

Zijn bètablokkers een effectieve behandeling bij door antipsychotica geïnduceerde acathisie?

C. BAEKEN, G. PIETERS

SAMENVATTING Acathisie is een moeilijk te definiëren syndroom dat geassocieerd is met de behandeling met antipsychotica. Universele criteria voor de diagnosestelling ontbreken en er bestaat geen specifiek motorisch pathognomonisch teken. Bètablokkers worden genoemd als effectieve behandeling van acathisie. Naar aanleiding van een gevalsbeschrijving is de literatuur over de medicamenteuze behandeling met bètablokkers kritisch onderzocht. Er zijn weinig gecontroleerde onderzoeken en zij werden voornamelijk uitgevoerd eind jaren tachtig. Ze geven niet eenduidig aan dat bètablokkers een effectieve behandeling zijn van door antipsychotica geïnduceerde acathisie. Richtlijnen voor de klinische praktijk worden voorgesteld.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 5, 287-292]

TREFWOORDEN acathisie, antipsychotica, bètablokkers

GEVALSBESCHRIJVING

Bij een recent opgenomen psychotische patiënt werd een atypisch antipsychoticum (olanzapine 10 mg) opgestart. Voordien had hij nooit antipsychotica gekregen. Tegen de avond rapporteerde de dienstdoende afdelingsverpleegkundige bij deze patiënt een uitgesproken innerlijke onrust met bewegingsdrang, vooral van de onderste ledematen. Pogingen om tot rust te komen werden onderbroken door een herhaald patroon van met de voeten trappelen en snel rondlopen. De klinische diagnose acute acathisie tengevolge van het starten van een antipsychoticum werd gesteld. Twee behandelmogelijkheden zijn in deze situatie mogelijk. Verminderen (of staken) van het antipsychoticum of een anti-acathisie-medicijn erbij geven. Er werd een anticholinergicum ('indien nodig') in therapeutische dosis voorgeschreven samen met een benzodiazepine. Er werden die avond door de dienstdoende afdelingsverpleegkundige geen klachten meer gerap-

porteerd. Bij de wachtbespreking de volgende morgen meldde de supervisor dat de patiënt eigenlijk met bètablokkers behandeld moest worden.

Naar aanleiding hiervan is besloten de volgende vraag te onderzoeken: 'Zijn bètablokkers een effectieve behandeling bij door antipsychotica geïnduceerde acathisie?'

ACATHISIE

Acathisie, in het verleden traditioneel ondergebracht bij de extrapiramidale syndromen, bestaat uit zowel subjectieve als objectieve motorische onrust. Acathisie wordt vaak miskend en kan ook gemisinterpreteerd worden als angst, agitatie, dysforie, dyskinesie of een verergering van de psychose. Acathisie is vaak een reden van therapieontrouw en verhoogt het risico van suïcide (Shear e.a. 1983).

Bij de diagnostiek kunnen meetinstrumenten worden gebruikt die de ernst van acathisie

meten. De Barnes Akathisia Rating Scale (Barnes 1989) wordt als de best gevalideerde beschouwd. Acathisie wordt meestal veroorzaakt door het toedienen van dopamineantagonisten. Voor een overzicht verwijzen we naar Sachdev e.a. (1994), Chung & Chiu (1996), Sachdev & Brüne (2000). Acathisie komt vaak voor bij behandeling met antipsychotica, waarbij in de literatuur een prevalentie wordt beschreven tussen 8 en 76% (Van Putten & May 1984; Chung & Chiu 1996; Van Harten 2002).

LITERATUURONDERZOEK

Methode De Medline- en Cochrane-databases werden met de zoektermen 'akathisia' en 'adrenergic beta-blocking antagonist', tussen februari 2001 en april 2001 doorzocht. Dit leverde 74 artikelen op. Vervolgens werden als filters 'randomised controlled trial' en/of 'systematic review' toegevoegd. Dit leverde 3 overzichtsartikelen op en 3 bijkomende gecontroleerde gerandomiseerde onderzoeken die niet in een van deze reviews beschreven werden. Er werd geen meta-analyse gevonden. Ook handboeken van psychofarmacologie werden geraadpleegd (Schatzberg e.a. 1998; Dierick e.a. 1999; Moleman e.a. 1998).

Resultaten Het overzichtsartikel van Adler e.a. (1989) bespreekt acht onderzoeken met propranolol waarvan twee gecontroleerde onderzoeken. Bij de bespreking van andere bètablokkers zijn er geen gecontroleerde onderzoeken beschreven.

Eén onderzoek van Adler e.a. (1985) betreft een enkelblind gecontroleerd cross-overonderzoek, waar bij 6 met antipsychotica behandelde patiënten met schizofrenie propranolol (20-30 mg/dag), geen behandeling en lorazepam (2 mg/dag) werden vergeleken. Voor de beoordeling van de acathisie gebruikte men de Simpson/Angus EPS-scale en een visueel analoge schaal. Propranolol deed zowel de subjectieve als de objectieve symptomen met 50% dalen ten opzichte van de basislijn, lorazepam verminderde uitsluitend de subjectieve symptomen en de onbehandelde groep

verbeterde niet. In dit onderzoek is de patiëntenpopulatie beperkt, en de gebruikte propranolol- en lorazepamdosissen zijn vrij laag. Tegelijkertijd gebruikten 5 patiënten anticholinergica. Wat de invloed hiervan is op de acathisiesymptomen wordt niet vermeld.

In het andere besproken gerandomiseerde, dubbelblinde cross-overonderzoek van Adler e.a. (1986) werd propranolol (gemiddeld 51 mg/dag) met placebo vergeleken gedurende een periode van 6 tot 10 dagen bij 12 schizofreniepatiënten met symptomen van acathisie. De meesten werden behandeld met typische antipsychotica. Voor de beoordeling van de acathisie gebruikte men de Simpson/Angus EPS-scale en een visueel analoge schaal. De behandeling met propranolol vermindert significant de subjectieve en objectieve symptomen van acathisie. Met placebo werd er geen verschil gevonden ten opzichte van de basislijn. Er was geen significante verbetering van extrapiramidale symptomen. Hierbij valt op te merken dat 8 van de 12 patiënten tegelijkertijd anticholinergica toegediend kregen en 1 eveneens amantadine. Drie patiënten kregen benzodiazepines 'indien nodig'. Deze 3 concomitante medicaties worden eveneens als een mogelijke behandeling voor acathisie genoemd (Fleisschhacker e.a. 1990). Toch concluderen de auteurs dat een behandeling met propranolol resulteerde in een vermindering van zowel subjectieve als objectieve klachten.

In het overzichtsartikel van Fleisschhacker e.a. (1990) worden 16 onderzoeken besproken waarvan 2 dubbelblind, met name het hierboven beschreven artikel van Adler e.a. (1986) en een ander van Kramer e.a. (1988). Dezen voerden een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek uit bij 20 patiënten met schizofrenie, waarbij propranolol vergeleken werd met placebo. De diagnose en ernst van acathisie werd vastgesteld door de Akathisia Rating Scale (ARS), een 10-puntsvragenlijst, net voor toetreding tot het onderzoek. Alle patiënten kregen voorafgaand 5 dagen anticholinergica toegediend zonder verbetering van de symptomen. Patiënten werden willekeurig in 2

groepen ingedeeld, waarbij 5 dagen propranolol 20 mg/dag werd toegediend of placebo. Er waren 2 metingen: op dag 2 en dag 5. Twee dagen na de start van de behandeling kon men noch met propranolol, noch met placebo een significante daling ten opzichte van de basislijn vinden. Deze metingen werden wel significant verschillend na 5 dagen, waarbij de groep die behandeld werd met propranolol vooral op objectieve symptomen een duidelijke verbetering vertoonde. De eerste kritische opmerkingen bij dit onderzoek betreffen het gebruik van de ARS. De auteurs meldden dat deze schaal geconstrueerd is na literatuuronderzoek waarbij items vergaard werden uit een reeks van extrapyramidale symptoomschalen. Deze nieuw opgestelde schaal is niet gevalideerd. Er bestaat ook onduidelijkheid over de gebruikte propranololdosis. In de discussie heeft men het over 60 mg/dag, maar dit wordt nergens duidelijk weergegeven. Men geeft geen uitleg waarom men een voorgeselecteerde groep patiënten uitkiest die reeds zonder succes behandeld zijn met anticholinergica, noch welke invloed dit heeft op de resultaten.

Irwin e.a. (1988) voerden een dubbelblind onderzoek uit waarbij ze bij 11 schizofreniepatiënten de behandeling van propranolol met placebo vergeleken. Dit onderzoek werd in de eerder genoemde overzichtsartikelen niet opgenomen. Tijdens dit onderzoek werd een typisch antipsychoticum gestart, waarbij acathisie en extrapyramidale symptomen geëvalueerd werden. De subjectieve symptomen werden rechtstreeks aan de patiënt gevraagd, de objectieve symptomen werden gemeten met de *Involuntary Movement and Extrapryamidal Scale* (IMEPS), een onbekende 7-puntsschaal. Wanneer acathisie binnen de eerste week van behandeling voorkwam, werden de antipsychotica behouden en kregen patiënten gerandomiseerd en geblindeerd propranolol (20 mg/dag) of placebo toegediend. Na 48 uur werden de acathisiesymptomen geëvalueerd. Noch propranolol, noch placebo had enig effect. In een hierop volgende open trial werden 8 patiënten met gunstig resultaat behandeld met anticholiner-

gica. Het artikel roept evenwel enkele vragen op. De dosis propranolol was laag in vergelijking met de andere onderzoeken en de observatie duurde slechts 48 uur, waarna de behandeling met bètablokkers gestaakt werd. Voor de subjectieve component van acathisie werd vrij simpel en suggestief aan de patiënt gevraagd of hij al dan niet nog symptomen ervoer. Wellicht meet de IMEPS eerder extrapyramidale symptomen dan acathisie. Men zou hieruit kunnen afleiden dat men hier eerder extrapyramidale symptomen behandelde en geen acathisie.

Bij een ander dubbelblind gecontroleerd onderzoek van Adler e.a. (1993) werden na een placebo-trial van 2 dagen 26 chronische schizofreniepatiënten gerandomiseerd in een groep ingedeeld waarbij ofwel propranolol (80 mg/dag), benzotropine (6 mg/dag) of placebo werd toegediend. De Barnes Akathisia Rating Scale (Barnes 1989) werd als meetinstrument gebruikt. Behalve voor placebo werd er een gelijkwaardige daling van acathisiesymptomen gemeten. De meeste patiënten kregen wel een onderhoudsbehandeling met benzodiazepines of amantadine. In de benzotropinegroep ontwikkelden 3 van de 8 patiënten klachten (verwardheid) die verminderden na het geven van een lagere dosering. De groep bestond niet uit acute, maar uit chronische patiënten en de auteurs wijten de betere respons op anticholinergica aan de gemiddeld hogere toegediende dosis.

In een gerandomiseerd dubbelblind crossoveronderzoek van Sachdev & Loneragan (1993) werden 6 patiënten die acuut door typische antipsychotica veroorzaakte acathisiesymptomen vertoonden allen gedurende een periode van 3 dagen gerandomiseerd intraveneus behandeld met benzotropine (2 mg), propranolol (1 mg) en placebo (een fysiologische oplossing). Metingen gebeurden aan de hand van 2 schalen: een uit de literatuur samengestelde, maar niet gevalideerde schaal, en een visueel analoge schaal. De metingen werden voor de trial en nog driemaal een uur na intraveneuze behandeling uitgevoerd. Benzotropinebehandeling gaf een significante verbetering, vooral van de subjectieve symptomen. Proprano-

lol en placebo gaven geen verandering. Op basis van hun onderzoek besloten de auteurs dat acute acathisie het best met anticholinergica behandeld kan worden. De onderzoeksgroep was echter erg klein, de metingen werden na een uur gestaakt en de behandeling was intraveneus. Daarbij zijn de schalen die gebruikt werden, niet gevalideerd.

DISCUSSIE

Bètablokkers worden in de literatuur aangehaald als een veelbelovende behandeling bij door antipsychotica geïnduceerde acathisie. Bij literatuuronderzoek vonden we zes gecontroleerde dubbelblinde onderzoeken, waarvan vier deze hypothese lijken te bevestigen. Er zijn twee onderzoeken die niet tot dit besluit komen. Deze vertonen echter ernstige methodologische beperkingen. Er werd voornamelijk onderzoek verricht eind jaren tachtig en het aantal patiënten in deze dubbelblinde onderzoeken is beperkt (in totaal 49 patiënten: 34 propranolol, 15 placebo). Bijna alle onderzoeken bespreken de bètablokker propranolol. Onderzoeken naar het voorkomen van acathisie bij het gebruik van atypische antipsychotica werden niet gevonden. Naar gebruik van andere bètablokkers zijn de onderzoeken methodologisch beperkt (Dumon e.a. 1992). De meeste onderzoeken waren beperkt in tijd. Terugval, heroptreden van symptomen en therapeutische tolerantie werden niet of nauwelijks besproken. De Barnes Akathisia Rating Scale (Barnes 1989) werd, ondanks haar aangetoonde validiteit, bijna in geen enkele van deze gecontroleerde onderzoeken gebruikt.

CONCLUSIE

Het gebruik van bètablokkers lijkt een goede behandel mogelijkheid te zijn, maar op basis van de zes beschreven gecontroleerde onderzoeken kan men niet eenduidig besluiten dat ze een effec-

tieve behandeling van door antipsychotica geïnduceerde acathisie zijn. Meer gecontroleerde onderzoeken met voldoende grote patiëntenpopulaties moeten dit bevestigen.

Voor de aanbevelingen in de dagelijkse klinische praktijk volgen we de richtlijnen van Fleisschhacker (1990) en Moleman e.a. (1998). Deze raden aan met een anticholinergicum te starten, omdat cholinergica geïndiceerd zijn bij de behandeling van acute extrapiramidale symptomen, zeker als ze samen voorkomen met parkinsonisme. Eerst moet een verandering van het antipsychoticum of een tragere titratie worden overwogen. Vervolgens raden deze auteurs aan, wanneer men toch beslist propranolol of een andere lipofiele bètablokker toe te dienen, dat er het beste gestart kan worden met een lage dosis (20-30 mg/dag). Bij onvoldoende effect kan men na enkele dagen verhogen naar 90-120 mg/dag. Hogere doses lijken geen bijkomende respons te geven. De gemiddelde dosis bedraagt 20 à 60 mg/dag. Effect treedt op na 48 uur en men moet de behandeling voldoende lang volhouden. Nergens worden richtlijnen gegeven over de behandelduur. Het toedienen van een benzodiazepine zou een volgende keuze kunnen zijn, zeker als de subjectieve klachten van acathisie persisteren. Dierick e.a. (1999) en Casey (1993) vermelden als eerste keuze het gebruik van propranolol (30 à 100 mg/dag), na het overwegen van een lagere dosis van het antipsychoticum of een wijziging hiervan. Bij onvoldoende effect worden eerst anticholinergica, dan antihistaminica en daarna benzodiazepines aanbevolen. Wanneer men met dit algoritme geen effect haalt, worden er in de literatuur weinig richtlijnen voor alternatieven gegeven buiten het veranderen van antipsychoticum, waarbij atypische antipsychotica geprefereerd worden. Mogelijk zijn ritanserine (10 à 20 mg/dag), betaxolol (10 à 20 mg/dag) of cyproheptadine (16 mg/dag) alternatieven (Moleman e.a. 1998).

LITERATUUR

- Adler, L.A., Angrist, B., Peselow, E., e.a. (1985). Efficacy of propranolol in neuroleptic-induced acathisie. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 5, 164-166.
- Adler, L.A., Angrist, B., Peselow, E., e.a. (1986). A controlled assessment of propranolol in the treatment of neuroleptic-induced acathisie. *British Journal of Psychiatry*, 149, 42-45.
- Adler, L.A., Angrist, B., Reiter, S., e.a. (1989). Neuroleptic-induced acathisie: a review. *Psychopharmacology*, 97, 1-11.
- Adler, L.A., Peselow, E., Rosenthal M., e.a. (1993). A controlled comparison of the effects of propranolol, benztropine, and placebo on akathisia: an interim analysis. *Psychopharmacological Bulletin*, 29: 283-286.
- Barnes, T.R.E. (1989). A rating scale for drug-induced acathisie. *British Journal of Psychiatry*, 154, 672-676.
- Casey D.E. (1993). Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychiatric Clinics Of North America*, 16, 589-610.
- Chung, W.S.D., & Chiu, H.F.K. (1996). Drug-induced acathisie revisited. *British Journal of Clinical Practice*, 50, 270-278.
- Dierick, M., Anseau, M., D'Haenen, H., e.a. (1999). *Handboek psychofarmacotherapie*. Gent: Academia Press.
- Dumon, J.-P., Catteau J., Lanvin F., e.a.. (1992). Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled comparison of propranolol and betaxolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *American Journal of Psychiatry*, 149, 647-650.
- Fleisschhacker, W.W., Roth, S.D., & Kane, J.M. (1990). The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced acathisie. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10, 12-21.
- Harten, P.N. van. (2002). Acathisie als bijwerking van geneesmiddelen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 146, 110-115.
- Irwin, M., Sullivan, G., & van Putten, T. (1988). Propranolol as a primary treatment of neuroleptic-induced acathisie. *Hillside Journal of Clinical Psychiatry*, 10, 244-250.
- Kramer, S.M., Gorkin, R.A., DiJohnsson, C., e.a. (1988). Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced acathisie (NIA) in schizofrenics: a double blind, placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 24, 823- 827.
- Moleman (Red.). (1998). *Praktische psychofarmacologie* (3de herziene druk). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Putten, T. van, & May, P.R.A. (1984). Acathisie with haloperidol and thiothixene. *Archives of General Psychiatry*, 41, 1036-1039.
- Sachdev, P.S., & Loneragan, C. (1993). Intravenous benztropine and propranolol challenges in acute neuroleptic-induced akathisia. *Clinical Neuropharmacology*, 4, 324-331.
- Sachdev, P.S. (1994). Research diagnostic criteria for drug-induced akathisia: conceptualization, rationale and proposal. *Psychopharmacology*, 114, 181-186.
- Sachdev, P.S., & Brune, M. (2000). Animal models of acute drug-induced akathisia – a review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 269-277.
- Schatzberg, A.F., & Nemeroff, C.B. (1998). *Textbook of psychopharmacology* (2de druk). New York: American Psychiatric Press.
- Shear, M.K., Frances, A., & Weiden, P. (1983). Suicide associated with akathisia and depot flupenthazine treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 3, 235-6.

AUTEURS

C. BAEKEN is assistent-geneeskundige in opleiding tot psychiater en werkzaam in het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit Brussel.

G. PIETERS is psychiater en werkzaam als diensthoofd gedragstherapie in het UC St-Jozef te Kortenberg en verantwoordelijk geneesheer in het CGG Vlaams-Brabant Oost, vestigingsplaats Universitair GGZ Leuven.

Correspondentieadres: dr. G. Pieters, UC St.-Jozef, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-11-2002.

SUMMARY

Beta-blockers ... an effective treatment of akathisia? A case study – C. Baeken, G. Pieters – Akathisia is a complex syndrome, frequently linked to treatment with antipsychotics. There are no universal diagnostic criteria and no specific locomotor pathognomonic sign is available. Beta-blockers are said to be an effective treatment for akathisia. Inspired by a case study, the recent literature on beta-blockers was examined. There are comparatively few reports of controlled trials and most of these trials were performed in the late eighties. These studies do not state ambiguously that beta-blockers constitute an effective treatment for antipsychotic induced akathisia. Tentative guidelines are proposed for clinical practice.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 5, 287-292]

KEY WORDS akathisia, beta-blockers, neuroleptics