

Psychosebehandeling met een lage dosering D₂-antagonist

L. DE HAAN, I. MAKSMOVIC

SAMENVATTING Onderzoek wordt besproken naar effectiviteit, bijwerkingen en D₂-binding van lage versus hogere dosering antipsychotica met een krachtig D₂-antagonisme. Een dosering tussen 2 en 7 mg haloperidol-equivalent per dag blijkt even werkzaam op positieve symptomen als hogere doseringen en gaat gepaard met minder bijwerkingen en verbetering van negatieve symptomen. In bindingsonderzoek blijkt bezetting van D₂-receptoren tussen 60% en 74% optimaal. Deze bezetting wordt bij patiënten die nooit eerder neuroleptica gebruikten, reeds bereikt bij 2 mg haloperidol-equivalent per dag. Mogelijk zijn de gunstige effecten van nieuwe antipsychotica op negatieve symptomen en bijwerkingen minder robuust als deze vergeleken worden met een laag gedoseerde D₂-antagonist. [TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 5, 287-291]

TREFWOORDEN dosering, D₂-antagonist, psychose

In 1973 concludeerden Gardos e.a. dat de dosering van antipsychotica getitreerd moet worden overeenkomstig de behoefte van de patiënt. Over de hoogte van de optimale dosering en hoe deze vastgesteld moet worden, bestaat echter nog steeds geen overeenstemming. Haase veronderstelde reeds in 1961 dat de laagste dosering van een antipsychoticum waarbij een lichte rigiditeit ontstaat, samengaat met een optimaal antipsychotisch effect. Hij noemde die dosering 'neuroleptic threshold' (NT). Hij nam aan dat hogere doseringen gepaard gaan met meer extrapiramidale bijwerkingen (EPB) zonder dat het antipsychotisch effect toeneemt, terwijl lagere doseringen een te laag of geen therapeutisch effect hebben. Ten onrechte is later gedacht dat het antipsychotisch effect toeneemt als antipsychotica hoger dan de NT worden gedoseerd. Vooral in Amerika heeft deze misvatting geleid tot (zeer) hoge doseringen. Veel onderzoek naar effectiviteit en bijwerkingen van de nieuwe antipsychotica maakt gebruik van een hoge dosering (tot

20 mg) haloperidol als vergelijkend medicament. Om deze redenen is het bewijs dat nieuwe antipsychotica een beter effect hebben op negatieve symptomen en gepaard gaan met minder bijwerkingen, niet zo robuust als fabrikanten ons willen doen geloven. Ook in Nederland wordt hoger gedoseerd dan optimaal zou zijn. In het 'Consensusdocument Minimumvoorwaarden voor de Behandeling van Schizofrenie 1996' (Schizofrenie Stichting Nederland) wordt een te hoge minimum- en maximumdosering (respectievelijk 5 en 20 mg haloperidol-equivalent) voor de acute behandeling van psychosen geadviseerd.

In dit artikel bespreken wij onderzoek naar effectiviteit, bijwerkingen en D₂-binding van lage versus hogere dosering antipsychotica. Dit geeft een overzicht van argumenten voor een psychosebehandeling met een lage dosering D₂-antagonisten. Onderzoek werd verzameld via MEDLINE en referentieonderzoek. Alleen gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken worden besproken. In het volgende wordt met

mg per dag bedoeld: mg haloperidol-equivalent per dag.

EFFECTIVITEIT

Effect op positieve symptomen Bollini e.a. (1994) verrichtten een meta-analyse van 22 gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken uit de periode van 1964 tot 1989 over behandeling met lage versus hoge dosering antipsychotica. Het betrof 1638 patiënten met voornamelijk een chronisch beloop van schizofrenie. Dosering beneden 2 tot 3 mg per dag bleek samen te gaan met minder effect op positieve symptomen. Dosering boven 7 mg per dag ging niet gepaard met meer effect, wel met meer bijwerkingen.

McEvoy e.a. (1991) bepaalden bij 106 patiënten met schizofrene of schizoaffectieve stoornissen de NT door de dosis langzaam te verhogen, totdat een tandradfenomeen begon op te treden bij het buigen van de arm. Bij de patiënten die al eerder aan antipsychotica waren blootgesteld, bedroeg de gemiddelde NT-dosering 4.3 (sd 2.4) mg per dag, terwijl bij patiënten die nooit eerder neuroleptica gebruikten, de NT-dosering 2.1 (sd 1.1) mg per dag was. Gedurende de eerste 24 dagen kregen alle patiënten een NT-dosering haloperidol. Daarna werd in een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij een deel van de patiënten deze dosering voortgezet (gemiddeld 3.4, sd 2.3 mg/dag), terwijl de anderen een dosering kregen die twee- à tienmaal hoger was dan de NT-dosering (gemiddeld 11.6, sd 4.7 mg/dag). 72% van de patiënten die een NT-dosering kregen, raakte in remissie, terwijl slechts 16% van hen EPB ontwikkelde. Hogere dosering leidde niet tot beter klinisch herstel, wel tot een hoger percentage EPB (50%). Hogere dosering had een klein, maar significant effect op de vijandigheidsscore van de groep, zoals gemeten met de Brief Psychiatric Rating Scale. Er was echter geen groot effect bij de meest vijandige patiënten. McEvoy e.a. concluderen dat respons afhangt van de vraag of de adequate minimale dosering bereikt is, en niet van de hoeveelheid antipsycho-

tica boven die minimale dosering. Klinische verbetering bij de patiënten die in de beginfase van het onderzoek niet op NT-dosering reageerden, hing samen met de duur van de behandeling en niet met dosisverhoging.

Stone e.a. (1995) vonden in een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met 24 psychotische patiënten die 4, 10 en 40 mg/dag kregen, geen verschil in klinische verbetering tussen de eerste twee groepen na twee weken onderzoek. Patiënten die 40 mg/dag haloperidol kregen, moesten de behandeling staken omdat zij ernstige EPB ontwikkelden.

Effect in recidiepreventie Marder e.a. (1987) vonden bij patiënten die 5 mg flufenazine-decanoat per twee weken kregen, na één jaar een recidiefpercentage van 22%, en na twee jaar 44%, versus 20% en 31% bij de patiënten die 25 mg per twee weken kregen. Hogarty e.a. (1988) vergeleken een bijzonder lage dosering flufenazine-decanoat (3.82 mg/twee weken) als onderhoudsmedicatie met een standaarddosering (25 mg/twee weken) gedurende twee jaar bij zeventig patiënten. Zij vonden bij patiënten met een lage dosering na een jaar een recidiefpercentage van 21% en na twee jaar 28%. Bij de groep met een standaarddosering vonden zij een recidiefpercentage van 14% na één jaar en 21% na twee jaar. Bij bovengenoemde lage doseringen (ongeveer 5 mg flufenazinedecanoat per twee weken) is het recidiefpercentage maar weinig hoger dan bij standaarddoseringen. Het is te verwachten dat het recidiefpercentage afneemt als hoger gedoseerd wordt dan 5 mg flufenazinedecanoat per twee weken (Kane e.a. 1986). Waarschijnlijk is continuering van de minimaal effectieve dosis waarop remissie bereikt wordt, een verstandige optie. Het hier besproken onderzoek van Marder e.a. en Hogarty e.a. is meegenomen in de meta-analyse van Bollini e.a.

Effect op negatieve symptomen McEvoy e.a. (1991) vonden dat negatieve symptomen bij patiënten met een NT-dosering verbeterden en

bij patiënten met een hogere dosering juist verslechterden. Ook Hogarty e.a. troffen meer negatieve symptomen bij patiënten met een standaarddosering dan bij patiënten met een lage dosering.

BIJWERKINGEN

In een meta-analyse van tien gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (906 patiënten) bleek dosering boven 7 mg per dag gepaard te gaan met meer EPB (Bollini e.a. 1994).

McEvoy e.a. vonden bij 50% van de groep met gemiddeld 11.6 mg per dag EPB, versus 16% bij de groep met gemiddeld 4.3 mg per dag. Patiënten die een hogere dosering haloperidol kregen, hadden meer anticholinergica nodig dan patiënten die een NT-dosering kregen. De drempel voor het ontwikkelen van EPB ligt bij patiënten met een eerste episode lager (2.1 mg/dag) dan bij chronische patiënten.

In het onderzoek van Stone e.a. kregen alle patiënten uit de groep van 40 mg per dag EPB. Ook Hogarty e.a. troffen minder EPB in de groep met een minimale dosering dan in een groep met een standaarddosering antipsychotica.

SOCIAAL FUNCTIONEREN, ANGST, DEPRESSIE EN THERAPIETROUW

Hogarty e.a. vonden dat patiënten met een bijzonder lage onderhoudsdosering flufenazine-decanoat zich veel minder emotioneel terugtrokken en meer uren werkten dan patiënten met een standaarddosering. Marder e.a. vonden dat patiënten met een lage onderhoudsdosering flufenazinedecanoat minder last hadden van angst en depressie dan patiënten met een standaarddosering.

Therapietrouw hangt behalve van ziektebesef vooral van bijwerkingen af. Een lagere dosering neuroleptica gaat gepaard met minder EPB. Het is veelzeggend dat patiënten die verdere deelname aan het onderzoek van McEvoy e.a. weigerden, dat deden nadat zij in de conditie met

hogere dosering haloperidol waren terechtgekomen.

BINDINGSONDERZOEK

Dosering van 1 tot 5 mg per dag gaf in de studie van Cambon e.a. (1987) 50% tot 88% bezetting van D₂-receptoren.

Wolkin e.a. (1989) vonden een bezetting van 60%-70% van D₂-receptoren bij een plasmaspiegel van 4-5 ng/ml haloperidol bij chronische patiënten en dezelfde bezetting bij een spiegel van 1-1.5 ng/ml bij eerste-episodepatiënten. Deze spiegels kwamen in het onderzoek van McEvoy e.a. overeen met een dosering van ongeveer 4 mg respectievelijk 2 mg per dag.

Farde e.a. (1992) hebben met Positron Emission Tomography (PET)-onderzoek aangetoond dat de bezetting van minder dan 60% van D₂-receptoren door klassieke neuroleptica gering therapeutisch effect heeft, terwijl bezetting van 74%-82% kan worden beschouwd als een drempel waarboven EPB optreedt. Een bezetting van D₂-receptoren tussen 60% en 74% is optimaal.

Kapur e.a. (1996) vonden in een onderzoek met zeven patiënten (van wie zes met een eerste-episodepsychose) dat 2 mg per dag na tien tot veertien dagen een bezetting van striatale D₂-receptoren van 53%-74% veroorzaakt (in zes patiënten boven 65%). Na twee weken verbeterde de Positive And Negative Symptoms Scale (PANSS)-score van 22 naar 15 voor positieve, en van 18 naar 12 voor negatieve symptomen. Geen van de patiënten ontwikkelde EPB. Twee mg per dag bleek voldoende om een bezetting van gemiddeld 67% van striatale D₂-receptoren te veroorzaken. Patiënten met een eerste psychotische episode bereiken bij een lagere dosering een hogere D₂-bezetting dan chronische patiënten.

CONCLUSIE

Een dosering tussen 2 en 7 mg haloperidol-equivalent per dag van D₂-antagonisten is even effectief als een hogere dosering op positieve

symptomen en recidief, gaat bovendien gepaard met minder bijwerkingen en levert verbetering op van negatieve symptomen, sociaal functioneren en waarschijnlijk van therapietrouw. In bindingsonderzoek blijkt een bezetting van D_2 -receptoren tussen 60% en 74% optimaal. Deze bezetting wordt bij eerste-episodepatiënten reeds bereikt bij 2 mg per dag. De individuele optimale dosering is goed vast te stellen door na te gaan bij welke dosering rigiditeit begint op te treden (NT). Dosering beneden deze drempel is niet effectief. In het algemeen gaat verhoging boven 7 mg per dag niet gepaard met verbetering van psychotische symptomen. Indien vijandigheid of agitatie behandeling behoeft, lijkt hierop gerichte comediatie (desnoods een tijdelijk hogere dosering van D_2 -antagonisten) beter dan routinematig hoog doseren van D_2 -antagonisten.

Met name voor patiënten met een eerste psychotische episode zijn lage doseringen (tussen 2 en 4 mg per dag) van belang. Ook voor nieuwe antipsychotica met een krachtig D_2 -antagonisme lijkt ons een vergelijkbaar advies van kracht.

Onderzoek is wenselijk waarin het effect van nieuwe antipsychotica op negatieve symptomen en bijwerkingenprofiel wordt vergeleken met het effect van lage doseringen D_2 -antagonisten.

LITERATUUR

- Bollini, P., Pampallona, S., Orza, M.J., e.a. (1994). Antipsychotic drugs: Is more worse? A meta-analysis of the published randomised control trials. *Psychological Medicine*, 24, 307-316.
- Cambon, H., Baron, J.C., Boulenger J.P., e.a. (1987). In vivo assay for neuroleptic binding in the striatum: Positron tomography in humans. *British Journal of Psychiatry*, 151, 824-830.
- Farde, L., Nordstroem, A.L., Wiesel, F.A., e.a. (1992). Positron Emission Tomographic analysis of central D_1 - and D_2 -dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Archives of General Psychiatry*, 49, 538-544.
- Gardos, G., Cole, J.O., & Orzack, M.H. (1973). The importance of

dosage in antipsychotic drug administration - A review of dose-response studies. *Psychopharmacologica*, 29, 221-230.

- Haase, H.J. (1961) Extrapyramidal modification of fine movements: A 'conditio sine qua non' of the fundamental neuroleptic action of neuroleptic drugs. In J.M. Bordeleau, *Système extrapyramidal et neuroleptique* (pp. 329-353). Montreal, Quebec: Editions Psychiatriques.
- Hogarty, G.E., McEvoy, J.P., Munetz, M., e.a. (1988). Dose of fluphenazine, familial Expressed Emotion, and outcome in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 45, 797-805.
- Kane, J.M., Woerner, M., & Sarantkos, S. (1986). Depot neuroleptics: A comparative review of standard, intermediate, and low-dose regimens. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47, 30-33.
- Kapur, S., Remington, G., Jones, C., e.a. (1996). High levels of dopamine D_2 -receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: A PET study. *American Journal of Psychiatry*, 153, 948-950.
- Marder, S.R., van Putten, T., Mintz, J., e.a. (1987). Low and conventional dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. *Archives of General Psychiatry*, 44, 518-521.
- McEvoy, J.P., Hogarty, G.E., & Steingard, S. (1991). Optimal dose of the neuroleptic in acute schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48, 739-745.
- Schizofrenie Stichting Nederland (1996). Consensusdocument Minimumvoorwaarden voor de Behandeling van Schizofrenie 1996.
- Stone, C.K., Garver, D.L., Griffith, J., e.a. (1995). Further evidence of a dose-response threshold for haloperidol in psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1210-1212.
- Wolkin, A., Barouche, F., & Wolf, A.P. (1989). Dopamine blockade and clinical response: Evidence for two biological subtypes of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 146, 905-908.

AUTEURS

L. DE HAAN is psychiater in het Academisch Medisch Centrum, Adolescentenkliniek, Amsterdam.

I. MAKSMOVIC is student geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam.

Correspondentieadres: L. de Haan, Psychiatrisch centrum, Adolescentenkliniek, Tafelbergweg 25, 1105 BC Amsterdam, telefoon: (020) 5662210, fax: (020) 6919139.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-11-1998.

SUMMARY Treatment of psychosis with low dose typical neuroleptics – An overview is given of studies on efficacy, side effects and D₂ receptor occupancy of low versus high doses of typical neuroleptics. Doses between 2 and 7 mg haloperidol equivalent a day are as effective as higher doses on positive symptoms and are associated with less side effects and improvement of negative symptoms. Low doses of typical neuroleptics give D₂-receptor occupancy in the putative therapeutic range. [TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 5, 287-291]

KEYWORDS dose, D₂-antagonist, psychosis