

Clozapine voor tardieve bewegingsstoornissen bij een 36-jarige vrouw met een schizoaffectieve stoornis

Tardieve bewegingsstoornissen komen dikwijls voor bij chronisch gebruik van antipsychotica. Deze klachten ontstaan sluipend, nemen geleidelijk toe en kunnen bijzonder onaangenaam en gênant zijn. Desondanks zijn zowel patiënten als behandelaars gemakkelijk geneigd om deze bijwerkingen te accepteren. Aan de hand van een casus van een 36-jarige patiënte met een schizoaffectieve stoornis, die als gevolg van combinatiebehandeling met hoge doseringen van verschillende antipsychotica ernstige tardieve bewegingsstoornissen ontwikkelde, wordt het belang geïllustreerd van preventie van deze moeilijk behandelbare bijwerkingen. In dit artikel worden predisponerende factoren/risicofactoren van tardieve acathisie, dystonie en dyskinesie verduidelijkt en interventies toegelicht. Clozapine heeft een prominente rol bij zowel de preventie als de therapie van tardieve bewegingsstoornissen. In de eerste plaats verdient clozapine bij aanhoudende psychose of agressie dikwijls de voorkeur boven antipsychotische polyfarmacie of hoge doseringen antipsychotica. Clozapine is het antipsychoticum met de minste extrapyramidale bijwerkingen. Bovendien is dit een belangrijke keus in de behandeling van tardieve bewegingsstoornissen.

Selene Veerman

Dr. S.R.T. Veerman, psychiater, GGZ-Noord-Holland-Noord, Alkmaar

Zie voor het cv van de auteur: www.psyfar.nl.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel

- bent u zich bewust dat hoge doseringen antipsychotica en polyfarmacie iatrogene schade geven met tardieve bewegingsstoornissen
- bent u gemotiveerd om antipsychotica zo laag mogelijk te doseren
- kent u het klinisch belang van clozapine voor de behandeling van tardieve bewegingsstoornissen
- realiseert u zich dat door psycho-educatie over geleidelijke dosisreductie en gezamenlijke besluitvorming de kans op succesvolle afbouw van antipsychotica wordt vergroot

Inleiding

Zo laag mogelijk instellen op antipsychotica voorkomt het optreden van extrapiramidale bijwerkingen en bevordert het subjectief welbevinden. Na de start van een antipsychoticum en na elke dosisverhoging dienen extrapiramidale symptomen te worden uitgevraagd en zou in principe lichamelijk onderzoek moeten plaatsvinden naar deze bijwerkingen.¹ Bewegingsstoornissen kunnen acuut, na starten of ophogen van een antipsychoticum optreden of sluipend na maanden of jaren ontstaan.^{1,2} Deze laat ontstane, tardieve bewegingsstoornissen zijn dikwijls bijzonder hinderlijk en sociaal invaliderend. Ze komen vaak voor bij langdurig gebruik van antipsychotica met te hoge bezetting van de dopamine-D₂-receptor. Helaas zijn deze bijwerkingen vaak moeilijk behandelbaar en kunnen ze zelfs irreversibel zijn. Preventie is dan ook van wezenlijk belang. Wanneer tardieve bewegingsstoornissen eenmaal zijn ontstaan, dient de behandelend psychiater samen met de patiënt verschillende stappen te ondernemen om deze iatrogene schade te beperken. Opvallend is hoe patiënten zelf veelal zwijgend penibele bijwerkingen accepteren om de kans op terugval te verkleinen. Een actieve, explorerende houding is dan ook vereist om tardieve bewegingsstoornissen vroegtijdig te signaleren. Wanneer antipsychotica chronisch worden voorgeschreven, is gedegen psycho-educatie over het ontstaan en de behandelopties van tardieve bewegingsstoornissen van belang om deze niet voor lief te nemen, maar juist te voorkomen of te beperken.

In dit artikel beschrijven wij een casus van een vrouw, bij wie ernstige tardieve orofaciale dyskinesie en linguale dystonie optraden na hoge doseringen antipsychotische polyfarmacie. Daarna bespreken we de verschillende uitingvormen van tardieve bewegingsstoornissen, de predisponerende factoren/risicofactoren voor het ontwikkelen van deze bijwerkingen én de relevante literatuur ten aanzien van het voorkómen van deze iatrogene schade en behandeling van tardieve bewegingsstoornissen. Oorzaken als antipsychotische polyfarmacie en hoge doseringen antipsychotica worden voor het voetlicht gebracht. Ten slotte worden handvatten geboden om samen met de patiënt en eventuele naasten een zo veel mogelijk op wetenschappelijk bewijs gefundeerde beslissing te kunnen nemen ten aanzien van onderhoudsbehandeling met antipsychotica, in het bijzonder clozapine.

Casus

Een 36-jarige vrouw met een schizo-affectieve stoornis van het bipolaire type en een ernstige stoornis in het

gebruik van alcohol, werd met een ernstige manisch psychotische ontremming gedwongen opgenomen. Luxerende factoren waren het plotseling staken van lithium en penfluridol én misbruik van alcohol en cannabis. Vanwege extreem heftige angsten, paranoïde en bizarre wanen dat zij zou zijn vermoord met een nekschot werden hoge doseringen lorazepam gecombineerd met 6 mg risperidon en werd dagelijks ingrijpmedicatie haloperidol/promethazine (5 mg/50 mg) toegediend. Uiteindelijk ging zij met ontslag met maar liefst 10 mg haloperidol, gecombineerd met 3 mg risperidon. Gedurende de opname werden geen spiegels bepaald van de antipsychotica. Geleidelijk ontwikkelde zij ernstige orofaciale tardieve dyskinesieën met onwillekeurige bewegingen van haar kaak en tardieve dystonie met een rollende beweging van haar tong.

Na acht maanden werd zij wederom gedwongen opgenomen, nadat zij drie weken alle medicatie gestaakt had. De lijdensdruk was groot, waarbij zij overtuigd was dat anderen haar lichaam konden binnendringen om haar energie te stelen met de intentie haar te vermoorden. Naast hoge doseringen lorazepam – tot 8,5 mg – werd zij ingesteld op 850 mg quetiapine in combinatie met olanzapine 30 mg. Omdat dit geen soelaas bood, werd quetiapine vervangen door clozapine 300 mg met een subtherapeutische spiegel van 279 µg/l. Bij ontslag waren haptische hallucinaties nog steeds aanwezig, evenals paranoïde wanen, waarbij een mannelijke hulpverlener onderdeel was geworden van haar waansysteem. Ambulant werd clozapine verder opgebouwd naar 350 mg met een gemiddelde clozapinespiegel van circa 360 µg/l, terwijl medicatie werd gesaneerd met afbouw lorazepam (8,5 mg/dag) en olanzapine (30 mg). Disulfiram 250 mg werd tweemaal per week gestart ter ondersteuning bij het stoppen van alcoholgebruik. Zelfstandig wonen bleek niet langer haalbaar. Na verhuizing naar een beschermde woonvorm met zestienuursbegeleiding, stopte zij aanvankelijk de inname van medicatie, vanwege sedatie overdag. Na uitvoerige psycho-educatie omtrent de centrale demping door alcohol en de verlaging van de clozapinespiegel door roken, stopte zij rigoreus met alcohol en roken. Clozapine werd snel herstart, aanvankelijk opgebouwd tot een lagere dosering van 200 mg, vanwege de combinatie met 50 mg fluvoxamine (een CYP1A2-remmer, die de clozapinespiegel verhoogt). De clozapinespiegel was echter bij deze combinatiebehandeling veel hoger (634 µg/l). Medicatietrouw en bijwerkingen werden regelmatig

besproken om haar blijvend te motiveren voor clozapine. Lang doorslapen en opstartproblemen waren goede argumenten om clozapine te verlagen. Maar na afbouw naar 125 mg clozapine in combinatie met fluvoxamine (met een spiegel rond 400 µg/l) bleken stappen van 25 mg clozapine bij herhaaldelijke verdere afbouw pogingen te groot. In de jaren die volgden, bleef haar stemming stabiel onder deze combinatiebehandeling en lukte het om blijvend abstinente te blijven van alcohol zonder disulfiram en werd zij niet meer verleid om cannabis te gebruiken. Als restsymptoom behield zij echter angstige ervaringen, alsof haar ene lichaamshelft verdwenen was en veranderd in een zwart gat. Herhaaldelijk drong zij aan op toevoeging van aripiprazol in de hoop dat deze klachten zouden verdwijnen en zij meer energie zou krijgen. Zij had echter ernstige orofaciale tardieve dyskinesieën ontwikkeld, dystone bewegingen van de tong en de larynx met spraak- en slikproblemen, een houdingstremor en tardieve acathisie. Clozapine werd consequent als monotherapie geadviseerd met toelichting over de iatrogene schade die verschillende antipsychotica in hoge doseringen hadden veroorzaakt. Ook werd uitgelegd dat de verwachting was dat bij toevoeging van aripiprazol de innerlijke onrust juist zou toenemen. Acathisie en tremor verdwenen na langdurige behandeling met clozapine, maar de tardieve dyskinesie en dystonie bleken hardnekkiger. Toevoeging van tetrabenazine tot de maximale dosering van 200 mg en (een achteraf bezien te lage dosering) 200 IE tocoferol dl-alfa (vitamine E) had onvoldoende effect. Zij continueerde vitamine E, maar staakte tetrabenazine vanwege verslechtering van haar stemming als bijwerking. Botoxbehandelingen van de tardieve dystonie van de tong wees zij af uit vrees voor deze invasieve behandeling. Haar wens om clozapine te verlagen keerde telkens opnieuw terug vanwege sedatie overdag. Clozapine werd over een periode van tweeëneenhalf jaar met stappen van 6,25 mg per drie maanden afgebouwd van 125 mg naar 62,5 mg. Bij deze geleidelijke verlaging van 50% en daling van de clozapinespiegel naar 197 µg/l, namen psychotische klachten toe. Na verhoging van clozapine naar 100 mg (met een clozapinespiegel schommelend tussen 269 µg/l en 396 µg/l) verdwenen zowel de paranoïde wanen als de tardieve dyskinesieën en tardieve dystonie, waar zij ruim zes jaar door geteisterd was. Twee jaar later besloot zij bij het vooruitzicht van zelfstandig wonen drie weken voor haar verhuizing zonder overleg te stoppen met fluvoxamine 50 mg.

De clozapinespiegel halveerde bijna naar 170 µg/l. Op het moment dat de clozapinespiegel opnieuw onder de grens van 200 µg/l dook, namen psychotische klachten snel toe en verslechterde de therapietrouw. Zij liet nieuwe cilinders op de voor- en achterdeuren zetten, trok zichzelf terug in haar huisje, veroorzaakte toenemend geluidsoverlast in de buurt en dreigde agressie van omwonenden over zichzelf uit te roepen. Toen zij haar hart niet langer voelde kloppen en zij vreesde dat haar ademhaling ook zou stoppen, ging zij akkoord met vrijwillige opname. Een zorgmaatregel werd aangevraagd, omdat zij aanvankelijk clozapine weigerde en zij dankzij dit vangnet in de toekomst haar zelfstandige woning niet in de waagschaal zou leggen. De combinatie van 100 mg clozapine en 50 mg fluvoxamine van voor de opname bleek ondanks een therapeutische clozapinespiegel van 508 µg/l onvoldoende om haar psychotische belevingen naar de achtergrond te brengen. Promethazine 50 mg en lorazepam 7,5 mg per dag werden toegevoegd. Desondanks stond zij letterlijk doodsangsten uit en bleef overtuigd dat zij omringd was door massagraven van meisjes. Zij noemde haar eerdere tardieve orofaciale dyskinesie en linguale dystonie in haar psychose 'orale verkrachting' en verzocht bij herhaling zeer dwingend de psychiaters van de kliniek en haar ambulante team om ingrijpmedicatie haloperidol/promethazine 5 mg/50 mg, omdat zij ondraaglijke angsten doorstond. Om opnieuw iatrogene schade te voorkomen, werden deze verzoeken niet gehonoreerd. In plaats daarvan werd clozapine verhoogd naar 150 mg en bij een clozapinespiegel van 600 µg/l verbleekte haar psychose uiteindelijk geleidelijk. Na twee maanden ging zij met intensieve ambulante begeleiding en medicatie-inname onder toezicht met ontslag om naar haar zelfstandige woning terug te keren, waar zij jaren naar toegeleefd had.

Bespreking

Iatrogene schade door antipsychotica varieert van gebitsschade als gevolg van tandenknarsen en remming van speekselaanmaak, ontwikkeling van een delirium, metabool syndroom, QTc-verlenging, hyperprolactinemie en secundaire negatieve symptomen tot extrapiramidale bijwerkingen.

Tardieve acathisie

Net als bij acute acathisie zijn subjectieve innerlijke onrust en dysforie (een bozig en geprikkeld gevoel) kenmerkend voor tardieve acathisie. Objectief wordt waargenomen dat iemand niet stil kan zitten.^{1,2} Bij tardieve

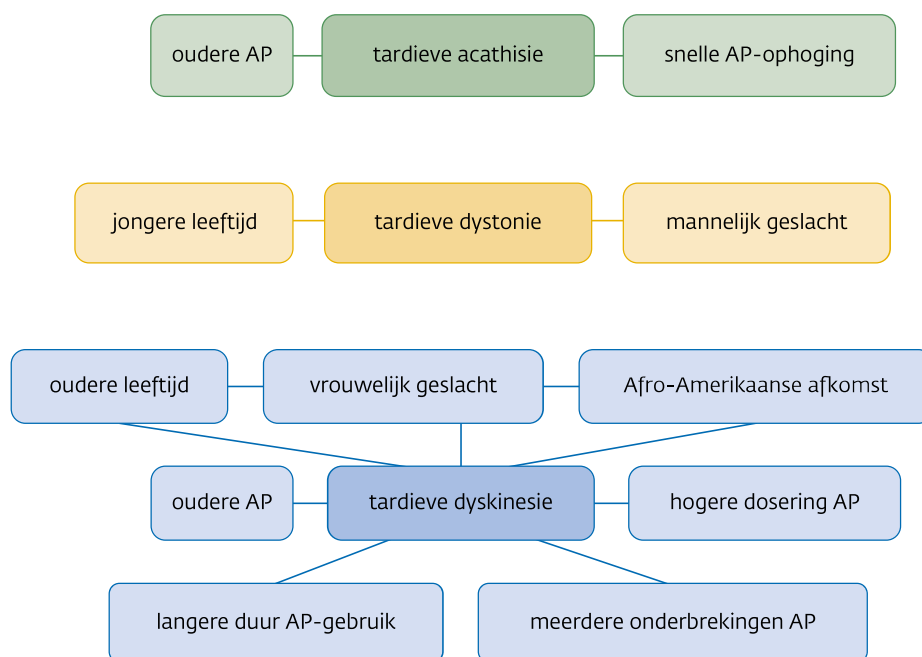
acathisie zijn met name de benen aangedaan met rusteloosheid. Hierbij kunnen beenbewegingen in zittende en staande houding optreden, bijvoorbeeld wiebelen van de benen, trappelen of draaien van de voeten en lopen op de plaats. Vaak varieert de ernst van acathisie over de dag. Een manier om onderscheid te maken tussen acathisie en *restless legs* is door goed uit te vragen of door te liggen de innerlijke onrust en bewegingen vermindert. Bij *restless legs* neemt dit namelijk toe, terwijl bij acathisie in liggende houding juist afname van deze klachten optreedt. Acathisie ontstaat vaker na snelle ophoging van antipsychotica, bij oudere antipsychotica met een sterke affiniteit voor de D₂-receptor en hierna bij aripiprazol en risperidon (figuur 1).³

Terwijl acute acathisie binnen twee weken na starten of ophogen van een antipsychoticum optreedt en regelmatig zelfs na enkele uren tot dagen, treedt tardieve acathisie op na één tot drie maanden antipsychotica-gebruik of juist na staken of verlaging van de dosis van antipsychotica. Deze bewegingsstoornis kan maanden of jaren lang aanhouden. Hoewel tardieve acathisie kan verminderen door de dosis van het antipsychoticum te verhogen, is dosisverlaging de eerste stap. Wanneer acathisie aanhoudt en antipsychotische onderhoudsbehandeling geïndiceerd blijft, is overschakeling op een ander nieuwer antipsychoticum anders dan aripiprazol of risperidon (zoals olanzapine, quetiapine) de volgende stap (figuur 2).³

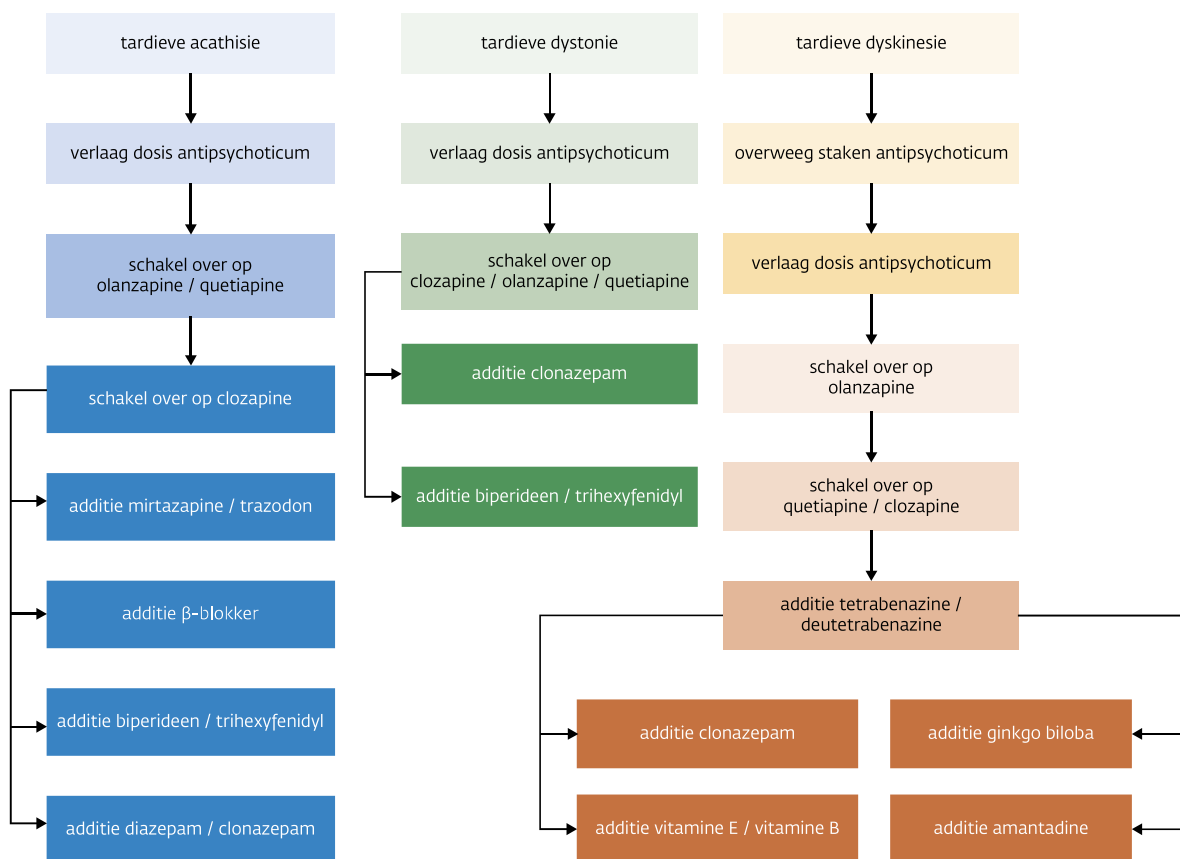
Bij persisterende of therapieresistente acathisie dient overgeschakeld te worden op clozapine. Off-label interventies die overwogen kunnen worden bij aanhoudende acathisie ondanks clozapine zijn additie van een lage dosis mirtazapine (15 mg/dag) of trazodon (100 mg/dag, cave sedatie en orthostatische hypotensie), additie van een bètablokker (cave hypotensie en slaapstoornissen, gecontra-indiceerd bij diabetes mellitus), additie van een anticholinergicum als biperideen of trihexyfenidyl (cave cognitieve stoornissen, visusstoornissen, obstipatie en urineretentie) en kortdurend additie van diazepam of clonazepam (cave sedatie, valneiging, cognitieve stoornissen en tolerantie bij afhankelijkheid).

Tardieve dystonie

Bij tardieve dystonie ontstaan abnormale houdingen of aanhoudende spiertrekkingen van spieren. Specifiek in het hoofd-halsgebied komt tardieve dystonie het meest voor in de vorm van blefarospasme (samenknijpen van de ogen), draaiing van de nek in alle richtingen, spasmodische dysfonie (laryngeale dystonie) met onderbrekingen in de stem en oromandibulaire dystonie met openen of sluiten van mond en de *fly-catcher tongue* (uitsteken van de tong).^{1,2} Deze krampen in de spieren kunnen focaal, maar ook gegeneraliseerd voorkomen. Oculogyre crisis met samentrekking van de oogspieren en dwangstand van de ogen is een vorm van dystonie, die zowel acuut kan ontstaan als na langdurig gebruik



Figuur 1 Predisponerende factoren/risicofactoren voor het ontwikkelen van tardieve bewegingsstoornissen.^{3,4}



Figuur 2 Farmacologische behandeling van tardieve bewegingsstoornissen.³⁻⁹

van een antipsychoticum bij een stabiele bloedspiegel. Bij jonge mannen wordt vaker tardieve dystonie (constante of terugkerende spiertrekkingen) gezien (figuur 1).⁴ Dikwijls ontstaat tardieve dystonie sluipend, bij één op vijf gevallen in het eerste jaar en bij de helft in de eerste vijf jaar van behandeling met antipsychotica.¹ Dikwijls is tardieve dystonie persisterend, met name wanneer langer dan tien jaar antipsychotica worden gebruikt.

Bij tardieve dystonie is de eerste stap verlagen van de dosering antipsychoticum, gevolgd door instellen op clozapine in een vroeg stadium (figuur 2).^{4,5} Wanneer clozapine geen optie is, kan olanzapine of quetiapine overwogen worden. Additie van clonazepam of een anticholinergicum als biperideen of trihexyfenidyl is een off-label interventie, die overwogen kan worden wanneer de tardieve dystonie ondanks overschakeling op clozapine, olanzapine of quetiapine aanhoudt.⁴ Clonazepam is bij oculogyre crisis de beste behandeling. Een niet-medicamenteuze interventie is een 'sensory trick', een proprioceptieve of sensorische prikkel, die de dystonie verlicht of zelfs doet verdwijnen.¹ Voorbeelden zijn het

aanraken van de kin bij een torticollis, het strelen van het voorhoofd bij blefarospasmen en het dragen van een korset bij een rompdystonie. Andere niet-medicamenteuze interventies bij therapieresistente tardieve dystonie zijn botuline-injecties en blefaroplastiek.

Tardieve dyskinesie

Tardieve dyskinesieën (laat ontstane abnormale bewegingen) van de ledematen en romp worden veelal beneden de leeftijd van 40 jaar gezien, terwijl boven deze grens juist vaker orofaciale tardieve dyskinesieën optreden.^{1,2} Respiratoire dyskinesie met onregelmatige en versnelde ademhaling, kreunen of zuchtende geluiden is een minder bekende vorm van tardieve dyskinesie. Pre-disponerende en luxerende factoren zijn onder andere oudere leeftijd, vrouwelijk geslacht, Afro-Amerikaanse afkomst, langere duur van antipsychoticagebruik, hogere dosering en meerdere onderbrekingen van antipsychotica (figuur 1).⁴ Oudere antipsychotica geven meer kans op tardieve dyskinesie dan nieuwere antipsychotica, ongeacht de dosering. Clozapine geeft de minste tardieve dyskinesie, zelfs na jarenlang gebruik.⁴⁻⁷

Dosisreductie of stoppen met het antipsychoticum is de beste behandeling.⁵ Hoewel weinig evidentie beschikbaar is voor behandelstrategieën voor tardieve dyskinesie, is overschakelen op een nieuwer antipsychoticum als olanzapine een weloverwogen interventie (figuur 2). Voor quetiapine bestaat nog minder bewijs, maar gezien het receptorbindingsprofiel is dit ook een logische keus. Clozapine dient overwogen te worden wanneer tardieve dyskinesie ondanks verlaging van de dosis of overschakeling op olanzapine of quetiapine aanhoudt.⁴⁻⁹ Bij patiënten met een jonge leeftijd, een jonge leeftijd bij het optreden van tardieve bewegingsstoornissen en een milde vorm hiervan wordt een gunstig effect van clozapine gezien.⁷ Clozapine kan niet alleen verbetering geven van tardieve dyskinesie, maar ook een gunstig effect hebben op het psychotisch toestandsbeeld. Er wordt vaker een gunstig effect van clozapine gezien op tardieve dyskinesie bij patiënten met een goed antipsychotisch effect en bij vrouwen. Een recente meta-analyse toonde met name bij matig tot ernstige tardieve dyskinesie een grote verbetering aan na overschakeling op clozapine.⁸ Ook een aanzienlijke lijdensdruk als gevolg van tardieve dyskinesie kan een goede indicatie zijn voor het overschakelen op clozapine.

Wanneer tardieve dyskinesie ondanks clozapine aanhoudt, zijn additie van valbenazine (40-80 mg/dag in 1 gift) en deutetrabenazine (12-48 mg in 2 giften) nieuwe vormen van een vesiculaire monoaminetransporter (VMAT) 2, die beter verdragen worden dan tetrabenazine (25-150 mg/dag in 2 of 3 giften), waarbij slaperigheid, parkinsonisme, slapeloosheid, acathisie en depressieve klachten kunnen optreden.^{4,9} Helaas zijn deutetrabenazine en valbenazine momenteel niet verkrijgbaar in Europa. Voor deutetrabenazine zal dit binnenkort veranderen, maar in Nederland blijft het voorlopig nog niet beschikbaar. Andere off-label interventies bij therapieresistente tardieve dyskinesie zijn clonazepam (2-4,5 mg/dag), ginkgo biloba (240 mg/dag), vitamine E (1600 IU/dag) en vitamine B₆ (300-1200 mg/dag). Anticholinergica verergeren tardieve dyskinesie en dienen te worden afgebouwd, gestopt of omgezet in amantadine (tot 400 mg/dag).⁵

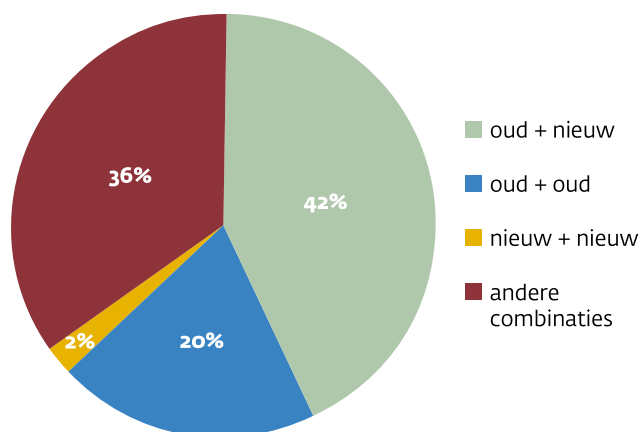
Onderhoudsbehandeling met clozapine

Clozapine is dus niet alleen een belangrijke interventie bij therapieresistente psychose, maar ook bij tardieve bewegingsstoornissen. Verlaging van dit antipsychoticum is echter vaak een wens van patiënten zelf, vanwege sedatie overdag, lang doorslapen, hypersalivatie, obstipatie en gewichtstoename. Klinische ervaring leert dat geleidelijke afbouw van clozapine met kleine stapjes van 6,25 mg per drie maanden een veilige strategie is

om clozapine af te bouwen naar een goed verdraagbare onderhoudsdosering met minimaal risico op recidiefpsychose. Het weinige onderzoek dat hiernaar is gedaan, laat zien dat een clozapinespiegel van 200 µg/l het beste als ondergrens kan worden gehanteerd om terugval te voorkomen.¹⁰ Bovendien wordt bij verlaging van meer dan 40% van de clozapinespiegel waarop een patiënt in de acute fase is ingesteld de kans op een terugval tot zesmaal vergroot.¹¹

Antipsychotische polyfarmacie

Combinaties van dopamineblokkers zullen eerder tot het ontstaan van tardieve bewegingsstoornissen leiden, terwijl clozapinemonotherapie deze juist voorkómt. Hoewel de huidige behandelrichtlijn antipsychotische monotherapie adviseert, zowel na een eerste psychose als in de chronische fase als onderhoudsbehandeling, worden in de klinische praktijk bij circa 13% tot 35% van de patiënten met schizofrenie twee of meer antipsychotica voorgeschreven.¹² Alleen wanneer meerdere antipsychotica als monotherapie – inclusief clozapine bij therapieresistente psychose – hebben gefaald, zou een combinatie van antipsychotica voorzichtig overwogen mogen worden, terwijl bijwerkingen regelmatig worden geëvalueerd. Clozapine wordt echter nog veel te weinig voorgeschreven. Clinici schrijven gemakkelijker meerdere antipsychotica voor, terwijl de bewijskracht wat betreft werking en veiligheid beperkt is. Alleen de combinatie van antipsychotica met verschillende farmacodynamische acties is (op basis van zwak bewijs) mogelijk zinvol. Denk hierbij aan een volledige dopamineantagonist met een partiële agonist (aripiprazol) of een combinatie van een antipsychoticum met een sterke en zwakkere affiniteit voor de D₂-receptor (zoals



Figuur 3 Combinaties van antipsychotica bij antipsychotische polyfarmacie.¹³

quetiapine of clozapine). In de praktijk betreft antipsychotische polyfarmacie in de meeste gevallen een combinatie van een ouder met een nieuwer antipsychoticum (figuur 3).¹³

Bij algemene therapieresistente en clozapineresistente positieve symptomen bestaat geen sterk bewijs voor additie van een tweede antipsychoticum. Terwijl bij clozapineresistente schizofrenie toevoeging van risperidon het meest onderzocht is van alle augmentatiestrategieën, waarbij minimaal twaalf weken nodig blijkt voor een gunstig effect op positieve symptomen, beveelt de internationale werkgroep voor behandelrespons en resistentie bij psychose (*Treatment Response and Resistance in Psychosis*; TRRIP) toevoeging van amisulpride of aripiprazol aan bij clozapineresistente positieve symptomen.¹⁴ Bij negatieve symptomen is toevoeging van aripiprazol aan reguliere antipsychotica of clozapine een bewezen interventie.¹⁵ Benzodiazepines kunnen worden ingezet om kortstondige sedatie te geven bij acute agitatie. Bij agressie wordt dikwijls meer dan één antipsychotica voorgeschreven, terwijl beter kan worden ingesteld op clozapine. Wanneer ondanks clozapine agressieve symptomen aanhouden, lijkt toevoeging van een stemmingsstabilisator, met name valproïnezuur of een tweede antipsychoticum de beste behandeloptie.¹⁴ Maar het bewijs hiervoor is beperkt.

Ongeveer twee derde van patiënten die ingesteld zijn op twee of meer antipsychotica kunnen veilig worden ingesteld op slechts één antipsychoticum.¹² Mogelijk heeft een specifieke subgroep wel baat bij het voortzetten van antipsychotische polyfarmacie. Een recent, groot Fins cohortonderzoek van opgenomen patiënten met schizofrenie ($n = 62\ 250$) van hoge kwaliteit met een follow-up van twintig jaar toonde aan dat vergeleken met antipsychotische monotherapie bij antipsychotische polyfarmacie 14 tot 23% minder psychiatrische opnamen voorkwamen.¹⁶ Bij het terugdringen van psychiatrische opnamen was geen enkele andere combinatiebehandeling effectiever dan clozapinemonotherapie, behalve de combinatie clozapine en aripiprazol met een 14% lager risico op psychiatrische opname. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat in dit onderzoek geen causaal verband kon worden aangetoond. Kortom, antipsychotische polyfarmacie dient zorgvuldig te worden ingezet, waarbij de combinatie van clozapine en aripiprazol een weloverwogen keuze kan zijn.

Hogere dosis antipsychotica niet per se effectiever

Lagere doseringen antipsychotica zijn gunstiger voor de ontwikkeling van tardieve bewegingsstoornissen, maar komen ook de werkzaamheid ten goede. Bij een eerste

psychose dient met een lage dosering te worden gestart. Pas wanneer symptomen onvoldoende verbeteren en is vastgesteld dat de patiënt het medicijn trouw inneemt én goed verdraagt, dient in gezamenlijk overleg de dosis te worden verhoogd. Het is belangrijk om te bespreken dat pas na circa vier weken het optimale antipsychotische effect kan worden verwacht. Bij ophoging neemt de effectiviteit in eerste instantie toe tot de meest effectieve dosering (ED95%), waarop een plateau fase wordt bereikt, gevolgd door juist een afname van de effectiviteit. Bovendien blijkt de maximaal geregistreerde dosering van verschillende antipsychotica beduidend hoger dan de ED95% (bijvoorbeeld aripiprazol 30 mg vs. 11,5 mg, risperidon 10 mg vs. 6,3 mg olanzapine 20 mg vs. 15,2 mg).¹⁷ Bij de meeste mensen zullen de maximale doseringen dus juist minder werkzaam zijn. Hoger doseren voorbij het optimum van het specifieke antipsychoticum schiet het doel voorbij. Bovendien nemen bij (te) hoog doseren in het algemeen niet alleen extrapiramidale symptomen juist toe, maar ook bijwerkingen als vermoeidheid en excessieve sedatie, overgewicht, en seksuele bijwerkingen.

Onderbroken onderhoudsbehandeling

Voor tardieve dyskinesie geldt dat intermitterend gebruik met meerdere onderbrekingen van behandeling met dopamineantagonisten een risicofactor is.⁴ Langdurig gebruik kan juist eerder tot tardieve acathisie en tardieve dystonie leiden. In de jaren tachtig van de vorige eeuw werd dan ook bewust geen onderhoudsbehandeling toegepast, maar doelmatig gebruik van oudere antipsychotica (*targeted drug therapy*). Hierbij bleef het gebruik beperkt tot de periodes met (toename van) psychotische klachten.¹⁸ Door de opkomst van nieuwere antipsychotica namen de zorgen over het ontwikkelen van tardieve bewegingsstoornissen af. Helaas is tot op heden weinig gerandomiseerd onderzoek gedaan naar de verschillen in werkzaamheid, (her)opnamen, mortaliteit of verdraagbaarheid van antipsychotische onderhoudsbehandeling versus doelmatig gebruik van antipsychotica. Zodoende is nog steeds niet bekend wat de voorkeur geniet qua werkzaamheid, prognose en voorkómen van tardieve bewegingsstoornissen. Gebrekkig ziektebesef en ziekteinzicht (anosognosie) vormen in de praktijk echter dikwijls een belemmering bij het instellen op medicatie, waardoor onderhoudsbehandeling niet van de grond komt. Dit is niet specifiek voor schizofrenie, maar komt daarbij wel vaker voor dan bij andere diagnoses. Wanneer de psychose is verbleekt onder antipsychotica, willen patiënten dan ook vaak onmiddellijk stoppen met medicatie. Waarom zou je immers medicijnen slikken als het probleem niet bij jou ligt? Bijwerkingen zijn

ook vaak de reden dat patiënten met medicatie willen stoppen. Omdat onderbroken onderhoudsbehandeling een betere weergave van de werkelijkheid biedt, zou het goed zijn om doelmatig gebruik van antipsychotica in de toekomst beter te onderzoeken.

Antipsychotische onderhoudsbehandeling

Wereldwijd adviseren richtlijnen voor de behandeling van schizofrenie onveranderd onderhoudsbehandeling met het antipsychoticum dat verbetering van symptomen geeft. Hiervoor bestaan verschillende argumenten. Om te beginnen het voorkómen van negatieve sociale en emotionele effecten van achteruitgang en terugval, soms tot (gedwongen) (her)opname aan toe, en het beperken van sociale schade, waar terugval vaak mee gepaard gaat. Ten tweede bestaan er aanwijzingen dat terugval samenhangt met (toename van) structurele veranderingen in het brein. Een derde reden is dat na staken en hervatten van antipsychotica therapieresistentie vaker wordt gezien.¹⁹ Dit kan schijntherapieresistentie betreffen wanneer het geprobeerde antipsychoticum een onvoldoende sterk antipsychotisch effect had. Het kan ook simpelweg gaan om een moeilijker te behandelen vorm van psychose. Behalve beduidend minder terugval na een follow-up van twee jaar, is er tevens minder kans op opname in een psychiatrisch ziekenhuis en zijn de kwaliteit van leven en het functioneren beter bij patiënten met onderhoudsbehandeling versus zonder antipsychotica.²⁰ Een andere, niet onbelangrijke, reden is dat de mortaliteit bij patiënten met schizofrenie en antipsychotische onderhoudsbehandeling lager ligt dan bij mensen zonder gebruik van antipsychotica.¹⁹ Deze argumenten pleiten tegen doelmatig gebruik van antipsychotica. Een belangrijke consequentie is echter de hoge prevalentie van tardieve bewegingsstoornissen bij mensen met een chronische psychose. Voorzichtig instellen op antipsychotica in een zo laag mogelijke dosering, eventueel in combinatie met benzodiazepines om de angst te verminderen, is een belangrijke eerste stap in de behandeling van antipsychotica. Mogelijk zijn benzodiazepines in sommige gevallen een alternatief voor antipsychotica als monotherapie bij terugvalpreventie of kan additie van benzodiazepines in plaats van ophoging van antipsychotica terugval voorkomen.²¹ De positie van langdurende augmentatiebehandeling met benzodiazepines bij schizofrenie dient echter nog nader onderzocht te worden.

Conclusie

Deze casus illustreert hoe de voordelen van antipsychotica goed dienen te worden afgewogen tegen de

bijwerkingen. Behalve door anosognosie (ontbrekend ziektebesef) stoppen veel patiënten niet voor niets met antipsychotica. Extrapiramidale bijwerkingen kunnen worden vermeden door een zo laag mogelijke dosis antipsychoticum voor te schrijven, voor een antipsychoticum te kiezen met een zwakke affiniteit voor de D₂-receptor en bij aangetoonde gevoeligheid voor bewegingsstoornissen in een vroeg stadium clozapine te overwegen. Clozapine is het antipsychoticum dat tardieve bewegingsstoornissen kan voorkómen. Bij een acute psychose is combinatiebehandeling van een antipsychoticum en benzodiazepines niet alleen sneller werkzaam om de angst en agitatie te verminderen, maar geeft ook minder kans op extrapiramidale bijwerkingen dan de strategie van hoge doseringen antipsychotica.

Bij therapieresistente psychose of agressie verdient clozapinebehandeling de voorkeur boven antipsychotische polyfarmacie, ook om de ontwikkeling van tardieve bewegingsstoornissen door deze polyfarmacie te voorkómen. Bespreekbaar maken van de wens om antipsychotica af te bouwen, gezamenlijk zoeken naar de minimaal werkzame dosering en samen met het systeem een plan opstellen voor vroege signalering van klachten is van groot belang om therapietrouw juist te bevorderen en tegelijk terugval te voorkomen. Clozapine geeft weliswaar veel sedatie met lang doorslapen en opstartproblemen, maar deze bijwerking is dosisafhankelijk en soms een kleine prijs om te betalen om therapieresistente psychose, agressieve impulsdoorbraken of extrapiramidale bijwerkingen te behandelen.

Relevante Psyfarartikelen

- Van Harten P. De behandeling van tardieve dystonie. *Psyfar* 2007;2(2):32-5.
- Van Harten P. De prevalentie van tardieve dyskinesie bij oude en nieuwe antipsychotica. *Psyfar* 2013;8(1):54-9.
- Van Harten P. Bewegingsstoornissen door psychofarmaca. Herkennen en behandelen. *Psyfar* 2017;12(4):9-17.

Literatuur

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.psyfar.nl.

De auteur heeft geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangt geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en heeft geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.