

Preventie en behandeling van tardieve dyskinesie

door J. G. Goekoop, L. J. M. Brok, J. Fiolet en H. K. Kief

Inleiding

Tijdens een langdurige behandeling met neuroleptica kunnen onwillekeurige bewegingen optreden die als gevolg van de behandeling moeten worden opgevat. Toch is het nog niet overal de gewoonte om met iedere patiënt die op een onderhoudsbehandeling is aangewezen, over dit risico te praten.

Deze aarzeling heeft te maken met het onvermijdelijke maar niet erg graag uitgesproken dilemma: onbehandelbare iatrogene bewegingsstoornis of onbehandelbare psychose. Liever zouden wij de patiënt niet zo'n zwart-wit schildering van de toekomst geven. Maar helaas is tardieve dyskinesie bij $\pm 20\%$ van de patiënten niet te voorkomen (Kane en Smith, 1982). Een pasklaar recept voor preventie en behandeling ontbreekt voorsnog (Task Force Report APA 1980).

De voornaamste reden hiervan is, dat er geen officieel geregistreerde neuroleptica op de markt zijn, waarvan is aangetoond dat zij geen extrapiramidale bijwerkingen en met name geen tardieve dyskinesie veroorzaken. Door sommigen wordt de beschikbaarheid van zulke farmaca als een utopische wens afgedaan; de vervulling van deze wens moet echter als belangrijkste voorwaarde voor de introductie van nieuwe antipsychotische middelen worden beschouwd (Task Force Report APA 1980).

Een tweede reden waarom preventie moeilijk is uit te voeren is gelegen in het feit dat de patiënten met verhoogde vatbaarheid nog niet kunnen worden geïdentificeerd. Ondanks de overweldigende hoeveel-

Schrijvers zijn respectievelijk als psychiater werkzaam in het Psychiatrisch Ziekenhuis Endegeest, Oegstgeest; als psychiater-psychotherapeut sinds juni 1977 werkzaam bij de opnameafdeling en de externe psychiatrische polikliniek van Psychiatrisch Centrum St. Willibrord, Heiloo; als psychiater werkzaam bij het ziekenhuis St. Joannes de Deo, Haarlem, en als psychiater werkzaam bij het psychiatrisch ziekenhuis Vogelzang te Bennebroek.

heid vooral retrospectief onderzoek blijft het een kwestie van afwachten. Zolang er niet meer bekend is over verschillen in vatbaarheid zullen we ook niet weten hoe laag de dosis van een bepaald neurolepticum bij sommige patiënten moet blijven om tardieve dyskinesie te voorkomen en evenmin of zo'n lage dosis nog wel een antipsychotische dosis is.

Wat weten we dan wel en hoe kan daarmee in de praktijk iets gedaan worden?

1. De epidemiologie toont voldoende duidelijk aan dat de kans op orofaciale en andere dyskinesieën bij langdurige neuroleptische medicatie \pm vier maal hoger is dan wanneer geen neuroleptica zijn gebruikt. Op grond hiervan moet het indicatiegebied voor deze stoffen zo ver mogelijk worden ingeperkt (Kane e.a., 1982).

2. Weinig houvast bieden de correlaties tussen de ernst van de tardieve dyskinesie, dosis en type van het middel, en andere extrapiramidale stoornissen (Kane e.a., 1982).

Deze zijn voor het grootste deel afkomstig van retrospectief onderzoek, waarbij univariate statistische methoden werden gebruikt. Allereerst levert deze statistische methode een grote opbrengst van onbetekenende toevalsrelaties op. Daarnaast maakt de retrospectieve opzet interpretatie erg moeilijk. Immers de medicatie wordt door de artsen bepaald. De ene zal zich meer richten naar het optreden van bijwerkingen en daardoor zullen eerder lage doseringen of een bepaald type neurolepticum met het optreden van extrapiramidale bijwerkingen samengaan. Een ander zal meer de neiging hebben zo hoog mogelijk te doseren om een zo goed mogelijk antipsychotisch effect te verkrijgen, ook al moet er dan meer antiparkinson-medicatie gegeven worden. Deze laatste stijl kan bovendien aanleiding geven tot onderdrukking van de tardieve dyskinesie, waardoor tenslotte zelfs een omgekeerde correlatie tussen dosis en tardieve dyskinesie kan ontstaan. Correlaties kunnen dus niet zomaar causaal worden geïnterpreteerd.

3. Beter kan men dan ook niet uitgaan van de correlaties, maar van een theorie. Een belangrijke is de *dopaminereceptorovergevoelighedstheorie* (Klawans, Goetz en Perlik, 1980; Klawans, Goetz, Carvey en Weiner, 1982). Vanuit dit gezichtspunt is mogelijkerwijs iets te zeggen over dosisverlaging, verschillen tussen neuroleptica, en over een niet-symptomatische behandeling; over de uitvoerbaarheid en de juistheid van deze veronderstellingen zullen klinische experimenten moeten beslissen.

4. Uitgangspunt bij veel behandelingspogingen is de dopamine-acetylcholinebalans in het striatum. De overeenkomst tussen tardieve dyskinesie en de door L-Dopa geïnduceerde dyskinesie leidt tot een benadering, waarin noradrenerge mechanismen als therapeutisch aangrijpingspunt worden beschouwd.

Zoals in het geval al is gesteld, een pasklaar recept kan nu nog niet

worden gegeven. Het is de bedoeling van hier gepresenteerde uitgangspunten dat de lezer zich een oordeel kan vormen over de bruikbaarheid van vigerende therapeutische en preventieve maatregelen; niet alleen met het oog op de huidige mogelijkheden, maar ook met het oog op farmaca die in de toekomst op de markt kunnen verschijnen.

Het indicatiegebied voor neuroleptica

Neuroleptica hebben niet alleen bij psychotische mensen tardieve dyskinesie veroorzaakt. Bij patiënten met depressie, gedragsstoornissen (Burke, Fahn, Jankovic, Marsden, Lang, Gollomp en Ilsen, 1982), chronische duizeligheid en misselijkheid worden neuroleptica ook – ten onrechte – voorgeschreven.

Bij acute psychotische opwindning, al of niet in het beloop van een affectieve stoornis, kan een kortdurende behandeling van enkele weken geen kwaad. De grens ligt bij zorgvuldig gebruik waarschijnlijk rond zes maanden (Kane e.a., 1982). Voor de onderhoudsbehandeling van een bipolaire affectieve stoornis komen de neuroleptica pas in laatste instantie in aanmerking. Indien is gebleken dat een patiënt met een bipolaire affectieve stoornis niet in staat is de lithiummedicatie goed in te nemen, of wanneer ondanks voldoende hoge lithiumspiegels er onvoldoende bescherming tegen recidieven is, kan een depot- of orale medicatie met een neurolepticum soms het enige alternatief zijn.

Bij affectieve stoornissen gaat het er overigens niet alleen om het aantal mensen dat met neuroleptica wordt behandeld te beperken; door een aantal onderzoekers is bij depressieve stoornissen een verhoogde kans op tardieve dyskinesie gevonden (Rush, Diamond, Alpert, 1982; Appelbaum, 1982).

Als primaire indicatie voor een onderhoudsbehandeling blijven chronische schizofrene stoornissen over. Een goede diagnostische afgrenzing van affectieve en schizofrene stoornissen is dan ook een belangrijke voorwaarde voor een zorgvuldig gebruik van neuroleptica. De duidelijke criteria van de DSM III bieden een welkom antwoord op deze diagnostische behoefte.

Verlaging van de dosis

Op grond van de dopamine-overgevoeligheidsexperimenten bij dieren zouden bij de mens de dosis van het neurolepticum en de leeftijd een oorzakelijke rol moeten spelen (Klawans e.a., 1980); zijn er bij de mens correlaties met hoge dosering gevonden? De verhouding tussen de met de leeftijd toenemende vatbaarheid voor tardieve dyskinesie en de neuroleptische belasting (drempeldosis, minimale duur) is bij de mens niet goed vastgelegd. Mededelingen over drempeldoseringen bij de globale populatie, dus zonder dat naar de leeftijd is gekeken, variëren van 50 tot 274 mg chloorpromazine equivalenten (Task Force Report

APA, 1980); lage tot gangbare doseringen. Deze bevindingen met betrekking tot al of niet voorkomen van tardieve dyskinesie zijn niet strijdig met de constatering van sommigen dat een hoge dosis gedurende een bepaalde tijd wel correleert met de intensiteit van de tardieve dyskinesie (Smith, Strizich en Klass, 1980; Crane, 1974; Mukherjee, Rosen, Cardenas, Virendra, Olarte, 1982).

Een belangrijke reden waarom nog zo weinig bekend is over de relatieve bijdragen van variabelen als dosis, duur en type farmacon is gelegen in het veelvuldige gebruik van de statistische methode, waarbij steeds de correlatie met één variabele tegelijk wordt bepaald. Zo kan nooit de grotere relevantie van het samengaan van een aantal onafhankelijke variabelen worden gevonden. Een frappant voorbeeld van de mogelijkheden van multivariate methoden is kort geleden gepubliceerd (Mukherjee e.a., 1982): 62% van de patiënten met matige tardieve dyskinesie kan worden vastgesteld met behulp van de volgende variabelen: aantal neuroleptica, zwakwerkende neuroleptica (negatieve correlatie), thiothixeen, totale hoeveelheid extrapiramidale stoornissen, leeftijd, incoherentie, en moeilijkheden met het gebit. Met intensiteit van de tardieve dyskinesie correleert de volgende verzameling variabelen: maximale dosis, aantal neuroleptica, haloperidol, fluphenazine decanoaat, totale hoeveelheid extrapiramidale stoornissen, leeftijd, grootheidswanen, en moeilijkheden met het gebit. De bijdragen van de eerstgenoemde variabelen in beide series waren het laagst, van de laatste het hoogst. Uit al het onderzoek naar de rol van de hoogte van de dosis kan op zijn hoogst worden geconcludeerd dat er een zwakke correlatie is met de ernst van tardieve dyskinesie, niet met het al of niet optreden. Er is met name geen negatieve correlatie met zeer lage doseringen gevonden. Het algemeen aanvaarde medicatiebeleid dat op een zo laag mogelijke onderhoudsbehandeling gericht is, zal dan ook de frequentie van tardieve dyskinesie waarschijnlijk weinig kunnen beïnvloeden, de intensiteit mogelijk wel.

Leveren geheel medicatievrije perioden dan misschien meer op? Bij dieronderzoek naar de veranderingen van het aantal dopaminereceptoren en naar de affiniteit daarvoor, is gebleken dat onder invloed van chronische haloperidolbehandeling een aanvankelijk toenemende affiniteit na zes maanden weer op het oude niveau terugkeert en dat vanaf \pm drie maanden een gestage toename van het aantal receptoren te zien is, later nog gecombineerd met een weer stijgende affiniteit. Beide latere veranderingen herstellen spontaan: de affiniteit zeer snel en het verhoogde aantal receptoren binnen zes maanden, wanneer in de 12e maand de medicatietoediening wordt gestaakt (Murugaiyah, Theodorou, Maan, Clow, Jenner, Marsden, 1982). Dit suggereert dat de medicatie-vrije perioden tijdens een onderhoudsbehandeling wel eens erg lang zouden moeten zijn om preventief te kunnen werken.

Klinisch is gebleken dat zo vroeg mogelijk herkennen van de tardieve dyskinesie een absolute voorwaarde is voor snelle reversibiliteit na

staken van de medicatie (Kief, 1984). Nog onvoldoende is bekend of deze reversibiliteit ook samengaat met een echte terugkeer naar de uitgangstoestand, of dat na hervatting van de behandeling toch weer veel sneller tardieve dyskinesie optreedt. Afgezien hiervan is de uitvoering van een jaarlijkse enkele maanden durende onderbreking vanaf het begin van een onderhoudsbehandeling een riskante onderneming.

De kans op een recidief psychose is immers na \pm drie maanden stoppen erg groot: op zo'n manier experimenteren met een behandeling die erop gericht is recidieven te voorkomen is zeer tegenstrijdig. Voor het voorkomen van tardieve dyskinesie is dus ook het periodieke stoppen niet echt aan te raden (Pycke, Seemann, 1981; Jeste, Wyatt, 1982).

Dit wil niet zeggen dat niet geprobeerd moet worden een eenmaal begonnen neuroleptische behandeling na een gegeven periode geleidelijk te staken. Sommige patiënten blijken de antipsychotische behandeling niet nodig te hebben, bij anderen kan tijdens de dosisvermindering een gemaskeerde tardieve dyskinesie worden ontdekt.

Een derde groep blijkt met een veel lagere dosis dan gebruikelijk is effectief behandeld te kunnen worden (Pycke e.a., 1981; Brok, Diamant, 1982). Tegelijkertijd daarmee kan de noodzaak van anticholinerge medicatie worden beoordeeld. Anticholinerge effecten van antidepressiva kunnen op de tardieve dyskinesie invloed hebben en anticholinerge antiparkinsonmiddelen moeten als het enigszins kan worden gestaakt. Eventueel worden zij vervangen door het dopaminerge amantadine (Allen, 1982).

De keuze van het neurolepticum

Wat is in verband met de kans op tardieve dyskinesie aan de hand van de dopamine-overgevoeligheidsverschijnselen bij dieren te zeggen over verschillen tussen neuroleptica? Het probleem bij de interpretatie van dopamine-overgevoeligheidsverschijnselen bij knaagdieren, is dat het moeilijk is aan te geven of het door apomorfine opgewekte knagen van ratten na vier weken neuroleptische behandeling wel geassocieerd mag worden met de veel later optredende tardieve dyskinesie bij mensen.

Hoewel het erg verleidelijk is alle overgevoeligheidseffecten van neuroleptica bij elkaar te nemen, is dit niet gerechtvaardigd. Het beste diermodel is voorlopig dat van Gunne en Barany (Gunne, Barany, 1979): Cebus appella apen ontwikkelen enkele maanden na dagelijkse orale haloperidolbehandeling ongeveer acht uur durende reacties van acute dystonie in aansluiting op de dagelijkse medicatie. Deze toestanden kunnen met anticholinergica worden behandeld (Gunne e.a., 1979; Liebman, Meale, 1980). Na twee jaar neuroleptische onderhoudsbehandeling krijgen enkele van deze apen grimasseer-, kauw- en

tongbewegingen, eventueel zelfs gecombineerd met gegeneraliseerde choreatische bewegingen. Deze op tardieve dyskinesie gelijkende stoornis reageert niet op anticholinergica en blijft nog enkele weken bestaan, wanneer de neuroleptische behandeling wordt gestaakt. Bij langer voortgezette behandeling met haloperidol blijken na onttrekking de verschijnselen langer te persisteren overeenkomstig de tardieve dyskinesie bij de mens. Op grond van deze experimenten zou voor de zwakwerkende neuroleptica de volgende rangorde van afnemend tardieve dyskinesie risico kunnen worden opgesteld: chloorpromazine, thioridazine, clozapine. Gezien de enorme overeenkomst met de tardieve dyskinesie bij de mens zou dit diermodel een nuttige toetssteen kunnen zijn voor de selectie van beschikbare en toekomstige neuroleptica.

Retrospectief onderzoek heeft aangetoond dat wanneer tijdens het leven relatief meer thioridazine dan andere neuroleptica is voorgeschreven de intensiteit van de eventuele tardieve dyskinesie enigszins negatief beïnvloed wordt (Smith e.a., 1980; Mukherjee e.a., 1982). Dit impliceert natuurlijk niet dat onder invloed van thioridazine helemaal geen tardieve dyskinesie zou kunnen optreden. Tardieve dyskinesie blijkt bij bejaarden die thioridazine gebruiken voor te komen (Jeste, Rosenblat, Wagner, Wyatt, 1979). Bij clozapinebehandeling is tot nu toe geen tardieve dyskinesie geconstateerd (Kirkegaard, Hammersholj, Ostergard, 1982). Deze stof is uit de markt genomen in verband met bevindingen van agrunulocytose. Hopelijk hebben de hiervan afgeleide nieuwe farmaca dit risico niet.

Behandeling van tardieve dyskinesie door herstel van de dopamine-overgevoeligheid

Hoewel van tevoren soms niet zal kunnen worden uitgemaakt of de patiënt een seniele chorea ofwel een tardieve dyskinesie heeft, is stoppen met de neuroleptische behandeling de enige maatregel die eventueel tot herstel kan leiden. Bij ongeveer 25-50% van de patiënten mag binnen een jaar een spontaan herstel van de tardieve dyskinesie worden verwacht (Jeste e.a., 1982).

Wat te doen bij een recidief, d.w.z. bij de noodzaak door te gaan met een neuroleptische behandeling? Het meest voor de hand liggende antwoord op deze vraag is, een neurolepticum voor te schrijven dat geen tardieve dyskinesie veroorzaakt en spontaan herstel af te wachten. De stof die op grond van het diermodel van Gunne en Barany in aanmerking komt is het in Nederland niet beschikbare clozapine. Als gemiddeld behandelingsresultaat wordt 55% verbetering opgegeven, wat ogenschijnlijk geen indrukwekkend cijfer is (Jeste e.a., 1982).

Afhankelijk van de duur van de omschakeling wordt het herstel van de tardieve dyskinesie echter reeds duidelijker (Cole, Gardos, Tarsy, Granacher, Sniffin, Vanderkolk, Trenholm, 1980; Simpson, 1980; Ger-

bino, Shopsin, Corrola, 1980). Na één tot twee jaar behandeling werd een teruggang van 90% geconstateerd en bij de drie patiënten die de behandeling staakten kwam de tardieve dyskinesie niet terug (Gerbino e.a., 1980).

Het grote verschil in de voor herstel benodigde tijdsduur tussen clozapine en de klassieke neuroleptica wijst op een verschillend werkingsmechanisme. Eén van de kenmerken van clozapine is dat het de dopaminesynthese in het striatum stimuleert zonder dat hiervoor tolerantie ontstaat (Bürki, Ruch, Asper, Baggiolini, Stille, 1974). Mogelijk is die dopaminestimulering één van de kenmerken voor de afwezigheid van extrapiramidale stoornissen en met name voor het herstel van de tardieve dyskinesie. Een soortgelijk mechanisme zou werkzaam zijn in het volgende experiment.

Op grond van de overgevoeligheidstheorie concludeerden Alpert en Friedhoff (1980) dat als dopaminereceptorblokkade verantwoordelijk is voor de stoornis, behandeling mogelijk moet zijn door dopaminereceptorstimulering. Zeven patiënten die na drie maanden zonder neuroleptische behandeling nog steeds tardieve dyskinesie hadden, werden met L-Dopa behandeld, in doseringen van 3-6 g per dag gedurende twee weken tot twee maanden. De psychiatrische stoornis zou hierbij niet erg worden beïnvloed mits de dosis geleidelijk wordt opgehoogd. Drie patiënten reageerden zeer goed. Twee van hen hebben geen L-Dopa-mediatie meer, zonder dat de tardieve dyskinesie is teruggekeerd.

Wanneer een soortgelijke receptormodificatiepoging werd ondernomen tijdens neuroleptische behandeling, trad er geen verbetering op in de tardieve dyskinesie. Bij oudere patiënten was het resultaat minder goed. Dit zou verband kunnen houden met het verschil tussen reversibele en irreversibele vormen van tardieve dyskinesie (Gerlach, Casey, Korsgaard, 1982).

Symptomatische behandelingen

Deze behandelingen hebben niet tot doel het herstel van de dopamine-receptorovergevoeligheid te bevorderen. Zij zijn er slechts op gericht bij de bestaande toestand een nieuw evenwicht aan te brengen. Voorbeelden zijn: dopaminesyntheseremming, presynaptische depletie, postsynaptische dopaminereceptorblokkade, indirecte afremming van dopamine-activiteit m.b.v. GABA-mimetica en compensatoire cholinerge stimulering. Van verschillende kanten is tegen deze vormen van behandeling gewaarschuwd. De overgevoeligheid met een neurolepticum bestrijden is niet de best denkbare behandeling vanwege de vicieuze cirkel die dan ontstaat (Jeste e.a., 1982). Ook presynaptische dopaminedepletie heeft aanvankelijk wel succes, maar later blijken de symptomen weer terug te keren (Simpson, Pi, Sramek, 1982).

Tenslotte werd zeer recent gewaarschuwd tegen de risico's van cholinerge en GABA-erge stimulering, omdat ook hierbij de mogelijk-

heid bestaat dat op langere termijn ten gevolge van verminderde receptor-gevoeligheid een averechts effect resulteert (Kucharski, Unterwald, 1981). Tardieve dyskinesie is een stoornis die aan lange-termijneffecten verbonden is. De blijdschap over snelle symptomatische behandelingen kan daarom een zekere kortzichtigheid niet ontzegd worden. Het palliatieve karakter moet iedere behandelaar duidelijk zijn. Wanneer tardieve dyskinesie spontaan of na onttrekking van het neurolepticum een zodanige intensiteit bereikt dat het eten, de ademhaling of de voortbeweging ernstig belemmerd worden, moet er niettemin op korte termijn iets aan gedaan worden. Zo'n symptomatische behandeling moet wel uitdrukkelijk van beperkte duur zijn, bijvoorbeeld korter dan drie maanden. In die periode heeft men de gelegenheid over te schakelen op een behandeling die gericht is op normalisering van de veronderstelde receptorovergevoeligheid, ook al is zo'n behandeling nog steeds van experimentele aard.

Daar de op cholinerge of GABA-erge stimulering berustende therapieën niet erg veel resultaat opleveren (Jeste e.a., 1982) en als zijal effect hebben voor een groot deel werkzaam zijn door versterking van parkinsonistische rigiditeit (Gerlach e.a., 1982), kan men veel beter een neurolepticum kiezen. De neuroleptica hebben nog altijd het sterkst onderdrukkend vermogen (Jeste e.a., 1982).

Bij de keuze van het neurolepticum zou men in deze noodsituatie graag een stof kiezen met maximale specificiteit, een stof die selectief één groep dopaminereceptoren in het striatum blokkeert. De voorkeur gaat uit naar een farmacon dat sterk anti-dyskinetisch en zwak-parkinsonistisch werkzaam is. Maar ook bij deze stoffen is voorzichtigheid geboden met betrekking tot de lange termijn, daar bijvoorbeeld onder invloed van halopemide, oxiperomide en tiapride wel degelijk spontane dyskinesieën bij apen zijn opgetreden (Neale, Fallon, Gerhardt, Liebman, 1981). Dat deze stoffen geen receptorovergevoeligheid veroorzaken is dus onjuist. Het is aan te bevelen de dosis over vier giften per dag te verdelen, zodat er geen periode van een tekort aan onderdrukkende activiteit ontstaat, waardoor de tardieve dyskinesie weer kan opspelen. De gemiddelde effectieve dagdosis is ongeveer 300 mg (\pm 130 mg) chloorpromazine-equivalenten (Jeste e.a., 1982).

Ongeveer even werkzaam is een presynaptische dopaminedepletie door middel van 60-120 mg oxypertine. Alleen een speciale vorm van tardieve dyskinesie, de de linguomasticatoire, reageert niet op deze therapie (Kazamatsuri, 1980). De combinatie van oxypertine met pimozide is waarschijnlijk ook op de lange duur het meest effectief (Fiolet, 1980).

Het beeld van het evenwicht tussen dopamine en acetylcholine dat de gedachten over verklaring en behandeling van tardieve dyskinesie en dopamine-overgevoeligheid tot nu toe beheerst, is zeker niet een volledig beeld.

Van farmacologische kant is gewezen op de invloed van mesolimbic-

sche noradrenerge neuronen op de dopaminerge activiteiten in de mesolimbische en nigrostriatale gebieden (Cools, 1982). Al bij de door L-Dopa geïnduceerde dyskinesieën tijdens de behandeling van de ziekte van Parkinson is het effect van de noradrenalinesyntheseremmers fusaarzuur (Gerlach, Relsby, Randrup, 1974) en disulfiram (Jeste e.a., 1982) opgevallen. Ook bij de hier sterk op gelijkende tardieve dyskinesie is fusaarzuur met succes toegepast (Jeste e.a., 1982). Of het hier om een symptomatische dan wel om een meer causale therapie gaat is niet duidelijk. Mogelijk is een samenhang van de hoogte van de dopaminehydroxylase-activiteit, het enzym dat dopamine omzet in noradrenaline en door fusaarzuur en disulfiram wordt geremd, met een verhoogde vatbaarheid voor tardieve dyskinesie (Jeste, De List, Zakman, Wise, Phelps, Rosenblat, Pokkin, Bridge, Wyatt, 1981) en met een geringe gevoeligheid voor het antipsychotische effect van neuroleptica (Sternberg, Van Kammen, Lerner, Bunney, 1982).

Hoe het ook zij, in ieder geval is meer onderzoek nodig om de bruikbaarheid van noradrenalinesyntheseremmers te onderzoeken.

Conclusies en aanbevelingen

Voorlopig zijn noch de patiënt met een neuroleptische onderhoudsbehandeling noch de psychiater van het tardieve dyskinesie dilemma verlost. Simpele richtlijnen voor preventie kunnen niet worden gegeven. Over de met de leeftijd toenemende vatbaarheid is niets bekend en farmaca die zeker geen tardieve dyskinesie veroorzaken zijn niet op de markt. Anticholinerge antiparkinsonmiddelen verergeren de symptomen van tardieve dyskinesie en moeten gestopt worden. Het is in dit verband niet overbodig te benadrukken dat gedurende de behandeling met neuroleptica vaak maar voor een beperkte periode antiparkinsonmedicatie hoeft te worden gegeven en dat preventieve antiparkinsonmedicatie en andere automatismen niet tot een goede medicamenteuze zorg kunnen worden gerekend (Gobin, 1984). Alle vormen van behandeling van tardieve dyskinesie zijn van experimentele aard. Te verkiezen is een behandeling die gericht is op normalisering van de dopamine-overgevoeligheid.

Besprek met de patiënt en de familieleden de voor- en nadelen van de therapie, wanneer deze langer dan zes maanden voortgezet moet worden, en noteer de discussie in de status.

Onderzoek de patiënt regelmatig op vroege manifestaties van choreatisch-athetotische en buccolinguale symptomen. Stop de neuroleptica zodra tardieve dyskinesie optreedt bij patiënten die niet strikt een neuroleptische onderhoudsbehandeling nodig hebben. Een goede diagnostiek van de affectieve component van psychotische stoornissen maakt bovendien mogelijk dat menige neuroleptische behandeling door lithium-medicatie kan worden vervangen. Is een onderhoudsbehandeling met neuroleptica de enige overblijvende mogelijkheid, ver-

laag dan bij de eerste tekenen van tardieve dyskinesie de dosis. Het is raadzaam die antipsychotische stoffen te selecteren die de minste kans op tardieve dyskinesie opleveren.

Het is overbodig te zeggen dat iedere klinicus de algemene regel van de laagst mogelijke antipsychotische dosis moet aanhouden. Van belang is hierbij wel dat erkend moet worden, dat desondanks niet altijd extrapiramidale bijwerkingen kunnen worden voorkomen.

Bij kinderen en bejaarden moet men er rekening mee houden dat zeer lage doseringen werkzaam kunnen zijn. Het is niet bekend of dit over het algemeen geldt voor de gehele voor tardieve dyskinesie vatbare groep patiënten.

Literatuur

- Allen, R. M. (1982) Palliative treatment of tardive dyskinesia with combination of Amantadine-Neuroleptic Administration. *Biol. Psychiat.* 17, 719-727.
- Alpert, M., Friedhoff, A. J. (1980) Clinical Application of Receptor modification treatment. In: *Tardive Dyskinesia*. Eds. Fann, W. E., Smith, R. C., Davis, J. M., Domingo, E. F. Spectrum Publications pp. 471-473.
- Appelbaum, P. S. (1982) Dyskinesia und Unipolar Depression. *Am. J. Psychiatry* 319, 140-141.
- Brok, L. J. M., Diamant, J. J. (1982) Verslag van een onderzoek naar het chronisch gebruik van neuroleptica en de effecten van het staken hiervan bij een groep langdurig opgenomen psychotische patiënten. In: *Neuroleptica en Dyskinesieën*. Psychiatrisch Centrum St. Willibrord, Heiloo, pp. 85-98.
- Bürki, H. R., Ruch, W., Asper, H., Baggiolini, M., Stille, G. (1974) Effects of single and repeated administration of clozapine on the metabolism of dopamine and noradrenaline in the brain of the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 27, 180-190.
- Burke, R. E., Fahn, S., Jankovic, J., Marsden, C. D., Lang, A. E., Gollomp, S., Ilson, J. (1982) Tardive dystonia and inappropriate use of neuroleptics drugs. *The Lancet*, June 5, 1299.
- Cole, J. O., Gardos, G., Tarsy, D., Granacher, R. P., Sniffin, C., Vanderkolk, B., Trenholm, I. (1980) Drug trial in persistent Dyskinesia. In: *Tardive Dyskinesia*. Eds. Fann, W. E., Smith, R. C., Davis, J. M., Domingo, E. F. Spectrum Publications, 422-424.
- Cools, A. R. (1982) Antipsychotic and motor effects of neuroleptic agents: Neurochemical and neurobiological aspects. In: *Essays on tardive dyskinesia*. Ed.: A. R. Cools, Sandoz B.V., Uden, pp. 72-92.
- Crane, G. (1974) Factors predisposing to drug-induced neurologic effects. In: *The Phenothiazines and Structurally Related Drugs*. Eds. J. S. Forrest, C. J. Carr, Usdin, New York, Raven Press, pp. 269-279.
- Fiolet, J. (1980) Ervaringen met pimozide en oxypertine bij chorea. *COBO Bull. van SGGZ NZR* 80. 11-13.
- Gerbino, L., Shopsin, B., Corrola, M. (1980) Clozapine in the treatment of tardive dyskinesia: An Interim Report. In: *Tardive Dyskinesia*. Eds. W. E. Fann, R. C. Smith, J. M. Davis, E. F. Domingo; Spectrum Publications, 475-489.
- Gerlach, J., Relsby, N., Randrup, A. (1974) Dopaminergic Hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of tardive dyskinesia.

- Psychopharmacologia (Berl)* 34, 21-35.
- Gerlach, J., Casey, W. E., Korsgaard, S. (1982) Pharmacological manipulation of tardive dyskinesia. In: *Essay on tardive dyskinesia*. Ed.: A. R. Cools, Sandoz B.V., Uden. 57-72.
- Gobin, A. (1984) Preventie en behandeling van tardieve dyskinesie bij kinderen (*Tijdschr. v. Psychiatrie*, 26, dit nummer).
- Gunne, L. M., Barany, S. (1979) A monitoring test for the liability of neuroleptic Drugs to induce Tardive Dyskinesia. *Psychopharmacol.* 63, 195-198.
- Jeste, D. V., Rosenblat, J. E., Wagner, R. L., Wyatt, R. J. (1979) High serum neuroleptic levels in tardive dyskinesia? *New Engl. J. Med.*, 1184.
- Jeste, D. V., De List, L. E., Zakman, S. Wise, C. D., Phelps, B. M., Rosenblat, J. E., Pokkin, S. G., Bridge, T. P., Wyatt, R. J. (1981) A biochemical study of tardive dyskinesia in young male patients. *Psychiat. Res.* 4, 327-331.
- Jeste, D., Wyatt, R. J. (1982) Therapeutic strategies against tardive dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiat.* 39, 803-816.
- Kane, J. M., en Smith, J. M. (1982) Tardive Dyskinesia. Prevalence and Risk Factors. 1959-1979. *Arch. Gen. Psychiat.* 39, 473-481.
- Kazamatsuri, H. (1980) Treatment of Tardive Dyskinesia with oxypertine – preliminary clinical experience and a brief review of the literature. *Comp. Psychiat.* 21, 352-357.
- Kief, H. K. (1984) Tardieve dyskinesie: Het klinisch beeld bij de volwassene (*Tijdschrift v. psychiatrie*, 26, dit nummer).
- Kirkegaard, A., Hammersholj, E., Ostergard, P. (1982) Evaluation of side effects due to clozapine in long treatment of psychosis. *Arzneim. Forsch* 32, 465-468.
- Klawans, H. L., Goetz, Chr. G., Perlik, S. (1980) Tardive Dyskinesia: Review and Update. *Am. J. Psychiatry* 137, 900-908.
- Klawans, H. L., Goetz, Chr. G., Carvey, P. A., Weiner, W. J. (1982) Animal models of tardive dyskinesia. In: *Essays on tardive dyskinesia*. Ed. A. R. Cools, Sandoz B.V., Uden, pp. 11-35.
- Kucharski, L. Th., Unterwald, E. M. (1981) Symptomatic treatment of tardive dyskinesia. A word of caution. *Schizophrenia Bull.* 7, 571-573.
- Liebman, J., Meale, R. (1980) Neuroleptic-Induced acute Dyskinesia in squirrel monkeys: Correlation with Propensity to cause entrapyramidale side effects. *Psychopharmacol.* 68, 25-29.
- Mukherjee, S., Rosen, A. M., Carnedas, C., Virendra, V., Olarte, S. (1982) Tardive Dyskinesia in Psychiatric outpatients. *Arch. Gen. Psychiat.* 39, 466-469.
- Murugaiyah, K., Theodorou, A., Maun, S., Clow, A., Jenner, P., Marsden C. D. (1982) Chronic continuous administration of neuroleptic drugs alters cerebral dopamine receptors and increases spontaneous dopaminergic action in the striatum. *Nature* 296, 570-572.
- Neale, R., Fallon, S., Gerhardt, S., Liebman, J. M. (1981) Acute Dyskinesia in monkeys elicited by Halopemide, Mezilamine and the 'Antidyskinetic' Drugs, Oxiperomide and Tiapride. *Psychopharmacol.* 75, 254-257.
- Pycke, J., Seeman, M. V. (1981) Neuroleptic-free Intervals in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 138, 1620-1621.
- Rush, M., Diamond F., Alpert, M. (1982) Depression as a Risk factor in tardive dyskinesia. *Biol. Psychiat.* 17, 387-392.
- Simpson, G. (1980) Clozapine and tardive dyskinesia. In: *Tardive Dyskinesia*.

- Eds. W. E. Fann, R. C. Smith, J. M. Davis, E. F. Domingo. Spectrum Publications 491-496.
- Simpson, G. M., Pi, E. H., Sramek, J. J. (1982) Management of tardive dyskinesia Current Update. *Drugs* 23, 281-393.
- Smith, R. C., Strizich, M., Klass, D. (1980) History of neuroleptic drugs and tardive dyskinesia. In: *Tardive Dyskinesia*. Eds. W. E. Fann, R. C. Smith, J. M. Davis, E. F. Domingo. Spectrum Publ., pp. 309-314.
- Sternberg, D. E., Van Kammen, D. P., Lerner, P., Bunney, L. V. E. (1982) Schizophrenia Dopamine-Hydroxylase activity and treatment Response. *Science* 216, 423-425.
- Tardive Dyskinesia (1980) Summary of a Task Force Report of the American Psychiatric Association. *Am. J. Psychiat.* 137, 1163-1172.

J. G. Goekoop, L. J. M. Brok, J. Fiolet and H. K. Kief
Prevention and treatment of Tardive Dyskinesia

No simple advice can dissolve the dilemma of tardive dyskinesia. Too little is known of the individual susceptibility for this neurological side effect of the available neuroleptics. Animal studies of dopamine supersensitivity may be helpful in discovering antipsychotic agents with a reduced risk. The symptomatic treatment of tardive dyskinesia should be looked at cautiously.