

Quetiapine bij de behandeling van het gilles-de-la-tourettesyndroom

D. NEVES RAMOS, D. VAN WEST, A.P.M. VAN STRIEN

SAMENVATTING In dit artikel beschrijven wij het klinische verloop van een 8-jarige jongen met het gilles-de-la-tourettesyndroom, bij wie een proeftherapie met quetiapine een gunstige respons opleverde. Een literatuuronderzoek via Medline en PsycINFO over het gebruik van quetiapine bij kinderen met dit syndroom leverde 12 gevalsbeschrijvingen en 1 open label trial op, waaruit bleek dat doses tot 200 mg voldoen. Gegevens over de veiligheid van quetiapine bij kinderen zijn beperkt en spreken elkaar tegen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)4, 263-267]

TREFWOORDEN adolescenten, gilles-de-la-tourettesyndroom, kinderen, quetiapine, veiligheid

Ticstoornissen komen veelvuldig voor in de (kinder)psychiatrische populatie. Epidemiologisch onderzoek (Van de Wetering e.a. 1996a) naar het gilles-de-la-tourettesyndroom (GTS) schat de prevalentie rond 1 op 2.500 personen met duidelijk meer mannelijke dan vrouwelijke patiënten. Andere onderzoeken spreken van prevalenties van 0,7-4,2% (Oswald 2005). Vaak worden deze kinderen doorverwezen met impulscontrolestoornissen en socialemotionele problemen en gedragsproblemen.

Men behandelt deze stoornissen gedragsmatig en medicamenteus: clonidine en klassieke antipsychotica zoals haloperidol, tiapride of pimozide, blijken symptoomreductie te vertonen (Oswald 2005). Meer recent wordt ook risperidon toegepast als behandeling van tics, net als de verschillende selectieve serotonineheropnameremmers, wanneer de tics gepaard gaan met dwanghandelingen en/of dwanggedachten (Jankovic, 2001; Van de Wetering 1996b).

Ondanks deze verscheidenheid aan middelen en de toenemende biologische kennis over de etio-

logie van deze stoornissen moet er naar alternatieven gezocht worden voor patiënten die therapieresistent blijken of als een geneesmiddel ongunstige bijwerkingen veroorzaakt. Aangezien de kennis met betrekking tot de veiligheid en de doelmatigheid bij kinderen zeer beperkt is, presenteren we de volgende gevalsbeschrijving en de resultaten van ons literatuuronderzoek.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 8-jarige jongen werd opgenomen in een observatiegroep voor lagerschoolleerlingen in verband met forse gedragsproblemen thuis. Bij intake vielen de multipale faciale en trunculaire tics op. Het gezicht van de jongen vertoonde een continue bewegingsonrust van alle aangezichtsspieren. Zijn romp en ledematen bewogen voortdurend, hij maakte onvrijwillige schopbewegingen en hij leek deze bewegingsonrust niet onder controle te krijgen. Hij had een krampachtige manier van spreken en uitte de woorden blaffend. Opvallend was de beperkte frustratietolerantie: de

patiënt barstte tientallen keren per dag kortdurend in woede uit. Hij liep dan naar z'n kamer, sloeg enkele minuten met de deuren en schold luid. Ook positief nieuws kon zo'n woedebui opwekken.

Deze jongen nam bij opname 2 x daags 0,025 mg clonidine en 40 mg pipamperon. In onze differentiële diagnose namen we een acathisie en/of dyskinesie ten gevolge van de hoge dosis antipsychotica mee. Het afbouwen en stoppen van alle medicatie leverde echter geen gedragsveranderingen noch een vermindering van de bewegingsstoornissen op.

De diagnose van GTS volgens de DSM-IV-criteria werd gesteld (American Psychiatric Association 2000). Psychotherapeutische interventies verminderden de woede-uitbarstingen niet en ondanks zijn inspanningen leek de jongen niet in staat deze te reguleren. Nadat methylfenidaat, clonidine, pimozide, pipamperon en risperidon in voldoende hoge dosis waren uitgeprobeerd, startten we een proeftherapie met quetiapine, gedeeltelijk vanwege de initiële sederende effecten. De einddosis van 200 mg/dag werd bij gebrek aan goede therapeutische richtlijnen bepaald op basis van gedrag, bijwerkingen en effect op de tics.

Binnen twee weken werd een duidelijke symptoomreductie zichtbaar. De faciale en andere motorische tics verdwenen vrijwel helemaal, de woede-uitbarstingen namen af tot minder dan één maal per week. Dit effect was zowel op de leefgroep als tijdens het bezoek thuis zichtbaar. Minder duidelijk was het effect op de vocale tics. De beloningsprogramma's sloegen aan en leeftijdgenoten ervoeren de jongen als meer aangenaam. Dit effect was niet alleen het gevolg van de voorbijgaande sedatie tijdens de eerste twee weken, maar was na drie en negen maanden nog aanwezig. We konden nu de aandacht richten op de behandeling van de comorbide sociale en emotionele problematiek van deze jongen.

LITERATUURONDERZOEK

Methode Via Medline en PsycINFO door-

zochten we de literatuur over het gebruik van quetiapine bij kinderen met GTS. Als trefwoorden werden gebruikt: 'gilles de la tourette syndrome', 'quetiapine', 'tolerance'. De zoektocht werd gelimiteerd tot minderjarigen en leverde slechts dertien artikelen op.

Verdere navraag bij de fabrikant over het gebruik van quetiapine bij minderjarigen in andere indicaties en een selectie van verwante artikelen uit de referenties van de reeds gevonden literatuur, leverden negen supplementaire gevalbeschrijvingen en openlabelonderzoeken op, waarvan de resultaten met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden.

Resultaten De eerste artikelen verschenen in 2001 (Chan-Ob e.a. 2001; Parraga & Parraga 2001; Parraga & Woodward 2001). Hieruit blijkt dat er geen duidelijke richtlijnen zijn voor de dosering en aanpak van tics met quetiapine. Dagdoses varieerden dan ook van 2 x 12,5 mg tot 600 mg/dag (Matur & Ucock 2003), terwijl patiënten qua leeftijd en gewicht vergelijkbaar waren. Dezelfde auteurs publiceerden later nog een gevalbeschrijving waarin de voorkeur uitging naar lagere doses: elke 8 uur een inname met een totaal van 25 of 50 mg/dag bleek voldoende voor een significante reductie van de tics. In 1 geval was er zelfs sprake van volledige remissie (Parraga e.a. 2001).

Ook bij dubbeldiagnoses zoals aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) en ticstoornissen zijn er gevalbeschrijvingen over het voorzichtige gebruik van quetiapine (Schaller & Behar 2002). Vaak stuit men op het antagonisme tussen stimulantia die de ADHD-symptomen verbeteren, maar (tijdelijk) de tics kunnen verergeren. Het associëren van quetiapine aan amfetaminen zorgde er in twee gevallen voor dat de amfetaminen voldoende hoog gedoseerd konden worden om de ADHD-symptomen onder controle te krijgen, terwijl de tics toch afnamen.

Slechts 1 onderzoek betrof meerdere patiënten: 12 kinderen tussen 9 en 14 jaar (Mukaddes & Abali 2003). Het is een openlabelonderzoek gedu-

rende 8 weken om de effectiviteit en de veiligheid van quetiapine bij kinderen met GTS te onderzoeken. De gemiddelde dosis aan het einde van het onderzoek was 72,9 (standaarddeviatie 22,5 mg/dag). De symptomen namen af met 30 tot 100%. Tijdens de eerste week van behandeling klaagden 3 kinderen over sedatie. Deze bijwerking, namelijk een voorbijgaande sedatie tijdens de opstartfase, wordt ook door andere auteurs vermeld (Chan-Ob e.a. 2001; DelBello & Chrcevich 2004).

Het onderzoek naar de veiligheid en tolerantie van quetiapine bij minderjarigen concentreert zich vooral op adolescenten met bipolaire stemmingsstoornissen (DelBello & Chrcevich 2004; Marchand e.a. 2004), psychotische stoornissen (McConville e.a. 2000 en 2003) en ADHD met gedragsproblemen (McNamara & Findling 2004; Reimherr, 2001; Robertson e.a. 2000; Schaller & Behar 2002). McConville & Sorter (2004) stellen dat kinderen gevoeliger zijn voor extrapiramidale symptomen, sedatie, insomnia, gewichtstoename en prolactinestijging; anderen spreken dit laatste tegen (Patel e.a. 2004; Shaw e.a. 2001). De doses voor de behandeling van psychotische of manische symptomen lagen gemiddeld erg hoog (400 - 1000 mg/dag). Wij vonden slechts 1 onderzoek met tien 6- tot 14-jarige patiënten met ADHD en gedragsproblemen (Kehoe & Schorr 2002). De dosis quetiapine werd bij hen verhoogd tot 200 mg/dag, terwijl er geen noemenswaardige bijwerkingen werden vermeld.

Conclusie literatuuronderzoek Er is geen eenduidigheid over het gebruik van quetiapine in deze indicatie, noch over de dosis, noch over de veiligheid bij minderjarigen. Voor de indicaties in de volwassenenpsychiatrie zoals de bipolaire stoornis en psychose lijken er meer gegevens te bestaan, maar vaak erg hoog gedoseerd. Uit de weinige onderzoeken betreffende GTS lijken lagere doses te volstaan, wat overeenkomt met lagere doses voor deze indicatie van risperidon of de klassieke antipsychotica. De bijwerkingen bij doses < 200 mg lijken beperkt te blijven. Gegevens over de metabole gevolgen van het gebruik van

quetiapine bij minderjarigen ontbreken volledig.

CONCLUSIE

Er lijken aanwijzingen te zijn dat quetiapine een aanvulling kan zijn bij de behandeling van het gilles-de-la-tourettesyndroom (GTS) bij kinderen. Statistisch beter onderbouwde onderzoeksresultaten zijn echter noodzakelijk om dit te bevestigen. Er zijn nu geen placebogecontroleerde of vergelijkende onderzoeken, bijvoorbeeld met clonidine of andere antipsychotica.

Uit de onderzoeksresultaten lijken kinderen met GTS vaak gebaat te zijn met lagere doses quetiapine (< 200 mg) in tegenstelling tot de dosering bij manische episoden of schizofrenie. De bijwerkingen bij deze doses lijken bij jonge kinderen beperkt te blijven.

Wat betreft de besproken patiënt lijkt het ons zinvol om te zien of het positieve effect aanblijft als de dosis naar 50 of 100 mg verlaagd zou worden. Nu was deze redelijk snel naar 200 mg verhoogd op geleide van de gedragsverbetering en ticreductie.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4de, herziene versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Chan-Ob, T., Kuntawongse, N., & Boonyanaruthee, V. (2001). Quetiapine for tic disorder: a case report. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 84, 1624-1628.
- Chappell, P., Riddle, M., Anderson, G. e.a. (1994). Enhanced stress responsivity of Tourette syndrome patients undergoing lumbar puncture. *Biological Psychiatry*, 36, 35-43.
- DelBello, M., & Grcevich, S., (2004). Phenomenology and epidemiology of childhood psychiatric disorders that may necessitate treatment with atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(Suppl. 6), 12-19.
- Findling, R.L., & McNamara, N.K. (2004). Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents: clinical applications. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(Suppl. 6), 30-44.
- Jankovic, J., (2001). Tourette's syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 345, 1184-1192.
- Kehoe, W.A., & Schorr, R.B. (2002). An open trial of quetiapine for ag-

- gression in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacotherapy*, 22, 1368.
- Marchand, W.R., Wirth, L., & Simon, C., (2004) Quetiapine adjunctive and monotherapy for pediatric bipolar disorder: a retrospective chart review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 14, 405-411.
- Matur, Z., & Uco, A., (2003). Quetiapine treatment in a patient with Tourette's syndrome, obsessive compulsive disorder en drug induced mania. *The Israeli Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 40, 150-152.
- McConville, B.J., Arvanitis, L.A., Thyrum, P.T., e.a. (2000). Pharmacokinetics, tolerability and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 252-260.
- McConville, B.J., Carrero, L., Sweitzer, D., e.a. (2003). Long term safety, tolerability and clinical efficacy of quetiapine in adolescents : an open label extension trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 13, 75-82.
- McConville, B.J., & Sorter, M.T. (2004). Treatment challenges and safety considerations for antipsychotic use in children and adolescents with psychoses. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(Suppl. 6), 20-29.
- Mukaddes, N.M., & Abali, O. (2003). Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 13, 295-299.
- Oswald, P. (2005). Psychiatrische aspecten van het syndroom van Gilles de la Tourette. *Patient Care Neuropsychiatrie*, juni, 7-16.
- Parraga, H.C., & Parraga, M.I. (2001). Quetiapine treatment in patients with Tourette syndrome. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46, 184-185.
- Parraga, H.C., Parraga, M.I., Woodward, R.L., e.a. (2001). Quetiapine treatment of children with Tourette's syndrome: report of two cases. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 11, 187-191.
- Parraga, H.C., & Woodward, R.L. (2001). Quetiapine for Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 389-391.
- Patel, N.C., Kistler, J.S., James, E.B., e.a. (2004). A retrospective analysis of the short-term effects of olanzapine and quetiapine on weight and body mass index in children and adolescents. *Pharmacotherapy*, 24, 824-830.
- Peterson, B.S., Leckman, J.F., Scahill, L., e.a. (1992). Steroid hormones and CNS sexual dimorphisms modulate symptom expression in Tourette Syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 17, 553-563.
- Reimherr, J.P. (2001). Quetiapine effectively treats bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder in adolescent patients. *American Psychiatric Association*, 10-14, Orlando, Florida.
- Robertson, J.B., Treosti, L., & Walker, K.D. (2000). Succesfull use of high dose quetiapine in a patient with psychiatric disorder resistant to olanzapine. *European Neuropsychopharmacology*, 10(Suppl. 3), 319-320.
- Schaller, J.L., & Behar, D. (2002). Quetiapine treatment of adolescent and child tic disorder. Two case reports. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 11, 196-197.
- Shaw, J.A., Lewis, J.E., Pascal, S., e.a. (2001). A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 13, 415-424.
- Wetering, B.J.M. van de, Cath, D.C., & Buitelaar, J.K. (1996a). Klinische presentatie, epidemiologie en comorbiditeit. In J.K. Buitelaar & B.J.M. van de Wetering (Red.), *Syndroom van Gilles de la Tourette, een leidraad voor diagnostiek en behandeling* (pp. 6-13). Assen: Van Gorcum.
- Wetering, B.J.M. van de, Cath, D.C., & Buitelaar, J.K. (1996b). Behandeling met medicatie. In J.K. Buitelaar & B.J.M. van de Wetering (Red.), *Syndroom van Gilles de la Tourette, een leidraad voor diagnostiek en behandeling* (pp. 68-79). Assen: Van Gorcum.
- Woerkom, T.C.A.M. van, van de Wetering, B.J.M., & Buitelaar, J.K. (1996). Neurobiologische aspecten. In J.K. Buitelaar & B.J.M. van de Wetering (Red.), *Syndroom van Gilles de la Tourette, een leidraad voor diagnostiek en behandeling* (pp. 19-29). Assen: Van Gorcum.

AUTEURS

D.J.M. NEVES RAMOS is arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater en werkzaam in het Universitair Centrum voor Kinder- en Jeugdpsychiatrie Antwerpen (UCKJA).

D. VAN WEST is als kinder- en jeugdpsychiater werkzaam in het UCKJA

A.P.M. VAN STRIEN is psychiater en was tot 2006 eerste geneesheer van de GGZ regio Breda, circuit jeugd.

Correspondentieadres: D. Neves Ramos, UCKJA, Lindendreef 1, 2020 Antwerpen, België.

Tel: 03/280.49.00. Fax: 03/280.49.12.

E-mail: neves_amos_daniel@hotmail.com.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-9-2006.

SUMMARY

Quetiapine in the treatment of the Gilles de la Tourette syndrome. A case study – D. Neves Ramos, D. van West, A.P.M. van Strien –

In this article we describe the clinical response of an 8-year-old boy with the Gilles de la Tourette syndrome (GTS) when treated with quetiapine. Upon admission for observation he received a trial course of quetiapine, to which he responded favourably. We searched the Medline and PsycINFO databases for information about the recommended dose of quetiapine for children with GTS. From the 12 case-studies and one open-label trial that we found, we conclude that the maximum dose of quetiapine for children with GTS is 200 mg. Data concerning the safety of quetiapine when administered to children are limited and contradictory.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)4, 263-267]

KEY WORDS adolescent, child, Gilles de la Tourette syndrome, quetiapine, safety