csikszentmihalyi & Larson, 1987). Eerdere onderzoeken hebben de haalbaarheid, validiteit en betrouwbaarheid van ESM aangetoond bij patiënten met een psychotische stoornis (Delespaul, 1995; Myin-Germeys, Delespaul & Van Os, 2003; Myin-Germeys, Delespaul & De Vries, 2000; Myin-Germeys, Van Os, Schwartz, Stone & Delespaul, 2001).

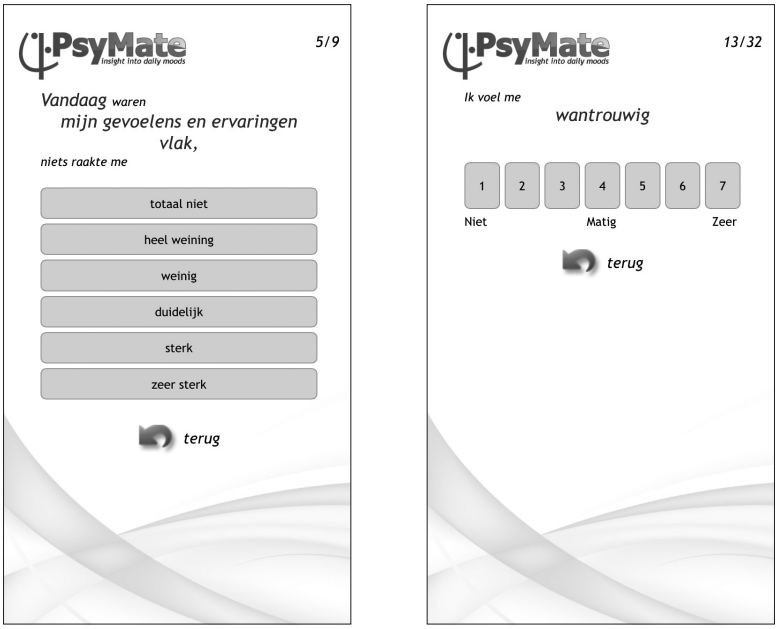
ESM-procedure

Bij aanvang werd in een briefingsessie uitleg gegeven over de PsyMate app.

Per week werden de ingevulde gegevens van de afgelopen week grafisch weergegeven in lijngrafieken, besproken met de participant en vergeleken met de week ervoor. Op basis van de resultaten en in overleg met de behandelend psychiater werd de antipsychoticadosis per 14 dagen al dan niet gereduceerd.

De metingen werden uitgevoerd met de PsyMate app, geïnstalleerd op de smartphones van de participanten. De PsyMate app genereerde in een baseline-, reductie- en postreductiefase acht beeps per dag op semi-gerandomiseerde momenten: in tijdsblokken van 105 minuten tussen 08.00 en 22.00 uur. Na elke beep werd de participant gevraagd een ESM-vragenlijst over geestelijke gesteldheid en context te beantwoorden. Aan het einde van de dag werd de participant gevraagd de vragen van de *Subjective Well-being under Neuroleptics*-5 (SWN-5) vragenlijst op de PsyMate app te beantwoorden. Zie Figuur 1 voor een voorbeeld van een vraag op beep- en avondniveau. De onderzoeksperiode bedroeg per participant respectievelijk 12,5 en 14 weken, verdeeld over 7 dagen baselinefase, respectievelijk 52 en 56 dagen reductiefase en 0 en 12 dagen postreductiefase.

Figuur 1
Screenshot van een vraag op beep-niveau 'ik voel me wantrouwig' op 7-punts Likertschaal en een vraag op avondniveau 'Vandaag waren mijn gevoelens en ervaringen vlak, niets raakte me' op een 6-punts Likertschaal



Meten psychotische ervaringen

Om psychotische ervaringen te meten is een geconstrueerde vragenlijst gebruikt met 4 ESM-items, gescoord met een 7-punts Likertschaal ('helemaal niet' [= 1] tot 'zeer' [= 7]):

- ik voel me wantrouwig;
- mijn gedachten laten me niet los;
- mijn gedachten worden door anderen beïnvloed;
- ik hoor stemmen die anderen niet horen.

De vragenlijst is gebruikt in meerdere ESM-studies en als betrouwbaar en valide beoordeeld (Myin-Germeys, Marcelis, Krabbendam, Delespaul & Van Os, 2005; Myin-Germeys & Van Os, 2007; Thewissen, Bentall, Lecomte, Van Os & Myin-Germeys, 2008).

Meten subjectief welbevinden

Voor de metingen in de avondlijst werd gebruik gemaakt van de SWN-5 (Schmidt, Clouth, Hagenmüller, Naber & Reitberger, 2006), de verkorte versie van de SWN-36 (Naber, 1995) en SWN-20 (Naber *et al.*, 2001). Het is een zelfinvullijst met 5 items, waarin met een zespunts Likertschaal ('totaal niet' tot 'zeer sterk') de volgende vragen worden gescoord:

- ik voel me machteloos en heb geen controle over mijzelf;
- mijn gevoelens en ervaringen zijn vlak, niets raakt me;
- ik heb moeite met denken en het gaat traag;
- ik ervaar mijn omgeving als veranderd, vreemd en bedreigend;
- mijn lichaam ervaar ik als een last.

Het meetinstrument heeft goede psychometrische eigenschappen en is zeer gevoelig voor medicatieveranderingen (Vothknecht *et al.*, 2013). Er is bij de SWN-5 geen sprake van significant verlies van validiteit en betrouwbaarheid ten opzichte van de SWN-20 (Schmidt *et al.*, 2006).

Meten bijwerkingen

Om bijwerkingen te monitoren werd eens per twee weken de bijwerkingenlijst van de Somatische mini Screen (SmS) afgenomen (De Ruiter, 2015). Het is een korte lijst met 21 items met een vijfpunts Likertschaal ('niet' tot 'erg veel'), waardoor de extra belasting voor de participant zo laag mogelijk is. De bijwerkingsitems, weergegeven in figuur 7, zijn gebaseerd op tien jaar ervaring binnen de polikliniek Bijwerkingen van GGZ Centraal en beoordeeld door een landelijk Delphipanel.

Ethische verantwoording

Het onderzoek hoeft niet getoetst te worden door de Medisch Ethische ToetsingsCommissie (METC), omdat het verzamelen van de gegevens onderdeel is van de behandeling en daarom niet valt onder de Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO). Voorafgaand aan de deelname aan het onderzoek is een informed consent ondertekend door de participanten. De informed consentprocedure is getoetst door de Wetenschapscommissie van GGZE.

Statistische analyse

Er werden enkelvoudige lineaire regressie-analyses gedaan om de samenhang vast te stellen tussen interpersoonlijk subjectief welbevinden en psychotische ervaringen (afhankelijke variabelen) enerzijds en de fase van dosisreductie (baseline-, reductie en postreductiefase) dan wel de stappen van dosisreductie (onafhankelijke variabelen) anderzijds. In de analyse is gebruik gemaakt van gemiddelde SWN-5-scores en gemiddelde scores van ESM psychose-items per participant. Bij participant 2 is het gemiddelde van de SWN-5 berekend uit 4 in plaats van 5 items, in verband met misinterpretatie van een vraag ('Mijn gevoelens en ervaringen zijn vlak, niets raakt me'). De SWB-scores zijn omgecodeerd, zodat een hogere score een weergave is van hoger subjectief welbevinden. Ter controle op autocorrelatie tussen opeenvolgende metingen is ook de Prais-Winstenanalyse gedaan, met vergelijkbaar resultaat. De analyses vonden plaats met be-

Tabel 1
Kenmerken van de participanten bij aanvang van de baseline periode

Geslacht	Leeftijd	Burgerlijke staat	Diagnose	Medicatie	Dosering
1 Vrouw	46	Alleenstaand	Waanstoornis	Clozapine	100 mg
2 Man	35	Alleenstaand	Stoornis van Asperger Psychotische stoornis nao	Risperidon	1,5 mg

hulp van het programma STATA, versie 13. Voor alle in dit onderzoek uitgevoerde toetsen werd een significantieniveau gehanteerd van $\alpha = 0{,}05$. De bijwerkingen zijn visueel geanalyseerd.

Resultaten

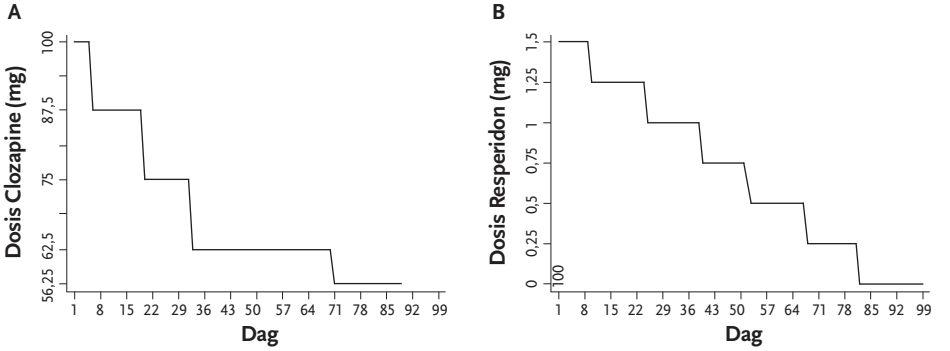
Participanten

In Tabel 1 zijn de belangrijkste kenmerken weergegeven van de 2 participanten op de baseline. In totaal waren er respectievelijk 89 en 99 meetpunten (beeps) van het subjectief welbevinden, met 64,0% en 76,8% respons. Er waren respectievelijk 720 en 792 meetpunten van psychotische ervaringen, met 80,1% en 62,1 % respons.
In Figuur 2 zijn de afbouwschema's van beide participanten weergegeven. Participant 1 heeft op het moment van schrijven de dosisreductie en de monitoring nog niet afgerond, maar participant 2 wel. Participant 1 heeft 89 dagen gemonitord en in 65 dagen de clozapinedosering afgebouwd van 100 mg naar 56,25 mg. Omdat participant 1 zich kwetsbaar voelde, is er een periode niet afgebouwd. Participant 2 heeft 99 dagen gemonitord en in 79 dagen de risperidondosering afgebouwd van 1,5 mg naar 0 mg. De postreductiefase is de periode vanaf het moment van 0 mg en is gelijk aan stap 6.

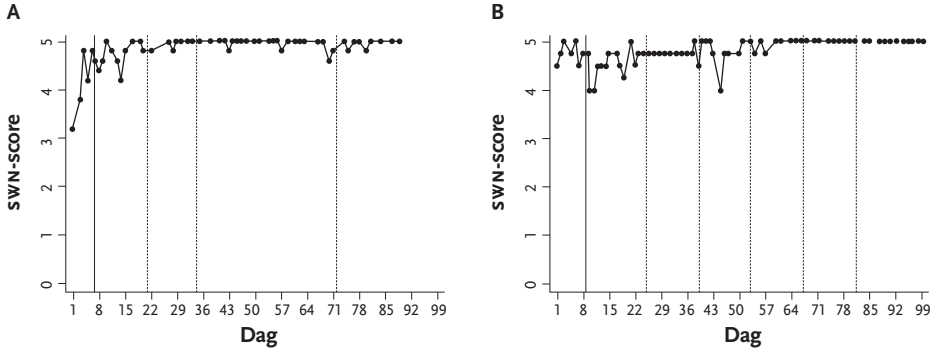
Dosisreductie van antipsychotica en subjectief welbevinden

Figuur 3 toont de gemiddelde SWN-scores van participant 1 en 2 gedurende de onderzoeksperiode.
Participant 1 laat een stijging in het subjectief welbevinden zien als er nog geen dosisreductie heeft plaatsgevonden. Er is een gemiddelde stijging te zien van 0,74 en een stabilisering (van SD 0,67 naar SD 0,17) van het subjectief welbevinden in de reductiefase ten opzichte van de baselinefase. Participant 2 liet een gemiddelde stijging zien van 0,03 in de reductiefase ten opzichte van de baselinefase en een stijging van 0,25 in de postreductiefase ten opzichte van de baseline-

Figuur 2
Afbouwschema's van participant 1 (A) en participant 2 (B)



Figuur 3
Subjectief welbevinden* geplot over de tijd voor participant 1 (A) en participant 2 (B)



* Gemiddelde SWN score: hoe hoger de score, des te groter het subjectief welbevinden. De doorgetrokken vertikale lijn geeft de start van de afbouw weer, de onderbroken vertikale lijnen geven de overige afbouwstappen weer.

fase. In stap 5 en 6/postreductie is het subjectief welbevinden maximaal. Tabel 2 toont de gemiddelden en de resultaten van het regressiemodel in de dosisreductiestappen bij participant 1 en 2.

Bij participant 1 heeft dosisreductie een significante, positieve associatie met het subjectief welbevinden (in de reductiefase ten opzichte van de baselinefase) ($B = 0{,}74$, $p < 0{,}001$, 95% CI [0,51, 0,97]). Hoewel bij participant 2 het gemiddelde over de gehele fase van dosisreductie niet significant verschilt van het gemiddelde in de baselinefase, blijkt er wel een significante, positieve associatie te zijn tussen dosisreductie en het subjectief welbevinden in stap 1, 4, 5 en 6.

Tabel 2
Kenmerken van de participanten bij aanvang van de baselinefase

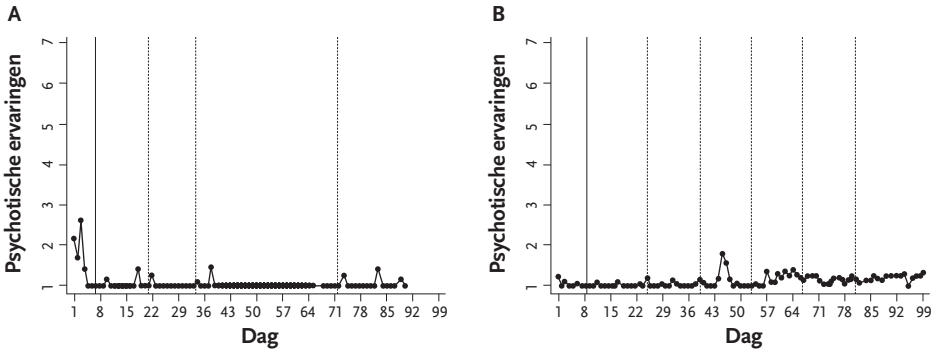
Geslacht	Leeftijd	Burgerlijke staat	Diagnose	Medicatie	Dosering
Vrouw	46	Alleenstaand	Waanstoornis	Clozapine	100mg
Man	35	Allenstaand	Stoornis van Asperger Psychotische stoornis nao	Risperidon	1,5mg

Tabel 3
Subjectief welbevinden (SWN-5) per fase en stap van dosisreductie bij participant 1 (A) en participant 2 (B)

A Fase	Gemiddelde	SD	Min.	Max	Coëfficient	p	95% CI
Baseline	4,16	0,68	3,20	4,80	-	-	-
Dosisreductie	4,90	0,17	4,20	5,00	0,74	0,000	0,51 – 0,97
Stap dosisreductie							
Baseline	4,16	0,68	3,20	4,80	-	-	-
1	4,72	0,25	4,20	5,00	0,56	0,000	0,30 – 0,81
2	4,94	0,10	4,80	5,00	0,78	0,000	0,51 – 1,06
3	4,96	0,10	4,60	5,00	0,80	0,000	0,57 – 1,03
4	4,96	0,09	4,80	5,00	0,80	0,000	0,53 – 1,06

B Fase	Gemiddelde	SD	Min.	Max	Coëfficient	p	95% CI
Baseline	4,75	0,19	4,50	4,75	-	-	-
Dosisreductie	4,78	0,26	4,00	4,78	0,07	0,450	-0,11 – 0,25
Postreductie	5,00	0	5,00	5,00	0,25	0,004	0,08 – 0,42
Stap dosisreductie							
Baseline	4,75	0,19	4,50	5,00	-	-	-
1	4,52	0,30	4,00	5,00	-0,23	0,007	-0,40 – -0,07
2	4,75	0,10	4,50	5,00	0,00	1,000	-0,16 – 0,16
3	4,78	0,32	4,00	5,00	0,03	0,757	-0,15 – 0,21
4	4,95	0,11	4,75	5,00	0,20	0,025	0,03 – 0,37
5	5,00	0	5,00	5,00	0,25	0,006	0,08 – 0,42
6/postreductie	5,00	0	5,00	5,00	0,25	0,004	0,08 – 0,42

Figuur 4
Psychotische ervaringen* geplot over de tijd voor participant 1 (A) en participant 2 (B)



* Gemiddelde score psychotische ervaringen. De doorgetrokken vertikale lijn geeft de start van de afbouw weer, de onderbroken vertikale lijnen geven de overige afbouwstappen weer.

Verband dosisreductie van antipsychotica en psychotische ervaringen

Figuur 4 toont de gemiddelde scores van psychoseitems van participant 1 en 2 gedurende de onderzoeksperiode. Bij participant 1 is er een daling van psychotische ervaringen te zien in de fase van dosisreductie. In de baselinefase is het aantal psychotische ervaringen aanzienlijk hoger dan in de reductiefase. Er is een gemiddelde daling te zien van 0,55 en een aanzienlijke stabilisering (van SD 0,96 naar SD 0,21) van psychotische ervaringen in de reductiefase ten opzichte van de baselinefase. Participant 2 liet een gemiddelde stijging zien van 0,06 in de reductiefase ten opzichte van de baselinefase (van SD 0,16 naar SD 0,23) en een stijging van 0,16 in de postreductiefase ten opzichte van de baselinefase (van SD 0,16 naar SD 0,13). Waar in stap 3 de stijging van psychotische ervaringen incidenteel is, is in stap 4 een lichte structurele verhoging te zien.

Tabel 3 toont de gemiddelden en de resultaten van het regressiemodel in de dosisreductie stappen bij participant 1 en 2. Bij participant 1 blijkt dosisreductie een significant negatieve associatie te hebben met psychotische ervaringen (in de reductiefase ten opzichte van de baselinefase) (B = -0,54, p <0,001, 95% CI [0,65, 0,45]). Alle stappen van dosisreductie afzonderlijk zijn significant negatief geassocieerd met psychotische ervaringen. Bij participant 2 is dosisreductie significant geassocieerd met psychotische ervaringen (in de reductiefase ten opzichte van de baselinefase) (B = 0,08, p = 0,005, 95% CI [0,03, 0,14]). De grootste associatie is te zien in stap 3, 4, 5 en 6/postreductie. In de eerste twee stappen is er geen significant verband te zien.

Tabel 4
Psychotische ervaringen (psychose items) per fase en stap van dosisreductie bij participant 1 (A) en participant 2 (B)

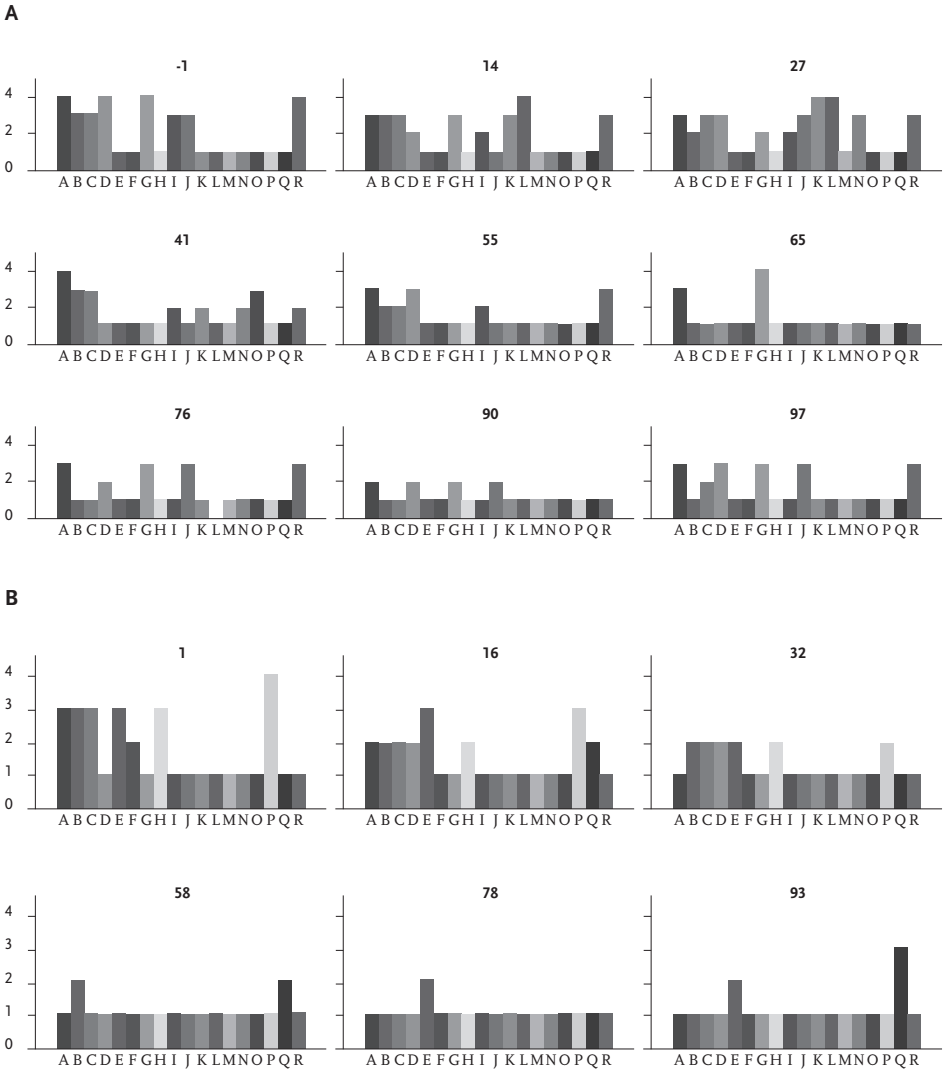
A Fase	Gemiddelde	SD	Min.	Max	Coëfficient	p	95% CI
Baseline	1,58	0,96	1,00	4,50	-	-	-
Dosisreductie	1,03	0,21	1,00	3,25	-0,55	0,00	-0,65 – -0,45
Stap dosisreductie							
Baseline	1,58	0,96	1,00	4,50	-	-	-
1	1,04	0,24	1,00	2,75	-0,54	0,000	-0,65 – 0,42
2	1,03	0,20	1,00	2,75	-0,55	0,000	-0,67 – -0,43
3	1,01	0,15	1,00	2,75	-0,56	0,000	-0,67 – -0,46
4	1,04	0,28	1,00	3,25	-0,53	0,000	-0,65 – -0,42

B Fase	Gemiddelde	SD	Min.	Max	Coëfficient	p	95% CI
Baseline	1,05	0,16	1,00	1,75	-	-	-
Dosisreductie	1,11	0,23	1,00	3,25	0,08	0,005	0,03 – 0,14
Postreductie	1,21	0,13	1,00	1,75	0,16	0,000	0,08 – 0,42
Stap dosisreductie							
Baseline	1,05	0,16	1,00	1,75	-	-	-
1	1,03	0,13	1,00	2,00	-0,01	0,711	-0,07 – -0,05
2	1,04	0,12	1,00	1,50	-0,00	0,917	-0,07 – 0,06
3	1,18	0,43	1,00	3,25	0,14	0,000	0,07 – 0,21
4	1,23	0,16	1,00	1,75	0,18	0,000	0,11 – 0,26
5	1,16	0,12	1,00	1,25	0,11	0,003	0,04 – 0,18
6/postreductie	1,21	0,13	1,00	1,75	0,16	0,000	0,09 – 0,23

Verband dosisreductie van antipsychotica en bijwerkingen

Voor participant 1 en 2 zijn bijwerkingen op respectievelijk 6 en 9 meetmomenten gemeten met de Mini-Screen. Figuur 5 toont de scores op de individuele bijwerkingen per participant.
Bij participant 1 stonden de bijwerkingen vermoeidheid, minder emoties, langzamer bewegen en gewichtstoename op de voorgrond (score 4). Na dosisreductie zijn deze bijwerkingen verminderd naar score 3. Bij participant 2 stonden seksuele bijwerkingen (score 4) op de voorgrond, evenals vermoeidheid, concentratieproblemen, geheugenpro-

Figuur 5
Scores op de individuele bijwerkingen per meetmoment (dagnummer) voor participant 1 (A) en participant 2 (B)



A	Vermoeidheid	J	Concentratieproblemen
B	Geheugenproblemen	K	Minder emoties
C	Spieren vanzelf bewegen	L	Stijfheid spieren
D	Langzamer bewegen	M	Trillen
E	Rusteloosheid / Bewegingsdrang	N	Moeilijke stoelgang
F	Moeilijk plassen	O	Veel drinken / plassen
G	Duizeligheid	P	Droge mond
H	Veel speeksel	Q	Seksuele bijwerkingen
I	Gewichtsafname	R	Gewichtstoename

blemen, spieren die vanzelf bewegen en trillen (score 3). Na dosisreductie is er enkel nog sprake van spieren die vanzelf bewegen (score 2) en gewichtsafname als gevolg van dosisreductie.

Discussie

Het subjectief welbevinden van beide participanten is significant toegenomen na dosisreductie van antipsychotica, waarmee de onderzoekshypothese ondersteund wordt. Bij participant 1 is er een significante daling te zien van psychotische ervaringen en bij participant 2 een significante stijging. Bij beide participanten is er een aanzienlijke daling te zien van het aantal bijwerkingen.
Subjectief welbevinden, psychotische symptomen en bijwerkingen lijken bij participant 1 niet samen te hangen, want de veranderingen vallen niet samen. Tegen de verwachting in nemen bij deze participant de psychotische ervaringen af. Enerzijds kan er sprake zijn van een daadwerkelijke afname van psychotische ervaringen (bijvoorbeeld als gevolg van placebo-effecten of de extra aandacht van de wekelijkse contacten). Anderzijds is het mogelijk dat participanten moeten wennen aan het invullen van de vragenlijst, waardoor de scores van de eerste dagen niet valide zijn. Bij participant 2 lijkt het subjectief welbevinden samen te hangen met bijwerkingen, omdat beide afnemen. Het subjectief welbevinden daalt bij een piek in psychotische ervaringen, wat bij deze participant mogelijk wijst op een negatieve associatie tussen het subjectief welbevinden en psychotische ervaringen.
De Haan *et al.* (2000) hebben eerder de samenhang tussen het subjectief welbevinden en de antipsychoticadosering beschreven, inclusief een toename van het subjectief welbevinden bij dosisreductie. Ondanks de lage startdoseringen bij beide participanten (100 mg clozapine ten opzichte van 200-450 mg en 1,5 mg risperidon ten opzichte van 4-6 mg, zoals geadviseerd in het Farmacotherapeutisch kompas (2016)), is er een verhoging van het subjectief welbevinden en verlaging van de bijwerkingen te zien. Vermoeidheid en gewichtstoename zijn bekende bijwerkingen van clozapine. Minder emoties en langzamer bewegen staan niet vermeld in het Farmacotherapeutisch kompas. Seksuele bijwerkingen, vermoeidheid, spieren die vanzelf bewegen (myoclonus) en trillen zijn bekende bijwerkingen van risperidon, maar concentratie- en geheugenproblemen staan niet vermeld in het Farmacotherapeutisch kompas. Participant 2 gaf aan bij deze langzame dosisreductie minder ernstig en minder lang last te hebben van myoclonieën dan bij een vorige poging tot dosisreductie.

Sterktes en beperkingen

Dit is een haalbare studie gebleken voor de betreffende participanten. De duur van de beeps (gemiddeld 83,6 seconden) en het geluid werden niet als belastend ervaren. Ondanks de lange periode en de vele meetmomenten zouden beide participanten de PsyMate monitoring tijdens een periode van dosisreductie aanraden, indien mogelijk met minder beeps per dag. Het bespreken van de PsyMategegevens biedt inzicht in de fluctuatie in het toestandsbeeld, op basis waarvan keuzes gemaakt kunnen worden over dosisreductie. Het stimuleert shared decision making tussen cliënt en behandelaar.

Deze studie betreft twee single subject experimenten, waarvan de bevindingen enkel iets zeggen over de twee participanten. Er is sprake van significante verbetering in het subjectief welbevinden, maar op basis van slechts één week baseline. Het is niet uit te sluiten dat bepaalde omgevingsfactoren invloed hebben op de gemeten subjectieve klachten; bij beide participanten verandert het subjectief welbevinden bij veranderingen in de omgeving (bij participant 2 meer dan participant 1). Mogelijk hangen de schommelingen in het subjectief welbevinden en de psychotische ervaringen mede samen met het syndroom van Asperger, waarmee participant 2 gediagnosticeerd is. Deze participant geeft aan zijn gevoel beter te herkennen en er meer bij stil te staan sinds de PsyMatemonitoring.

Met de SWN-5 werd dagelijks gemeten in plaats van over de voorgaande zeven dagen, wat de validiteit mogelijk verhoogt, doordat de kans op geheugenbias kleiner is. De SWN-5 meet klachten, niet het welbevinden, waardoor er sprake is van een bodemeffect. Bij participant 2 is er uitgegaan van vier items, wat zijn SWN-scores minder valide maakt. Doordat er geen blinde dosisreductie plaatsvindt, kan er sprake zijn van een placebo-effect. Subjectieve ervaringen kunnen anders worden beleefd, doordat erop wordt gefocust. Ook bestaat de kans dat herinnering aan wat eerder werd ingevuld invloed heeft op de volgende meting.

Bij ESM is er tijdens metingen geen onderzoeker aanwezig. Daarom is er geen garantie op het invullen na een beep. Echter lijkt het doel (minder bijwerkingen ten gevolge van dosisreductie) motivatie te zijn om voldoende te reageren op beeps. Dit wordt beaamd door Green, Rafaeli, Bolger, Shrout & Reis (2006). Wanneer een derde van de beeps of meer is ingevuld worden ESM-data als valide geacht (Delespaul, 1995). Dit is met 64,0% en 76,8% het geval, ondanks het feit dat de lange onderzoeksperiode de mate van invullen mogelijk heeft verlaagd.

Door wekelijkse debriefing met betrekking tot speciale gebeurtenissen in de afgelopen week, vergissingingen bij het invullen van de PsyMate app en de invloeden van het meedoen aan het PsyMateonderzoek werd de interne validiteit vergroot. Doordat er prospectief werd

gemeten minimaliseert de ESM-geheugenbias. De ecologische validiteit is zeer hoog, omdat er in het dagelijks leven gemeten wordt.
Er wordt aanbevolen kwantitatief vervolgonderzoek te doen naar dosisreductie van antispychotica met behulp van de PsyMate app, met een baselinefase van twee weken en exclusie van de eerste drie dagen, waarbij ook het functioneren wordt onderzocht. Door de toepasbaarheid van ESM tijdens dosisreductie en de raakvlakken van cliëntervaringen, psychofarmaca en bijwerkingen met het verpleegkundige vak is ESM een zeer geschikte methode voor de verpleegkundige praktijk om het subjectief welbevinden en de effecten van dosisreductie van antispychotica in kaart te brengen. Wel is er meer onderzoek nodig om het voordeel van deze techniek bij dosisreductie in de verpleegkundige praktijk te generaliseren.

Conclusie

De resultaten ondersteunen de hypothese dat het subjectief welbevinden van cliënten met een psychotische stoornis toeneemt tijdens een periode van dosisreductie van antipsychotica. PsyMatemonitoring is een geschikte manier om subjectief welbevinden, psychotische ervaringen en bijwerkingen te monitoren tijdens een periode van dosisreductie van antipsychotica. De resultaten van dit onderzoek leveren een bijdrage aan de kennis over het vaststellen van de optimale individuele medicatiedosis in combinatie met het subjectief welbevinden en psychotische symptomen. Deze kennis geeft handvatten om personalized medicine in de praktijk breed en optimaal toepasbaar te maken, met het oog op ervaringen en de kwaliteit van leven van cliënten met een psychotische stoornis. Voor de implementatie van PsyMate monitoring is voor de verpleegkundig specialist een belangrijke rol weggelegd.

Literatuur

Alphen, C. van, Ammeraal, M., Blanke, C., Boonstra, N., Boumans, H., Bruggeman, R., Wel, T. van. (2012). *Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie*. Utrecht: De Tijdstroom.

Csikszentmihalyi, M., & Larson, R. (1987). Validity and reliability of the Experience-Sampling Method. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 175(9), 526-536.

CVZ (2012). *Farmacotherapeutisch kompas*. Diemen: College voor Zorgverzekeringen.

Davis, J. M., Chen, N., & Glick, I. D. (2003). A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry*, 60(6), 553-564.

Delespaul, P. (1995). Assessing schizophrenia in daily life: The experience sampling method. *IPSER Series on Ecological Psychiatry*, Vol. 1. Maastricht: Maastricht University Press.

Geschwind, N., Peeters, F., Jacobs, N., Delespaul, P., Derom, C., Thiery, E., Wichers, M. (2010). Meeting risk with resilience: high daily life reward experience preserves mental health. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(2), 128-138.

Green, A.S., Rafaeli, E., Bolger, N., Shrout, P.E., & Reis, H.T. (2006). Paper or plastic? Data equivalence in paper and electronic diaries. *Psychological Methods*, 11, 87-105.

Haan, L. de. (2002). Cognitie, subjectieve ervaring, dopamine en antipsychotica. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 11(44), 759-766.

Haan, L. de, Bruggen, M. van, Lavalaye, M., Booij, J., Dingemans, P.M., & Linszen,D. (2003). Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *American Journal of Psychiatry*, 160(2), 303-309.

Haan, L. de, Lavalaye, J., Bruggen, M. van, Nimwegen, L. van, Booij, J., Amelsvoort T. van, & Linszen, D. (2004). Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49(5), 290-296.

Haan, L. de, Lavalaye, J., Linszen, D.H., Dingemans, P.M.A.J., & Booij, J. (2000). Subjective experience and striatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized on olanzapine or risperidone. *American Journal of Psychiatry*, 157(6), 1019-1020.

Husky, M., Gindre, CL., Mazure, C.M., Brebant, C., Nolen-Hoeksema, S. Sanacora, G., & Swendsen, J. (2010). Computerized ambulatory monitoring in mood disorders: Feasibility, compliance and reactivity. *Psychiatry Research*, 178(2), 440-442.

Johnson, E.I., Grondin, O., Barrault M., Faytout, M., Helbig S., Husky, M., Swendsen, J. (2009). Computerized ambulatory monitoring in psychiatry: a multi site collaborative study of acceptability, compliance and reactivity. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 18(1), 48-57.

Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896), 951-962.

Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Os. J. van. (2003). The Experience Sampling Method in psychosis research. *Current Opinion in Psychiatry*, 16(2), 33-38.

Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Vries, M. de. (2000). Schizophrenia patients are more emotionally active than is assumed based on their behavior. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 847-854.

Myin-Germeys, I., Marcelis, M., Krabbendam. L., Delespaul, P., & van Os, J. (2005). Subtle fluctuations in psychotic phenomena as functional states of abnormal dopamine reactivity in individuals at risk. *Biological Psychiatry*, 58, 105-10.

Myin-Germeys, I., Oorschot, M., Collip, D., Lataster, J., Delespaul, P., & van Os, J. (2009). Experience sampling research in psychopathology: opening the black box of daily life. *Psychological Medicine*, 39(09), 1533-1547.

Myin-Germeys, I., & Os, J. van. (2007). Stress-reactivity in psychosis: Evidence for an affective pathway to psychosis. *Clinical Psychology Review*, 27(4), 409-424.

Myin-Germeys, I., Os, J. van, Schwartz, J., Stone, A., & Delespaul, P. (2001). Emotional reactivity to daily life stress in psychosis and affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1137-1144.

Naber, D. (1995). A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs. Relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *International Clinical Psychopharmacology*, 10, 133-138.

Naber, D., Moritz, S., Lambert, M., Pajonk, F., Holzback, R., Mass, R., Burghard, A. (2001). Improvement of schizophrenic patients, subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophrenia Research*, 50(1-2), 79-88.

Rot, M. aan het, Hogenelst, K., & Schoevers, R.A. (2012). Mood disorders in everyday life: A systematic review of experience sampling and ecological momentary assessment studies. *Clinical Psychology Review*, 32(6), 510-523.

Ruiter, M. de. (2015). *Somatische Mini-Screen*. Geraadpleegd op 17 mei 2016, van https://www.platformpsychofarmaca.nl/assets/Meetinstrumenten/2016-SmS-met-protocol-ww.pdf

Samara, M. T., Cao, H., Helfer, B., Davis, J. M., & Leucht, S. (2014). Chlorpromazine versus every other antipsychotic for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis challenging the dogma of equal efficacy of antipsychotic drugs. *European Neuropsychopharmacology*, 24(7), 1046-1055.

Schmidt, P., Clouth, J., Hagenmüller, L., Naber, D., & Reitberger, U. (2006). Constructing an index for the subjective well-being under neuroleptics scale (SWN), short form: Applying structural equation modeling for testing reliability and validity of the index. *Quality of Life Research*, 15, 1191-1202.

Suzuki, T., Uchida, H., Tanaka, K. F., Tomita, M., Tsunoda, K., Nomura, K., Kashima, H. (2003). Reducing the dose of antipsychotic medications for those who had been treated with high-dose antipsychotic polypharmacy: an open study of dose reduction for chronic schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 18(6), 323-329.

Thewissen, V., Bental, R., Lecomte, T., Os, J. van, & Myin-Germeys, I. (2008). Fluctuations in self-esteem and paranoia in the context of daily life. *Journal of Abnormal Psychology*, 117(1), 143-153.

Vothknecht, S., Meijer, C., Zwinderman, A., Kikkert, M., Dekker, J., van Beveren, N., Haan, L. de. (2013). Psychometric evaluation of the subjective well-being under neuroleptic treatment scale (SWN) in patients with schizophrenia, their relatives and controls. *Psychiatric Research*, 206(1), 62-67.

Wichers, M., & Groot, P. (2016). Critical slowing down as a personalized early warning signal for depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(2), 114-116.

Wichers, M., Hartmann, J.A., Kramer, I.M.A., Lothmann, C., Peeters, F., Bemmel, L. van, Simons, C.J.P. (2011). Translating assessments of the film of daily life into person-tailored feedback interventions in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(5), 402-403.

Wichers, M., Lothmann, C., Simons, C.J., Nicolson, N.A., & Peeters, F. (2012). The dynamic interplay between negative and positive emotions in daily life predicts response to treatment in depression: a momentary assessment study. *British Journal of Clinical Psychology*, 51(2), 206-222.

Wunderink, L., Nieboer, R. M., Wiersma, D., Sytema, S., & Nienhuis, F. J. (2013). 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*, 70(9), 913-920.

Wunderink, L., Nienhuis, F. J., Sytema, S., Slooff, C. J., Knegtering, R., & Wiersma, D. (2007). Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(5), 654-661.

Zorginstituut Nederland (2016). *Het aantal gebruikers van antipsychotica 2002-2014*. Geraadpleegd op 17 mei 2016, van https://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=85_psy&geg=gebr&item=bijlage&label=00-totaal/

Samenvatting
Achtergrond Optimalisatie van de dosering van antipsychotica heeft een positief effect op het subjectief welbevinden. Zelfmonitoring biedt mogelijkheden voor een gepersonaliseerde manier van dosisoptimalisatie. Dit onderzoek beoogt met behulp van de PsyMate-app inzicht te bieden in veranderingen in het subjectief welbevinden, bijwerkingen en psychotische ervaringen gedurende de periode van dosisreductie van antipsychotica.
Methode Een longitudinaal single-subject-experiment bij 2 cliënten met een psychotische stoornis, waarbij PsyMate (zelf) monitoring plaatsvond gedurende een perode van dosisreductie van antipsychotica. Affect, psychopathologie, subjectief welbevinden en bijwerkingen werden gemonitord, waarbij gebruik werd gemaakt van de *Subjective Well-being under Neuroleptics* (SWN-5) vragenlijst, *Experience Sampling Method* (ESM) psychose items en de Somatische mini Screen.
Resultaten Resultaten van dit onderzoek laten zien dat er bij beide participanten een significante associatie is tussen dosisreductie van antipsychotica en stijging van het subjectief welbevinden. Bij de ene participant is er een significante stijging van het aantal psychotische ervaringen en bij de andere een significante daling. Er is bij beide een daling van het aantal bijwerkingen te zien.
Conclusie PsyMate-monitoring is een geschikte manier om subjectief welbevinden, psychotische ervaringen en bijwerkingen te monitoren tijdens een periode van dosisreductie van antipsychotica. De resultaten ondersteunen de hypothese dat het subjectief welbevinden van clienten met een psychotische stoornis gerelateerd aan behandeling met antipsychotica toeneemt bij dosisreductie van antipsychotica. Dit gaat samen met een afname van bijwerkingen en kan samengaan met een toename van psychotische ervaringen.

Trefwoorden Experience Sampling Method, dosisreductie antipsychotica, subjectief welbevinden