

# HAMLETT



TO CONTINUE...

OR NOT TO  
CONTINUE?

# HAMLETT

Comparing Early Tapering of Antipsychotic  
Medication to 12 Months Maintenance  
Treatment after Remission of a **First  
Psychotic Episode**



SHIRAL GANGADIN  
PI: PROF. DR. IRIS SOMMER  
UMC Groningen, The Netherlands

# DISCLOSURES

(potentiële) belangenverstremgeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, namelijk ...</li></ul>	Geen

---

# ANTIPSYCHOTIC



Symptom reduction



Relapse prevention



Stability

# MEDICATION



Side effects




Lack of autonomy



Long-term effects

# CENTRAL QUESTION

**How long should antipsychotic  
treatment be continued after remission  
from first episode psychosis (FEP)?**



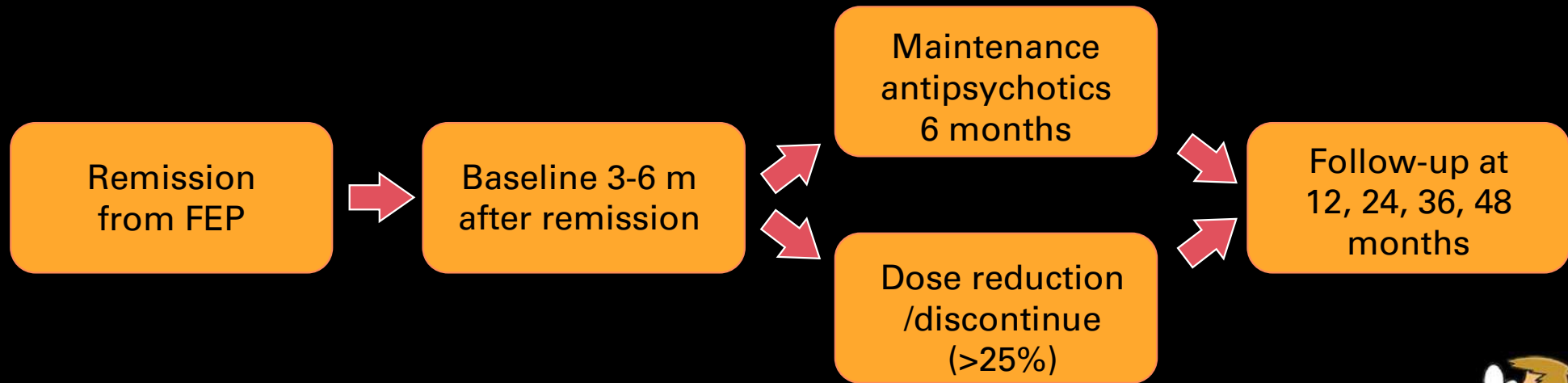
---

# CENTRAL QUESTION

Do individuals in remission from FEP  
with Dose-Reduction/Discontinuation  
(DR/D) achieve higher level of  
**functioning** compared to Maintenance  
Treatment (MT)?

---

# HAMLETT STUDY





**453**

First-episode  
Psychosis (FEP)  
Patients

**347**

Randomized  
participants

**3-6**

Months in  
remission

# BASELINE CHARACTERISTICS

---



453

First-episode  
Psychosis (FEP)  
Patients

347

Randomized  
participants

3-6

Months in  
remission



157 (45%)

Schizophrenia

81 (23%)

Schizoaffective disorder

94 (27%)

Schizophreniform  
disorder

1 (0,01%)

Unspecified

# BASELINE CHARACTERISTIC

---



453

First-episode  
Psychosis (FEP)  
Patients

347

Randomized  
participants

3-6

Months in  
remission



157 (45%)

Schizophrenia

81 (23%)

Schizoaffective disorder

94 (27%)

Schizophreniform  
disorder

1 (0,01%)

Unspecified



30.5%

Female

69.5%

Male

27.9 (8.7)

Mean age (SD)

E  
CHAR



**453**

First-episode  
Psychosis (FEP)  
Patients

**347**

Randomized  
participants

**3-6**

Months in  
remission



**157 (45%)**

Schizophrenia

**81 (23%)**

Schizoaffective disorder

**94 (27%)**

Schizophreniform  
disorder

**1 (0,01%)**

Unspecified



**30.5%**

Female

**69.5%**

Male

**27.9 (8.7)**

Mean age (SD)



**179**

Discontinue

**168**

Continue

BASELINE  
CHARACTERISTICS

**PANSS**

	<b>DR/D</b>	<b>Maintenance</b>	<b>Total</b>
<b>Mean (SD)</b>	45.5 (10.3)	44.0 (9.74)	44.7 (10.0)

**Antipsychotic dose (mg olanzapine equivalents)**

<b>Mean (SD)</b>	9.32 (5.78)	9.23 (5.59)	9.27 (5.67)
------------------	-------------	-------------	-------------

---

# TAPERING SCHEDULES\*

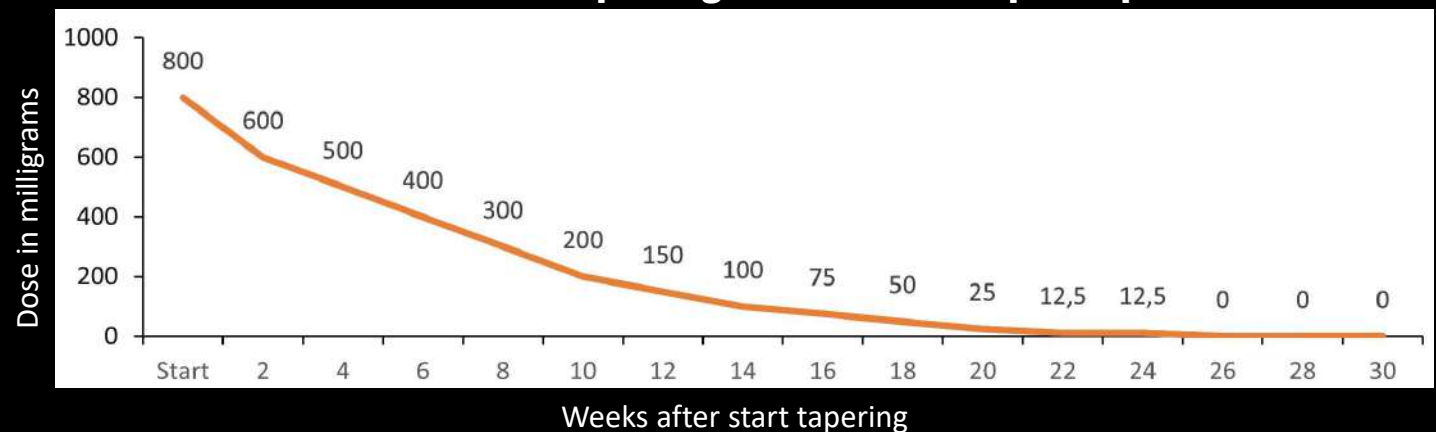
Tapering schedules for gradual, hyperbolic tapering in 3-6 months

In the DR/D group:

**65.5% completely discontinued** medication

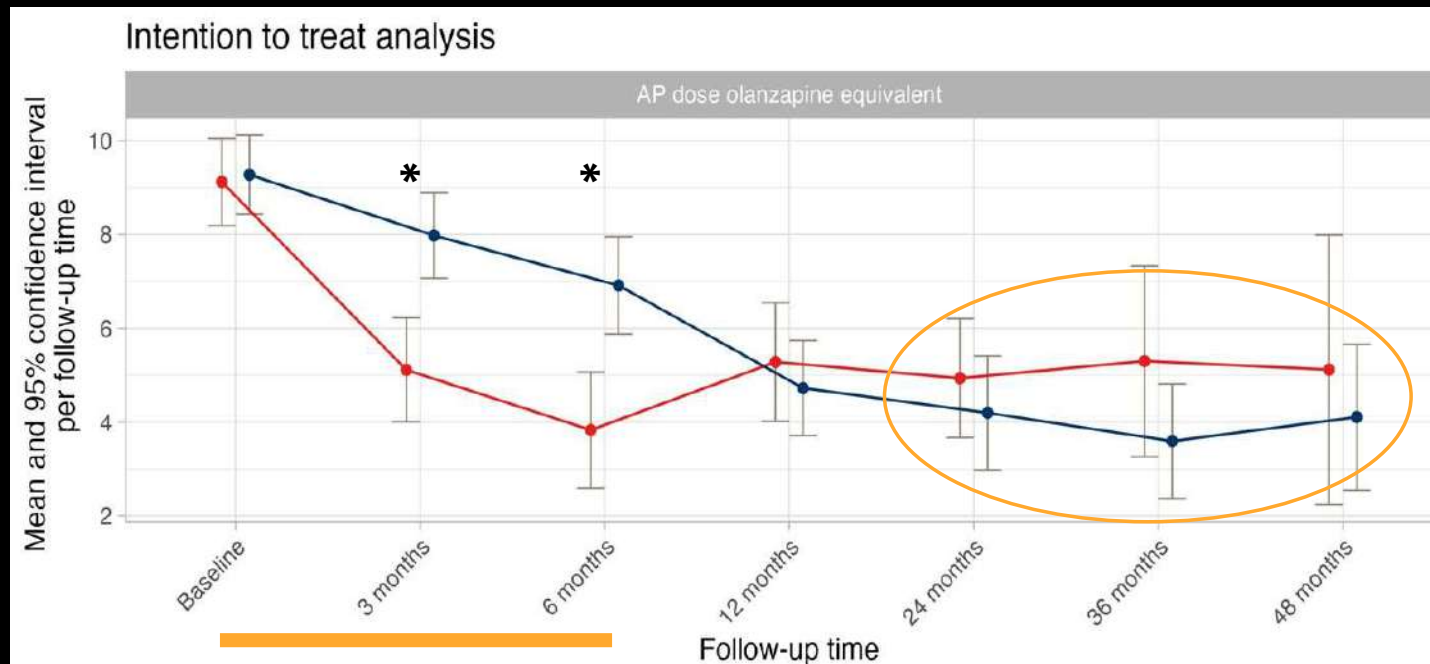
**-7.2 mg reduction** in olanzapine equivalents (mean)

## HAMLETT tapering schedule for quetiapine



# RESULTS FROM THE RCT

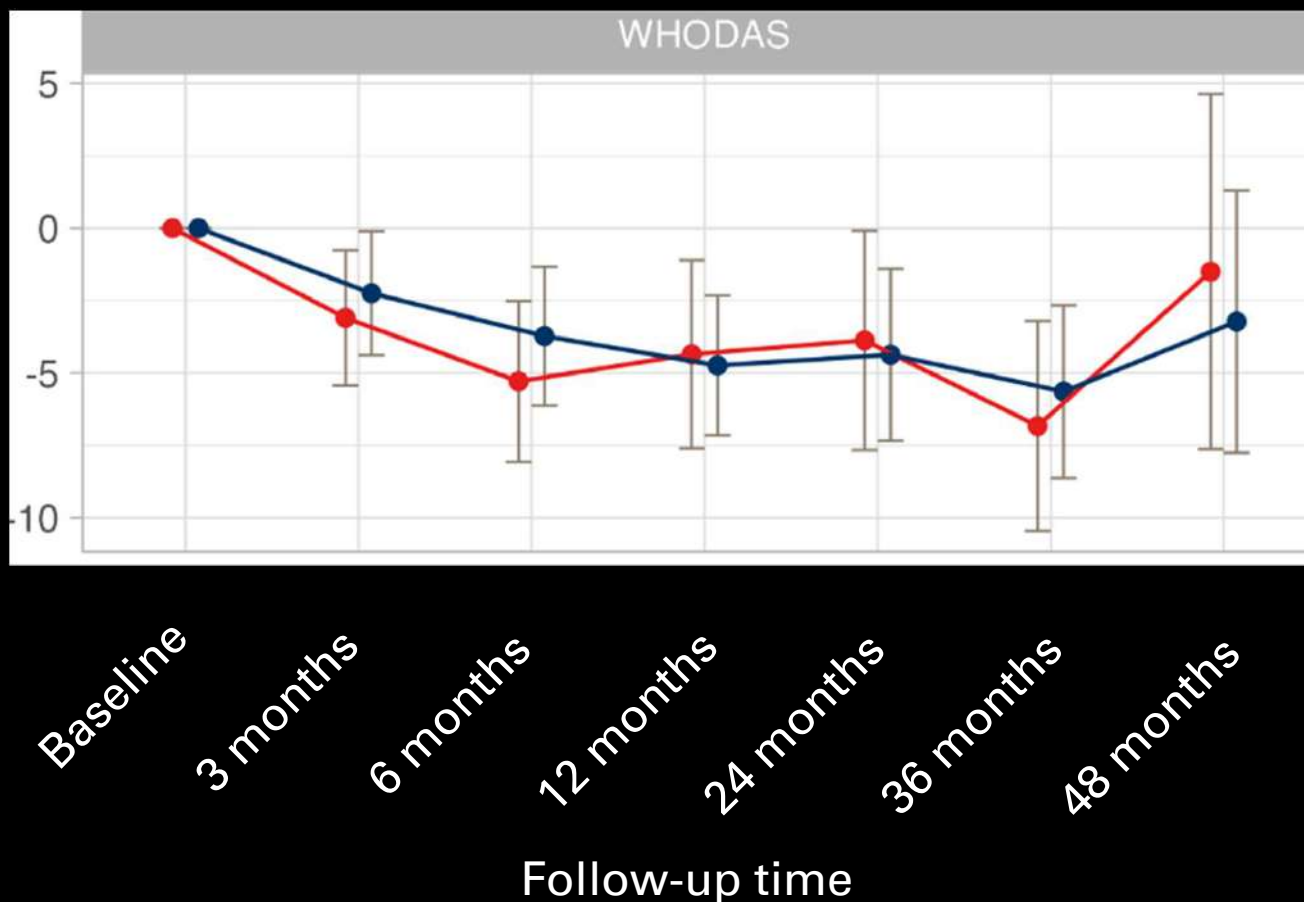
# OLANZAPINE EQUIVALENTS



80% of the DR/D and 60% of the continue group treated **per protocol**

# FUNCTIONING (WHODAS)

Mean change from baseline

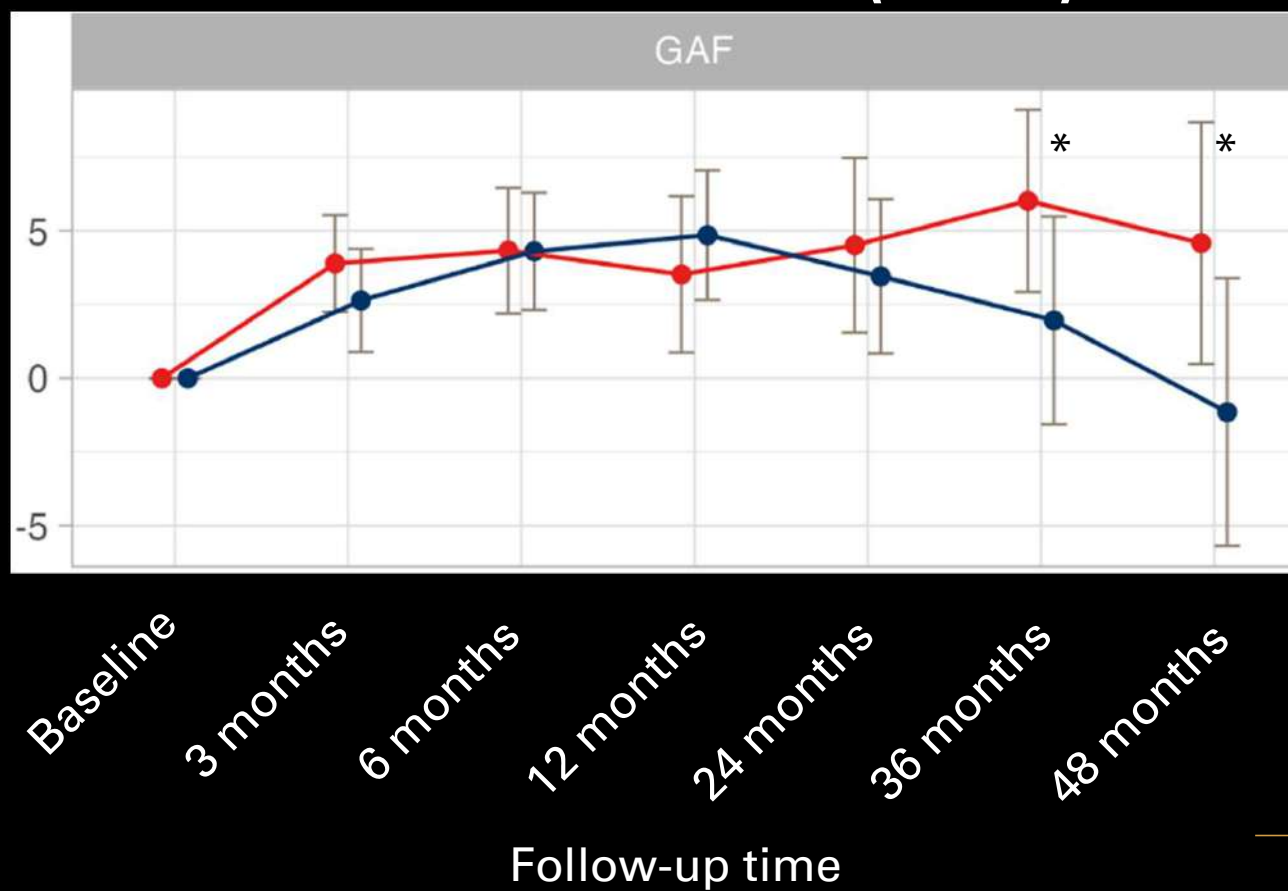


NO TIME X GROUP  
INTERACTION

- Discontinue
- Continue

## FUNCTIONING (GAF)

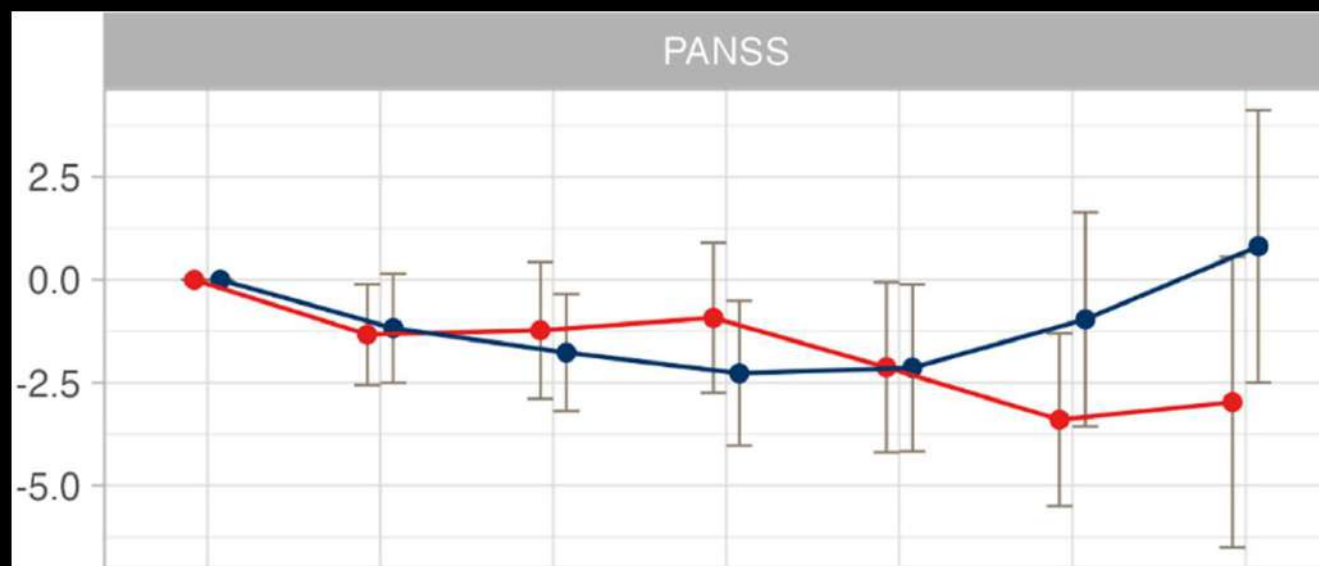
Mean change from baseline



● Discontinue  
● Continue

## PANSS TOTAL

Mean change from baseline

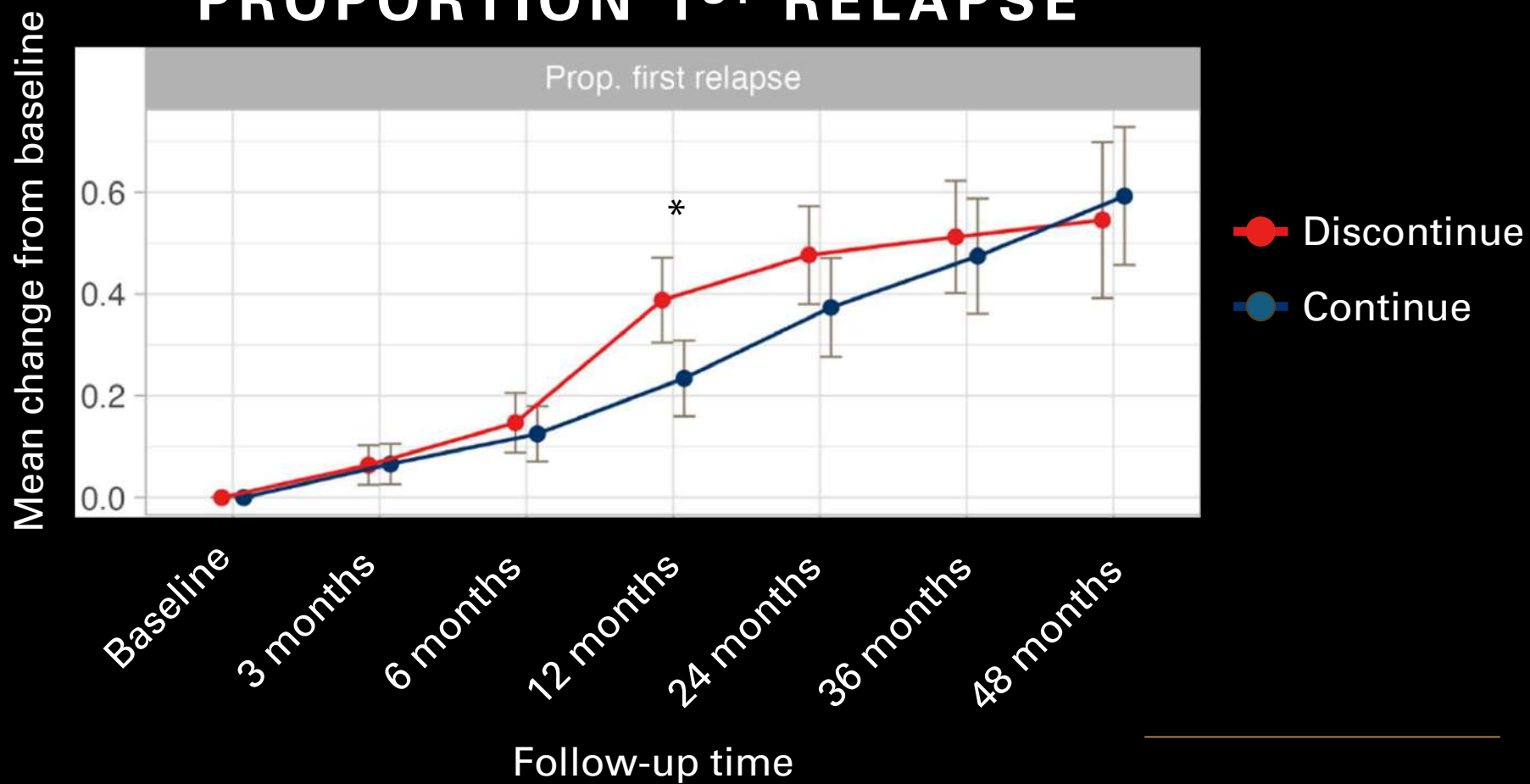


● Discontinue  
● Continue

Baseline 3 months 6 months 12 months 24 months 36 months 48 months

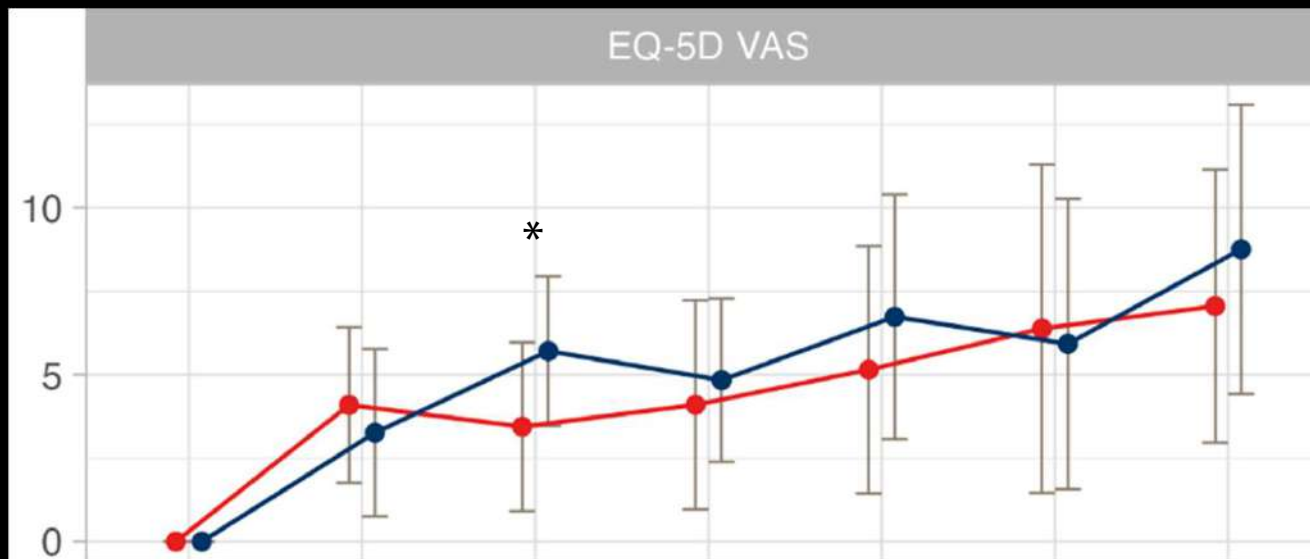
Follow-up time

## PROPORTION 1<sup>ST</sup> RELAPSE



# QOL

Mean change from baseline



Baseline 3 months 6 months 12 months 24 months 36 months 48 months

Follow-up time

- Discontinue
- Continue

# CONCLUSIONS

**1**

**NO DIFFERENCE  
WHODAS-2**

**2**

**MORE RELAPSE AND  
LOWER QUALITY OF  
LIFE IN FIRST YEAR**

**3**

**INCREASING AP DOSE  
FROM 2 YEARS ONWARDS**

**4**

**BETTER FUNCTIONING  
(GAF) FROM  
3 YEARS ONWARDS**

# INTERPRETATION

**Long-term benefits of tapering are not a direct result of lower medication but a result from the empowering learning experience**

# TAPERING SAFELY

**World Psychiatry**

OFFICIAL JOURNAL OF THE WORLD PSYCHIATRIC ASSOCIATION (WPA)



Research Report |  Free Access

## **Risk of relapse during tapering of antipsychotic medication after a first psychotic episode: association with D2 receptor affinity but not with tapering speed**

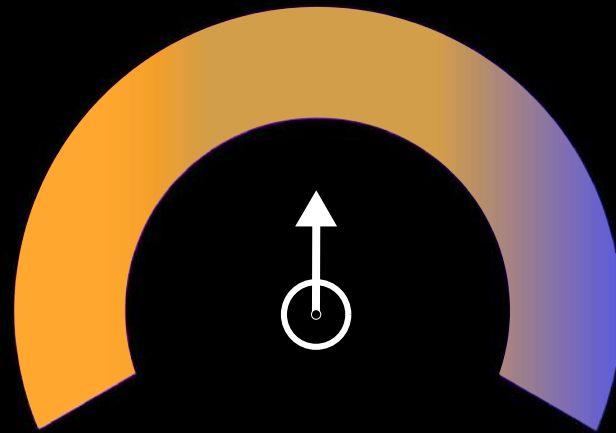
Shiral S. Gangadin, Franciska de Beer, Ben Wijnen, Marieke Begemann, Nico van Beveren, Nynke Boonstra, Lieuwe de Haan, Martijn Kikkert, Sanne Koops, Jim van Os, Wim Veling, Sybren Wiersma, HAMLETT-OPHELIA Consortium, Iris E.C. Sommer ... [See fewer authors](#) ^

First published: 15 May 2025 | <https://doi-org.proxy-ub.rug.nl/10.1002/wps.21315> | Citations: 1



Franciska de Beer

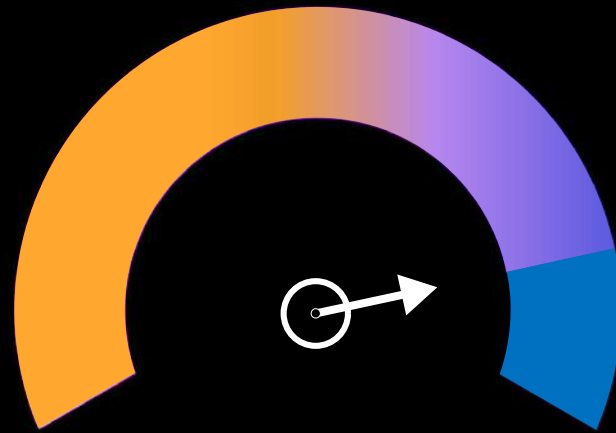
# ANTIPSYCHOTIC TAPERING



At what speed?

---

# ANTIPSYCHOTIC TAPERING

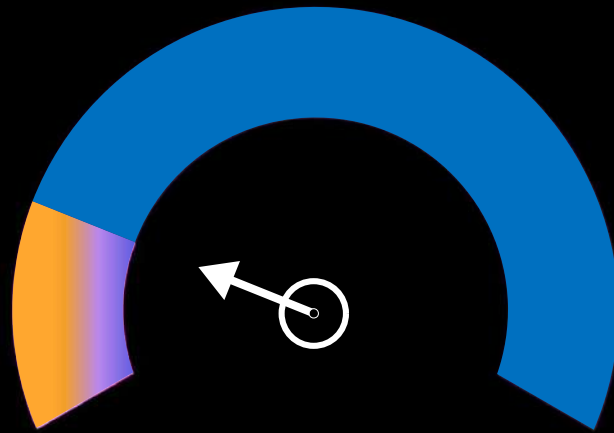


Abrupt cessation  
increases relapse risk

---

Bogers et al. 2023, Viguera et al. 1997,  
McCutcheon et al. 2023,  
Leucht et al. 2012, Takeuchi et al. 2017

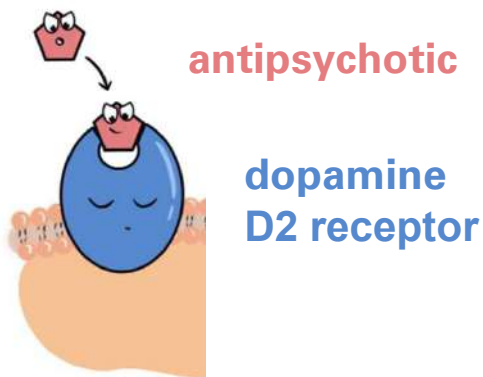
# ANTIPSYCHOTIC TAPERING



Slow tapering may  
reduce relapse risk

# 3 ANTIPSYCHOTIC TYPES

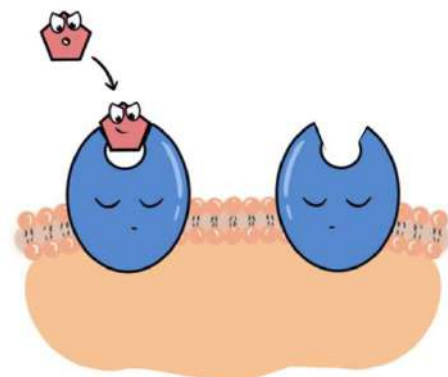
high D<sub>2</sub> affinity  
antagonist



blocks most receptors

haloperidol, risperidone

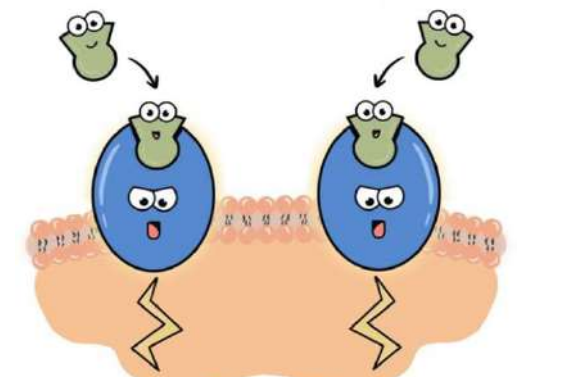
low D<sub>2</sub> affinity  
antagonist



blocks part of receptors

olanzapine, quetiapine

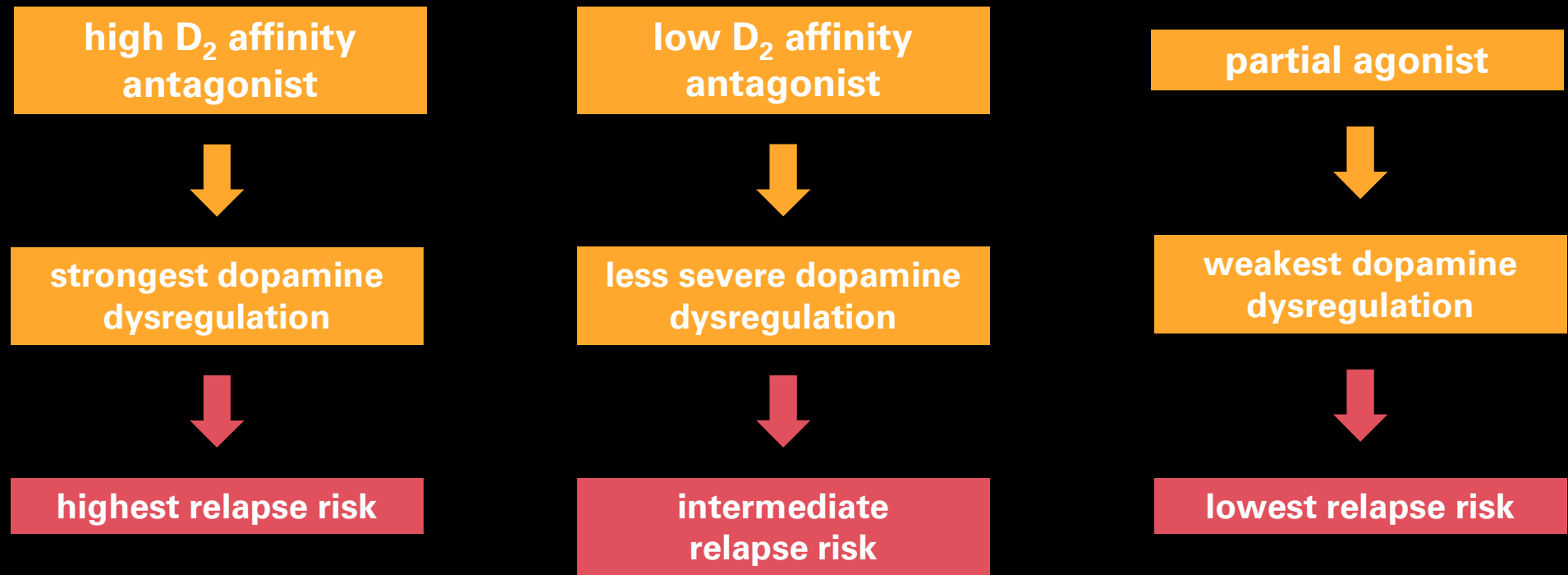
partial agonist



activate receptors partially

aripiprazole, brexpiprazole

# 3 ANTIPSYCHOTIC TYPES



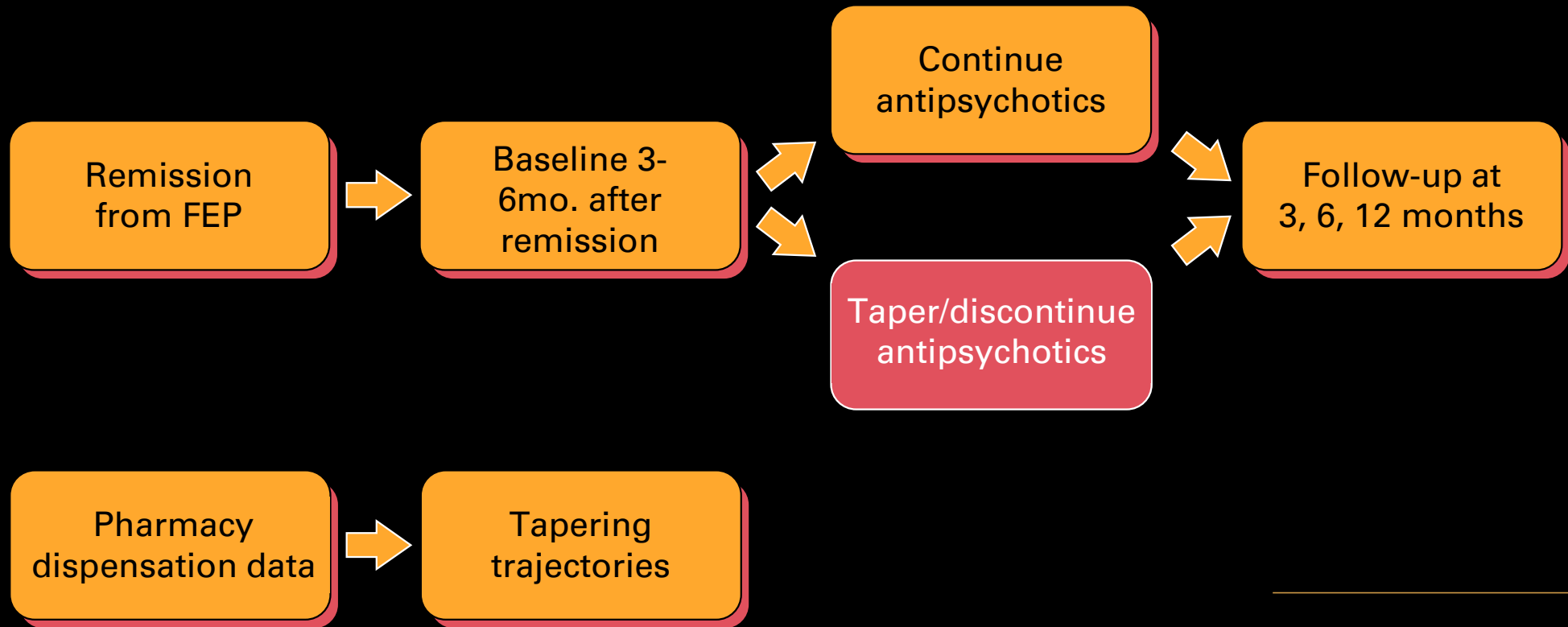
# CENTRAL QUESTION

**Do tapering speed &  
dopamine D<sub>2</sub> affinity  
predict relapse risk and time to relapse?**



---

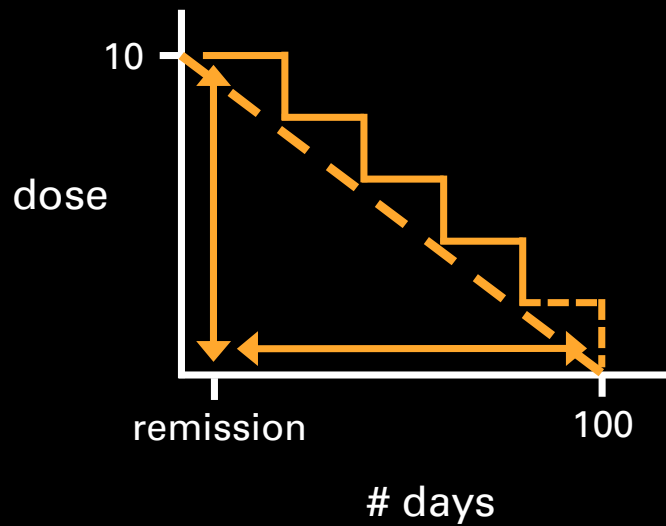
# HAMLETT STUDY



# TAPERING SPEED

Olanzapine equivalents mg/day

10 mg/day / 100 days  
= 0.1 mg/day



# RELAPSE

Within 12 months after baseline



**Hospitalization**



**Clinical judgement**



**Increase  $\geq 12$  points  
on PANSS total**

# SAMPLE CHARACTERISTICS

n=227



n=154  
68%

n=73  
32%



28 (SD 8)  
years



6 mo. (SD 15)  
duration FEP



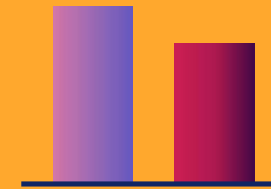
51% low affinity  
antagonists



25% high affinity  
antagonists



24% partial  
agonists

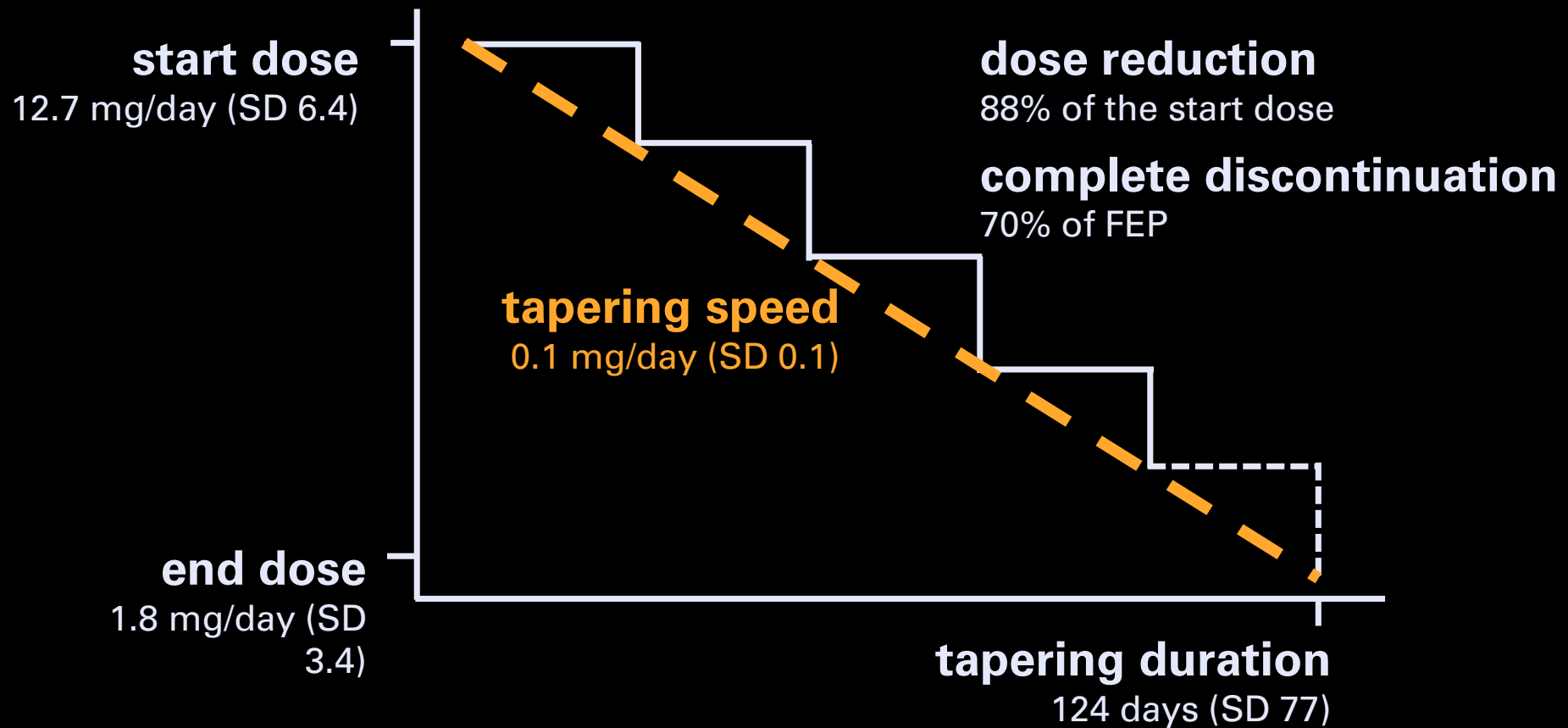


56%  
n=123  
No relapse

44%  
n=104  
Relapse

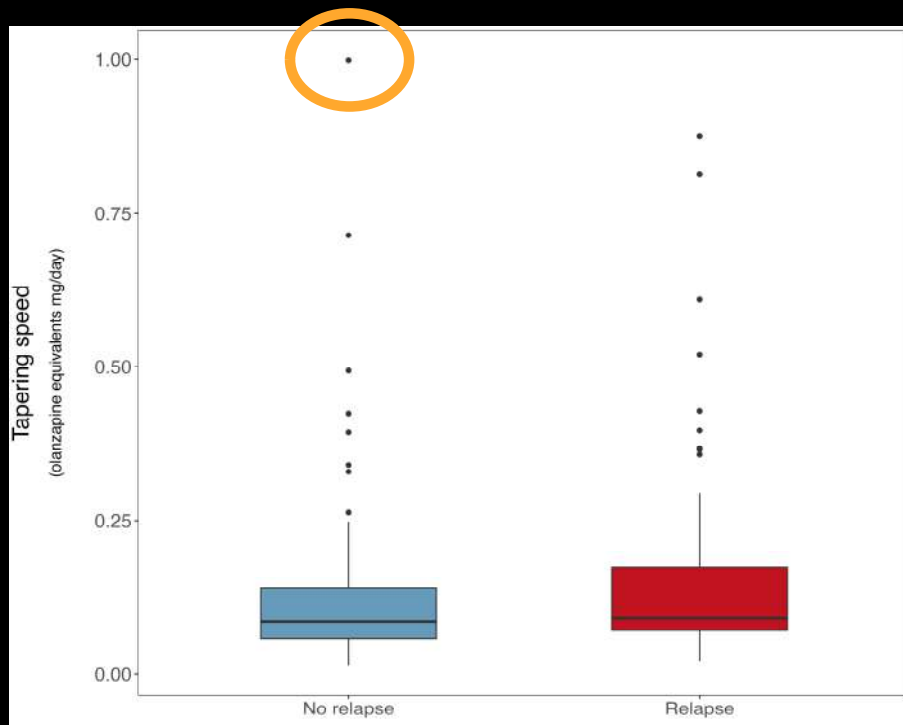


16% (n=37)  
hospitalized



\* all doses are olanzapine equivalents, n=227

# RELAPSE RISK



## TAPERING SPEED DID NOT PREDICT RELAPSE RISK

logistic regression  
 $z=0.989$ ,  $p=0.323$ ,  $CI=0.38 - 26.24$

## FASTEST TAPERING SPEED

of 0.81 mg/day olanzapine equivalents  
e.g. from 10 to 0 mg/day olanzapine in 12 days

## SLOWEST TAPERING SPEED

of 0.02 mg/day olanzapine equivalents  
e.g. from 10 to 0 mg/day in 500 days

---

# RELAPSE RISK

## D<sub>2</sub> AFFINITY PREDICTS RELAPSE RISK

logistic regression

high vs. low affinity

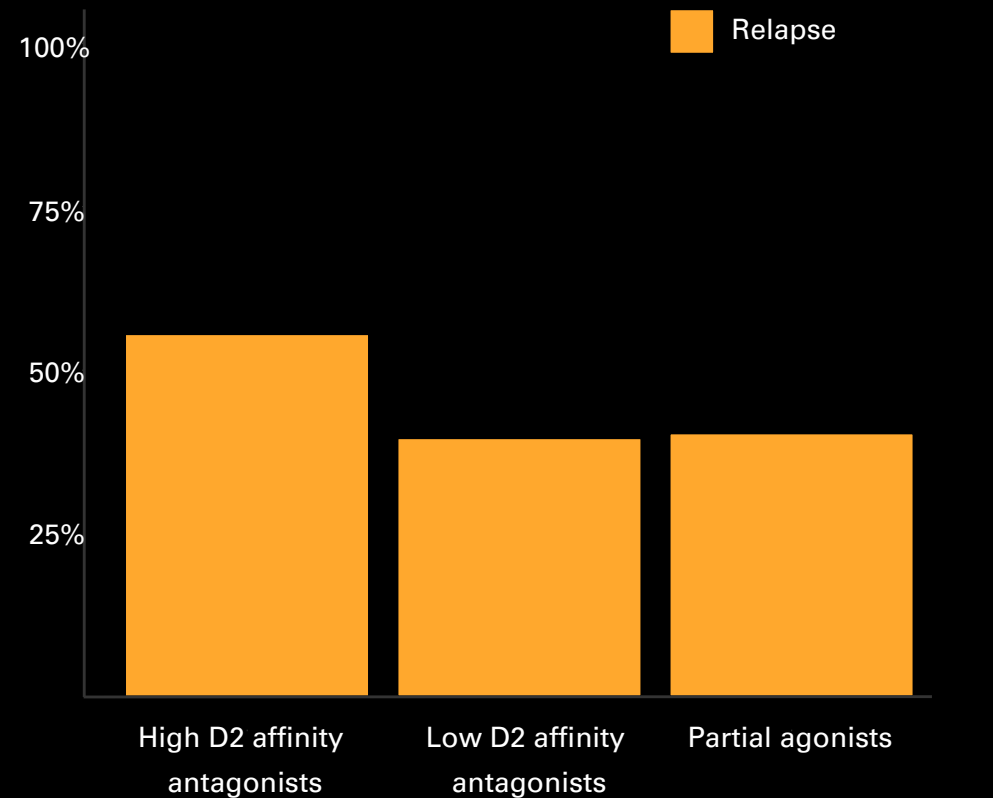
$z=-2.104$ ,  $p=0.035$ ,  $CI=0.24 - 0.95$ ,

**OR=0.48**

high affinity vs. partial agonists

$z=-2.278$ ,  $p=0.023$ ,  $CI=0.21 - 0.88$ ,

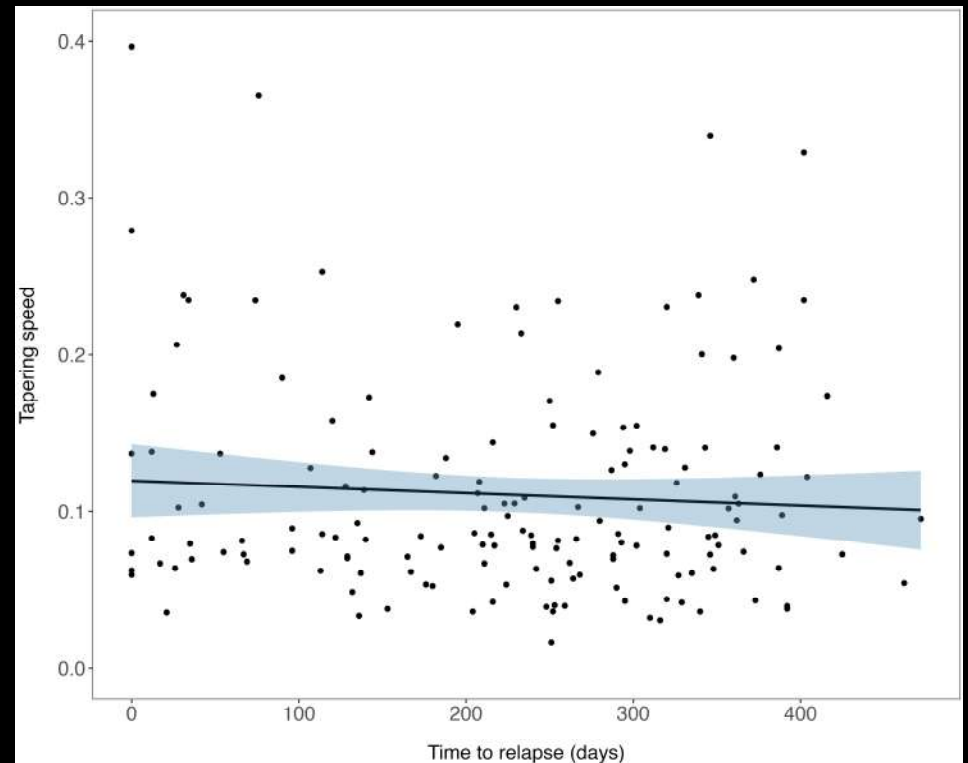
**OR=0.44**



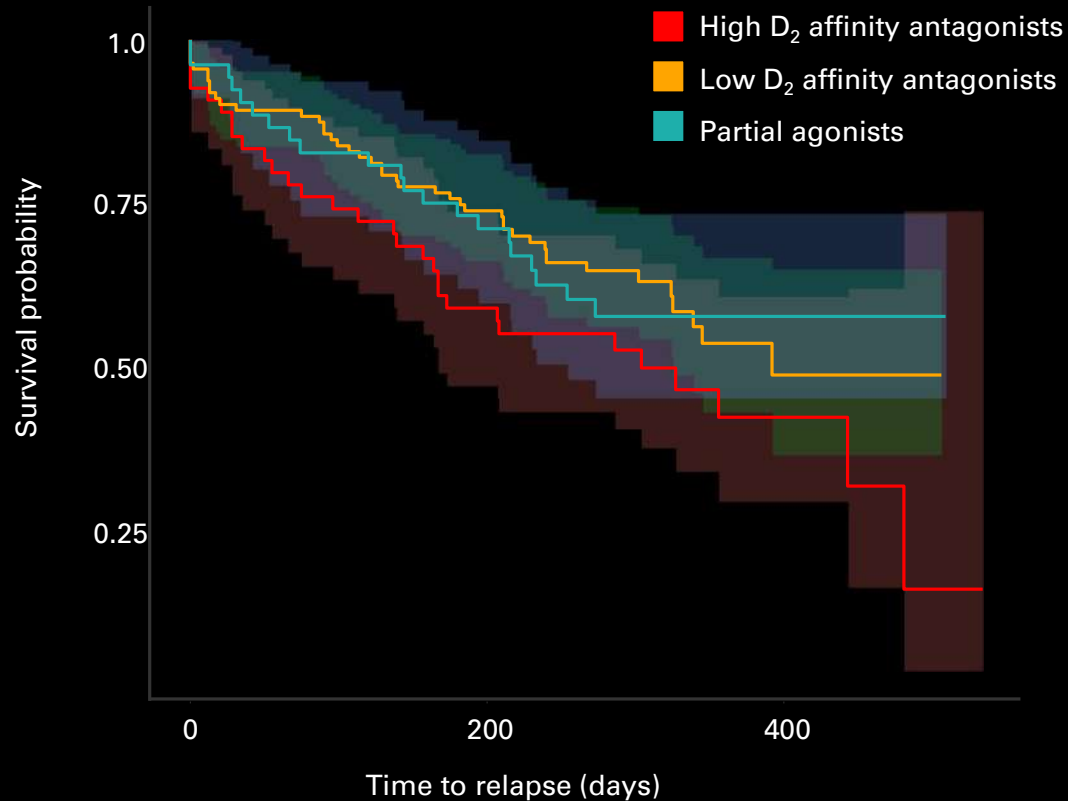
# TIME TO RELAPSE

**TAPERING SPEED DID NOT  
PREDICT TIME TO RELAPSE**

Cox' proportional hazard regression  
 $z= 0.755$ ,  $p=0.450$ ,  $CI=0.50 - 4.83$



# TIME TO RELAPSE



## ANTIPSYCHOTIC D<sub>2</sub> AFFINITY PREDICTS TIME TO RELAPSE

Cox' proportional hazard regression

high vs. low affinity

$z=-2.211$ ,  $p=0.027$ , HR= 0.568, CI=0.34 – 0.94

high affinity vs. partial agonists

$z=-2.054$ ,  $p=0.040$ , HR=0.537, CI=0.30 – 0.97

# CONCLUSIONS

1

**Tapering speed  
does not predict  
relapse risk**

2

**Tapering speed  
does not predict  
shorter time to  
relapse**

---

# CONCLUSIONS

3

**Users of high affinity antipsychotics had a greater relapse risk**

4

**Users of high affinity antipsychotics showed a shorter time to relapse**

---

# CONSIDERATIONS



**Bias by indication**



**Slow tapering in most patients**



**Early psychosis care in the Netherlands**

# BENEFITS OF SLOW TAPERING



**Minimize withdrawal symptoms**

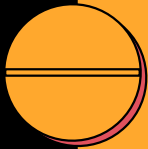


**Better monitoring**

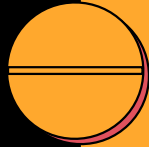


**Find lowest effective dose to minimize side effects**

# TAKE HOME MESSAGES



**While tapering guided and gradually,  
a slower speed may not further reduce relapse risk**



**Be mindful about the type of antipsychotic**

ANTIPSYCHOTICA  
AFBOUWEN:  
HOE PAK JE DAT  
AAN?



# ANTIPSYCHOTICA AFWEGEN

Afwegen van bijwerkingen

- PAKwijzer ([www.pakwijzer.nl](http://www.pakwijzer.nl)) of via
- Psymatik ([www.psymatik.com](http://www.psymatik.com))

Afwegen van bijwerkingen en effectiviteit via

- SDM app (<https://illuminatum.com/>  
<https://ebmpp.org/tools/sdmapp>)



# MEDICATIE INSTELLEN

- Zorgstandaard Psychose (2017): “Antipsychotica dienen in een relatief lage dosering (tot 4mg haloperidol-equivalent) en zo mogelijk tijdelijk te worden voorgeschreven”
- International Guidelines Schizophrenia: “In the first episode of psychosis, antipsychotics should be started at a low dose. Reassessment should occur soon (e.g., one week) after starting medication, and the dose should be increased based on response and tolerability” (McCutcheon et al., 2025)

Naam	Begin (mg)	Na dag 7	Na dag 21	Optimaal effectbereik	Maximaal
aripiprazol	5	10	20	10-30	30
clozapine	50	400	600		900
olanzapine	5	10	15	5-20	30
haloperidol	1	2	4		20 (8)



Zorgstandaard Psychose (2018): “De kans dat hierbij de eerste 18 maanden psychotische symptomen weg blijven is kleiner dan 50%.”

Internationale richtlijnen bevelen 1-2 jaar aan (Correll et al., npj Schizophrenia, 2022)

---

# LANGE-TERMIJN VOOR-/NADELEN

## Voordelen

- Mogelijk beter functioneel herstel  
(Sommer et al., *JAMA Psych*, 2025; Wunderink et al., *JAMA Psych*, 2013; Schlier et al., *eClin Med*, 2023)
- Vermindering van bewegingsstoornissen, prolactine/seksuele disfunctie, anticholinerge bijwerkingen (Stroup & Gray, *World Psych*, 2018)
- Gevoel van herstel, meer emotionele bewustzijn, herwonnen gevoel van autonomie, en betere strategieën om stress te managen (Mølgaard et al., *BMC Psych* 2024)

## Nadelen

- Terugval kans: stoppen > afbouwen > doorgaan
  - Met name als dosis lager was dan onderhoudsdosis en als afbouw snel verliep (<10 weken) (Bogers et al., *Schiz Bull*, 2023)



# PRAKTISCHE TIPS

*Psychological Medicine*

[cambridge.org/psm](https://cambridge.org/psm)







## Commentary

**Cite this article:** Horowitz MA, Moncrieff J, de Haan L, Bogers JPAM, Gangadin SS, Kikkert M, Veling W, Sommer IEC (2021). Tapering antipsychotic medication: practical considerations. *Psychological Medicine* 1–4. <https://doi.org/10.1017/S0033291721003299>

Received: 17 March 2021

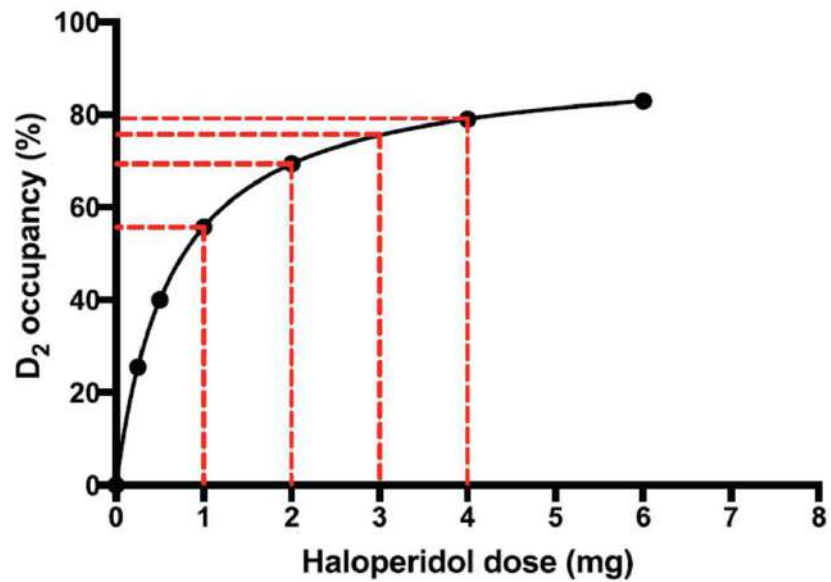
Revised: 20 July 2021

## Tapering antipsychotic medication: practical considerations

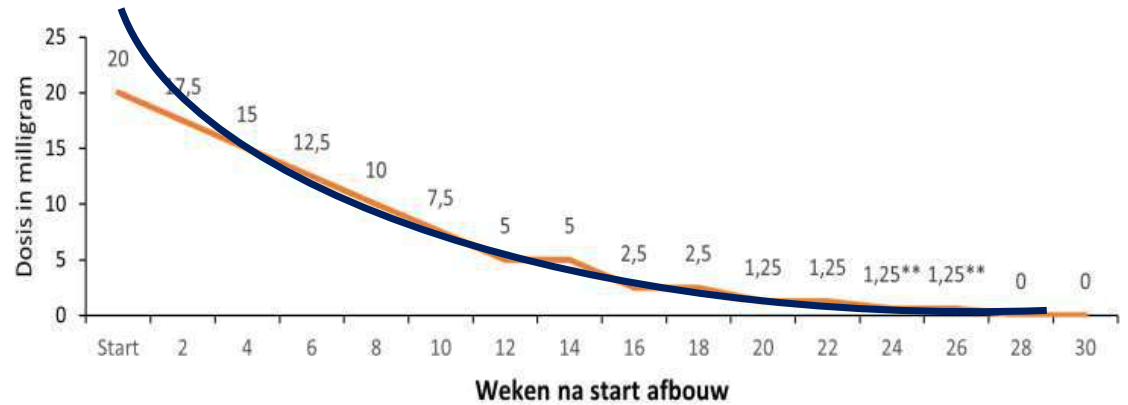
Mark A. Horowitz<sup>1,2</sup> , Joanna Moncrieff<sup>1,2</sup> , Lieuwe de Haan<sup>3</sup> ,  
Jan P.A.M. Bogers<sup>4</sup>, Shiral S. Gangadin<sup>5</sup>, Martijn Kikkert<sup>6</sup> , Wim Veling<sup>7</sup>  and  
Iris E. C. Sommer<sup>5,7</sup> 

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University College London, London, UK; <sup>2</sup>Goodmayes Hospital, North East London NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>3</sup>Amsterdam UMC, location AMC/Arkin, Amsterdam, Netherlands; <sup>4</sup>Mental Health Organisation Rivierduinen, High Care Clinics, Leiden, The Netherlands; <sup>5</sup>Department of Biomedical Sciences of Cells and Systems, Rijksuniversiteit Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands; <sup>6</sup>Research Department, Arkin, Amsterdam, Netherlands and <sup>7</sup>Department of Psychiatry, Rijksuniversiteit Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands

# HYPERBOLISCH AFBOUWEN



Afbouwschema olanzapine (Zyprexa, Zalasta)



# AFBOUWEN NA MEERDERE PSYCHOSES

- Neem kleine afbouwstappen, vooral de laatste
- Hoe langer antipsychotica gebruik, hoe langer de afbouw kan duren
  - Bij eerste psychose 3-6 maanden (afhankelijk van startdosering)
  - Bij meerdere psychoses/langdurig antipsychoticagebruik half jaar tot jaren
  - Beschikbare doseringen zijn beperkt, maar interval tussen dosisreductie stappen kan wel verlengd worden
- Vloeibare antipsychotica
  - Bijv. aripiprazol en risperidon (drank 1mg/ml)
- Verschillen tussen antipsychotica:
  - Clozapine afbouwen is erg lastig
- Taperingstrips
  - Let op: vaak niet vergoed



# STEUNENDE FACTOREN

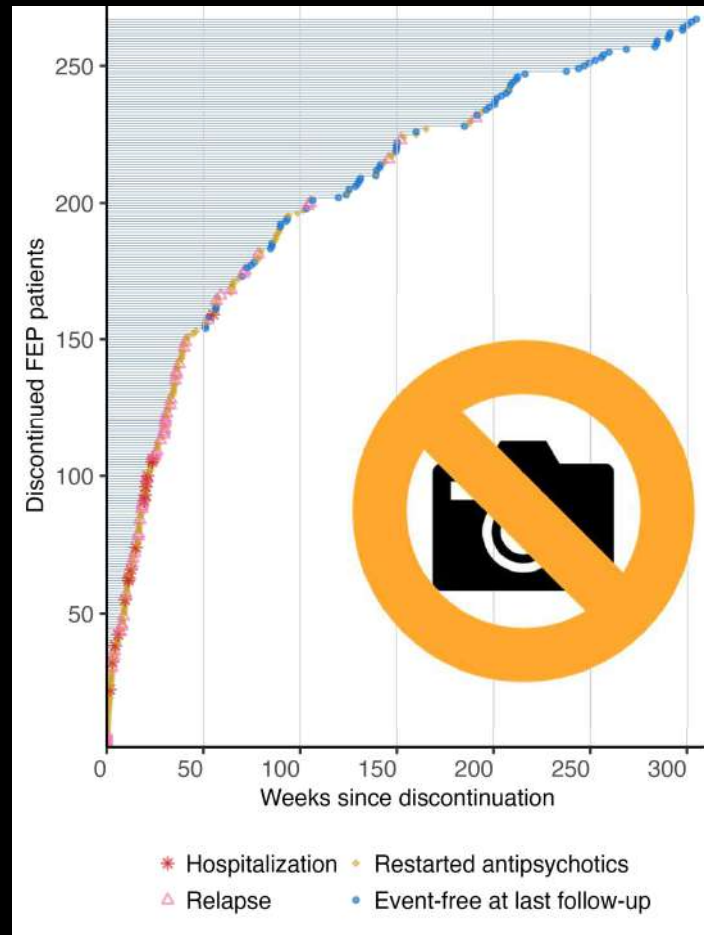
- Familie/naasten
- Niet-farmacologische interventies:
  - Voorbereiden op 'nieuwe normaal', met bijv. intensere emoties
  - CGT, Needs Adapted Treatment (geïndividualiseerde psychotherapie voor patiënt en omgeving)  
(Cooper et al., Schiz Res, 2020)



# AFBOUW MONITOREN

- Veel variatie:
    - farmacologie, symptomen, zelf-management, sociale netwerken etc.  
→ geïndividualiseerde aanpak
  - Early warning signs (ervaren tijdens psychose + lijst mogelijke signalen)
  - Relapse/rebound vs. withdrawal (Read, 2022; Chouinard et al., 2017)
    - Withdrawal: misselijkheid, hoofdpijn, zweten, duizelig, vermoeidheid, pijn/kramp, bewegingsstoornissen (tremoren, tardieve dyskinesie, dystonie)
    - Niet te verwarren met rebound: agitatie, angst, depressie, rusteloosheid, stemmingswisselingen, verwarring/concentratieverlies, psychotische klachten
-

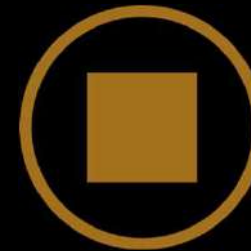
# AFBOUW MONITOREN



Franciska de Beer

# EINDRESULTAAT?

- Getolereerd risico op terugval is ook per persoon verschillend
- Bij het ervaren van terugval-klachten is de afbouw niet per se 'mislukt'.
  - Voor sommigen zijn de relapses onderdeel van het proces
  - Na stabilisatie evt. nog geleidelijker afbouwen
- Volledig stoppen of laagst mogelijke dosering?



WWW.HAMLETT.NL

# Afbouwen doe je zo

DE PRAKTISCHE GIDS OM ZO VEILIG MOGELIJK AF TE BOUWEN



**HAMLETT**

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

## Colofon

Deze gids is tot stand gekomen door een samenwerking tussen de HAMLETT studie, MIND Ypsilon en Anoiksis.

Met dank aan: ZonMw, Prof. dr. I. Sommer, dr. M. J. Kikkert, Shiral Gangadin, Karin Groen, Prof. dr. L. de Haan, Prof. dr. W. A. Veling  
Vormgeving: Hadassa Kwetsie

[www.HAMLETT.nl](http://www.HAMLETT.nl)

# HAMLETT AFBOUWGIDS

De onderstaande vragenlijst is handig op verschillende manieren.

- (1) Deze vragenlijst laat zien welke terugvalsignalen er allemaal kunnen zijn.
- (2) De vragenlijst helpt bij het herkennen van je eigen terugvalsignalen.
- (3) De vragenlijst helpt je bij het opstellen van een "vroeg signaleringsplan".

## Lichamelijke veranderingen

	Aanwezig tijdens	
	Eerste psychose	Afbouwen
Heb je pijn of last van kwaaltjes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ben je moe of heb je gebrek aan energie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Slaap je slecht in of word je vaak wakker?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lijken je bewegingen vertraagd?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Voel je je rusteloos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Let je niet meer op je uiterlijk of persoonlijke hygiëne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Voel je je heel energiek of heb je het gevoel dat je nauwelijks slaap nodig hebt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Afbouwschema olanzapine (Zyprexa, Zalasta)



# KERNPUNTEN

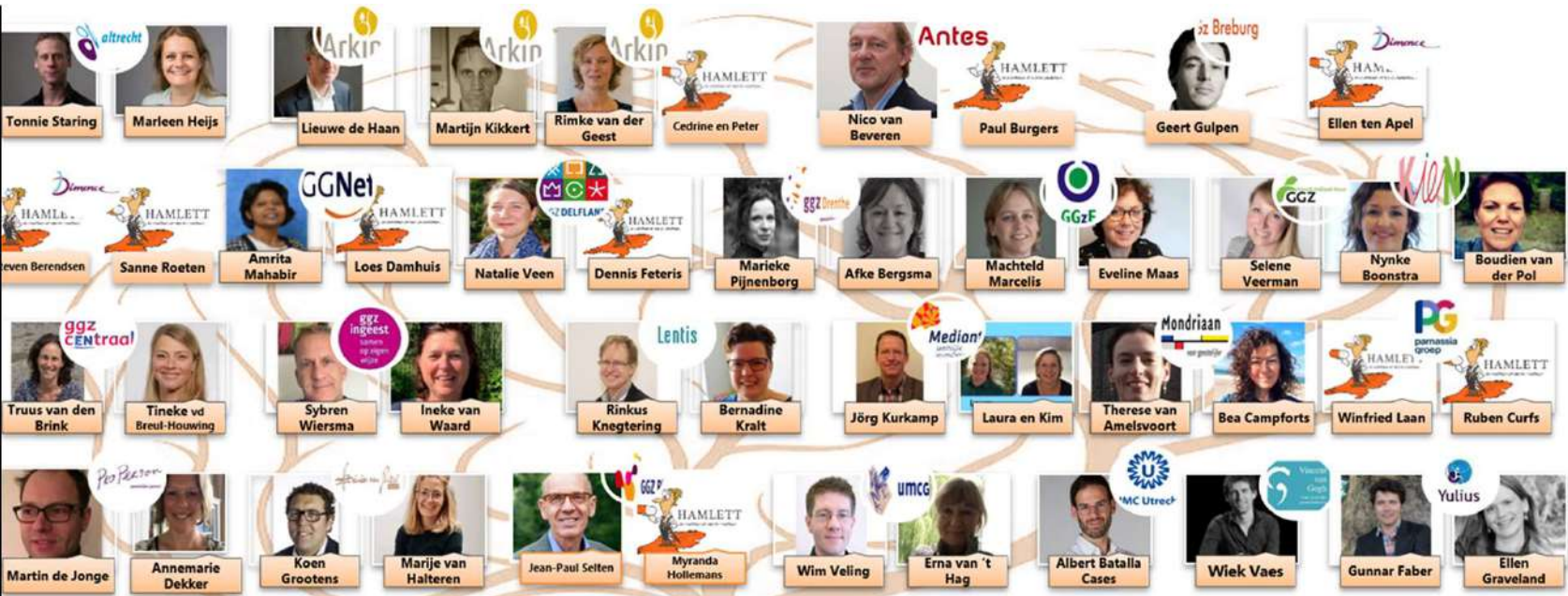
- Persoonlijke afweging voor- en nadelen gebruik antipsychotica
  - Afbouwen 6 maanden na herstel eerste psychose: korte termijn meer terugval, lange termijn beter functioneren
  - Er zijn verschillen tussen antipsychotica in risico op terugval na afbouwen
  - Hoe langer je antipsychotica gebruikt, hoe langzamer je moet afbouwen (4 maanden → jaren)
  - Kleine stappen, vooral de laatste
  - Afbouwen samen met cliënt, behandelaar en familie
  - Bedenk: wanneer vind je (cliënt) afbouwen geslaagd?
-

# ACKNOWLEDGEMENTS

**PROF.DR. IRIS SOMMER**

**HAMLETT-OPHELIA TEAM**





Onderzoeksteam

# JOINT EFFORT!

ggz  
CENTraal

GGZ inGeest

am 

Arkin 

*Feinier van Arkel*  
GROEP

 GGZ Rivierduinen

Antes

  
www.kien.nu

*Dimence*

  
GGZE

GGNet 

 GGZ Friesland

 Parnassia Groep

*Pro Persona*  
geestelijke gezondheidszorg

 Mediant

 GGZ  
Noord-Holland-Noord

 ggz Drenthe  
geestelijke gezondheids

 Trimbos  
instituut

 Anoïksis  
Vereniging van mensen  
met psychosegevoeligheid

 Yulius

 GGZ DELFLAND

 Mondriaan  
voor geestelijke gezondheid

 ZonMw

 psilon

 umcg

 altrecht

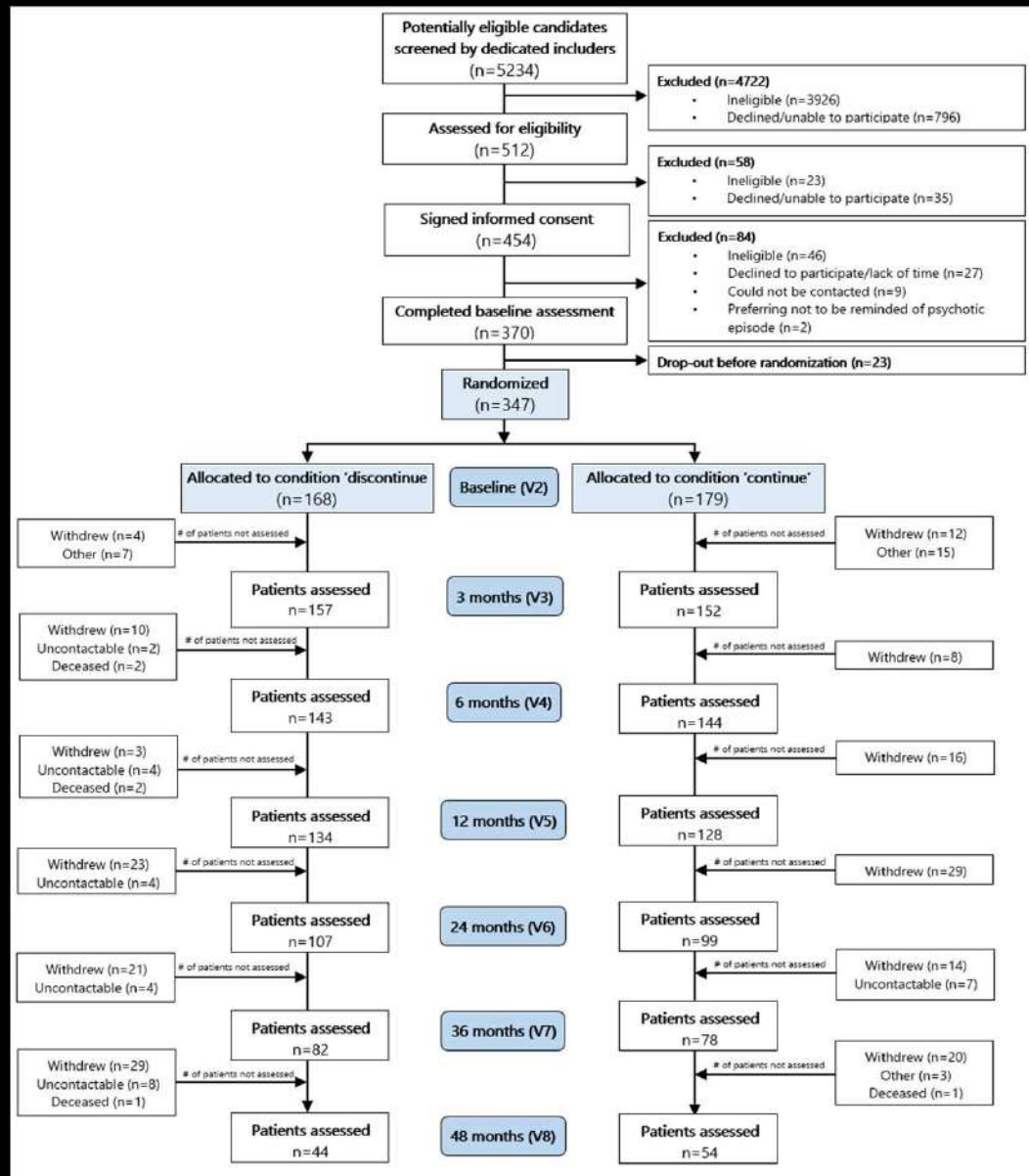
 UMC Utrecht

 GGz Breburg

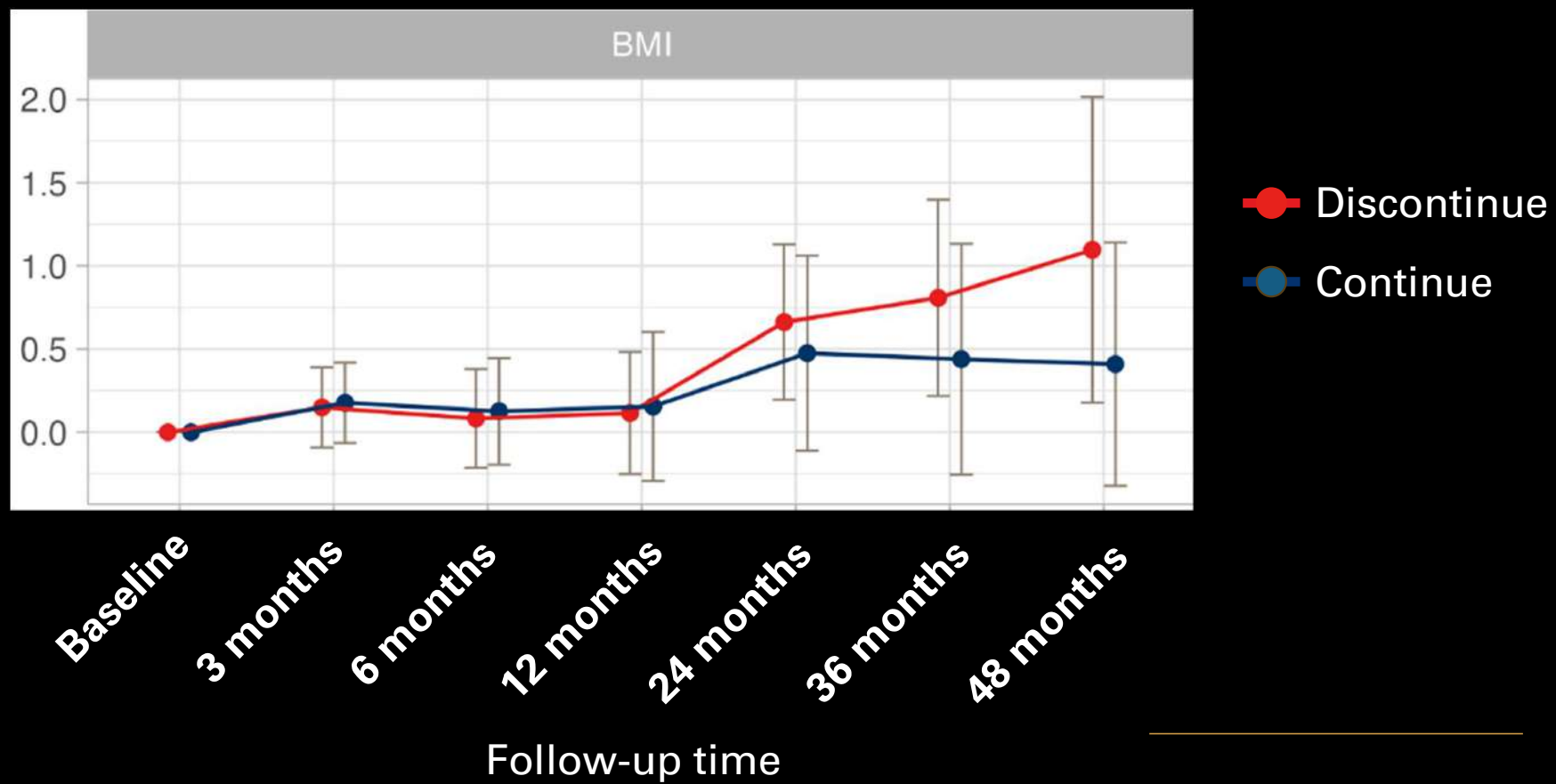
# HAMLETT



[s.s.gangadin@umcg.nl](mailto:s.s.gangadin@umcg.nl)



## SECONDARY OUTCOMES



# WAAROM TERUGVAL NA AFBOUWEN?

- D<sub>2</sub> Hypersensitiviteit hypothese

