

REACTIE OP

'VMAT-2-remmers als behandeling voor tardieve dyskinesie'

In de rubriek Psychiatrie van de Toekomst bespraken collega's De Wit en De Witte het klinisch onderzoek van Factor e.a. (2017) naar de toepassing van remmers van vesiculair monoaminetransporters (VMAT-2) in de behandeling van tardieve dyskinesie. De auteurs stellen dat tot voor kort de mogelijkheden voor behandeling van tardieve dyskinesie beperkt waren, waarschijnlijk doelend op de verandering die de VMAT-2-remmers valbenazine en deutetrabenazine in deze situatie zullen brengen.

Factor e.a. onderzochten systemische behandeling van tardieve dyskinesie, namelijk medicatie die per os wordt toegediend. Zowel Factor e.a. als De Wit en De Witte laten de optie van lokale behandeling van tardieve dyskinesie buiten beschouwing, terwijl orofaryngeale dyskinesieën ook kunnen worden behandeld door plaatselijke injectie van botulinetoxine A (Rapaport e.a. 2000; Slotema e.a. 2007). Factor e.a. keken naar totaalscores van de *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS), terwijl het effect van valbenazine op het subdomein van aangezicht en mond niet werd gepresenteerd. In de discussie ontbreekt dan ook de plaatsbepaling van valbenazine ten opzichte van lokale behandeling met botulinetoxine.

In een recent overzichtsartikel bevelen Bhidayasiri e.a. (2018) valbenazine en deutetrabenazine ten eerste aan en zij achten de effectiviteit van botulinetoxine onvoldoende bewezen om voor deze interventie hetzelfde te doen. De publicaties van Slotema e.a. en Rapaport e.a. zijn echter niet meegenomen omdat alleen artikelen vanaf 2012 tot en met september 2017 in aanmerking kwamen. Hoewel het onderzoek van Factor e.a. methodisch een stuk hoogwaardiger oogt, moet de mogelijkheid van lokale behandeling van tardieve dyskinesie misschien toch niet worden vergeten of zonder meer worden overgeslagen.

De Wit en De Witte spreken verder de hoop uit dat antipsychotische behandeling in de toekomst minder tardieve dyskinesie met zich zal meebrengen om zo bestrijding hiervan met weer extra medicatie te voorkomen. Het risico op tardieve dyskinesie is bij het atypische antipsychoticum clozapine echter zeer laag en minimaal, zelfs na jarenlang gebruik. Tevens heeft clozapine in dubbelblind gecontroleerd of gekruist onderzoek bij tardieve dyskinesie een gunstig effect (zie de richtlijn voor het gebruik van clozapine: www.clozapinepluswerkgroep.nl). Indien voorkómen nog steeds beter is dan genezen, kan dat een reden zijn om al eerder in het behandeltraject te kiezen voor clozapine in plaats van reguliere antipsychotica, de dopamine-2-receptorantagonisten.

LITERATUUR

- Bhidayasiri R, Jitkritisadukul O, Friedman JH, Fahn S. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: A systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *J Neurol Sci* 2018; 389: 67-75.
- Factor SA, Remington G, Comella CL, Correll CU, Burke J, Jimenez R, e.a. The effects of valbenazine in participants with tardive dyskinesia: results of the 1-year KINECT 3 Extension Study. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: 1344-50.
- Rapaport A, Sadeh M, Stein D, Levine J, Sirota P, Mosheva T, e.a. Botulinum toxin for the treatment of oro-facial-lingual-masticatory tardive dyskinesia. *Mov Disord* 2000; 15: 352-5.
- Slotema CW, van Harten PN, Bruggeman R, Hoek HW. Botulinum toxin in the treatment of orofacial tardive dyskinesia: a single blind study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 507-9.
- Wit LE de, de Witte L. VMAT-2-remmers als behandeling voor tardieve dyskinesie. *Tijdschr Psychiatr* 2018; 60: 352.

AUTEUR

VALENTIJN HOLLÄNDER, psychiater, Arkin/Inforsa, Kliniek voor Langdurige Intensieve Zorg (LIZ) & ECT-centrum, Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Valentijn Holländer, Arkin/Inforsa, LIZ & ECT-centrum, Duivendrechtsekade 55, 1096 AH Amsterdam.
E-mail: valentijn.hollander@inforsa.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

TITLE IN ENGLISH

Reaction on 'VMAT-2 inhibitors as treatment for tardive dyskinesia'

ANTWOORD OP

Holländer

Met interesse lazen we de reactie van collega Holländer op onze artikelbespreking. Hij constateert dat de plaatsbepaling van valbenazine ten opzichte van lokale behandeling met botulinetoxine in onze discussie ontbreekt. We kozen



ARTIKEL



er inderdaad voor om alleen de behandelingen te bespreken die in de multidisciplinaire richtlijn schizofrenie (van Alphen e.a. 2012) worden genoemd. We vinden het een goede aanvulling op ons artikel om als beginpunt te stellen dat alle beschikbare behandelmogelijkheden met de patiënt moeten worden besproken en zijn het met Holländer eens dat het wenselijk is om indien mogelijk een aanpak lokaal te behandelen, omdat dit veelal de minst ingrijpende behandeling is. We hebben daarom opnieuw de literatuur bekeken om uit te zoeken waarom injecties met botulinetoxine in de Nederlandse en internationale richtlijnen niet worden aanbevolen.

Injecties met botulinetoxine

In hun enkelblinde, niet-gerandomiseerde, niet-placebogecontroleerde studie (n = 12) concluderen Slotema e.a. (2008) dat injecties met botulinetoxine goed worden verdragen. Zij vonden een trend naar vermindering van symptomen van orofaciale tardieve dyskinesie. Rapaport e.a. (2000) beschreven ook een positief effect van botulinetoxine op orofaciale tardieve dyskinesie in een beknopt beschreven openlabelstudie (ook n = 12). Beide auteursgroepen adviseerden om de interventie verder te onderzoeken in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. Hiervan hebben we geen resultaten teruggevonden. Holländer bespreekt daarnaast een hernieuwde versie van de evidence-based richtlijn van de American Academy of Neurology voor tardieve syndromen en tardieve dyskinesie (Bhidayasiri e.a. 2018). In deze review krijgen de VMAT-2-remmers van de nieuwe generatie deutetabenazine en valbenazine de sterkste aanbeveling (niveau A), omdat deze behandeling een significante reductie van symptomen liet zien in ten minste twee consistente klasse I-studies. Klasse I-studies zijn 'gouden standaard' gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's), verricht in een representatieve populatie met o.a. objectieve en zorgvuldig beschreven primaire uitkomstmaten, helder geformuleerde ex- en inclusiecriteria, transparante start-, uitval- en *cross-over* karakteristieken met minimaal 80% van de deelnemers die de studie geheel doorloopt. Zoals Holländer zelf ook vaststelt, worden in deze hernieuwde richtlijn injecties met botulinetoxine niet aanbevolen. In de systematische cochrane review van verschillende (experimentele) behandelingen voor tardieve dyskinesie (o.a. endorfine, vetzuren, insuline, lithium, naloxon en elektroconvulsie therapie, maar ook botulinetoxine) concluderen Soares-Weiser e.a. (2018) dat geen van deze behandelingen veelbelovend lijkt voor het verminderen van de symptomen van tardieve dyskinesie. Zij adviseerden de behandelingen daarom alleen toe te passen binnen de context van een RCT.

LITERATUUR

- Alphen C van, Ammeraal M, Blanke C, Boonstra N, Boumans H, Bruggeman R, e.a. Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie 2012. Versie 2.0. Utrecht: Trimbos-instituut; 2012.
- Bergman H, Rathbone J, Agarwal V, Soares-Weiser K. Antipsychotic reduction and/or cessation and antipsychotics as specific treatments for tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD000459.
- Bhidayasiri R, Jitkritisadikul O, Friedman JH, Fahn S. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: A systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *J Neurol Sci* 2018; 389: 67-75.
- Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive dyskinesia: Therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 166-76.
- Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* 1997; 23: 583-609.
- Rapaport A, Sadeh M, Stein D, Levine J, Sirota P, Mosheva T, e.a. Botulinum toxin for the treatment of oro-facial-lingual-masticatory tardive dyskinesia. *Mov Disord* 2000; 15: 352-5.
- Slotema CW, van Harten PN, Bruggeman R, Hoek HW. Botulinum toxin in the treatment of orofacial tardive dyskinesia: a single blind study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 507-9.
- Soares-Weiser K, Rathbone J, Ogawa Y, Shinohara K, Bergman H. Miscellaneous treatments for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD000208.

AUTEUR

LAURA DE WIT, arts in opleiding tot psychiater, divisie Hersenen, afd. Psychiatrie, UMC Utrecht.

LOT DE WITTE, psychiater en onderzoeker, assistant professor Psychiatrie, Mount Sinai, New York.

CORRESPONDENTIEADRES

Laura de Wit.

E-mail: l.e.dewit-4@umcutrecht.nl

In een andere review stellen Cloud e.a. (2014) een behandelalgoritme voor tardieve dyskinesie voor. In dit algoritme worden botulinetoxine-injecties geadviseerd bij focale dystonie.

Samenvattend: de beschikbare evidentie voor het toepassen van botulinetoxine bij tardieve dyskinesie is zeer beperkt. Mogelijk bestaat er een discrepantie tussen het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de klinische praktijk, waarin botulinetoxine-injecties kennelijk worden toegepast voor tardieve dyskinesie. Het zal daarom

afhangen van de eventuele ervaring van een behandelaar of deze de mogelijkheid van botulinetoxine als offlabel-behandeloptie voor tardieve dyskinesie aan een patiënt voorlegt. In afwachting van een beter gefundeerd antwoord over de evidentie voor botulinetoxine uit placebo-gecontroleerde studies zou het goed zijn als deze ervaringen worden gedeeld in de vorm van caseseries.

Clozapine voor tardieve dyskinesie

Holländer noemt verder dat de switch naar clozapine een gunstig effect heeft bij tardieve dyskinesie, waarbij hij verwijst naar de richtlijn van de Clozapinepluswerkgroep. In deze richtlijn wordt bij tardieve dyskinesie gerefereerd naar één review (Egan e.a. 1997). Deze interventie wordt echter niet onderschreven door een recent verschenen cochrane review van Bergman e.a. (2018) naar het verminderen, staken of switchen van antipsychotica bij tardieve dyskinesie. De auteurs concluderen dat er geen data beschikbaar zijn van RCT's die ondersteunen dat verlagen of staken van het antipsychoticum of een specifieke antipsychotische behandeling effectief is als behandeling voor tardieve dyskinesie.

Clozapine en de nieuwere atypische antipsychotica hebben weliswaar een gunstiger bijwerkingenprofiel wat betreft extrapiramidale symptomen, maar het moet nog worden gezien of ze ook geassocieerd zijn met een lagere incidentie van tardieve dyskinesie. Ook in de bron die Holländer noemde (Rapaport e.a. 2000), wordt geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs is om bij tardieve dyskinesie te adviseren de dosering van het antipsychoticum te verlagen of te switchen naar een atypisch antipsychoticum.