

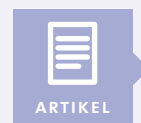
Tardieve dyskinesie bij een kind behandeld met atypische antipsychotica

E. WITTEVRONGEL, E. VRANKEN, A. PEPERMANS, T. JASPERS

SAMENVATTING Wij zagen een 12-jarige jongen die invaliderende bewegingsklachten kreeg na de start en optitratie van quetiapine met verlengde afgifte en afbouw van aripiprazol. Deze voldeden aan de definitie van tardieve dyskinesie op basis van duur en presentatievorm van de klachten. Na stopzetting van de antipsychotica namen symptomen spontaan af. De literatuur en kennis bij klinici over het optreden van tardieve dyskinesie bij kinderen en jongeren behandeld met atypische antipsychotica zijn beperkt. Wij geven een overzicht van de literatuur met aandacht voor de symptomen, de incidentie en behandelingsmogelijkheden.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)10, 901-905

TREFWOORDEN atypische antipsychotica, extrapiramidale symptomen, kind, tardieve dyskinesie



Extrapiramidale symptomen (EPS) komen globaal minder voor bij de 'tweede generatie' of atypische antipsychotica. Men schrijft dit toe aan een ander werkingsmechanisme waarbij er meer blokkade plaatsvindt van serotoninereceptoren en er minder sprake is van D₂-antagonisme, verantwoordelijk voor het ontstaan van EPS (Van Harten 2001). Toch blijft het voorkomen van EPS ook in deze groep klinisch belangrijk (Divac e.a. 2014). Laattijdige EPS die zich presenteren als tardieve dyskinesie (TD) kunnen ernstige somatische en mentale implicaties hebben, o.a. door psychosociale beperkingen (Jain & Correll 2018). Er is weinig wetenschappelijke literatuur voorhanden over het voorkomen van TD bij kinderen en jongeren. Deze bewegingsstoornis is ook minder bekend bij kinder- en jeugdpsychiaters.

In dit artikel beschrijven wij een 12-jarige jongen bij wie zich TD ontwikkelde onder behandeling met atypische antipsychotica. Wij geven een beknopt literatuuroverzicht met aandacht voor de presentatie, incidentie en behandelingsmogelijkheden.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 12-jarige jongen, verbleef voorafgaand aan de klinische opname op onze kinderpsychiatrische dienst al sinds enkele jaren in een multifunctioneel centrum (MFC). De patiënt was bekend wegens een lichte-matige verstandelijke beperking (WISC-III 2015: TIQ 53, VIQ 57, PIQ 55), aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit van het

gecombineerde type (ADHD) en een stoornis binnen het autismespectrum (ASS). Patiënt onderging eerder tweemaal een kinderpsychiatrische opname.

Hij groeide op als enig kind binnen een gescheiden gezinscontext. Er was een belangrijke familiale psychiatrische belasting aan maternale zijde (borderlinepersoonlijkheidsstoornis, middelenmisbruik, psychose, schizofrenie en suïcides).

Patiënt volgde buitengewoon basisonderwijs type 2. Wegens aanhoudende overvraging op schoolgebied, zelfs na invoering van een aangepast programma, beslisten MFC-medewerkers om over te gaan tot enkele uren per week *Tijdelijk Onderwijs Aan Huis* (TOAH).

Patiënt had een uitgebreide medicamenteuze voorgeschiedenis: op jonge leeftijd werden antipsychotica (achtereenvolgens pipamperon, risperidon en aripiprazol) vanwege gedragsproblemen en methylfenidaat voor ADHD gestart. Vier maanden voor de opname merkten MFC-medewerkers hyperarousal met controleverlies op bij de patiënt (passend in eerdere traumatische ervaringen in de thuiscontext). De kinder- en jeugdpsychiater in het MFC startte quetiapine met verlengde afgifte, titreerde op tot een dosis van 800 mg daags en bouwde aripiprazol daarna af van 15 mg tot volledige stopzetting over het verloop van één maand. Parallel aan de opbouw van quetiapine en de afbouw van aripiprazol observeerden MFC-medewerkers bij de patiënt ongecontroleerde bewegingen, bewegingsonrust en -drang. Zij vroegen klinische opname in ons cen-

trum wegens ernstige gedragsproblemen (agressie en wegloopgedrag) en het vermoeden van EPS onder behandeling met atypische antipsychotica.

LITERATUUROVERZICHT

Definitie en differentiaaldiagnose

Bewegingsstoornissen kunnen acuut (na enkele dagen tot weken behandeling met medicatie) of tardief (na maanden tot jaren) optreden. Bij de acute bewegingsstoornissen is er sprake van een causaal verband (dosis-responsrelatie) waarbij staken van het geneesmiddel de klachten meestal doet verdwijnen. De relatie tussen tardieve bewegingsstoornissen en medicatie is minder eenduidig. Kenmerkend voor bewegingsstoornissen ten gevolge van medicatie is dat ze verdwijnen tijdens de slaap, de ernst vaak toeneemt door spanning en vermindert bij ontspanning (Van Harten 2003). TD treedt meestal op na minimaal drie maanden behandeling met antipsychotica. Dit kan voorkomen tijdens de behandeling of tot enkele weken na stopzetting van de behandeling. Het gaat om repetitieve, onvrijwillige, hyperkinetische bewegingen in het aangezicht, de lippen, de tong en de kaak (bijv. kauwen, het uitsteken van de tong, kronkelende bewegingen van de tong, smakken met de lippen). Choreo-athetotische bewegingen kunnen zich ook voordoen ter hoogte van de ledematen en romp (Floris e.a. 2004). **TABEL 1** geeft de DSM-5-definitie voor TD weer (American Psychiatric Association 2013). Men maakt onderscheid tussen het optreden van bewegingsklachten op korte termijn (meestal twee weken) na stopzetting van de behandeling met antipsychotica, bekend als *withdrawal dyskinesia* (WD) en persisterende onvrijwillige bewegingen, bekend als TD. WD is vaak zelflimiterend en treedt op bij te snelle afbouw van de behandeling, TD kan irreversibel en resistent aan behandeling zijn (Rodnitzky 2003).

Andere ziektebeelden die kunnen lijken op TD moeten worden uitgesloten, o.a. ziekte van Huntington, chorea van Sydenham, ziekte van Wilson, neuroacanthocytose, benigne familiale chorea en andere door geneesmiddelen geïnduceerde dyskinesieën. Een familiale voorgeschiedenis is van belang bij de differentiaaldiagnose (Borchardt e.a. 2000). Ook met acute EPS moet een onderscheid gemaakt worden. Zo is het onderscheid met acathisie, een acute bewegingsstoornis die wordt gekenmerkt door de subjectieve klacht van rusteloosheid die zich uit in het onvermogen om stil te zitten of te staan (Van Harten 2003), niet altijd duidelijk voor klinici. Het onderscheid tussen TD en stereotypieën die gezien worden bij ASS is soms ook moeilijk te maken (Pandina e.a. 2007). TD wordt echter vaak gezien in meerdere lichaamsdelen en is ernstiger (Mejia & Jankovic 2010). Dyskinesieën kunnen ook aanwezig zijn

AUTEURS

ELINE WITTEVRONGEL, kinder- en jeugdpsychiater in opleiding, tijdens het schrijven van dit artikel arts-specialist in opleiding, Medisch Centrum Sint-Jozef Bilzen.

ELLEN VRANKEN, kinder- en jeugdpsychiater, K-delta, Medisch Centrum Sint-Jozef Bilzen.

ANN PEPEMANS, kinder- en jeugdpsychiater, K-delta, Medisch Centrum Sint-Jozef Bilzen.

TINE JASPERS, kinder- en jeugdpsychiater, medisch diensthoofd, K-delta, Medisch Centrum Sint-Jozef Bilzen.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Tine Jaspers, Medisch Centrum Sint-Jozef Bilzen, Abdijstraat 2, 3740 Bilzen, België.
E-mail: tine.jaspers@mc-st-jozef.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-5-2020.

bij kinderen met een verstandelijke beperking die niet eerder behandeld werden met antipsychotica (Pandina e.a. 2007).

Incidentie en risicofactoren

In een observationele studie met kinderen en jongeren hoofdzakelijk onder behandeling met quetiapine, risperidon of olanzapine voldeed 5,8% aan de criteria voor TD na één jaar follow-up. Risicofactoren zijn een jongere leeftijd bij start van de behandeling, een voorgeschiedenis van psychotische symptomen en een langere behandelingsduur (Garcia-Amador e.a. 2015). Een systematische review met inclusie van tien studies toonde een incidentie na één jaar (onder behandeling met atypische antipsychotica) van slechts 0,3-0,4% (Correll & Kane 2007). Patiënten met een hoger IQ hebben een lager risico op dyskinesie en het risico op TD is lager bij behandeling met olanzapine dan bij die met risperidon (Connor & Fletcher 2001).

Symptomen

Bij TD komen bewegingen vooral voor in het aangezicht (88-95%). Choreatiforme bewegingen van de extremiteiten ziet men in 50% van de gevallen en bewegingen van de romp bij 12 tot 34% (Rodnitzky 2003). Studies uit de jaren 80 suggereren dat bij kinderen en jongeren de verschijnselen minder optreden in het gelaat dan aan de ledematen en de romp. Daarnaast zouden de symptomen eerder polymorf van aard zijn en lijken op chorea, myoklonieën, ballismus en athetose (Gobin 1984). Een recente casus van een minderjarige patiënt behandeld met risperidon bevestigt dit (Kakko e.a. 2019). Connor & Fletcher (2001)

TABEL 1 DSM-5-definitie tardieve dyskinesie (APA 2015)

Onwillekeurige athetotische of choreatische bewegingen (die minstens een paar weken aanhouden), doorgaans van de tong, het onderste deel van het gelaat en de kaak, en de extremiteiten (maar soms zijn ook de spieren van de farynx, het diafragma of de romp erbij betrokken) die ontstaan in samenhang met het gebruik van een antipsychoticum gedurende minstens een paar maanden.

Bij sommige patiënten verschijnt dit type bewegingen na het staken, of na wijziging of verlaging van de dosering van antipsychotica. Is dit het geval, dan wordt de stoornis dyskinesie als gevolg van onttrekking van antipsychotica genoemd.

Omdat deze vorm van dyskinesie gewoonlijk een duidelijk tijdsverloop heeft, namelijk korter dan vier tot acht weken, wordt de dyskinesie die langer duurt als een tardieve dyskinesie beschouwd.

beschrijven echter een gelijklopende lokalisatie van symptomen bij kinderen en volwassenen.

Symptomevaluatie

Algemeen wordt het uitvoeren van een klinisch neurologisch onderzoek (minstens status mentalis, globale observatie, craniale zenuwen en onderzoek van de motoriek, gang en coördinatie) bij de opstart van antipsychotica en tijdens follow-upconsultaties aangeraden. Er bestaan ook schalen die men gemakkelijk in de praktijk kan toepassen om bewegingsstoornissen te detecteren en te volgen. Met de *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* (ESRS) kan men de vier types van geneesmiddelengeïnduceerde bewegingsstoornissen, namelijk parkinsonisme, akathisie, dystonie en TD, nagaan en deze is handig in gebruik (Pringsheim e.a. 2011). Meer specifiek voor TD is de *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS; Lane e.a. 1985); de *Dyskinesia Identification System: Condensed User Scale* (DISCUS) is ontwikkeld voor mensen met ontwikkelingsstoornissen (Kidd 2018). Deze schalen werden niet specifiek voor kinderen en jongeren gevalideerd of ontwikkeld, maar dit staat het gebruik ervan bij deze doelgroep niet in de weg (Pringsheim e.a. 2011).

Wij raden klinici aan, zeker in de doelgroep van personen met een verstandelijke beperking, de AIMS op regelmatige basis af te nemen. De dyskinesieën die in deze groep los van medicamenteuze behandeling aanwezig kunnen zijn, zijn immers moeilijk te onderscheiden van geneesmiddelengeïnduceerde dyskinesieën. Een vergelijking van de AIMS-score ten opzichte van een eerder resultaat kan hierbij indicatief zijn.

Behandeling en prognose

Aangezien onderzoek naar EPS in de doelgroep kinderen en jongeren beperkt is, zijn richtlijnen voor behandeling meer gebaseerd op de mening van experts dan wetenschappelijk onderbouwd. Algemeen wordt aangenomen dat conservatieve maatregelen, namelijk stoppen of dosisvermindering van het antipsychoticum, de voorkeur hebben

boven bijkomende (farmacologische) interventies. Bij afbouw of stoppen van het antipsychoticum kan initieel een exacerbatie van de dyskinesie optreden die weken tot maanden kan aanhouden (Pringsheim e.a. 2011).

Bij twee van de drie casussen bij minderjarigen waarbij TD optrad tijdens behandeling met risperidon zag men enkele weken na stopzetting van de behandeling spontane verbetering (Croonenberghs e.a. 2005). Dit ondersteunt de hypothese dat TD op jonge leeftijd meer reversibel is dan op oudere leeftijd wanneer dopaminereserves afgenomen zijn (Correll & Kane 2007).

Anticholinergische medicatie kan het beste stopgezet worden gezien het risico op verergeren van de symptomen (Pringsheim e.a. 2011). In de literatuur is er echter ook één casus beschreven waarin behandeling met biperideen tot verbetering en uiteindelijk verdwijnen van symptomen leidde bij een minderjarige met een aripiprazolgeïnduceerde TD (Lamberti e.a. 2017).

Indien antipsychotische therapie noodzakelijk is, kan een switch naar een ander antipsychoticum worden overwogen met een lager risico op EPS, zoals aripiprazol, quetiapine (Lamberti e.a. 2017) of clozapine (Pringsheim e.a. 2011). Studies en case-reports suggereren bij kinderen en jongeren een klinische verbetering onder behandeling met vertakte-ketenaminozuren (Pringsheim e.a. 2011). Bij ernstige hinder, resistent aan medicatie, kan men diepe hersenstimulatie overwegen (Mejia & Jankovic 2010; Kakko e.a. 2019). In een review waarbij 17 studies werden geïnccludeerd met patiënten onder 18 jaar (zowel behandeld met typische als atypische antipsychotica) was er bij 36,2% van de patiënten genezing of minimaal verbetering van de TD na verloop van tijd (Mejia & Jankovic 2010).

VERVOLG GEVALSBESCHRIJVING

Uit anamnestiche informatie vernamen we dat er bij de patiënt van jongs af aan sprake was van beweeglijkheid van de extremiteiten. Het was voor ons onduidelijk of het hierbij ging om stereotypieën of dyskinesieën (ASS/verstandelijke beperking). Wel was het duidelijk dat de beweging

gen een maand voor opname, parallel aan de opbouw van quetiapine en de afbouw van aripiprazol, in grote mate toenamen en van oncontroleerbare aard waren. De bewegingen waren afwezig tijdens de slaap en de patiënt ondervond grote hinder in het dagelijks functioneren bij o.a. de grove (stappen/lopen) en fijne motoriek (eten en tekenen).

Bij het klinisch onderzoek zagen wij choreo-athetotische bewegingen van de hals en ledematen. Ze deden niet meteen aan TD denken omdat onwillekeurige bewegingen in het gelaat afwezig waren. Zoals we al beschreven, moet men bij dit beeld toch bedacht zijn op TD, zeker bij kinderen en jongeren.

Neurologisch consult

Om een onderliggende neurologische oorzaak voor de bewegingsklachten uit te sluiten, vond een neurologisch consult plaats. Klinisch neurologisch onderzoek, MRI-beeldvorming en bijkomend bloedonderzoek toonden geen afwijkingen. Stamboomonderzoek met oog op het uitsluiten van eventuele erfelijke bewegingsstoornissen toonde specifieke bewegingsklachten aan bij verre verwanten. Bijkomend genetisch onderzoek was dan ook niet noodzakelijk.

Het was niet mogelijk om te achterhalen of de bewegingsklachten het gevolg waren van de start en optitratie van quetiapine, dan wel van de stopzetting van aripiprazol. In het laatste geval zou men kunnen denken aan een withdrawal dyskinesia. De onvrijwillige bewegingen waren echter langer dan acht weken aanwezig. Bij een withdrawal dyskinesia zou men een kortere duur verwachten. Op basis van de DSM-5-definitie en het tijdsverloop konden wij dus diagnostisch besluiten tot TD.

Wij vervolledigden ons onderzoek met het afnemen van de AIMS: de patiënt behaalde een klinisch significante score (8 voor onvrijwillige bewegingen; 4 voor ernst). De AIMS had een belangrijke waarde bij de follow-up van de bewegingsklachten. Helaas kenden we de AIMS-score voorafgaand aan de start of wijziging van de antipsychotica niet.

Behandelplan

Ons behandelplan voor TD bestond uit de graduele afbouw van de behandeling met quetiapine. Aanvankelijk leidde dit tot een toename van de perifere choreo-athetotische bewegingen, zoals volgens de literatuur te verwachten valt. De lijdensdruk van de patiënt (onrust vanwege het

geen vat hebben op de bewegingen en hinder in het dagelijks functioneren) nam geleidelijk af. Na een maand kon quetiapine volledig worden stopgezet. Na stopzetting zagen wij een significante afname van de bewegingen. De AIMS-score was 2 voor onvrijwillige bewegingen, de ernst was gereduceerd tot 1.

Switch naar een ander neurolepticum vond niet plaats. TD trad immers op parallel aan de afbouw van aripiprazol en optitratie van quetiapine, beide middelen met een lager risico op EPS. Clozapine werd niet overwogen aangezien de antipsychotica in deze casus werden toegediend ter bevordering van de emotie- en gedragsregulatie en niet in het kader van psychose.


Voor de hyperarousal met controleverlies (die paste bij eerdere traumatische ervaringen) startten we propranolol. We verhoogden dit, op geleide van de parameters, tot 100 mg per dag met positief resultaat. In combinatie met een gedragstherapeutisch programma merkten we een verbetering van de emotie- en gedragsregulatie. Bijkomende medicamenteuze interventies waren niet vereist.

CONCLUSIE

Samengevat kunnen we besluiten dat de beschreven patiënt van jongs af aan bewegingsstoornissen vertoonde, passend bij ASS/verstandelijke beperking. Hij kreeg een nieuwe bewegingsstoornis onder behandeling met quetiapine en afbouw van aripiprazol.

Deze bewegingsstoornis voldeed aan de DSM-5-definitie van TD. Na volledige stopzetting van de antipsychotica gingen de klachten in remissie.

Ondanks de lage incidentie van TD bij kinderen en jongeren behandeld met atypische antipsychotica dienen klinici hierop bedacht te zijn. De invaliderende bewegingsklachten kunnen immers in sommige gevallen irreversibel en resistent aan (medicamenteuze) behandeling zijn. Verder onderzoek naar de presentatievorm van TD bij kinderen en jongeren en behandelopties is wenselijk. Ook op lange termijn dient onderzoek meer inzicht te geven in het voorkomen van nevenwerkingen van de atypische antipsychotica in de doelgroep kinderen en jongeren.

 Hendrik Bryon, psychiater in het Medisch Centrum Sint-Jozef Bilzen, deelde met ons zijn klinische ervaring en leverde leesmateriaal dat geleid heeft tot nauwkeuriger diagnostiek en uiteindelijk tot het schrijven van dit artikel.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen (DSM-5). Nederlandse vertaling van Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. Amsterdam: Boom; 2015.
- Borchardt CM, Jensen C, Dean CE, Tori J. Case study: Childhood-onset tardive dyskinesia versus choreoacanthocytosis. *J Am Acad Child Psy* 2000; 39: 1055-8.

- Connor DF, Fletcher KE. Neuroleptic-related dyskinesias in children and adolescents. *J Clin Psychiat* 2001; 62: 967-74.
- Correll CU, Kane JM. One-year incidence rates of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics: a systematic review. *J Child Adol Psychop* 2007; 17: 647-55.
- Croonenberghs J, Fegert JM, Findling RL, De Smedt G, Van Dongen S. Risperidon in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: a 1-year, open-label study of 504 patients. *J Am Acad Child Psy* 2005; 44: 64-72.
- Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *BioMed Research International* 2014: 656370.
- Floris M, Lecompte D, De Naeyer AR, Liesens D, Mallet L, Mertens C, e.a. Tardieve dyskinesie. *Neuron* 2001; 6 Suppl: 1-21.
- Garcia-Amador M, Merchán-Naranjo J, Tapia C, Moreno C, Castro-Fornieles J, Baeza I, e.a. Neurological adverse effects of antipsychotics in children and adolescents. *J Clin Psychopharm* 2015; 35: 686-93.
- Gobin A. Tardieve dyskinesieën bij kinderen. *Tijdschr Psychiatr* 1984; 26: 18-22.
- Jain R, Correll CU. Tardive dyskinesia: recognition, patient assessment, and differential diagnosis. *J Clin Psychiat* 2018; 79: 16-23.
- Kakko K, Bjelogrić-Laakso N, Pihlakoski L, Lehtimäki K, Järventausta K. Tardive Dyskinesia Should Not Be Overlooked. *J Child Adol Psychop* 2019; 29: 72-4.
- Kidd V. Risperidon-induced tardive dyskinesia in an autistic child. *Prim Care Companion CNS Disord* 2018; 20: 18102283.
- Lamberti M, Di Rosa G, Cucinotta F, Pironti E, Galati C, Gagliano A. Aripiprazol-induced tardive dyskinesia in 13 years old girl successfully treated with biperiden: a case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017; 15: 285-7.
- Lane RD, Glazer WM, Hansen TE, Berman WH, Kramer SI. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *J Nerv Ment Dis* 1985; 173: 353-7.
- Mejia NI, Jankovic J. Tardive dyskinesia and withdrawal emergent syndrome in children. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 893-901.
- Pandina GJ, Bossie CA, Zhu Y, Gharabawi GM. Evaluating movement disorders in pediatric patients receiving risperidon: a comparison of spontaneous reports and research criteria for TD. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2007; 1: 3.
- Pringsheim T, Doja A, Belanger S, Patten S; The Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) guideline group. Treatment recommendations for extrapyramidal side effects associated with second-generation antipsychotic use in children and youth. *Paediatr Child Health* 2011; 16: 590-8.
- Rodnitzky RL. Drug-induced movement disorders in children. *Semin Pediatr Neurol* 2003; 10: 80-7.
- van Harten PN. Atypische antipsychotica en de kans op extrapyramidale bijwerkingen. *Tijdschr Psychiatr* 2001; 43: 767-76.
- van Harten PN. Acute bewegingsstoornissen door medicijnen. *Tijdschr Psychiatr* 2003; 45: 251-64.

SUMMARY

Tardive dyskinesia in a child treated with atypical antipsychotics

E. WITTEVRONGEL, E. VRANKEN, A. PEPEMANS, T. JASPERS

We describe the case of a 12-year-old boy that developed invalidating motor symptoms after starting and gradually increasing the dose of quetiapine with extended release and phasing out aripiprazole. The symptoms met the definition of tardive dyskinesia given their duration and presentation. Symptoms decreased spontaneously after discontinuation of neuroleptic treatment. The literature and knowledge among clinicians concerning the occurrence of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with atypical antipsychotics are limited. We give an overview of the available scientific findings with special attention to the presentation, the incidence and treatment possibilities.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)10, 901-905

KEY WORDS atypical neuroleptics, child, extrapyramidal symptoms, tardive dyskinesia