

Over de effectiviteit van hoge doseringen neuroleptica bij chronische en therapieresistente patiënten met een schizofrenie

door C.M.J. de Maar-van Litsenburg, C.J. Slooff, J. Korfen
J.W. Louwerens

Samenvatting

Om na te gaan of een hoge dosering neuroleptica (>1500 CPZeq) een effectieve therapie is voor chronische en therapieresistente patiënten met een schizofrenie, werden alle relevante studies en drie literatuuroverzichten bestudeerd.

De door de ene auteur genoemde gunstige resultaten bij omschreven subgroepen werden door andere auteurs niet bevestigd. Alleen de aanwezigheid van positieve symptomen als voorwaarde voor respons werd door twee auteurs genoemd.

In vier van de 17 studies was de (zeer) hoge dosis superieur aan de standaarddosis in deelaspecten te prefereren.

Volledige remissies werden zelden, en dan nog uitsluitend in retrospectief- en niet blind gecontroleerde studies vermeld. Bijwerkingen namen toe bij hogere doseringsregimes. Een definitieve aanbeveling over het gebruik van hoge doseringen neuroleptica is niet te doen. Dat betekent niet dat deze behandelstrategie niet geïndiceerd is, maar te hoge verwachtingen moeten er niet aan worden gehecht.

Inleiding

Met de introductie van neuroleptica in 1953 zijn de behandelingsmogelijkheden van patiënten met een schizofrenie sterk verbeterd. Toch blijft er een groep patiënten, geschat op 30% (Slooff 1988), die ook na langdurige behandeling met ten minste één neurolepticum, in adequate doseringen en gedurende lange tijd gegeven, niet verbeterd. Van begin af aan is gezocht naar andere behandelingsstrategieën, waaronder de toepassing van hoge doseringen neuroleptica met name bij chronische patiënten. Bij normale doseringen wordt aangenomen dat met name de blokkade van D₂-receptoren bijdraagt tot het therapeutisch effect. Hoge doseringen daarentegen zouden naast de D₂-receptorblokkade ook via de blokkade van andere receptoren effect hebben. Met PETscan-onderzoek is tot nu toe slechts aangetoond dat de adequate therapie met klassieke neuroleptica gepaard gaat met blokkade van meer dan 85% van striatale D₂-receptoren (Farde 1986). Of in vivo

met gangbare doseringen dan wel met hoge doseringen ook andere neurotransmitterreceptoren geblokkeerd worden en in welke mate, is onzeker. Vooralsnog blijft over het werkingsmechanisme in relatie tot het antipsychotisch effect van neuroleptica veel onbekend. Om het belang van de toepassingen van hoge doseringen voor de dagelijkse praktijk te bepalen zijn we dus aangewezen op klinische studies. Tot nu toe hebben drie groepen onderzoekers een literatuurstudie naar het effect van hoge doseringen neuroleptica verricht (Gardos en Cole 1973; Aubree en Lader 1980; Baldessarini, Whem en Teicher 1988). De standpunten die door hen hierover worden ingenomen zijn echter geenszins eenduidig, zoals hieronder blijkt.

Gardos en Cole (1973) gaven een overzicht van 12 tot dan toe verschenen dosis-effectiviteitsstudies. Op grond van de omschrijvingen onderscheidden zij hierbij chronische, en therapieresistente populaties. Over de precieze betekenis van beide begrippen met betrekking tot ziekteduur en symptomatologie lieten zij zich niet uit.

Hun bevindingen waren als volgt. In vijf van de zeven studies bij chronische patiënten was een hoge dosis niet beter dan een lage dosis. In de twee overige studies was dat in bepaalde opzichten wel het geval. Van de vijf studies bij therapieresistente patiënten viel een hoge dosis echter in vier gevallen te prefereren. De hoge doseringen in de door Gardos e.a. bestudeerde studies varieerden van 600 tot 60.000 chloorpromazine-equivalenten (CPZeq), de lage dosis van 260 tot 3000 CPZeq. Er was dus sprake van een aanzienlijke overlapping van de categorieën van de doseringen.

Gardos e.a. concludeerden dat hogere doses effectiever waren bij duidelijk therapieresistente patiënten. Mogelijk zou een subgroep van patiënten jonger dan 40 jaar, die korter opgenomen was dan 10 jaar, de meeste baat vinden bij deze behandeling. Een lage dosis (150-300 CPZeq) zou optimaal zijn voor de apathische en depressieve patiënten zonder floride psychose: de overigen van de chronische populatie zouden beter af zijn met de gebruikelijke doseringen neuroleptica (ongeveer 600 CPZeq). Het nadeel van hoge doses was dat ze meer bijwerkingen tot gevolg hadden dan lagere.

Aubree en Lader (1980) bestudeerden 14 dubbelblind gecontroleerde en 16 ongecontroleerde dosis-effectiviteitsstudies. De 14 dubbelblind gecontroleerde studies betroffen drie populaties met acute en 11 met chronische patiënten. Hogere doseringen (450-60.000 CPZeq) bleken in de helft van de studies beter dan lagere doseringen (150-1500 CPZeq). Na exclusie van de drie studies waarbij dosisratio (verhouding tussen hoge dosis en lage dosis) twee (2:1) en dus te laag was, bleven hiervan slechts vier over. In zes andere studies werd geen significant verschil gevonden, en in één studie was de lagere dosis te prefereren. In de 11 dubbelblind gecontroleerde studies waarin hierover een uitspraak werd gedaan, gingen hogere doseringsschema's in zeven stu-

dies gepaard met meer extrapiramidale bijwerkingen dan lagere doseringen, bij drie studies was er geen verschil en in één studie gaf de laagste dosis verrassend genoeg de meeste bijwerkingen.

Dertien van de zestien ongecontroleerde studies (o.a. die van Polvan, Yagciogly, Itil en Fink 1968; Lambert en Midenet 1968; Fouks, Périvier en Lerno 1966; en Rifkin, Quitkin, Carillo, Klein en Oakes 1971) gaven aanwijzingen voor superioriteit van hoge doseringen, terwijl drie ongecontroleerde studies geen grotere effectiviteit bij hoge doses te zien gaven. Aubree e.a. concludeerden dat hoge doseringen neuroleptica even effectief waren als de standaarddoseringen. Wel vonden zij bij gecontroleerde studies frequenter en meer ernstige bijwerkingen bij de hoge dan bij de lage doseringsschema's. De reden waarom sommige patiënten wel op hoge dosering en niet op standaarddosering reageren, zou volgens Aubree e.a. farmacokinetisch van aard kunnen zijn. De bloedspiegels van de verschillende gebruikte neuroleptica vertoonden namelijk grote interindividuele verschillen.

Baldessarini, Cohen en Teicher (1988) wijdden in een veelomvattend overzicht slechts een kort hoofdstuk aan de optimale onderhoudsdosering voor patiënten met een schizofrenie. Zij bestudeerden 33 studies, van 31 auteurs, waarin twee doseringsschema's werden vergeleken. Lang niet in alle gevallen was sprake van een hoge-dosis- - lage-dosisvergelijking, en lang niet in alle gevallen ging het om chronische patiënten. Eénderde van de door hen bestudeerde populaties was beter af met een hogere (gemiddeld 5200 CPZeq) dan met een lage dosering (gemiddeld 400 CPZeq). De gebruikelijke dosering (300-600 CPZeq) achtten zij over het algemeen even goed en veiliger; maar vooral bij chronische patiënten voegde de toepassing van hoge doseringen volgens hen weinig toe. Baldessarini e.a. waarschuwden dat veel studies betrekking hadden op 'chronische patiënten, die voorheen ook al slecht reageerden op behandeling'. Op grond hiervan achtten zij de betekenis van hun bevindingen discutabel. Van alle 22 auteurs die bijwerkingen vermeldde, vonden 20 bij de hoge dosering meer dan en twee evenveel bijwerkingen als bij lage dosering.

Beschouwing van de bovengenoemde overzichten leerde ons, dat de conclusies niet gebaseerd waren op telkens dezelfde studies; voorts dat populaties noch behandelingsstrategieën bij de verschillende studies onderling goed vergelijkbaar waren. Ook vergelijking van neuroleptica onderling werd bemoeilijkt, doordat er geen consensus bestaat over dosisequivalentie (May en Simpson 1985; Dröes 1986). Een volgend probleem is dat er internationaal zeer verschillende opvattingen bestaan over wat een adequaat doseringsschema is.

Daarom leek ons een nieuw overzicht, toegespitst op chronische en therapieresistente patiënten, met duidelijke inclusiecriteria voor de studies op zijn plaats. Als doel stelden wij ons een antwoord te vinden op de volgende vragen:

1. Is het voorschrijven van hoge doseringen neuroleptica een effectieve strategie bij chronische en/of therapieresistente patiënten?
2. Wordt wellicht melding gemaakt van een nader omschreven subgroep van hen, die gebaat is bij toediening van hoge doses neuroleptica?
3. Zijn de bijwerkingen van de behandeling met hoge doses neuroleptica acceptabel?

Selectiemethode

Teneinde deze vragen te kunnen beantwoorden, werden retrospectief en prospectief gecontroleerde studies, waarin hoge doseringen neuroleptica werden toegepast bij chronische en therapieresistente patiënten, verzameld met behulp van de Index Medicus en de in de inleiding beschreven overzichten.

Wij hanteerden hierbij de volgende inclusiecriteria:

1. De studie moest betrekking hebben op chronische of therapieresistente patiënten met een schizofrenie, die niet in remissie verkeerden. Studies bij gemengde populaties werden slechts geïncludeerd als chronische en therapieresistente patiënten duidelijk in de resultaten onderscheiden konden worden van acute en niet psychotische populaties.
2. De hoge dosis moest ten minste 1500 CPZeq (chloorpromazine, ongeveer 30 Haldol-eq) zijn. Hoewel deze grens arbitrair is, kan bij een lagere dosis ons inziens niet van een hoge dosering gesproken worden.

In de drie eerder genoemde overzichten viel ons op dat studies met verschillende dosishoogtes werden geordend in dezelfde categorie (hoge dosering of lage dosering). Een dosishoogte werd benoemd in navolging van de auteur. Zo kon het gebeuren dat een dosis die als 'hoge dosering' bij de ene auteur werd getypeerd bij een andere auteur 'lage dosering' of 'standaarddosering' genoemd werd. Dit vertroebelt de resultaten sterk. Wij onderscheiden de volgende dagdosisniveaus:

VHD	(zeer hoge dosis)	meer dan 5000 CPZeq
HD	(hoge dosis)	tussen 1500 en 5000 CPZeq
SD	(standaarddos)	tussen 600 en 1500 CPZeq
MD	(mediumdosis)	tussen 300 en 600 CPZeq
LD	(lage dosis)	minder dan 300 CPZeq

3. De dosisratio (verhouding hoge dosis versus lage dosis) moest ten minste drie (3:1) zijn om overlapping te voorkomen en om behandelcondities te kunnen onderscheiden.
4. Toewijzing aan één van de behandelcondities in de prospectief gecontroleerde studies diende gerandomiseerd plaats te hebben gevonden. De populaties in beide groepen moesten vergelijkbaar zijn wat leeftijd en ziekteduur betreft.

5. De resultaten moesten duidelijk gedocumenteerd zijn en geobjectiverd zijn met ten minste één bekend meetinstrument.

Wij vervatten dit onder de term 'baseline-verschillen'. Deze selectiemethode leverde 17 studies ter nadere bestudering op.

Bevindingen

In deze paragraaf zullen achtereenvolgens de korte-termijnbevindingen, predictoren voor respons, follow-up, bevindingen van geëxcludeerde studies en de conclusies aan de orde komen.

Korte-termijnbevindingen. 17 studies, drie retrospectief gecontroleerde, één niet blind gecontroleerd, en 13 dubbelblind gecontroleerde voldeden aan de door ons gestelde inclusiecriteria. Vijf hiervan Itil, Keshiner en Fink (1966); Psaras, Zissis, Mouzakis en Lyketsos (1980); Hollister en Kim (1982); Cookson, Muthu, George en Dewey (1983); en Huang, Gerhardstein, Kim en Hollister (1987) zijn bij de andere drie onderzoekers niet vermeld. In tabel 1 zijn de studiegegevens en onderzoeksresultaten gepresenteerd.

De doseringen zijn omgerekend in CPZ-equivalenten. Voorts zijn de duur van de studie, de onderzoeksopzet, de aan- of afwezigheid van een placebo wash-out, en de sociodemografische kenmerken van patiënten en hun ziektegeschiedenissen beschreven. Ook de aantallen behandelde patiënten en de uitvallers zijn aangegeven. De methodologische tekortkomingen zijn in een aparte kolom vermeld. Problemen zoals het open karakter van de studie of een onvolledige rapportage van patiëntengegevens, die al uit eerdere kolommen blijken, worden in deze kolom niet herhaald. Verder wordt vermeld of de studies in de overzichten van Gardos (G), Aubree (A) of Baldessarini (B) opgenomen zijn. De kolommen met resultaten en bijwerkingen zijn onderverdeeld in een globaal en een specifiek gedeelte. In dit laatste gedeelte wordt respectievelijk uiteengezet welke symptomen met name verbeterden en welke bijwerkingen gemeld werden.

Bij de beoordeling van de door ons geselecteerde studies stuitte wij op de volgende problemen:

De patiëntenpopulaties verschilden onderling sterk met betrekking tot ziektegeschiedenis en sociodemografische kenmerken. Gegevens over diagnostische besluitvorming, leeftijd, opname- en ziekte duur werden niet overal vermeld. Bovendien werden per studie telkens andere meetinstrumenten gebruikt om de effecten te evalueren.

De dosisratio's tussen hoge en lage doseringen verschilden van drie tot veertigvoudig. Daar er geen consensus bestaat over dosisequivalentie van neuroleptica (May en Simpson 1980; Dröes 1986) moeten de omgerekende doseringen met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

PATIËNTGEGEVENS

STUDIEGEGEVENS
RETROSPECTIEF OF NIET BLIND GECONTROLEERD

auteur, jaar	medicatie	dosis	CPZeq	duur	wash-out	uitvallers	N	type A-H-I
Schiele, 1959 n.b. gecontr.	CPZ	1400-3000 1400	HD idem SD	4 mnd f.u. 16 mnd	-	-	19 19	C a: n.v. i: n.v. h: n.v.
Psaras, 1980 retr. gecontr.	Haldol	60-140 gem. 200	HD 2400-5600 gem. 400	4 mnd	4 wkn	-	24	C/TR a: 22-44 (gem. 32.9) i: 4-19 (gem. 11.1) h: 2-14 (gem. 8.1)
Hollister, 1982 retr. gecontr.	Haldol	20-270 10-90	VHD 800-10800 HD 400-3600	3-5 mnd	-	-	3 8	TR a: 21-52 (gem. 28) i: n.v. h: >2
Itil, 1966 retr. gecontr.	Butaperazine	20-150 routine	HD 200-1500	5-10 mnd	-	-	22 2	C/TR a: n.v. i: n.v. h: 3-18 (gem. 9.2)
GECONTROLEERD								
Prien, 1968	CPZ	2000 300 placebo routine	HD idem MD idem	6 mnd	-	51 b.w. 31 gedrag 82 gedrag n.v.	208 208 212 210	C a: 19-55 (gem. 41.6) i: n.v. h: 2-34 (gem. 14.5)
Itil, 1970 c.o.	Fluphenzine	800 30	VHD 40000 HD 1500	1 mnd	10 wkn	1 suïcide, 2 b.w. 1 gedrag, 2 b.w.	17	TR a: 25-53 (gem. 38) i: 4-23 (gem. 13.9) h: 1-24 (gem. 8.2)

Itil, 1971 c.o.	Fluphenzine 60 30	HD 3000 SD 1000	9 mnd ong. 12 wkn ong. 19 wkn	-	10 C 10 a: 19-50 (gem. 34.7) i: 4-26 (gem. 13.2) h: 1.5-20 (gem. 5.9)
Quitkin, 1975	Fluphenzine 1200 30	VHD 6000 HD 1500	6 wkn f.u. 3 mnd	-	17 TR 13 a: 16-37 i: n.v. h: n.v.
McClelland, 1976	Fluphenzine decanoat (i.m.) 250/w 12.5/w	VHD 20000 SD 1000	6 mnd f.u. 3 mnd	-	25 C 25 a: 18-60 i: n.v. h: >1
Dencker, 1978 c.o.	Fluphenzine enanthaat (i.m.) 250/w 12.5/w	VHD 20000 SD 1000	2 mnd f.u. 40 wkn	1 1 (vroeg in de studie)	12 TR a: gem. 39.7 i: 3-10 h: 1-10
Carscallen, 1968	Trifluoperazine 100 10	HD 2500 LD 250	22 wkn 2 wkn	-	20 C 20 a: 40-55 i: 20-25 h: n.v.
Prien, 1969	Trifluoperazine 80 15 placebo	HD 2000 MD 375	6 mnd	-	117 C 113 a: 18-55 (gem. 41.8) i: n.v. h: 2-35 (gem. 15)
Huang, 1987	Thiothixene ≤400 60	VHD <10000 HD 1500	9 wkn 1 wk	4 niet TR 4 geacht HD 4 psychotisch 1 bloeddrukverl. VHD 1 bloeddrukverl.	21 TR 21 a: n.v. i: >2 h: n.v.

Vervolg tabel 1

PATIËNTGEGEVENS

STUDIEGEGEVENS
RETROSPECTIEF OF NIET BLIND GECONTROLEERD

auteur, jaar	medicatie	dosis	CPZeq	duur	wash-out	uitvallers	N	type A-H-I
McCreadie, 1977	Haldol CPZ	100 600	HD 4000 SD 600	3 mnd f.u. 3 mnd	2 wkn	1 gedrag 1 b.w.	10	C/TR 8 a: 38-61 (gem. 52) i: n.v. h: 1-34 (gem. 20)
Bjornstal, 1980	Haldol	gem. 103 gem. 15	HD gem. 4000 SD gem. 600	3 mnd	-	'onafhankelijk van medicatie'	12	C 11 a: 19-60 (gem. 34) i: 2-20 (gem. 9) h: 0.5-17 (gem. 5)
McCreadie, 1979	Flupenthixol (i.m)	200/2 wkn 40/2 wkn	HD 2500 MD 500	3 mnd	>2 wkn	-	12	TR 11 a: 30-63 (gem. 51) i: n.v. h: 8-41 (gem. 23)
Cockson, 1983 c.o.	Flupenthixol (i.m)	200/2 wkn 40/2 wkn	HD 2500 MD 500	4 mnd f.u. 3 jr.	-	1 weigering 2 ziekte, 3 gedrag	24	TR a: n.v. i: n.v. h: n.v.

RESULTATEN

BIJWERKINGEN

globaal	specifiek	globaal	specifiek	methodologie	G	A	B	HD aanbevolen
HD>SD ontslag 6 ontslag 2		HD>SD	o.a. EPS aanvallen toxiciteit	HD kort (3 wkn)	+	+	+	ja

HD>SD	ontslag 3 BPRS beter 87% slechter: o.a. hypocondrie	HD=SD	n.v.	flex. dosis	-	-	-	ja
HD≥VHD	6 verbeterd	n.v.	'verwachte'	flex. dosis	-	-	-	?
HD>SD	9 beter, 7 ontslag 2 ontslag, terugval positieve symptomen	18	EPS	flex. dosis	-	-	-	ja
HD=MD	globaal	HD>MD	EPS	flex. dosis	+	+	+	?
HD>MD	a<40, i 40		cardiovasculair duizeligheid					
VHD>HD	globaal	VHD>HD	EPS	flex. dosis	+	+	+	?
HD>VHD	stupor		leverfunctiestoornissen	HD kort (4 wkn) resultaten niet eenduidig c.o. kortdurend geen placebo wash-out				
HD>SD	positieve symptomen	n.v.	n.v.	flex. dosis	+	+	+	?
SD>HD	negatieve symptomen							
HD>VHD	externe controle depressie maskergelaat	VHD>HD	EPS	flex. dosis HD kort (6 wkn)	-	+	+	?
			slaperigheid					

Vervolg tabel 1

RESULTATEN		BIJWERKINGEN		methodologie	G	A	B	HD aanbevolen
globaal	specifiek	globaal	specifiek					
VHD=SD	globaal	VHD=SD	EPS	combinatie therapie	-	+	+	nee
SD>VHD	denkstoringen		sopor stijfheid					
VHD=SD	globaal	VHD=SD	n.v.	HD kort (4 wkn) kortdurend c.o. zonder placebo wash-out	-	+	+	nee
VHD>SD	ik zwakte							
HD=LD	globaal	HD>LD	EPS (HD) 61% EPS (LD) 16%	goed	+	+	+	nee
HD=MD	globaal	HD>MD	EPS	goed	+	+	+	nee
HD>MD	motorische stoornissen		'neurologische'					
VHD>HD	manifeste psychose GIS	VHD=HD		flex. dosis HD	-	-	-	ja
HD>VHD	depressie							

HD>SD	toestandsbeeld slechter: afdelingsgedrag	HD>SD	leverfunctiestoornissen sufheid	flex. dosis	-	+	+	?
HD=SD	globaal	HD>SD	o.a. sedatie agressie epilepsie	flex. dosis	-	-	+	nec
HD=MD	globaal	HD>SD	sedatie EPS tremor	flex. dosis	-	-	+	nec
HD>MD	PSE, BPRS GKV	HD=MD	n.v.	vaak alleen absolute resultaten i. p. v. HD t.o.v. MD vermeld	-	-	-	ja

Afkortingen:

f.u. = follow-up; gem. = gemiddeld; n.b. = niet blind; retr. = retrospectief; c.o. = cross over; a = leeftijd (in jaren); i = ziekteduur (in jaren); h = opnameduur (in jaren); n.v. = niet vermeld; - = geen; routine = gebruikelijke medicatie; ong. = ongeveer; PSE, BPRS, GKV, GIS = meetinstrumenten

Kortom, de studies zijn onderling niet goed vergelijkbaar. Veel studies stonden flexibele doseringsschema's toe, hierdoor zijn de patiëntengroepen op opeenvolgende tijdstippen slecht te vergelijken.

In studies zoals die van Quitkin, Rifkin en Klein (1975), en in de cross-over designs van Itil, Keshiner, Heinemann, Han, Gannon en Hsu (1970) en Dencker, Johansson, Lundin en Malm (1978) werden de hoge doseringen nogal kort gegeven namelijk vier tot zes weken. Veel auteurs (o.a. Quitkin, Ayd en McCreadie) zijn echter van mening dat een doseringsregime ten minste drie maanden geprobeerd moet zijn, voordat men het effect kan beoordelen.

Ook de volgende problemen maakten het vormen van een oordeel moeilijk. Verbetering bleef vaak beperkt tot een bepaald testonderdeel bij één der doseringsregimes, terwijl het globale beeld bij beide doseringsschema's gelijk was. Zo verbeterde in de studie van Denckers (1978) uitsluitend het item 'ik-zwakke' op zeer hoge dosis.

Ook kwam het voor dat het globale beeld op het ene dosisschema het meest verbeterde, terwijl één testonderdeel verbeterde op het andere schema. Zo verbeterde bij Itil e.a. (1970) stupor het meest op hoge doseringen.

Voor meer van deze voorbeelden verwijzen wij naar tabel 1. In tabel 2 zijn deze studies gemarkeerd met * of **. De waarde, die aan dergelijke verbeteringen moet worden toegeschreven, is onduidelijk. Van volledige remissies werd slechts zelden melding gemaakt.

McClelland, Farguharson, Leyburn, Furness en Schiff e.a. (1976) stonden tijdens hun onderzoek tevens ECT- en benzodiazepine-giften toe. Verschillende interacties hiervan met de beide dosisregimes zijn niet ondenkbaar.

Twee studies werden door ons anders beoordeeld dan door eerdere onderzoekers. Dencker e.a. (1978) vonden volgens ons geen verschil tussen beide onderzochte dosisschema's (behalve voor het item 'ik-zwakke'). In de overzichten van Aubree e.a. en Baldessarini e.a. werd deze studie gecategoriseerd bij de groep waarin hogere doseringen als effectiever dan lagere doseringen werden beoordeeld. Ook de studie van Björndal e.a. (1980) bood volgens ons geen grond om een voorkeur voor één van beide doseringen te rechtvaardigen, terwijl Baldessarini e.a. de resultaten interpreterden als een ondersteuning voor lagere doseringen.

Tabel 2 is een samenvatting van tabel 1. De gegevens zijn gegroepeerd naar onderzoeksmethode, effectiviteit van het dosisregime en bijwerkingen. In tegenstelling tot in de andere tabellen zijn alle doseringen lager dan 1500 CPZeq gecategoriseerd bij de groep ND (deze bevat SD, MD en LD). Uit de tabel blijkt dat in géén van de studies ND effectiever was dan HD.

Predictoren voor de respons. Als tussen grotere groepen geen verschillen

gevonden worden bij verschillende dosisschema's, wordt hierdoor soms het voorkomen van subgroepen versluierd die juist wel goed op een van beide behandelingsstrategieën reageren. Vandaar dat we in deze paragraaf de bevindingen van enkele auteurs voor het voetlicht halen.

In slechts vier studies werd melding gemaakt van een subgroep die anders reageerde dan de rest van de populatie. Bij Prien en Cole (1968 en 1969) was bij voorbeeld een subgroep jonger dan 40 jaar, die korter opgenomen was dan 10 jaar, meer bij het hoogste doseringsregime (1968) en meer bij hoge dosis (1969) gebaat. Bij andere onderzoekers werd deze bevinding niet gerepliceerd.

Bij Itil, Saletu, Hsu, Kiremetci, Keshiner (1971) reageerden patiënten met positieve symptomen beter op hoge, en de patiënten met negatieve symptomen beter op standaarddoseringen. Huang e.a. (1987) konden dit bevestigen voor wat de positieve symptomen betreft, sterker nog de aanwezigheid van positieve symptomen was volgens hen voorwaardelijk voor het behandelingsresultaat.

Follow-up. Opvallend was dat in geen van de door ons bekeken studies conclusies over het beleid op langere termijn werden getrokken.

Een follow-up werd door slechts vier van de 17 auteurs beschreven. Zij gaven allen na de studie een onderhoudsdosering die lager was dan de oorspronkelijke studiedosering (respectievelijk:

400-600 CPZeq Schiele, Mendelsohn, Penman en Schofield 1959;
2000 CPZeq Dencker e.a. 1978;
600 CPZeq McCreadie, Flanagan, McKnight en Jorgenson 1979;
1250 CPZeq Cookson e.a. 1983).

Zij zagen de verbetering die op een hoge dosering was bereikt hierop afnemen, maar niet tot het niveau van vóór de studie. Dencker e.a. (1978) vermeldde dat de patiënten weer verbeterden op opnieuw ingestelde hoge doseringen.

Itil e.a. (1970), Björndal, Bjerre, Gerlach en Kristjansen (1980) en Quitkin e.a. (1975) deden wel aanbevelingen voor een optimale onderhoudsdosering, maar beschreven geen follow-up. Als optimale onderhoudsdoseringen werden door Itil e.a. 20-50 mg/dd Fluphenazine gecombineerd met 75-125 Fluph.dec./1 à 2 weken, door Björndal 100 mg Haldol vijf dagen per 2 maanden en door Quitkin 30 mg Fluphenazine per dag genoemd. Geen van deze auteurs motiveerde het advies.

In de volgende door ons geëxcludeerde studies werd ook een uitspraak gedaan over het follow-up-beleid. Lehmann, Quadbeck, Tegeler, Fararuni en Heinrich (1980) vergeleken in een dubbelblind gecontroleerde studie een gecontinueerd hoog dosisregime (> 100 mg Fluph. dec./3 weken) en een standaarddosis beleid (25 mg/2 weken) na een behandeling met hoge doses gedurende drie maanden. Zij vonden dat patiënten met een laag catatonie-vijandigheidsniveau verbeterden

Tabel 2: Geïnccludeerde studies gegroepeerd naar onderzoeksmethode effectiviteit van dosisregimes en bijwerkingen

	VHD>HD	HD>VHD	HD>ND	(V)HD=ND	NTB
<i>Resultaten:</i>					
o		Hollister	Schiele		
p		(1982)	(1959)		
e			Psaras		
n			(1980)		
			Itil		
			(1966)		
db					
g	Itil	Quitkin	Cookson	Carscallen	
e	(1970)	(1975)	(1983)	(1968)	
c	Huang			Björndal	
o	(1987)			(1980)	
n				McCreadie	
t				(1979)	
r				★ McClelland	
o				(1976)	
l				★★ Prien	
e				(1968)	
e				★★ Itil	
r				(1971)	
d				★★ Prien	
				(1969)	
				★★ Dencker	
				(1978)	
				★★ McCreadie	
				(1977)	
<i>Bijwerkingen:</i>					
o			Schiele	Psaras	Hollister
p			(1959)	(1980)	(1982)
e					Itil
n					(1966)
db					
g	Itil	Huang	Prien	McClelland	Itil
e	(1970)	(1987)	(1968)	(1976)	(1971)
c	Quitkin		Carscallen	Dencker	
o	(1975)		(1968)	(1978)	
n			McCreadie	Cookson	
t			(1977)	(1983)	
r			McCreadie		
o			(1979)		
l			Björndal		
e			(1980)		
e			Prien		
r			(1969)		
d					

★ SD>HD in bepaalde opzichten

★★ (V)HD>SD in bepaalde opzichten

ND behelst hier doseringen <1500 CPZeq dus zowel SD als MD en LD

ntb = niet te beoordelen

open = retrospectief gecontroleerd, dan wel niet blind gecontroleerd

Tabel 3: Geëxcludeerde studies naar het effect van hoge doseringen neuroleptica bij patiënten met een chronische of therapieresistente schizofrenie gegroepeerd naar onderzoeksmethode

Open studies	G	A	B	dM	resultaten	bijwerkingen	reden van exclusie/methodologie
Appleton, 1983**	-	(+)	-	-	HD>SD	HD>SD	o.a. acuut, flex. dosis
Caffey, 1964*	-	-	+	-	SD≥LD	n.v.	geen HD
Carpenter, 1982*	-	-	+	-	SD=LD	n.v.	geen HD
Faleni, 1968*	-	(+)	+	-	HD>SD	HD>SD	o.a. acuut, flex. dosis
De Buck, 1972*	+	-	+	-	VHD=SD	VHD>SD	gemengde populaties, flex. dosis
Fouks, 1966**	-	(+)	-	-	HD>SD	HD>SD	geen studiegegevens
Howard, 1973**	-	(+)	-	-	HD>SD	n.t.b.	remissie, comb. ther.
Lehmann, 1981*	-	-	-	-	HD>SD	n.t.b.	casereport, flex. dosis
Lehmann, 1983*	-	-	(+)	-	SD=LD	SD>LD	remissie, baseline verschil, geen HD
Polvan, 1963*	+	(+)	+	-	n.t.b.	HD=SD	resultaten n.t.b., flex. dosis
Rifkin, 1971**	-	(+)	-	-	HD>SD	afh. v. b.w.	casereport, flex. dosis
Simpson, 1968*	+	(+)	+	-	SD>rest	SD>LD	geen HD, flex. dosis, remissie baseline verschil
Williams, 1969*	+	-	+	-	SD>LD	n.v.	geen HD, gemengde populatie comb. ther., baseline verschil
<i>DB-gecontroleerd</i>							
Branchey, 1981	-	-	+	-	SD=LD	SD=LD	geen HD, remissie
Brotman, 1970	+	-	+	-	SD>LD	SD>LD	geen HD
Clark, 1970	+	-	+	-	MD>SD>LD	SD>LD	geen HD
Clark, 1972	-	+	+	-	MD>SD SD>LD a<40i<10	SD>LD	geen HD, zelfde studiepopulatie als 1970
Clark, 1975	-	-	+	-	SD≥LD	afh. v. b.w.	geen HD, remissie, flex. dosis
Gardos, 1974	-	-	+	-	SD=LD	afh. v. b.w.	geen HD
Hogarty, 1984	-	-	+	-	LD≥SD	n.v.	geen HD, remissie
Kane, 1983/1985	-	-	+	-	SD>LD	SD>LD	geen HD, remissie, baseline verschil
Lehmann, 1980	-	-	-	-	SD>/HD afh. v. patiënt eigenschappen	SD≥HD	alleen resultaten f.u. zijn dubbelblind vermeld
Marder, 1984	-	-	+	-	LD≥SD	SD>LD	geen HD, remissie
Nishikawa, 1985	-	-	+	-	MD>SD	n.v.	geen HD, remissie

Afkortingen:

- = niet opgenomen; (+) = alleen in de tekst; + = vermeld; n.v. = niet vermeld, n.t.b. = niet te beoordelen; > = beter resultaat of meer bijwerkingen; a = leeftijd (in jaren); i = ziekte duur (in jaren); h = opnameduur (in jaren); baseline verschil = onvoldoende randomisatie; f.u. = follow-up; comb. ther. = combinatie therapie; open * = niet blind gecontroleerd; open ** = retrospectief gecontroleerd

op dosisvermindering. Bij een hoog catatonie-vijandigheidsniveau had continuering van de hoge dosis meer effect.

Rifkin e.a. (1971) zetten bij acht patiënten de behandeling met hoge doseringen voort, bij vier bleven de resultaten goed, bij de andere vier werden deze redelijk genoemd. Branchey, Branchey en Richardson (1981) vermeldde dat na een terugval op dosisvermindering een hogere onderhoudsdosis (dan waarmee remissie verkregen was) nodig was om opnieuw remissie te bewerkstelligen.

Geëxcludeerde studies. Om bias door selectie te bestuderen, werden ook de resultaten en bijwerkingen van de geëxcludeerde studies bekeken. Wel werden deze studies volgens onze normen voor HD, SD en LD et cetera ingedeeld. De resultaten zijn geresumeerd in tabel 3.

In totaal werden 24 studies geëxcludeerd. De reden hiervoor is in tabel 3 vermeld. Elf hiervan waren dubbelblind gecontroleerd, negen niet blind gecontroleerd en vier retrospectief gecontroleerd.

Een (zeer) hoge dosis werd slechts negen keer vergeleken met een standaarddosis. In zes studies, vier retrospectief gecontroleerde en twee niet blind gecontroleerde, was de (zeer) hoge dosis beter dan de standaarddosis.

In twee, één niet blind gecontroleerde en één dubbelblind gecontroleerde was de (zeer) hoge dosis even effectief of slechter.

In de overige 15 studies werden standaarddoseringen vergeleken met een lagere dosering. Hoewel wij geïnteresseerd waren in hoge doseringen, zullen we de resultaten toch bespreken, omdat we uit heden-daagse opvattingen destilleren dat patiënten met langdurige op de voorgrond staande negatieve symptomatologie bij voorkeur met lagere doseringsschema's moeten worden behandeld (Moleman, Pepplinkhuizen 1987). Chronisch psychotische patiënten met vooral positieve symptomen en gedragsstoornissen komen daarentegen mogelijk in aanmerking voor hoge doseringen.

Van de tien dubbelblind gecontroleerde studies werd in vier een beter effect bij standaarddosering dan bij lage dosering gevonden. Bij zes studies werd de lage dosis even effectief geacht.

Van de vijf niet blind gecontroleerde studies werd standaarddosis in drie studies beter dan een lage dosis geacht, in twee studies werd de lage dosis even effectief geacht.

Wat de bijwerkingen betreft van de 13 retrospectief gecontroleerde en niet blind gecontroleerde studies, was slechts bij één studie het aantal bijwerkingen bij de hoge dosis en de standaarddosis gelijk.

Bij zes studies gaf de hoogste dosering, hetzij hoge dosering, hetzij standaarddosering, de meeste bijwerkingen. Bij de zes overblijvende studies was hierover geen uitspraak te doen.

De 11 dubbelblind gecontroleerde studies toonden in vijf gevallen meer bijwerkingen bij standaarddosis dan bij lage dosis, één keer evenveel en in één geval gaf standaarddosering meer bijwerkingen dan de

hoge dosis. In de overige vier studies werd hierover geen uitspraak gedaan.

Conclusies. Als we proberen de drie vragen te beantwoorden die geleid hebben tot dit overzicht, constateren we het volgende:

In één van de 13 dubbelblind gecontroleerde studies werd een gunstiger effect van hoge doseringen gevonden, in negen was er globaal geen verschil, wel verbeterde in vijf van de negen studies op hoge dosering één bepaald item. De resterende drie dubbelblind gecontroleerde studies vergeleken een hoge dosering met een zeer hoge dosering. In twee hiervan werd een beter resultaat op zeer hoge dosering gevonden en in één werd de hoge dosering geprefereerd. Van de vier overige studies waren drie retrospectief gecontroleerd en was één niet blind gecontroleerd. Van deze studies werd in drie onderzoeken een beter effect van hoge dosis dan van standaarddosis vastgesteld. In de andere studie werd hoge dosis boven zeer hoge dosis geprefereerd. Op grond van deze gegevens kan niet worden geconcludeerd dat ten aanzien van de onderzochte patiëntencategorieën de toepassing van hoge doseringen neuroleptica effectiever is dan standaarddoseringen. Ook de vraag of een zeer hoge dosering soelaas biedt, blijft open.

Vervolgens lukt het niet een subgroep te onderscheiden, die bij voorkeur met hoge doseringen behandeld moet worden. Hierover werden weliswaar door een aantal auteurs uitspraken gedaan, maar die werden niet door anderen gerepliceerd. In twee van de 17 studies werd als voorwaarde voor respons de aanwezigheid van positieve symptomen genoemd. Hieruit kan geconcludeerd worden dat er nog geen criteria gevonden zijn op geleide waarvan een subgroep, die met name goed op hoge doseringen reageert, onderscheiden kan worden.

De bijwerkingen bleken in negen studies ernstiger en frequenter bij de toepassing van een hoge dosering. Bij vijf andere studies worden evenveel bijwerkingen bij hoge als bij standaarddoseringen gevonden. Bij de drie resterende studies werd geen uitspraak over het voorkomen van bijwerkingen gedaan. Het lijkt er dus op dat er een zekere prijs voor een eventueel therapeutisch effect van hoge doseringen moet worden betaald. Bestuderen we het aantal uitvallers, dan worden geen significante verschillen tussen hoge en lage dosisregimes gevonden. Wel lijken de patiënten in de hoge doseringen iets vaker in verband met bijwerkingen, en die in lage doseringen in verband met een toename van de psychopathologie uit te vallen. Voorts zijn er geen modellen die in hoge doseringen opvallend gunstige effecten hebben.

Bij de 24 geëxcludeerde studies waren negen studies die (zeer) hoge dosis toepasten, die meestal met een standaarddosis werden vergeleken. In zes hiervan was de hoge dosis effectiever. Het betroffen echter op één na allemaal retrospectief gecontroleerde of niet blind gecontroleerde studies. Dubbelblind gecontroleerde studies ontbraken dus vrij-

wel. Dit gedeelte van de bevindingen leverde geen verandering van de bovenstaande conclusies op. Net zoals bij de geselecteerde studies waren ook bij de geëxcludeerde studies op twee uitzonderingen na, de bijwerkingen pregnanter bij hogere dosering. In tien studies werd geen uitspraak over het voorkomen van bijwerkingen gedaan.

Een duidelijke relatie tussen de aanwezigheid van negatieve symptomen en een gunstig effect op lage doseringen konden we uit de geëxcludeerde studies niet afleiden. (Met name omdat weinig auteurs tussen positieve en negatieve symptomen differentieerden.)

Beschouwing

Wij verrichtten een literatuurstudie naar het effect van hoge doseringen neuroleptica (>1500 CPZeq) bij chronische en therapieresistente patiënten. Hoewel wij hierin vóór zijn gegaan door Gardos e.a., Aubree e.a. en Baldessarini e.a., meenden we dat een nieuw overzicht op zijn plaats was. In ons overzicht zijn de studies gewogen op grond van in- en exclusiecriteria en een vraagstelling toegespitst op therapieresistentie en chroniciteit. Bij therapieresistentie denken we vooral aan de voortdurend van positieve symptomen (wanen en hallucinaties) en bij chroniciteit met name aan negatieve symptomen. Over deze indeling bestaat echter geen consensus.

Slechts twee auteurs hebben voor de aanwezigheid van positieve en negatieve symptomen gecontroleerd. Het zou interessant geweest zijn als de bevindingen eenduidiger waren, omdat algemeen aangenomen wordt dat juist positieve symptomen verdwijnen op neuroleptica. De indeling in positieve en negatieve symptomatologie is echter pas de laatste vijf jaar in zwang geraakt, en de meeste studies dateren van voor die tijd.

Uiteindelijk bleken harde conclusies niet goed mogelijk, vanwege de vele methodologische tekortkomingen van de verzamelde studies, en het gebrek aan eenduidigheid van de bevindingen.

Bovendien waren de populaties onderling slecht vergelijkbaar, waardoor geen generaliserende uitspraken mogelijk zijn. Ondanks de moeilijk te interpreteren resultaten bij tot nu toe verrichte studies, voldoet de behandeling met hoge doseringen bij sommige patiënten aan de doelstelling van de behandelaar. We hebben bovendien weinig aanwijzingen dat patiënten er klinisch op achteruitgingen, afgezien van de extrapiramidale symptomen. Dit kan betekenen dat deze strategie een plaats verdient in de klinische praktijk tussen de alternatieven bij patiënten die ondanks gangbare behandelingen ernstige symptomen blijven behouden.

Op grond van ons overzicht kunnen we dus niet besluiten tot de superioriteit van hoge doseringsregimes. In zijn algemeenheid lijkt het erop dat er in geval van een chronisch beloop evenveel voor te zeggen is

te berusten in een status-quo als een hoge dosering te proberen. In individuele gevallen van chroniciteit en therapieresistentie staan we echter met de rug tegen de muur, en zullen we elk alternatief moeten uitproberen. Indien we dan een hoge dosering overwegen, ontbreken ons helaas de predictieve factoren. De groepsvergelijkingen hebben ons weinig opgeleverd, waardoor het vooralsnog niet goed mogelijk is potentiële responders nader te typeren. Met andere woorden we hebben geen specifiek indicatiegebied. Ook hebben we geen idee hoe hoog we dan moeten doseren. Slechts in het geval dat lage bloedspiegels wijzen op resorptieproblematiek of enzyminductie is er een farmacologisch rationeel argument voor het toepassen van hogere doseringen nadat gebleken is dat gangbare doseringen intramusculair toegepast ook lage bloedspiegels opleveren.

Het optreden van extrapiramidale symptomen zou een leidraad kunnen zijn bij de bepaling van de dosishoogte. Interessant in dit kader is dat met name een aantal fluphenazine-studies aanwijzingen vinden voor een afname van extrapiramidale bijwerkingen bij hoge doseringen.

Wat het antipsychotisch effect betreft blijft vervolgens de vraag hoe lang we door moeten gaan met hoog doseren, voordat een effect verwacht kan worden, open. De meeste studies die gunstige effecten vermeldten varieerden in duur van één tot tien maanden. Wanneer ten slotte een gunstig effect verkregen wordt, is al evenmin duidelijk hoe lang het beleid gecontinueerd moet worden, om een terugval te voorkomen.

Al met al neigen we ertoe de behandeling met hoge doseringen slechts dan toe te passen wanneer er geen andere mogelijkheden overblijven. Dit vanwege het gevaar van tardieve dyskinesieën.

Neuroleptica interfereren met diverse neurotransmittersystemen. Ze beïnvloeden zo pathologische evenwichten die verondersteld worden ten grondslag te liggen aan de continuïteit van de symptomatologie. Het dopaminesysteem is tot op heden een cruciale rol toebedacht. PETscan-studies leveren echter aanwijzingen dat met gangbare doseringen een vrijwel volledige dopamine₂-blokkade kan worden bereikt. Dit geeft ons inziens ook aan dat farmacokinetische factoren bij therapieresistentie en chroniciteit een beperkte rol spelen. Dit vraagt echter nog om nader onderzoek. De specifieke werking van hoge doseringen wordt toegeschreven aan de verhoogde biologische beschikbaarheid, zodanig dat ook andere dan dopaminesystemen worden geblokkeerd, bij voorbeeld serotonerge en noradrenerge systemen. Overigens blijkt uit ons overzicht geen tendens dat met zogenaamde breedspectrum-neuroleptica in hoge doseringen betere klinische effecten worden bereikt dan met meer specifieke preparaten. Een dergelijke additionele blokkade kan trouwens ook op andere wijze verkregen worden met middelen als ritanserine, clonidine, risperidone, clozapine

en savoxapine, al dan niet toegevoegd aan gangbare doseringen van zuivere dopamineblokkers. Mogelijk heeft deze strategie minder extrapiramidale bijwerkingen dan de toepassing van hoge doseringen dopamineblokkers, terwijl een voldoende therapeutisch effect wordt bereikt.

Literatuur

- Appleton, W. (1963), Massive doses of chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 9, 586-592.
- Aubrec, J.C., M.H. Lader (1980), High and very high dosage antipsychotics: A critical review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 41, 341-350.
- Ayd, F.J. (1955), Large doses of chlorpromazine in the treatment of psychiatric patients. *Diseases of the Nervous System*, 16, 146-149.
- Baldessarini, R.J., B.M. Cohen, M.H. Teicher (1988), Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 45, 79-91.
- Björndal, N., M. Bjerre, J. Gerlach, P. Kristjansen, G. Magelund, J.H. Oestrich, J. Wachrens (1980), High dosage haloperidol therapy in chronic schizophrenic patients: A doubleblind study of clinical respons, side effects, serum haloperidol and serum prolactin. *Psychopharmacology Bulletin*, 67, 17-23.
- Branchey, M.H., L.B. Branchey, M.A. Richardson (1981), Effects of neuroleptic adjustments on clinical condition and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 138, 608-612.
- Brotman, R.K., L.H. Muzekari, P.M. Shanken (1973), Butaperazine in chronic schizophrenic patients: A double-blind study. *Current Therapeutic Research*, 11, 459-461.
- Caffey, E.M., L.S. Diamond, T.V. Frank, J.C. Grasberger, L. Herman, C.J. Klett, C. Rothstein (1964), Discontinuation or reduction of chemotherapy in schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*, 18, 21-23.
- Carscallen, H.B., H. Rochman, F.D. Lovegrove (1968), High dosage Trifluoperazine in schizophrenia. Comparison of the efficacy of high and usual doses of Trifluoperazine in the treatment of chronic schizophrenics. *Journal of the Canadian Psychiatric Association*, 13, 459-461.
- Chien, C.P. (1975), Drugs and rehabilitation in schizophrenia. In: M. Greenblatt (red.), *Drugs in combination with other therapies*. Grune & Shatton, New York, 13-34.
- Clark, M.L., H.R. Ramsey, R.E. Ragland, D.K. Rahdal, E.A. Serafetinides, J.P. Costiloe (1970a), Chlorpromazine in chronic schizophrenia: Behavioral dose respons relationships. *Psychopharmacologia*, 18, 260-270.
- Clark, M.L., H.R. Ramsey, D.K. Rahdal, E.A. Serafetinides, F.D. Wood, J.P. Costiloe (1972b), Chlorpromazine in chronic schizophrenia. The effects of age and hospitalisation on behavioral dose respons relationships. *Archives of General Psychiatry*, 27, 479-483.
- Clark, M.L., W. Huber, D. Hill, F. Wood, J.P. Costiloe (1975), Pimozide (and Thioridazine) in chronic outpatients. *Diseases of the Nervous System*, 36, 137-141.
- Cookson, I.B., M.S. Muthu, A. George, M. Dewey (1983), High dose neuroleptic

- treatment of chronic schizophrenic inpatients. *Research Communications in Psychology, Psychiatry and Behavior*, 8, 1-8.
- Davis, J.M. (1976), Comparative doses and costs of antipsychotic medication. *Archives of General Psychiatry*, 33, 858-861.
- Davis, J.M., C.B. Schaffer, G.A. Killian (1980), Important issues in the drug treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 6, 70-86.
- De Buck, R.P. (1972), The relative safety and efficacy of high and low dose administration of fluphenazine HCL to psychotic patients. *CINP Congress Copenhagen*. North Holland Publishing Company, 265-271.
- Dencker, S.J., R. Johansson, L. Lundin, U. Malm (1978), High doses of fluphenazine enanthate in schizophrenia, a controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 57, 405-414.
- Donlon, P.T., A. Meadow, J.P. Tupin, M. Wahba (1978), High vs. standard dose fluphenazine HCL in acute schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 39, 800-804.
- Dröes, J. Th. P. M. (1986), Kennis en communicatie in de psychiatrie. *Cobo Bulletin*, 2, 35-41.
- Ericksen, S.E., S.W. Hurt, S. Chang (1978), Haloperidol dose, plasmalevels, and clinical respons: A double-blind study. *Psychopharmacology Bulletin*, 14, 15-16.
- Faleni, R. (1970), The use of high doses of fluphenazine in the treatment of psychotic patients. *Psychosomatics*, 11, 496-499.
- Farde, L., H. Hall, E. Ehrin, G. Sedvall (1986), Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science*, 231, 258-261.
- Fouks, Périvier, Lerno (1966), La fluphenazine dans le traitement des schizophrénies. *Annales Médico Psychologiques*, Parijs, 124, 698-702.
- Gardos, G., J.O. Cole (1973), The importance of dosage in anti-psychotic drug administration. A review of dose-respons studies. *Psychopharmacologia*, 29, 221-230.
- Gardos, G., M. Hechtzrach, G. Finn, J.O. Cole (1974), High and low dose thiothixine treatment in chronic schizophrenia. *Diseases of the Nervous System*, 35, 53-58.
- Goldstein, M.J., E.H. Rodnick, J.R. Evans, P.R.A. May, M.R. Steinberg (1978), Drug and family therapy in the aftercare of acute schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 35, 1169-1177.
- Hogarty, G.E. (1984), Depot neuroleptics: The relevance of psychosocial factors. A United States perspective. *Journal of Clinical Psychiatry*, 45, 36-42.
- Hollister, L.E., D.Y. Kim (1982), Intensive treatment with haloperidol of treatment resistant chronic schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1466-1468.
- Howard, Symposium 'Haloperidol a new profile' (1976), Londen, 22-23 oktober 1975. Proceedings of the Royal Society London, supplement 69, 1, 41-44.
- Huang, C.C., R.P. Gerhardstein, D.Y. Kim, J. Hollister (1987), Treatment resistant schizophrenia: controlled study of moderate and high dose Thiothixine. *International Clinical Psychopharmacology*, 2, 69-75.
- Itil, T.M., A. Keshiner, M. Fink (1966), Therapeutic studies in therapy resistant schizophrenic patients. *Comprehensive psychiatry*, 7, 488-493.
- Itil, T.M., A. Keshiner, L. Heinemann, T. Han, P. Gannon, W. Hsu (1970), Treatment of resistant schizophrenics with extreme high dosage fluphe-

- nazine hydrochloride. *Psychosomatics*, 11, 456-463.
- Itil, T.M., B. Saletu, W. Hsu, N. Kiremitci, A. Keshiner (1971), Clinical and quantitative e.e.g. changes at different dosage levels of fluphenazine treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 47, 440-445.
- Kane, J.M. (1985), Antipsychotic drug side-effects: Their relationship to dose. *Journal of Clinical Psychiatry*, 46, 16-21.
- Lambert, P.A., J. Midenet (1968), Sur quelques considérations théoriques et pratiques concernant l'utilisation des neuroleptiques a hautes doses. *Encéphale*, 57, 227-241.
- Lehmann, E., H. Quadbeck, J. Tegeler, M. Fararuni, K. Heintich (1980), Wirkungsdifferenzen bei Hoch- und Standarddosierung von Fluphenazin-Decanoat im Abhängigkeit von Patienten Merkmalen. *Pharmakopsychiatria*, 13, 117-129.
- Lehmann, G.R., L. Ereshefsky, S.R. Saklad, T.E. Mings (1981), Very high dose loxapine in refractory schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 138, 1212-1214.
- Lehmann, H., W.H. Wilson, M. Deutsch (1983), Minimal maintenance medication: Effect of three dosage schedules on relapse rates and symptoms in chronic schizophrenic outpatients. *Comprehensive Psychiatry*, 24, 293-303.
- Marder, S.R., T. van Putten, J. Mintz, J. McKenzie, M. Lobell, G. Faltico, P.R.A. May (1984), Costs and benefits of two doses of Fluphenazine. *Archives of General Psychiatry*, 41, 1025-1029.
- May, P.R., G.M. Simpson (1980), Schizophrenia: Overview of treatment methods. In: H.J. Kaplan (red.), *Comprehensive textbook of psychiatry*. Williams and Wilkens Baltimore, London, 3e ed., 1192-1217.
- McClelland, H.A., R.G. Farquharson, P. Leyburn, J.A. Furness, A.A. Schiff (1976), Very high dose fluphenazine decanoate: A controlled trial in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 33, 1435-1439.
- McCreadie, R.G., W.L. Flanagan, J. McKnight, A. Jorgensen (1979), High dose flupenthixol decanoate in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 135, 175-179.
- McCreadie, R.G., I. McDonald (1977), High dosage haloperidol in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 131, 310-316.
- Moleman, P., L. Peplinkhuizen (1987), *Praktische psycho-pharmacologie*. Bunge, Utrecht, 132-193.
- Müller, P. (1987), Neuroleptische Dosierungen bei therapie-resistenten Schizophrenien. In: K. Heinrich, E. Klierer, *Probleme der Neuroleptischen Dosierung*. Schatteur, Stuttgart/New York, 100-110.
- Nishikawa, T., A. Tsuda, M. Tanaka, Y. Hoaki, I. Koga, Y. Uchida e.a. (1985), Prophylactic effects of neuroleptics in symptom free schizophrenics: Roles of neuroleptics and noradrenergic blockers. *Biological Psychiatry*, 20, 1161-1166.
- Ortiz, A., S. Gershon (1986), The future of Neuroleptic Psycho pharmacology. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47 (5 suppl.), 3-11.
- Platz, T.H., H. Hinterhuber (1981), Die hochdosierte Neuroleptika-therapie. *Pharmakopsychiatria*, 14, 141-147.
- Polvan, N., V. Yagciogly, T.M. Itil, M. Fink (1968), High and very high dose fluphenazine in the treatment of chronic psychosis. *Proceedings of the 6th Int. congress of the CINP*. Excerpta Medica Foundation (Amsterdam), 495-497.
- Prien, R.F., J.O. Cole (1968), High dose chlorpromazine therapy in chronic schi-

- zophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 18, 483-495.
- Prien, R.F., J.O. Cole (1969), High dose trifluoperazine in chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 15, 180-185.
- Psaras, M., N.P. Zissis, D. Mouzakis, G. Lyketsos (1980) Mobilisation of refractory chronic schizophrenics with Haloperidol. *International Pharmacopsychiatry*, 15, 180-185.
- Quitkin, F., A. Rifkin, D.F. Klein (1975), Very high dosage vs. standard dosage fluphenazine in schizophrenia. A double-blind study of non-chronic treatment refractory patients. *Archives of General Psychiatry*, 32, 1276-1281.
- Rifkin, A., F. Quitkin, C. Carillo, D.F. Klein, G. Oakes (1971), Very high dosage fluphenazine for non-chronic treatment refractory patients. *Archives of General Psychiatry*, 25, 398-403.
- Schiele, B.C., R.M. Mendelsohn, A.S. Penman, W. Schofield (1959), Comparison of low and high dosage procedures in chlorpromazine therapy. *Psychiatric Quarterly*, 33, 696-701.
- Slooff, C.J. (1988), Het beloop en de afloop van schizofrene psychose. In: R.J. v.d. Bosch, C.R. v. Meer, P.M.A.J. Dingemans, D.H. Linszen (red.), *Schizofrenie*. Van Loghum Slaterus, Deventer, 268-283.
- Williams, J.R., R.T. Spelcki, S. Putterkammer (1969), Effect of single, combined and non-drug treatments of chronic mental patients. *Diseases of the Nervous System*, 30, 696-701.
- Wijzenbeek, H., M. Steiner, S.C. Goldberg (1974), Triofluoperazine: a comparison between regular and high doses. *Psychopharmakologia*, 36, 147-150.

Summary: On the efficacy of high doses neuroleptic treatments in chronic and therapy resistant schizophrenia

To determine the effectiveness of high dose neuroleptic treatment (more than 1500 equivalents of chlorpromazine) in chronic and therapy resistant schizophrenic patients all relevant investigations and three reviews were studied.

In four out of seventeen studies (very) high dose treatments were superior to standard doses of 300 to 600 equivalents of CPZ. In five other studies high doses were preferred in some respects. Complete remissions were rare and only found in some retrospective non-blind controlled studies. Good results reported by one author in certain subgroups were not confirmed by other authors. Only the presence of nontrue symptoms were mentioned to be conditional for response by two authors. Side-effects increased with higher dosages.

A definite recommendation on the use of high dosages neuroleptics can't be made. This doesn't mean this strategy is not indicated, but we shouldn't have too high expectations.

C.M.J. de Maar-van Litsenburg is als arts verbonden aan de Psychiatrische Universiteitskliniek te Groningen, C.J. Slooff, prof. dr. J. Korf en J.W. Louwerens zijn respectievelijk als psychiater, neurofarmacoloog en psychiater zowel verbonden aan de afdeling Psychiatrie van de RU te Groningen als aan het Psychiatrisch Centrum Licht en Kracht te Assen. Correspondentieadres: C.J. Slooff, P.C. 'Licht en Kracht', Postbus 30007, 9400 RA Assen.

Het artikel werd geaccepteerd voor publikatie op 8-9-'89.