

Atypische antipsychotica en de kans op extrapiramidale bijwerkingen

P. N. VAN HARTEN

ACHTERGROND De vraag of een middel geen of minder extrapiramidale bijwerkingen geeft en atypisch genoemd kan worden, kan met de bestaande gecontroleerde dubbelblinde trials van de nieuwe antipsychotica onvoldoende beantwoord worden, omdat er geen vergelijkbare doseringen gebruikt zijn in het onderzoek en de controlegroep.

DOEL We hebben vier criteria geformuleerd waarmee de kans op het optreden van acute extrapiramidale bijwerkingen bepaald kan worden. De criteria zijn: a) extrapiramidale bijwerkingen in dierexperimenteel onderzoek; b) de mate van D_2 -bezetting op de SPECT- of PET-scans; c) een dosis-responsrelatie; en d) de invloed van een atypisch antipsychoticum op de ernst van de ziekte van Parkinson.

METHODE Na een uitgebreide Medlinesearch naar artikelen over de nieuwe antipsychotica en clozapine werden deze criteria daarop toegepast.

RESULTATEN Het blijkt dat clozapine het meest duidelijk atypisch is, waarschijnlijk gevolgd door quetiapine. Er is geen onderzoek waarin olanzapine vergeleken wordt met equivalente doseringen klassieke antipsychotica, maar bij een dagelijkse dosis onder de 15 mg geeft het waarschijnlijk minder acute extrapiramidale bijwerkingen. Een dagelijkse dosis van 3 tot 6 mg risperidon geeft frequent acute extrapiramidale bijwerkingen, maar mogelijk minder vaak dan een equivalente dosering haloperidol. De kans op tardieve extrapiramidale bijwerkingen is voor clozapine heel gering en is voor de nieuwe antipsychotica nog niet te bepalen.

CONCLUSIE Clozapine en waarschijnlijk quetiapine geven geen acute extrapiramidale bijwerkingen en van clozapine is aangetoond dat het geen tardieve dyskinesie geeft.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 11, 767-775]

TREFWOORDEN acathisie, acute dystonie, atypische antipsychotica, parkinsonisme, tardieve dyskinesie

Het is vanzelfsprekend geworden om aan elk nieuw antipsychoticum dat op de markt komt de term 'atypisch' toe te voegen. De term 'atypisch' wordt toegevoegd aan middelen met antipsychotische eigenschappen die in ratten geen katalepsie veroorzaken (Kerwin 1994). In de klinische praktijk betekent het dat de dosering waarop het middel antipsychotisch werkt veel lager is dan de dosering waarbij er extrapirami-

dale bijwerkingen optreden (Meltzer 1996).

De centrale vraag voor dit artikel is: geven atypische antipsychotica minder kans op acute en tardieve extrapiramidale bijwerkingen dan de klassieke antipsychotica?

De 'proof of the pudding' is het klinisch onderzoek. Om het vele onderzoek samen te vatten tot bruikbare conclusies bespreken we eerst aan welke voorwaarden een onderzoek naar de

kans op het optreden van extrapiramidale bijwerkingen van antipsychotica moet voldoen.

METHODE

Met behulp van Medline werden controlled trials gezocht met de volgende zoekwoorden: risperidone, clozapine, olanzapine en quetiapine. Bovendien werden artikelen zonder beperking van het type artikel met dezelfde zoekwoorden gezocht, maar dan in combinatie met *animal studies*, *tardive dyskinesia*, *neuroimaging*, *Parkinson*, *parkinsonism*, *akathisia* en *dystonia*. Tevens werden de referenties van gevonden artikelen bekeken en werd gebruikgemaakt van de review van Geddes e.a. (2000) en van de Cochrane Library.

ONDERZOEKEN NAAR INCIDENTIE VAN ACUTE EXTRAPIRAMIDALE BIJWERKINGEN

Vergelijkend onderzoek tussen nieuwe en klassieke antipsychotica met de kans op extrapiramidale bijwerkingen (acute dystonie, parkinsonisme en acathisie) als uitkomstvariabele moet gebeuren in voldoende grote gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken die gebruikmaken van valide en betrouwbare meetinstrumenten en waarbij de uitval van patiënten uit het onderzoek niet groter is dan 20-30%. Daarnaast moeten deze onderzoeken aan de volgende extra voorwaarden voldoen.

De doseringen van de antipsychotica in de onderzoeks- en de controlegroep moeten equivalent zijn. De kans op extrapiramidale bijwerkingen van antipsychotica zijn sterk gecorreleerd met de bezetting van de D₂-receptoren in de hersenen. Een D₂-blokkade boven de 65-70% is nodig voor een antipsychotisch effect, en bij een blokkade boven de 75-80% ontstaan er extrapiramidale bijwerkingen (Kapur e.a. 2000a). Doses van 1 mg risperidon en 4 à 10 mg olanzapine zijn equivalent met 1 mg haloperidol (Remington e.a. 1998). Hoewel de dosisequivalentie van clozapine niet bekend is, wordt geschat dat een dosis van 1 mg haloperidol

equivalent is met 30 à 100 mg clozapine. Van quetiapine is geen dosisequivalentie bekend (Moleman 1998).

Patiënten moeten geruime tijd (3 tot 6 maanden) geen antipsychotica hebben gehad. Antipsychotica blijven na staken lang hun werking behouden. Na een wash-out van een week worden de metingen van de extrapiramidale bijwerkingen nog sterk beïnvloed door de werking van het voorgaande antipsychoticum (Seeman & Tallerico 1998).

De acute extrapiramidale bijwerkingen moeten de eerste weken ten minste tweemaal per week gemeten worden, omdat extrapiramidale bijwerkingen fluctueren.

De meeste onderzoeken bij de atypische antipsychotica zijn voldoende groot, gerandomiseerd en dubbelblind, en de onderzoeks- en controlegroep zijn vergelijkbaar qua leeftijd, geslacht, diagnose, ziekte duur en dergelijke. De uitval van patiënten is echter vaak te groot. Tot de criteria die gelden voor een Cochrane-review, behoort de norm dat niet meer dan 30% mag uitvallen in een onderzoek van 6 maanden. Echter, veel onderzoeken duren slechts 6 tot 8 weken en hebben een uitval van gemiddeld 16-58% (zie tabel 1).

Onderzoek waarbij aan de extra voorwaarden is voldaan, heeft nauwelijks plaatsgevonden, met uitzondering van onderzoek naar risperidon (zie verder). Dat betekent dat naar andere argu-

TABEL 1 Gemiddelde uitval in de gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken van 6 tot 12 weken met atypische antipsychotica (Adams & Thornley 2000)

Atypisch antipsychoticum	Gemiddelde uitval in %
Clozapine	16
Risperidon	30
Olanzapine	42
Quetiapine	58

menten moet worden gezocht om toch een uitspraak te kunnen doen. Uit de beoordeling voor elk van de stoffen op de volgende vier criteria valt redelijk af te leiden in welke mate een stof extrapiramidale bijwerkingen geeft.

Optreden van extrapiramidale bijwerkingen in dierexperimenteel onderzoek. Als een stof in dierexperimenteel onderzoek extrapiramidale bijwerkingen veroorzaakt, is het zeer waarschijnlijk dat dit bij mensen ook gebeurt (Casey 1996).

De D₂-bezetting op de SPECT- of PET-scans. Een bezetting boven de 75-80% geeft vaak extrapiramidale bijwerkingen.

Dosis-responsrelatie. Een dosis-responsrelatie suggereert dat de extrapiramidale bijwerkingen een gevolg zijn van de stof.

Verergering van de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson. Antipsychotica zijn gecontra-indiceerd bij de ziekte van Parkinson, maar als parkinsonpatiënten psychotisch raken (bijvoorbeeld door de L-DOPA-behandeling) is antipsychotische behandeling nodig. Een antipsychoticum dat extrapiramidale bijwerkingen geeft, zal snel verergering geven van de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson.

In dierexperimenteel onderzoek werden bij Cebusapen haloperidol, risperidon, clozapine en quetiapine vergeleken. Alle stoffen, behalve clozapine, veroorzaakten bij voldoende hoge dose-

ring dystone verschijnselen. Voor haloperidol en risperidon lag de geschatte dosering die bij mensen extrapiramidale bijwerkingen zou geven, tussen de 5 en 20 mg, en voor quetiapine tussen de 1000 en 4000 mg (Casey 1996).

In tabel 2 worden de resultaten samengevat die hieronder meer in detail worden besproken.

CLOZAPINE

Van de atypische antipsychotica is clozapine de standaard voor een atypisch antipsychoticum. Er zijn twaalf dubbelblinde trials gedaan waaruit bleek dat clozapine veel minder extrapiramidale bijwerkingen gaf dan de controlegroep die meestal met haloperidol of chloorpromazine werd behandeld (Geddes e.a. 2000). Clozapine heeft geen dosis-responsrelatie, zelfs heel hoge doseringen clozapine geven geen extrapiramidale bijwerkingen.

Uit de SPECT-scans blijkt dat clozapine niet meer dan 50% van de D₂-receptoren blokkeert. Dat is fors onder de grens van 75-80% die meestal aangehouden wordt voor het ontwikkelen van extrapiramidale bijwerkingen.

De klinische gegevens suggereren ook dat clozapine nauwelijks extrapiramidale bijwerkingen veroorzaakt. De regelmatig gescoorde bradykinesie wordt grotendeels veroorzaakt door de sterk sedatieve werking van clozapine.

TABEL 2 De kans op acute extrapiramidale bijwerkingen van clozapine en de nieuwe antipsychotica volgens vier geformuleerde criteria

criterium	Clozapine	Risperidon	Olanzapine	Quetiapine
Extrapiramidale bijwerkingen in dierexperimenteel onderzoek	geen	ja	onbekend	ja, bij hoge dosis
De D ₂ -bezetting op de SPECT- of PET-scans	<50%	>6 mg geeft >80%	>30 mg geeft >80%	<50%
Dosis-responsrelatie	afwezig	duidelijk	zwak	afwezig
Verergering van de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson bij de behandeling van een psychose (vaak een L-DOPA-psychose)	geen	ja	enigszins	geen

Clozapine kan wel acathisie veroorzaken, maar de kans hierop is kleiner (ongeveer 10%) dan bij klassieke antipsychotica (20-30%) (Gerlach & Peacock 1991; Kane e.a. 1988). Twee gecontroleerde onderzoeken vonden echter geen verschil (Claghorn e.a. 1987; Cohen e.a. 1991).

RISPERIDON

In zes gecontroleerde trials en twee natuurlijke langerdurende trials werd risperidon meestal vergeleken met haloperidol in een dosis van 10 tot 20 mg (Geddes e.a. 2000; Leucht e.a. 1999). Een dagelijkse dosis van minder dan 6 mg risperidon gaf weinig extrapiramidale bijwerkingen (Chouinard e.a. 1993). In de onderzoeken is duidelijk een dosis-responsrelatie te zien. Bij doseringen van 6 mg en hoger ontstaan snel extrapiramidale bijwerkingen.

Op de PET-scan veroorzaakt risperidon een D_2 -receptorbezetting die dosisafhankelijk is. Bij 2 mg is er een D_2 -receptorbezetting van 66% en bij 6 mg van 80% (Lavalaye e.a. 2000).

Risperidon is het enige nieuwe antipsychoticum waarbij vergelijkend onderzoek is gedaan bij patiënten zonder een voorgeschiedenis met antipsychoticagebruik.

In het eerste onderzoek werd risperidon (gemiddelde dosering van 3,2 mg) vergeleken met haloperidol (gemiddelde dosering van 3,7 mg). De frequentie van acute extrapiramidale bijwerkingen verschilde niet significant tussen de risperidon- en de haloperidolgroep. Acathisie kwam vaak voor: in 50% van de gevallen in de risperidongroep versus 39% in de haloperidolgroep. De kans op parkinsonisme was vrijwel gelijk: 59% versus 52% (Rosebush & Mazurek 1999). In het tweede dubbelblinde gerandomiseerde zesweekse onderzoek bij patiënten met een eerste psychose die maximaal drie dagen antipsychotica hadden gebruikt, werd risperidon (gemiddelde dosering van 6,1 mg) vergeleken met haloperidol (gemiddelde dosering van 5,6 mg). De baselinemeting werd vergeleken met de hoogst gemeten score op de extrapiramidale-bijwerkingenschaal.

Risperidon gaf frequent extrapiramidale bijwerkingen – alle scores namen fors toe vergeleken met de baselinemeting – maar significant minder vaak dan haloperidol, met name wat tremor, rigiditeit en acathisie betreft (Emsley 1999).

Beide onderzoeken laten zien dat patiënten die voor het eerst antipsychotica krijgen, erg gevoelig zijn voor extrapiramidale bijwerkingen.

OLANZAPINE

Er zijn drie kortdurende gecontroleerde trials gedaan van olanzapine versus haloperidol en één gecontroleerde trial van olanzapine versus chloorpromazine (Leucht e.a. 1999). Uit de onderzoeken bleek dat de extrapiramidale bijwerkingen afnamen in de groep die behandeld werd met olanzapine en gelijkbleef of toenam bij de groep die haloperidol kreeg (Beasley e.a. 1996, 1997). In alle onderzoeken tot nu toe is de dosering van olanzapine niet equivalent aan die van haloperidol in de controlegroep. In het grote onderzoek van Tollefson e.a. (1997) kreeg de haloperidolgroep, in haloperidolequivalenten, ongeveer een 3,5 maal hogere dosering dan de olanzapinegroep.

Een onderzoek met patiënten zonder antipsychoticagebruik in de voorgeschiedenis is niet gedaan. Olanzapine lijkt vrijwel geen acute dystonie te geven, wat ook gedeeltelijk kan berusten op de sterk anticholinerge eigenschappen ervan. Olanzapine is niet bij apen getest, maar zal gezien het profiel in hogere doseringen waarschijnlijk katalepsie geven (Casey 1996). Olanzapine heeft een zwakke dosis-responsrelatie; een hogere dosering geeft wat meer kans op parkinsonisme.

In een PET-scanonderzoek gaf olanzapine in de dosering 5, 10, 15 en 20 mg/dag een D_2 -bezetting van 43-80%. Patiënten die 30 tot 40 mg olanzapine namen, hadden een D_2 -bezetting van 83-88%. In de klinische dosering van 10 tot 20 mg varieerde de D_2 -bezetting tussen de 71-80% (Kapur e.a. 1998). In een SPECT-onderzoek gaf olanzapine in een dosering van 10 tot 20 mg een

D₂-bezetting van 63-85% (Lavalaye e.a. 2000). Bij hogere doseringen van 20 tot 60 mg olanzapine kan parkinsonisme ontstaan (Chambers e.a. 1998; Kapur e.a. 1998, Kapur e.a. 1999).

Acathisie komt ook voor bij olanzapine in een dosering van 10 mg (Kurzthaler e.a. 1997); ook ernstige acathisie is beschreven (Jauss e.a. 1998).

QUETIAPINE

In drie kortdurende gecontroleerde trials werd quetiapine vergeleken met placebo, met haloperidol of met chloorpromazine (Geddes e.a. 2000; Leucht e.a. 1999; Arvanitis & Miller 1997; Peuskens & Link 1997, Copolov e.a. 2000). Quetiapine bleek zowel in trials ten opzichte van placebo als ten opzichte van haloperidol weinig extrapiramidale bijwerkingen te geven (Srisurapanont e.a. 1999). In de controlegroepen werden hoge doseringen haloperidol gebruikt. In de quetiapinegroep was er geen dosis-responsrelatie; opklimmende doseringen (van 75 tot 750 mg) gaven geen lineaire relatie te zien met de kans op extrapiramidale bijwerkingen. Dat duidt erop dat de kans op extrapiramidale bijwerkingen werkelijk kleiner is (Small e.a. 1997; Arvanitis & Miller 1997). Ondersteunend voor deze bevinding was dat in de SPECT-scan quetiapine in doseringen tot 700 mg niet meer dan 30-44% D₂-bezetting gaf (Kasper e.a. 1998; Lavalaye e.a. 2000). Quetiapine heeft een korte halfwaardetijd en verdwijnt opmerkelijk snel weer van de D₂-receptor. Kapur e.a. (2000b) toonden met de PET-scan aan dat 150 tot 600 mg quetiapine na 2 tot 3 uur een D₂-bezetting gaf van 58-64% en na 12 uur van 0-27%.

Een kritisch punt betreft de dosering in de onderzoeken: die gaat meestal tot maximaal 750 mg. In het dieronderzoek met apen bleek dat de hoge doseringen quetiapine wel extrapiramidale bijwerkingen gaven (Casey 1996). Doseringen tussen de 1000 en 4000 mg zijn niet systematisch onderzocht bij mensen (Small e.a. 1997).

ATYPISCHE ANTIPSYCHOTICA EN DE ZIEKTE VAN PARKINSON

In twee placebogecontroleerde dubbelblinde trials bleek clozapine zeer effectief en geen verergering te geven van de parkinsonverschijnselen (Friedman & Factor 2000). Zowel risperidon, olanzapine als quetiapine zijn ook onderzocht. Risperidon (acht open trials) was al effectief in een dosering van 1 mg, maar dat gaf tegelijkertijd een toename van de parkinsonverschijnselen. Bij olanzapine (negen open trials) was een dosering van gemiddeld 6,5 mg effectief, maar dat gaf ook een toename van de parkinsonverschijnselen. In een dubbelblinde gerandomiseerde trial (n=15) werd een gemiddelde dosering van 11,4 mg olanzapine vergeleken met een gemiddelde dosering van 25,8 mg clozapine. Olanzapine gaf een toename van de parkinsonverschijnselen en clozapine een vermindering: een significant verschil (Goetz e.a. 2000). Quetiapine (zeven open trials) werd gegeven in een dosering tussen de 37,5 en 400 mg en gaf duidelijk minder vaak verergering van de ziekte van Parkinson dan gebeurde bij olanzapine en risperidon. Friedman en Factor (2000) adviseerden om bij L-DOPA geïnduceerde psychose bij de ziekte van Parkinson te starten met quetiapine, met als tweede keus clozapine (tweede keus door de noodzakelijke bloedcontroles), en als derde keus olanzapine. Risperidon raden ze af (Friedman & Factor 2000; Fernandez e.a. 2000).

VERGELIJKENDE ONDERZOEKEN TUSSEN NIEUWE ANTIPSYCHOTICA

Er zijn twee vergelijkende dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd tussen de nieuwe antipsychotica, beide tussen olanzapine en risperidon. In het eerste onderzoek gaf olanzapine minder extrapiramidale bijwerkingen dan risperidon, maar omgerekend in equivalente doseringen was de gemiddelde dosering van risperidon bijna tweemaal zo hoog als de dosering olanzapine, waardoor de resultaten nauwelijks te interpreteren zijn (Tran e.a. 1997).

Het belang om in vergelijkende onderzoeken equivalente doseringen te gebruiken wordt ondersteund door een SPECT-scanonderzoek waaruit bleek dat 4 mg risperidon een D_2 -bezetting van 79% gaf en 15 mg olanzapine een D_2 -bezetting van 62% (Lavalaye e.a. 1999).

In het tweede achtweekse onderzoek werden wel vergelijkbare doseringen gebruikt. De afname in extrapiramidale bijwerkingen was gelijk in beide groepen (Conley & Mahmoud 2001). Het onderzoek was voldoende groot om verschillen te vinden.

INCIDENTIE VAN TARDIEVE STOORNISSEN

Omdat er nog nauwelijks onderzoek is gedaan naar de incidentie van tardieve stoornissen bij de nieuwe antipsychotica, besteden we er maar kort aandacht aan.

Van clozapine bestaan voldoende data om aan te nemen dat ook langdurig gebruik van dit middel nauwelijks tot geen tardieve dyskinesie geeft (Naber e.a. 1992; Task force 1992).

Risperidon is in een lage dosering vergeleken met een lage dosering haloperidol in een populatie met oudere patiënten. Oudere patiënten zijn zeer kwetsbaar voor het ontwikkelen van tardieve dyskinesie (Task force 1992). Haloperidol gaf 3,4 maal zo vaak tardieve dyskinesie gedurende de 9 maanden follow-up (Jeste e.a. 1999). Dit onderzoek suggereert dat risperidon in een lage dosis minder vaak tardieve dyskinesie geeft dan een vergelijkbare dosering haloperidol.

Met olanzapine zijn twee incidentieonderzoeken naar tardieve dyskinesie gedaan. Het relatieve risico op tardieve dyskinesie bij haloperidol was 2,66 vergeleken met olanzapine. De kracht van het onderzoek is de randomisatie en de grootte van de onderzochte groep. Een groot probleem vormde echter de gigantische uitval van patiënten. In de olanzapinegroep met 1192 patiënten waren na 6, 12, 18, 24 en 30 maanden nog respectievelijk 378, 129, 18, 3 en 1(!) patiënt(en) over. Een uitval van 69% na een half jaar en van

89% na een jaar maakt de interpretatie bijzonder hachelijk. Een ander nadeel is de onvergelijkbare doseringen (in haloperidolequivalenten) in het onderzoek en de controlegroep (Beasley e.a. 1999).

In het tweede onderzoek was na gemiddeld driekwart jaar follow-up de incidentie in de olanzapinegroep 1% versus 4,6% in de haloperidolgroep (Tollefson e.a. 1997). Ook hier was de uitval van patiënten erg groot en waren doseringen haloperidol en olanzapine niet goed vergelijkbaar.

Van quetiapine is geen langerdurend onderzoek gepubliceerd.

CONCLUSIES

Acute extrapiramidale bijwerkingen

Conclusies over het voorkomen van acute extrapiramidale bijwerkingen alleen op basis van de gerandomiseerde gecontroleerde trials zijn moeilijk te maken door het ontbreken van equivalente doseringen in de onderzoeks- en controlegroep. In combinatie met de vier criteria zijn wel uitspraken te doen: a) Clozapine geeft nauwelijks parkinsonisme en acute dystonie maar wel acathisie. b) Risperidone geeft frequent acute extrapiramidale bijwerkingen, ook in doseringen van 3 tot 6 mg maar minder frequent dan haloperidol in equivalente doseringen. c) Het lijkt erop dat olanzapine nauwelijks acute dystonie geeft en minder parkinsonisme dan klassieke antipsychotica. Acathisie komt bij olanzapine ook in de doseringen van 10 mg voor. d) Quetiapine geeft waarschijnlijk geen of nauwelijks acute extrapiramidale bijwerkingen, maar meer gericht onderzoek is nodig.

Tardieve extrapiramidale bijwerkingen

Clozapine geeft vrijwel zeker nauwelijks tot geen tardieve dyskinesie. Naar risperidon en olanzapine is weinig langdurig follow-uponderzoek gedaan. De kans op tardieve dyskinesie is dan ook nog nauwelijks te beoordelen; mogelijk

is deze wat kleiner. Over quetiapine is geen langerdurend onderzoek gepubliceerd.

LITERATUUR

- Adams, C.E., & Thornley, B. (2000). 50 years of controlled trials relevant to the care of people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 41, 38.
- Arvanitis, L.A., & Miller, B.G. (1997). Multiple fixed doses of 'Seroquel' (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biological Psychiatry*, 42, 233-246.
- Beasley jr., C.M., Tollefson, G., Satterlee, W., e.a. (1996). Olanzapine versus placebo and haloperidol: Acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*, 14, 111-123.
- Beasley jr., C.M., Hamilton, S.H., Crawford, A.M., e.a. (1997). Olanzapine versus haloperidol: Acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *European Neuropsychopharmacology*, 7, 125-137.
- Beasley, C.M., Dellva, M.A., Tamura, R.N., e.a. (1999). Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *British Journal of Psychiatry*, 174, 23-30.
- Casey, D.E. (1996). Extrapyramidal syndromes and new antipsychotic drugs: Findings in patients and non-human primate models. *British Journal of Psychiatry*, 168 (suppl. 29), 32-39.
- Chambers, R.A., Caracansi, A., & Weiss, G. (1998). Olanzapine overdose cause of acute extrapyramidal symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1630-1631.
- Chouinard, G., Jones, B., Remington, G., e.a. (1993). A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 25-40.
- Claghorn, J., Honigfeld, G., Abuzzahab, F.S., e.a. (1987). The risk and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 7, 377-384.
- Cohen, B.M., Keck, P.E., Satlin, A., e.a. (1991). Prevalence and severity of akathisia in patients on clozapine. *Biological Psychiatry*, 29, 1215-1219.
- Conley, R.R., & Mahmoud, R. (2001). A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158, 765-774.
- Copolov, D.L., Link, C.G., & Kowalczyk, B. (2000). A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 30, 95-105.
- Emsley, R.A. (1999). Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: A double-blind multicenter study. Risperidone Working Group. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 721-729.
- Fernandez, H.H., Lannon, M.C., Friedman, J.H., e.a. (2000). Clozapine replacement by quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 15, 579-581.
- Friedman, J.H., & Factor, S.A. (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 15, 201-211.
- Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P., e.a. (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Systematic overview and meta-regression analysis. *British Medical Journal*, 321, 1371-1376.
- Gerlach, J., & Peacock, L. (1991). Extrapyramidal symptoms during long-term treatment with antipsychotics special focus on clozapine and D₁ and D₂ dopamine antagonists. *CINP*, 5-22-125.
- Goetz, C.G., Blasucci, L.M., & Leurgans, S. (2000). Olanzapine aggravates parkinsonism: A randomized, double blind study in hallucinating Parkinson's disease patients. *Neurology*, 54 (suppl. 3). 680.002.
- Jauss, M., Schroder, J., Pantel, J., e.a. (1998). Severe akathisia during olanzapine treatment of acute schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 4, 146-148.
- Jeste, D.V., Lacro, J.P., Bailey, A., e.a. (1999). Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47, 716-719.
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., e.a. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45, 789-796.
- Kapur, S., Zipursky, R.B., Remington, G., e.a. (1998). 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: A PET investigation. *American Journal of Psychiatry*, 155, 921-928.
- Kapur, S., Zipursky, R.B., & Remington, G. (1999). Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 286-293.

- Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., e.a. (2000a). Relationship between dopamine D₂ occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 514-20.
- Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., e.a. (2000b). A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: A preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D₂ receptor occupancy. *Archives of General Psychiatry*, 5, 553-559.
- Kasper, S., Tauscher, J., Küfferle, B., e.a. (1998). IBZM-spect imaging of dopamine D₂ receptors with typical and atypical antipsychotics. A lack of extrapyramidal side-effects and new routes in schizophrenic research. *European Psychiatry*, 13 (suppl. 1), 95-148.
- Kerwin, R.W. (1994). The new atypical antipsychotics. *British Journal of Psychiatry*, 164, 141-148.
- Kurzthaler, I., Hummer, M., Kohl, C., e.a. (1997). Propranolol treatment of olanzapine-induced akathisia. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1316.
- Lavalaye, J., Linszen, D.H., Booij, J., e.a. (1999). Dopamine D₂ receptor occupancy by olanzapine or risperidone in young patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 92, 33-44.
- Lavalaye, J., Linszen, D.H., & de Haan, L. (2001). Dopaminereceptor-bezetting door antipsychotica: Een overzicht van SPECT- en PET-onderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie* (in druk).
- Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D., e.a. (1999). Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research*, 35, 51-68.
- Meltzer, H.Y. (1996). Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs: A selective review. *British Journal of Psychiatry*, 168 (suppl. 29), 23-31.
- Moleman, P. (1998). *Praktische psychofarmacologie*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Naber, D., Holzbach, R., Perro, C., e.a. (1992). Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects. *British Journal of Psychiatry*, 160 (suppl. 17), 54-59.
- Peuskens, J., & Link, C.G. (1997). A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96, 265-273.
- Remington, G., Kapur, S., & Zipursky, R. (1998). APA Practice Guideline for schizophrenia: Risperidone equivalents. American Psychiatric Association. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1301-1302.
- Rosebush, P.I., & Mazurek, M.F. (1999). Neurologic side effects in neuroleptic-naïve patients treated with haloperidol or risperidone. *Neurology*, 52, 782-785.
- Schotte, A., Janssen, P.F., Gommeren, W., e.a. (1996). Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: In vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology*, 124, 57-73.
- Seeman, P., & Tallerico, T. (1998). Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D₂ receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Molecular Psychiatry*, 3, 123-134.
- Small, J.G., Hirsch, S.R., & Arvantis, L.A. (1997). Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel study group. *Archives of General Psychiatry*, 54, 549-557.
- Srisurapanont, M., Disayavanish, C., & Taimkaew, K. (1999). Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, 3. Oxford: Update Software.
- Task force on tardive dyskinesia (1992). *Tardive dyskinesia: A task force report of the American Psychiatric Association*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Tollefson, G.D., Beasley jr., C.M., Tamura, R.N., e.a. (1997). Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1248-1254.
- Tran, P.V., Hamilton, S.H., Kuntz, A.J., e.a. (1997). Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 5, 407-418.

AUTEUR

P.N. VAN HARTEN is hoofd A-opleiding in de Symfora-groep, locatie Zon en Schild te Amersfoort, en hoofd van een afdeling voor onder meer jonge mensen met een psychotische stoornis.

Correspondentieadres: Symfora-groep, locatie Zon en Schild, Postbus 3051, 3800 DB Amersfoort.

E-mail: zonenschild.a-opl@wxs.nl.

Strijdige belangen: de auteur geeft geregeld lezingen en workshops op symposia gesponsord door de farmaceutische industrie.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 2-4-2001.

SUMMARY

Atypical antipsychotics and the risk of extrapyramidal side effects – P.N. van Harten –
BACKGROUND An atypical antipsychotic produces an antipsychotic effect in a dose that is much lower than the dose that causes extrapyramidal side effects. Almost all controlled studies of the new antipsychotics risperidon, olanzapine, and quetiapine are not able to conclude if the drug is atypical, because the dosage of the antipsychotic in the study group is not comparable to the dosage used in the control group.

AIMS We formulated four criteria to measure the risk on acute extrapyramidal side-effects. These criteria are: a) the risk on extrapyramidal side effects in animal studies; b) the amount of D₂ occupancy on the SPECT or PET-scans; c) a dose response relationship; and d) the influence of the new antipsychotic on the severity of M. Parkinson.

METHOD A comprehensive search in Medline was done to find the relevant articles about clozapine and the new antipsychotics.

RESULTS With the use of these criteria and the data of the controlled trials clozapine seems clearly atypical followed probably by quetiapine. There were no controlled trials of olanzapine compared with an equivalent dose of a classical antipsychotic. However, olanzapine below 15 mg seems to give few acute extrapyramidal side effects. Risperidon 3 to 6 mg gives frequently acute extrapyramidal side effects, however probably less than an equivalent dose of haloperidol. The risk on tardive dyskinesia is very low for clozapine. No conclusions can be given for the risk on tardive dyskinesia with the new antipsychotics.

CONCLUSION Clozapine and probably quetiapine give no acute extrapyramidal side effects. The risk on tardive syndromes is very low for clozapine.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 11, 767-775]

KEYWORDS acute dystonia, akathisia, atypical antipsychotics, parkinsonism, tardive dyskinesia