

Dosisreductie van klassieke antipsychotica: gunstig voor tardieve dyskinesie?

M. VAN BERKEL, J.P.A.M. BOGERS, P.F. BOUVY

SAMENVATTING Behandeling van tardieve dyskinesie bestaat in eerste instantie uit dosisverlaging van het gebruikte antipsychoticum. In de praktijk rapporteert men dat dosisverlaging initieel verergering van tardieve dyskinesie veroorzaakt, wat op theoretische gronden valt te verklaren. Op grond van de beschikbare wetenschappelijke publicaties blijkt dat bij dosisreductie van klassieke antipsychotica geen verergering, eerder een verbetering van tardieve dyskinesie te verwachten is.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)1, 37-41]

TREFWOORDEN antipsychotica, dosisreductie, tardieve dyskinesie

Antipsychotica kunnen tardieve dyskinesie (TD) veroorzaken. TD is vooral bekend als bijwerking van klassieke antipsychotica, maar kan ook bij moderne atypische antipsychotica ontstaan. Tardief dyskinetische bewegingen zijn vloeiend in elkaar overgaande, onwillekeurige, doelloze bewegingen, die dikwijls wisselend aanwezig zijn. Vaak treden deze bewegingen op in het orofaciale gebied of aan de handen (Van Harten 2000). TD kan licht verlopen en wordt door sommige patiënten nauwelijks bij zichzelf opgemerkt. Voor anderen is TD een ernstig invaliderende bijwerking. Als TD ontstaat, dient verlaging van de dosering als eerste overwogen te worden. Andere mogelijkheden zijn overstappen op clozapine of het gebruik van vitamine E, een anticholinergicum, nifedipine of tetrabenazine (Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ 2005).

Een verlaging van de dosering van het antipsychoticum zou echter op theoretische gronden tot een verergering van de TD kunnen leiden, een bevinding die ook in de praktijk wordt gehoord. De meest gangbare hypothese stelt dat door langdurige blokkade van D₂-receptoren in het nigro-

striatum een upregulatie van D₂-receptoren in dat gebied ontstaat. Daardoor ontstaat een toegenomen gevoeligheid van het dopaminerge systeem voor dopamine, waardoor spontane bewegingen ontstaan, juist wanneer door dosisverlaging de receptorblokkade afneemt (Casey 2000; Kaplan & Sackdack 2004).

In dit literatuuronderzoek wordt gekeken of dit inderdaad wordt waargenomen in onderzoek waarbij de dosis van klassieke antipsychotica, meestal krachtige dopaminereceptorblokkers, wordt verlaagd.

METHODE

Er is naar literatuur gezocht in Medline (1966 tot oktober 2005), PSYINFO (1872 tot oktober 2005) en EMBASE Psychiatry (1992 tot oktober 2005), met de zoektermen 'dose reduction', 'antipsychotic medication', 'neuroleptics' en 'tardive dyskinesia'. Publicaties over dosisreductie en tardieve dyskinesie werden geselecteerd als de geïncludeerde patiënten de diagnose schizofrenie of schizo-affectieve stoornis hadden en als aan hen klassieke antipsychotica waren

voorgeschreven waarvan de dosering werd verlaagd en waarbij het effect hiervan op TD werd beschreven. Ook werden uit de gevonden artikelen de referenties geselecteerd die oorspronkelijke onderzoeksresultaten beschreven en voldeden aan bovenstaande criteria. Uitsluitend rapportages van gerandomiseerd dubbelblind onderzoek in een West-Europese taal werden geselecteerd.

RESULTATEN

Er werden slechts acht dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken gevonden, alle Engelstalig. Eén onderzoek in het Japans bleef buiten beschouwing (Tsuruta 1996). Over twee onderzoeken werd dubbel gepubliceerd, met slechts geringe verschillen tussen de publicaties (totaal tien refe-

TABEL 1 Gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken waarin effect van dosisvermindering van klassieke antipsychotica op tardieve dyskinesie is beschreven

Onderzoek	(Aantal) patiënten	Onderzoeksopzet	Duur onderzoek	Meet-instrument	Uitkomst TD
Kane e.a. 1983 resp. 1985	126 resp. 132 (in 3 centra)	In CG flufenazinedecanoaat 12,5 - 50 mg per 2 weken gecontinueerd. Ambulant Zonder TD	1 jaar	SDS	ns; wel CG > EG; in 1 centrum significant minder TD in EG
Marder e.a. 1984 resp. 1987	50 resp. 66 Ambulant	Na stabilisatie met maximaal 25 mg flufenazinedecanoaat per 2 weken, 4 weken medicatievrij, daarna 5 mg versus 25 mg flufenazinedecanoaat per 2 weken.	1 resp. 2 jaar, met rapportage TD na 3 en 6 maanden	IMEPS	ns
Johnson e.a. 1987	59 Ambulant	In CG gemiddeld 9 mg flupentixoldecanoaat per week gecontinueerd. In EG verlaagd naar gemiddeld 6 mg per week. In CG idem na 1 jaar.	2 jaar	AIMS	ns minder TD in EG; in CG na dosisreductie significant minder TD
Cookson 1987	18 Klinisch	In CG gemiddeld 333 mg flupentixoldecanoaat per 2 weken gecontinueerd. In EG verlaagd naar gemiddeld 118 mg per 2 weken.	24-44 weken	AIMS	ns
Inderbitzin e.a. 1994	43 Ambulant	In CG gemiddeld 23 mg flufenazinedecanoaat per 2 weken gecontinueerd. In EG geleidelijk in 5 maanden verlaagd naar gemiddeld 12 mg per 2 weken.	1 jaar	AIMS	beide groepen significante toename TD, maar CG > EG
Carpenter e.a. 1999	50 Ambulant	Na stabilisatie met 25 mg flufenazinedecanoaat per 2 weken in CG gecontinueerd. In EG verlaagd naar 25 mg per 6 weken.	54 weken	MPRCIMS	ns
Volavka e.a. 2000	23 Klinisch	CG gecontinueerd op haloperidolplasmaconcentratie > 15 ng/ml. EG verlaagd naar plasmaconcentratie van 8 - 12 ng/ml.	28 weken	AIMS	ns
Khazaie & Shakeri 2005	50 Ambulant	Na stabilisatie met 25 mg flufenazinedecanoaat per 2 weken in CG gecontinueerd. In EG verlaagd naar 25 mg per 6 weken.	54 weken	MPRCIMS	CG > EG

TD = tardieve dyskinesie; CG = controlegroep; EG = experimentele groep; SDS = Simpson Dyskinesia Scale (Simpson e.a. 1979); IMEPS = Involuntary Movement and Extrapyrimal Side Effects Scale (Marder e.a. 1984); AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale (Guy 1976); MPRCIMS = Maryland Psychiatric Research Center Involuntary Movement Scale (Cassady e.a. 1997); ns = niet-significant

renties). In alle onderzoeken werd het verband tussen TD en dosisreductie wel beschreven, maar het was nooit de primaire vraagstelling van het onderzoek. Voor de resultaten wordt verwezen naar tabel 1.

In vrijwel alle onderzoeken werden geen significante veranderingen van TD bij dosisreductie gevonden. Alleen in het onderzoek van Inderbitzin e.a. (1994) werd een toename van TD gevonden, echter zowel in de dosisreductiegroep als in de controlegroep, waarbij de toename in de controlegroep groter was dan in de dosisreductiegroep, met een bijna significant verschil tussen beide groepen. In het onderzoek van Kane e.a. (1983, 1985) werd een toename gevonden van nieuw ontstane TD in de controlegroep. Dit verschil was echter niet significant ten opzichte van de dosisreductiegroep. In een subgroep van hun populatie vonden zij significant minder nieuwe gevallen van TD in de dosisreductiegroep. Johnson e.a. (1987) reduceerden de dosis na één jaar ook in de controlegroep en vonden in die groep een significante afname van TD. Khazaie & Shakeri (2005) vonden een afname van TD in de dosisreductiegroep.

Bij geen van de gevonden onderzoeken werd een initiële toename van TD gevonden ten gevolge van de onttrekking van antipsychotica, ook niet bij onderzoeken waarbij minstens eens per maand metingen werden verricht.

De meeste open, niet-gecontroleerde onderzoeken vinden vergelijkbare resultaten met die van de gesloten onderzoeken (Gibson 1978; Harris e.a. 1997; Heresco-Levy e.a. 1993; Speller e.a. 1997). Echter, twee open onderzoeken vonden een toename van TD. Leblanc e.a. (1994) vonden een significante toename van TD tussen week vier en week twintig in hun één jaar durend onderzoek. Ook Kalachnik e.a. (1984) vonden in een vijftien maanden durend onderzoek een significante toename van TD tijdens de afbouw.

DISCUSSIE

Er is slechts één gerandomiseerd onderzoek waarin een toename van TD werd gevonden (In-

derbitzin e.a. 1994). Hier werd echter in de controlegroep een nog grotere toename van TD geconstateerd. Mogelijk dat door toegenomen ervaring met het meetinstrument gedurende het onderzoek symptomen van TD eerder werden opgemerkt. Er zijn eerder aanwijzingen dat TD vermindert bij dosisreductie, zelfs statistisch significant bij nadere analyse van een deelpopulatie in betreffend onderzoek (Johnson e.a. 1987; Kane e.a. 1985, 1983).

Het aantal gevonden onderzoeken bleek beperkt en ze zijn methodologisch verschillend en onderling slecht vergelijkbaar. Opvallend was dat nergens het effect van dosisreductie op het ontstaan of verergeren van TD de primaire vraagstelling was. In slechts één onderzoek was bestaande TD een exclusie criterium (Kane e.a. 1985, 1983). In de andere onderzoeken werd de dosis gereduceerd en werd TD gevolgd. De onderzoeksduur varieerde van 24 weken tot 2 jaar, maar van het onderzoek dat 2 jaar duurde werden de resultaten betreffende TD alleen na 3 en 6 maanden gerapporteerd (Marder e.a. 1984, 1987). Het onderzoek van Johnson e.a. (1987) kan gezien worden als 2 achtereenvolgende onderzoeken van 1 jaar. Mogelijk dat het effect van dosisreductie op TD pas op een langere termijn dan 1 jaar meetbaar is, waardoor in de hier besproken onderzoeken deze langetermijneffecten gemist zijn. Tegelijkertijd blijft het mogelijk dat kortdurend optredende veranderingen, mogelijk verergeringen van TD, zijn gemist omdat niet frequent genoeg werd gemeten. Dergelijke veranderingen zijn echter voor de kliniek als minder relevant te beschouwen.

De meeste onderzoeken werden gedaan bij ambulante, redelijk goed functionerende patiënten. Cookson (1987) en Volavka e.a. (2000) inclueerden instabiele klinische patiënten, maar dit leverde geen andere bevindingen op.

Opvallend waren de, volgens de huidige inzichten, lage of adequate doseringen waarmee in de meeste onderzoeken werd gewerkt. Een dosering van 4-5 mg haloperidol oraal per dag of een equivalent daarvan wordt thans als adequaat beschouwd (De Haan & Maksimovic 1999). Twee onderzoeken gebruikten zowel in de controlegroep

als in de dosisreductiegroep hoge doseringen (Cookson 1987; Volavka e.a. 2000). De gunstige veranderingen van TD werden steeds gevonden bij een reductie van een lage of adequate dosis (het equivalent van 2 - 5 mg haloperidol oraal per dag) naar een lagere dosis. Het is mogelijk dat reductie van hoge doses naar lagere, maar nog altijd relatief hoge doses, de dopaminereceptorblokkade niet wezenlijk verandert, al bleek in het open onderzoek van Leblanc e.a. (1994), waarbij de gemiddelde dosis van 61,7 haloperidolequivalenten oraal per dag werd gehalveerd, wel een toename van TD. Het kan echter zijn dat hier, zoals bij Inderbitzin e.a. (1994), het sneller opmerken van symptomen van TD gedurende het onderzoek een rol speelt. Het ontbreken van een controlegroep maakt de interpretatie van de open onderzoeken echter lastig, zodat zij niet uitgebreid zijn besproken en niet zijn opgenomen in tabel 1.

Dit overzicht betreft onderzoek naar dosisreductie. Het blijft mogelijk dat de resultaten anders zijn bij het stoppen van antipsychoticagebruik.

CONCLUSIE

De aanname dat dosisreductie van klassieke antipsychotica leidt tot ontstaan of verergering van TD wordt niet gestaafd door de gegevens uit wetenschappelijk onderzoek. Bij dosisreductie wordt eerder een verbetering van TD gezien.

LITERATUUR

Carpenter, W.T., Jr., Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., e.a. (1999). Comparative effectiveness of fluphenazine decanoate injections every 2 weeks versus every 6 weeks. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 412-418.

Casey, D.E. (2000). Tardive dyskinesia: pathophysiology and animal models. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(Suppl. 4), 5-9.

Cassady, S.L., Thaker, G.K., Summerfelt, A., e.a. (1997). The Maryland Psychiatric Research Center scale and the characterization of involuntary movements. *Psychiatry Research*, 70, 21-37.

Cookson, I.B. (1987). The effects of a 50% reduction of cis(z)-flupenthixol decanoate in chronic schizophrenic patients maintained on a high dose regime. *International Clinical Psychopharmacology*, 2,

141-149.

Gibson, A.C. (1978). Depot injections and tardive dyskinesia. *The British Journal of Psychiatry*, 133, 361-365.

Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, Maryland: US Department of Health, Education and Welfare, National Institute of Mental Health.

Haan, L. de, & Maksimovic, I. (1999). Psychosebehandeling met een lage dosering D₂-antagonist. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 41, 287-291.

Harris, M.J., Heaton, R.K., Schalz, A., e.a. (1997). Neuroleptic dose reduction in older psychotic patients. *Schizophrenia Research*, 27, 241-248.

Harten, P.N. van. (2000). *Bewegingsstoornissen door antipsychotica: diagnostiek en behandeling*. Amsterdam: Boom.

Heresco-Levy, U., Greenberg, D., Lerer, B., e.a. (1993). Trial of maintenance neuroleptic dose reduction in schizophrenic outpatients: two-year outcome. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 59-62.

Inderbitzin, L.B., Lewine, R.R., Scheller-Gilkey, G., e.a. (1994). A double-blind dose-reduction trial of fluphenazine decanoate for chronic, unstable schizophrenic patients. *The American Journal of Psychiatry*, 151, 1753-1759.

Johnson, D.A., Ludlow, J.M., Street, K., e.a. (1987). Double-blind comparison of half-dose and standard-dose flupenthixol decanoate in the maintenance treatment of stabilised out-patients with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 151, 634-638.

Kalachnik, J.E., Harder, S.R., Kidd-Nielsen, P., e.a. (1984). Persistent tardive dyskinesia in randomly assigned neuroleptic reduction, neuroleptic nonreduction, and no-neuroleptic history groups: preliminary results. *Psychopharmacology Bulletin*, 20, 27-32.

Kane, J.M., Rifkin, A., Woerner, M., Reardon, G., Kreisman, D., e.a. (1985). High-dose versus low-dose strategies in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*, 21, 533-537.

Kane, J.M., Rifkin, A., Woerner, M., Reardon, G., Sarantakos, S., e.a. (1983). Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. I. Preliminary results for relapse rates. *Archives of General Psychiatry*, 40, 893-896.

Kaplan, H.I., & Sadock, B.J. (Red.). (2004). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott: Williams and Wilkins.

Khazaie, H., & Shakeri, J. (2005). Comparative efficacy of every 2 weeks versus every 6 weeks injections of fluphenazine decanoate. *Archives of Iranian Medicine*, 8, 109-114.

Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ. (2005). *Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie 2005*. Utrecht: Trimbo's-instituut.

Leblanc, G., Cormier, H., Gagne, M.A., e.a. (1994). Effects of neuroleptic

reduction in schizophrenic outpatients receiving high doses. *Canadian Journal of Psychiatry*, 39, 223-229.

Marder, S.R., van Putten, T., Mintz, J., Lebell, M., e.a. (1987). Low- and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. Two-year outcome. *Archives of General Psychiatry*, 44, 518-521.

Marder, S.R., van Putten, T., Mintz, J., McKenzie, J., e.a. (1984). Costs and benefits of two doses of fluphenazine. *Archives of General Psychiatry*, 41, 1025-1029.

Simpson, G.M., Lee, J.H., Zoubok, B., e.a. (1979). A rating scale for tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*, 64, 171-179.

Speller, J.C., Barnes, T.R., Curson, D.A., e.a. (1997). One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol. *The British Journal of Psychiatry*, 171, 564-568.

Tsuruta, S. (1996). Trial of neuroleptic dose reduction in long-term stabilised chronic schizophrenic patients. (Japanese). *Seishin Igaku (Clinical Psychiatry)*, 38, 929-937.

Volavka, J., Cooper, T.B., Czobor, P., e.a. (2000). High-dose treatment

with haloperidol: the effect of dose reduction. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 252-256.

AUTEURS

M. VAN BERKEL is arts in opleiding tot psychiater bij GGZ Midden-Holland, Rivierduinen, Gouda.

J.P.A.M. BOGERS is psychiater en werkzaam bij GGZ Haagstreek, Rivierduinen, Leidschendam.

P.F. BOUVY is werkzaam als psychiater en A-opleider bij GGZ Haagstreek, Rivierduinen, Leidschendam.

Correspondentieadres: J.P.A.M. Bogers, GGZ Haagstreek, Postbus 422, 2260 AK Leidschendam.

E-mail: j.bogers@ggzhaagstreek.nl.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-5-2006.

SUMMARY

Dose reduction of conventional antipsychotics: does it reduce tardive dyskinesia? – M. van Berkel, J.P.A.M. Bogers, P.F. Bouvy –

The first step in the treatment of tardive dyskinesia is to reduce the dose of antipsychotics. The view sometimes expressed in general practice is that, initially, dose reduction exacerbates tardive dyskinesia, which is an effect that can be explained on theoretical grounds. However, it is apparent from published scientific research that dose reduction of conventional antipsychotics tends to improve tardive dyskinesia rather than exacerbate it.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)1, 37-41]

KEY WORDS antipsychotic agents, dose reduction, dyskinesias, tardive