

# Antipsychotica in de behandeling van het syndroom van Gilles de la Tourette: een literatuuroverzicht

D.C. CATH, G. MEYNEN, J.L. DE JONGE, A.J.L.M. VAN BALKOM

**ACHTERGROND** Het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) is een neuropsychiatrische aandoening die wordt gekenmerkt door motorische en vocale tics. Een deel van de patiënten met GTS heeft farmacologische behandeling nodig, bij een matig tot ernstig ticsyndroom meestal in de vorm van antipsychotica.

**DOEL** Geven van een literatuuroverzicht over het gebruik van typische en atypische antipsychotica en van dopamineagonisten bij GTS.

**METHODE** Pubmed en literatuurverwijzingen vanuit relevante boeken en boekhoofdstukken werden geraadpleegd voor de periode 1970-april 2007. Als zoektermen werden gebruikt 'treatment', 'psychopharmaca', 'psychopharmacological treatment', 'medication', 'antipsychotics', 'D2 antagonists', 'D2 agonists' en 'atypical antipsychotics'.

**RESULTATEN** Alleen met haloperidol, pimozide, risperidon en pergolide waren er enkele gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd; deze wezen uit dat alle vier de middelen effect hebben op korte termijn en dat risperidon het gunstigste bijwerkingenprofiel heeft.

**CONCLUSIE** Er zijn verrassend weinig gecontroleerde effectonderzoeken voorhanden naar behandeling met antipsychotica bij GTS. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op de vraag welke tweede stap zinvol is in de behandeling van patiënten met therapieresistente GTS, op vergelijking van medicatie met gedragstherapie en op predictoren van respons.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)9, 593-602]

**TREFWOORDEN** atypische antipsychotica, typische antipsychotica, behandeling, syndroom van Gilles de la Tourette

Het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) is een neuropsychiatrische aandoening die wordt gekenmerkt door aanwezigheid van motorische en vocale tics. Tweeling- en familieonderzoek wijzen uit dat GTS een genetische achtergrond heeft (Pauls e.a. 1991). Van de kinderen die de lagere school bezoeken, heeft 5-9% één of meerdere tics, die over het algemeen spontaan verdwijnen binnen een jaar (Leckman 2003). Slechts in een minderheid van de gevallen worden deze tics chro-

nisch. Bij ongeveer 80% van de patiënten bij wie tics aanwezig blijven, zijn de frequentie en de intensiteit van de tics na de puberteit sterk afgenomen (Leckman 2003). Bij de overige 20% blijven de tics echter bestaan of nemen zelfs toe na de puberteit. Deze patiënten hebben vaak farmacologische behandeling nodig.

In de behandeling wordt over het algemeen onderscheid gemaakt tussen lichte, en matig ernstige tot ernstige tics. Lichte tics worden als eerste

keuze behandeld met  $\alpha$ -adrenerge middelen (clonidine, guanfacine), vanwege het minder ernstige bijwerkingenprofiel (Qasaymeh & Mink 2006). Clonidine verdient mogelijk de voorkeur boven guanfacine, maar veroorzaakt – in samenhang met de sterkere remmende werking op dopamineomzetting in het striatum (Saameli e.a. 1982) – ook meer bijwerkingen dan guanfacine.

Zowel clonidine als guanfacine is echter minder effectief dan de dopamine-2(D<sub>2</sub>)-antagonisten (Qasaymeh & Mink 2006). De volwassenen die zich op de psychiatrische poliklinieken presenteren, hebben over het algemeen een matig-ernstig tic-syndroom, en bij hen is behandeling met  $\alpha$ -adrenerge middelen vaak ontoereikend. Dit betekent dat zij over het algemeen direct behandeld worden met de potentere antipsychotica, bij voorkeur in combinatie met gedragstherapie. In de pathofysiologie van GTS speelt overactiviteit of overgevoeligheid van de D<sub>2</sub>-receptoren in het striatum een rol (Minzer e.a. 2004). Dit sluit goed aan bij de aangetoonde effectiviteit van middelen met een centrale D<sub>2</sub>-blokkerende werking zoals de antipsychotica (Shapiro e.a. 1989).

In dit artikel geven wij een literatuuroverzicht van het korte- en langetermijneffect van

typische en atypische antipsychotica en dopamineagonisten in de behandeling van tics.

## METHODE

Wij doorzochten de Medline-database over de periode 1970-april 2007 met als trefwoorden: 'Tourette's syndrome', 'tics' en 'Gilles de la Tourette syndrome', in combinatie met: 'treatment', 'psychopharmacology', 'psychopharmacological treatment', 'medication', 'antipsychotics', 'D<sub>2</sub> antagonists', 'D<sub>2</sub> agonists' en 'atypical antipsychotics'. Verder werden boeken en boekhoofdstukken geraadpleegd die verschenen zijn over GTS vanaf 1985. Van de verschillende artikelen werd de referentielijst geraadpleegd op aanwezigheid van voor dit overzicht relevante boekhoofdstukken. Wat betreft de bewijskracht van de verschillende soorten onderzoeken voor dit overzicht hanteerden wij de volgende regel: meta-analyses vormen het hoogste bewijs van effectiviteit, gevolgd door gecontroleerde onderzoeken (randomized controlled trials; RCT's), vervolgens open onderzoeken en ten slotte gevalbeschrijvingen. Wanneer open onderzoeken of RCT's beschikbaar waren, werden gevalbeschrijvingen alleen gebruikt indien ze informatie toevoegden. Er wer-

TABEL 1 Overzicht van onderzoek met klassieke antipsychotica bij syndroom van Gilles de la Tourette

1ste auteur, jaar	Middel	Type onderzoek	n	Leeftijd	Dosering per dag	Duur	Effect	Uitval
Ross, 1978	haloperidol	dubbelblind, placebo- en pimozidecontrole	9	?	10-12 mg	4-20 maanden	haloperidol: > 75% verbeterd pimozide: > 75% verbeterd	n = 0
Shapiro, 1989		dubbelblind, placebo- en pimozidecontrole	57	8-65	haloperidol 4,5 mg pimozide 10,6 mg	beide 6 weken	effect t.o.v. placebo voor beide middelen; haloperidol > pimozide	n = 3
Sandor, 1990		naturalistisch follow-up	33	9-55	haloperidol 2-15 mg pimozide 2-18 mg	beide 1-15 jaar	64% verbeterd	47%
Sallee, 1997		placebo-gecontroleerd met haloperidol- of pimozidecross-over	22	7-16	haloperidol 3,5 mg pimozide 3,4 mg	12 weken	haloperidol: geen effect pimozide: 70% ticverbetering	n = 0
Regeur, 1986	pimozide	retrospectief follow-up	46	?	0,5-9 mg	7 jaar	81% verbeterd	n = 0

den 22 RCT's en open onderzoeken gebruikt en 5 artikelen met gevalsbeschrijvingen. Tien gevalsbeschrijvingen werden uit dit overzicht weggelaten.

## RESULTATEN

### Typische antipsychotica

Een overzicht van de gevonden literatuur over de typische antipsychotica staat in tabel 1.

**Haloperidol** Dit middel is het best onderzochte typische antipsychoticum bij de behandeling van GTS (Robertson 2000). Al in 1988 werd gemeld dat haloperidol, een butyrofenonderivaat, effectief is in de behandeling van tics (Shapiro e.a. 1988). Dit was gebaseerd op bestudering van de literatuur over in totaal 144 patiënten in 41 publicaties (gevvalsbeschrijvingen en open onderzoeken). Zelf evalueerden Shapiro e.a. 80 patiënten die zij met een gemiddelde dagdosis van 5 mg haloperidol hadden behandeld; de met haloperidol behandelde patiënten hadden een ticreductie van 80% tegenover 24% ticreductie in de groep die niet met haloperidol was behandeld. Echter, ruim 80% van de patiënten met GTS bleek bijwerkingen te krijgen, waarvan, naast sedatie, extrapiramidale bijwerkingen zoals acathisie, parkinsonisme en dystonie het meest voorkwamen (Goetz & Horn 2005; Sallee e.a. 1997).

Kinderen behandeld met haloperidol bleken eveneens in 30-40% van de gevallen extrapiramidale bijwerkingen te krijgen (Sallee e.a. 1996). Dit hoge percentage bijwerkingen bij haloperidolbehandeling, in vergelijking met dat bij andere typische antipsychotica, maakt dat dit middel niet langer eerste keuze is (Robertson 2000).

**Pimozide** Het difenylbutylpiperidinederivaat pimozide is herhaaldelijk met haloperidol vergeleken bij de behandeling van GTS. In een RCT werd gevonden dat zowel pimozide als haloperidol (beide in doseringen van 10-12 mg) effectief was ten opzichte van placebo (Ross & Mol-

dofsky 1978). In een ander dubbelblind gekruist onderzoek bij 57 patiënten met GTS bleken beide middelen effectiever dan placebo, waarbij haloperidol iets effectiever was dan pimozide (Shapiro e.a. 1989). Pimozide verlengde het QTc-interval, maar de waarden bleven in het normale bereik en klinisch relevante cardiale effecten traden niet op (Fulop e.a. 1987).

In een RCT bij kinderen en adolescenten daarentegen bleek haloperidol niet significant beter dan placebo, terwijl pimozide wel tot significante verbetering leidde (Sallee e.a. 1997). Daarnaast waren er bij behandeling met haloperidol meer bijwerkingen dan bij gebruik van placebo en van pimozide, wat in overeenstemming is met de bevindingen bij volwassenen (Robertson 2000; Shapiro e.a. 1988).

In een betrekkelijk recente, 12 weken durende RCT bij 50 volwassenen met GTS vergeleken Bruggeman e.a. (2001) risperidon met pimozide. Beide medicijnen waren even effectief (54% van de patiënten verbeterde bij behandeling met risperidon versus 38% bij therapie met pimozide), ook wat betreft comorbide symptomen (Bruggeman e.a. 2001). Echter, vergeleken met de risperidongroep rapporteerden patiënten in de pimozidegroep tweemaal zo vaak extrapiramidale bijwerkingen.

**Andere typische antipsychotica** Naast haloperidol en pimozide bleken ook andere typische antipsychotica, zoals penfluridol en flufenazine, effectief bij de behandeling van GTS. Deze middelen waren echter zeer beperkt onderzocht, namelijk alleen in gevalsbeschrijvingen (Robertson 2000). Voor patiënten bij wie dagelijkse inname van medicatie een probleem vormt, kan men toediening van een typisch middel in depotvorm overwegen (Goetz & Horn 2005; Robertson 2000).

### Atypische antipsychotica

Een overzicht van de geïncludeerde literatuur over de atypische antipsychotica staat in tabel 2.

TABEL 2		Overzicht van onderzoek met atypische antipsychotica bij syndroom van Gilles de la Tourette						
1ste auteur, jaar	Middel	Type onderzoek	n	Leeftijd in jaren	Dosering per dag	Duur	Effect	Uitval
Stamenkovic, 2000	olanzapine	open	14	m. 33	10-15 mg	42 dagen	verbetering	n = 2
Onofrij, 2000		dubbelblind cross-over met pimozide	4	19-40	5-10 mg olanzapine 2-4 mg pimozide	52 weken	olanzapine 10 mg >> 4 mg pimozide, olanzapine 5 mg > 4 mg pimozide	n = 0
Van der Linden, 1994	risperidon	open	11	19-52	1-6 mg	4 weken	verbetering	n = 2
Lombroso, 1995		open	7	m. 13	2,5 mg	11 weken	18-68% ticverbetering	n = 0
Bruun, 1996		open	38	8-53	2,7 mg	4 weken	58% verbeterd	n = 8
Scahill, 2003		dubbelblind placebogecontroleerd	34	6-62	2,5 mg	8 weken	32-36% ticreductie	n = 1
Bruggeman, 2001		dubbelblind met pimozidecontrole	50	11-50	3,8 mg risperidon 2,9 mg pimozide	12 weken	54% ticreductie (risperidon) 38% ticreductie (pimozide)	n = 5 n = 4
Zijlstra, 2001		naturalistisch follow-up	21	m. 21	2,7 mg risperidon	tot 2 jaar	86% verbeterd	n = 10
Caine, 1979	clozapine	placebo-gecontroleerd	7	12-46	8-10 mg/kg	4-7 weken	geen	n = 2
Mukaddes, 2003	quetiapine	open bij kinderen	12	8-16	73 mg	8 weken	ticreductie 30-100%	n = 0
De Jonghe, 2007		open bij volwassenen	12	20-52	206 mg	12 weken	reductie bij hoge ticscore	n = 3
Robertson, 1990	sulpiride	retrospectief open	114	6-68	400 mg	0,5-4 jaar	55% verbeterd	n = 26
Zijlstra, 2001		naturalistisch follow-up	13	17	490 mg	tot 1 jaar	77% verbeterd	n = 0
Eggers, 1988	tiapride	dubbelblind placebo-gecontroleerd met naturalistisch follow-up	27	7-18	5-6 mg/kg lichaamsgewicht	10 weken 0,5 jaar	45% ticreductie	n = 1

m. = mean; >> = veel beter dan; > = beter dan.

Een hoge  $D_2$ -receptorbindingsaffiniteit is enerzijds verantwoordelijk voor de effectiviteit bij ticbestrijding, anderzijds is ze ook verantwoordelijk voor het veelvuldig optreden van ongewenste extrapiramidale bijwerkingen; die leiden ertoe dat tot 70% van de patiënten binnen één jaar het gebruik van deze geneesmiddelen staakt (Shapiro & Shapiro 1993). De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn: tremor, akinesie, rigiditeit, acathisie, dystonie en dyskinesie (Horacek 2000). Om deze redenen zijn psychofarmaca die beter worden verdragen interessant.

**Risperidon** Het benzisoxazol risperidon, met  $D_2$ - en  $5-HT_{2a}$ -receptorantagonistische werking, werd onderzocht bij GTS in drie open studies (Bruun & Budman 1996; Lombroso e.a. 1995; Van der Linden e.a. 1994) en twee RCT's, te weten een placebogecontroleerd onderzoek en een onderzoek met als actieve controlemedicatie pimozide (Bruggeman e.a. 2001; Scahill e.a. 2003). Het eerste onderzoek is in het voorgaande reeds besproken. In het tweede 8 weken durende placebogecontroleerde onderzoek, waaraan 34 patiënten met GTS (zowel kinderen als volwassenen) deelnamen, was risperidon effectiever dan placebo

(met een gemiddelde ticreductie van 32% in de risperidongroep versus 7% in de placebogroep).

**Clozapine** Dit middel is een dibenzodiazepine met vooral adrenerge, histaminerge en  $5\text{-HT}_{2A}$ -,  $5\text{-HT}_{2C}$ -,  $5\text{-HT}_3$ -bindingscapaciteit, en in veel mindere mate een  $D_2$ -receptorantagonistische werking (Schotte e.a. 1996). Clozapine leek ineffectief bij GTS, zoals werd gevonden in een kleine RCT met 7 patiënten met tics (Caine e.a. 1979). In twee gevalsbeschrijvingen daarentegen bleek clozapine effectief te zijn in het reduceren van tics (Jaffe e.a. 1995; Schmider & Hoff 1998). In de eerste gevalsbeschrijving was een patiënt gedurende vijf jaar behandeld met klassieke antipsychotica wegens chronische schizofrenie en deze had vervolgens een tardieve ticstoornis gekregen. De andere gevalsbeschrijving betrof een man met een combinatie van GTS en een schizofreniforme stoornis.

**Olanzapine** Dit middel heeft voornamelijk  $5\text{-HT}_{2A}$ - en  $D_2$ -bindingsaffiniteit en leek effectief, zoals aangetoond werd in een open onderzoek (Stamenkovic e.a. 2000) en een klein gecontroleerd onderzoek met pimozide als actieve controle (Onofri e.a. 2000).

**Quetiapine** Het atypische antipsychoticum quetiapine heeft overwegend  $\alpha_1$ -adrenerge,  $5\text{-HT}_{2A}$ - en histaminerge eigenschappen. Bij kinderen met GTS leek het gebruik van quetiapine redelijk veelbelovend in een openlabelonderzoek (Mukaddes & Abali 2003). Het 8 weken durende onderzoek waarin 12 kinderen met GTS waren opgenomen, liet een afname van tics zien van 30-100%. Drie kinderen klaagden in de eerste behandelweek over sedatie, maar alle kinderen maakten de behandeling af.

Bij volwassenen met GTS was een door ons uitgevoerd open onderzoek beschikbaar (De Jonghe e.a. 2007). Twaalf mannen, met een gemiddelde leeftijd van 38 jaar, werden gedurende 12 weken behandeld met quetiapine in flexibele doses van 50-600 mg per dag. Drie patiënten stopten

voortijdig met het onderzoek vanwege slaperigheid, vermoeidheid en hoofdpijn. Degenen met hoge ticcores vertoonden na behandeling een significante ticreductie en hadden ook minder hinder van hun tics. Er werd geen dosis-effectrelatie gevonden. Deze resultaten kwamen overeen met de gerapporteerde resultaten bij kinderen (Mukaddes & Abali 2003).

Dit effect van quetiapine is interessant in vergelijking met dat van clozapine, het atypische antipsychoticum met even lage  $D_2$ -receptorbindingsaffiniteit. Clozapine liet geen effect zien in de behandeling van tics. Mogelijk kan het verschil in effect tussen deze twee farmaca verklaard worden door verschillen in  $5\text{-HT}_{2C}$ -bindingscapaciteit. Mogelijk is het laatste woord over de onwerkzaamheid van clozapine bij tics nog niet gesproken, gezien de zeer beperkte hoeveelheid gegevens hierover. Een gecontroleerd onderzoek naar het effect van quetiapine, liefst in vergelijking met actieve controlemedicatie, zou nuttig zijn.

**Sulpiride en tiapride** Ten slotte bespreken wij de gesubstitueerde benzamides sulpiride en tiapride, eveneens dopamine-2-antagonisten. Over sulpiride waren vele gevalsbeschrijvingen beschikbaar (Fountoulakis e.a. 2004; Yvonneau & Bezard 1970), maar er was slechts één retrospectief open onderzoek over verschenen (Robertson e.a. 1990). Dit onderzoek meldde dat van de 114 patiënten die met sulpiride behandeld werden, 63 patiënten (55%) verbeterden. Het was onduidelijk of de mate van verbetering gestandaardiseerd gemeten werd.

Tiapride werd iets beter onderzocht, en wel bij kinderen (Eggers e.a. 1988). Dit was een enkelblind placebogecontroleerd onderzoek bij 10 kinderen, waarna een RCT met gekruiste opzet volgde bij 17 kinderen, met een onderzoeksduur van 1 week per onderzoeksfase. Tiapride had een positief effect ten opzichte van placebo, zowel in de open als in de gecontroleerde onderzoeksfase, met ongeveer 50% ticverbetering bij alle kinderen. Er werden geen meetbare bijwerkingen geconstateerd. Na de cross-overfase werden de kinderen nog een

half jaar gevolgd in een open vervolgstudie; daarbij bleven zij goed op tiapride reageren; soms moest echter de dosering drastisch worden verhoogd (tot 900 mg per dag) om nog effect te hebben.

### Dopamineagonisten

In tabel 3 staat een overzicht van de dopamineagonisten die bij GTS onderzocht werden.

**Pergolide** Deze dopamine 1-, 2- en 3-agonist wordt gebruikt voor de behandeling van *restless legs* en van de ziekte van Parkinson en zou theoretisch ticverergering moeten veroorzaken. Echter, in 1979 bleek uit een serie gevalsbeschrijvingen van patiënten met GTS dat de dopamineagonist apomorfine effect had bij GTS, mogelijk via inhibitie van presynaptische dopaminereceptoren door  $D_1$ -receptordragende GABA-neuronen in het striatum (Feinberg & Carroll 1979). Deze bevinding leidde tot een openlabelonderzoek met pergolide bij 32 kinderen en adolescenten met GTS (Lipinski e.a. 1997). Na 6 weken had 75% van de patiënten een daling met > 50% van tics ten opzichte van de aanvangssituatie, gemeten met de *Yale Global Tics Severity Scale* (YGTS; Leckman e.a. 1989). In de placebogecontroleerde gekruiste RCT die erop volgde, kregen 24 kinderen gedurende 2 x 6 weken placebo of pergolide; dit laatste gaf een kleine, maar significante daling in YGTS-scores (Gilbert e.a. 2000; 2003). Ook was er geen verschil

in bijwerkingen tussen de placebo- en de behandelgroep.

In Nederland is men, ondanks de gunstige resultaten met pergolide, terughoudend in het voorschrijven ervan wegens ernstige pulmonale en cardiale bijwerkingen (pleuropulmonale fibrose en hartklepfibrose) die zijn beschreven bij patiënten met de ziekte van Parkinson die met het middel werden behandeld (Junghanns e.a. 2007).

**Aripiprazol** Dit nieuwe atypische antipsychoticum uit de groep van quinolinonderivaten heeft partiële  $D_2$ -agonistische,  $5-HT_{1A}$ -agonistische en  $5-HT_{2A}$ -antagonistische activiteit en een uitermate gunstig bijwerkingenprofiel (Fischer e.a. 2004). Effectiviteit van aripiprazol werd voor het eerst gemeld in een gevalsbeschrijving over een 19-jarige therapieresistente vrouw met ernstig GTS (Dehning e.a. 2005). Sindsdien is een aantal gevalsbeschrijvingen verschenen over groepen patiënten met GTS (Bubl e.a. 2006; Davies e.a. 2006; Murphy e.a. 2005; Padala e.a. 2005; Yoo e.a. 2006). Er werden opvallend gunstige resultaten gerapporteerd bij lage doseringen, en bij patiënten met GTS en een comorbide obsessieve-compulsieve stoornis (Murphy e.a. 2005).

Echter, conform de klinische ervaringen met enkelen van onze eigen patiënten, werd een vervelende bijwerking beschreven, namelijk: acuut optredende ernstige dystonie die al bij lage doseringen op kon treden en die onmiddellijke behandeling behoeft (Fountoulakis e.a. 2006). Aripipra-

TABEL 3 Overzicht van onderzoek met partiële dopamine-2-agonisten bij syndroom van Gilles de la Tourette

1ste auteur, jaar	Middel	Type onderzoek	n	Leeftijd	Dosering per dag	Duur	Effect	Uitval
Lipinski, 1997	pergolide	open bij kinderen	32	7-19	177 µg	6 weken	75% met > 50% ticreductie	n = 0
Gilbert, 2000		placebogecontroleerd cross-over	24	7-17	200 µg	6 weken	kleine ticreductie	n = 5
Davies, 2006	aripiprazol	serie gevalsbeschrijvingen	11	7-50	10-20 mg	1-10 maanden	zeer goed effect 10/11	n = 1
Yoo, 2006		serie gevalsbeschrijvingen	14	7-17	2,5-15 mg	8 weken	40% ticafname	n = 1
Murphy, 2005		serie gevalsbeschrijvingen	6	8-19	11,7 mg	12 weken	56% ticafname	n = 0
		GTS + OCD					71% vermindering ernst OCD	

OCD = obsessieve-compulsieve stoornis.

zol dient dan ook vooralsnog als experimenteel te worden beschouwd in de behandeling van tics.

### Langetermijnonderzoeken

In een naturalistisch follow-uponderzoek bij 65 patiënten die gedurende 7 jaar met pimozide in een dosering van 0,5-9 mg per dag waren behandeld, werd in 81% van de gevallen een goed effect gevonden zonder bijwerkingen (Regeur e.a. 1986). Dit is opvallend in het licht van de meer bescheiden resultaten van anderen.

De Tourette Syndrome Study Group (1999) onderzocht bij een groep van 10 kinderen met GTS gedurende maximaal 1 jaar of het beter is om na het couperen van een exacerbatie met pimozide deze medicatie weer te staken of dat zij beter gecontinueerd kan worden. De groep vond – op grond van een betere kaplan-meiercurve bij de kinderen bij wie de behandeling werd voortgezet – dat het continueren van de pimozide na het couperen van een exacerbatie de voorkeur verdient boven het staken van de behandeling nadat klachten zijn gecoupeerd.

In een naturalistische follow-upstudie van 1-15 jaar bij 33 patiënten behandeld met haloperidol of pimozide gaven beide middelen symptoomverbetering op de langere termijn (Sandor e.a. 1990). Meer patiënten (47%) hadden echter het gebruik van haloperidol gestaakt na verloop van tijd dan dat van pimozide (8%), wegens extrapiramidale bijwerkingen.

Ten slotte is er een naturalistisch follow-uponderzoek gedaan naar het langetermijneffect van sulpiride (n = 13), risperidon (n = 21) of de combinatie van beide middelen (n = 5) (Zijlstra e.a. 2001). Van de patiënten die behandeld waren met risperidon was 86% verbeterd volgens de *Clinical Global Impression Scale* (CGI), tegenover 77% van de patiënten behandeld met sulpiride en 60% van de patiënten behandeld met combinatietherapie. De meeste patiënten hadden bijwerkingen, met name sedatie en gewichtstoename. Na 1 jaar gebruikte 31% van de risperidongebruikers nog medicatie en 54% van de sulpiridegebruikers.

### CONCLUSIE

Uit dit overzicht blijkt duidelijk dat onderzoek naar zowel de korte- als de langeretermijneffecten van antipsychotica bij GTS grote lacunes vertoont. Het ontbreekt aan langetermijnonderzoek en ook aan onderzoek naar tweede stappen in de behandeling, bijvoorbeeld naar combinaties van middelen of naar de combinatie van atypische antipsychotica met gedragstherapie. Op grond van de beperkte informatie die op dit moment voorhanden is, dient vooralsnog risperidon als middel van eerste keuze te worden beschouwd bij de ernstiger vormen van GTS.

De kern van een succesvolle aanpak van tics en de zo vaak optredende comorbiditeit bij patiënten omvat een multimodale behandeling gericht op verbetering op lange termijn van zowel de tics, de comorbiditeit als het algehele psychosociale functioneren.

### LITERATUUR

- Bruggeman, R., van der Linden, C., Buitelaar, J.K., e.a. (2001). Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 50-56.
- Bruun, R.D., & Budman, C.L. (1996). Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 29-31.
- Bubl, E., Perlov, E., & Tebartz Van Elst, L. (2006). Aripiprazole in patients with Tourette syndrome. *World Journal of Biological Psychiatry*, 7, 123-125.
- Caine, E.D., Polinsky, R.J., Kartzin, R., e.a. (1979). The trial use of clozapine for abnormal involuntary movement disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 136, 317-320.
- Davies, L., Stern, J.S., Agrawal, N., e.a. (2006). A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole. *Human Psychopharmacology*, 21, 447-453.
- Dehning, S., Riedel, M., & Müller, N. (2005). Aripiprazole in a patient vulnerable to side effects. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 625.
- Eggers, C.H., Rothenberger, A., & Berghaus, U. (1988). Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *European Archives of Psychiatry*

- try and Neurological Sciences, 237, 223-229.
- Feinberg, M., & Carroll, B.J. (1979). Effects of dopamine agonists and antagonists in Tourette's disease. *Archives of General Psychiatry*, 36, 979-985.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., e.a. (1996). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. New York: New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research.
- Fischer, B., Davids, E., & Gastpar, M. (2004). Aripiprazole: a new atypical antipsychotic drug. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 72, 497-502.
- Fountoulakis, K.N., Iacovides, A., & St Kaprinis, G. (2004). Successful treatment of Tourette's disorder with amisulpride. *The Annals of Pharmacotherapy*, 38, 901.
- Fountoulakis, K.N., Siamouli, M., Kantartzis, S., e.a. (2006). Acute dystonia with low-dosage aripiprazole in Tourette's disorder. *The Annals of Pharmacotherapy*, 40, 775-777.
- Fulop, G., Phillips, R.A., Shapiro, A.K., e.a. (1987). ECG changes during haloperidol and pimozide treatment of Tourette's disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 144, 673-675.
- Gilbert, D.L., Dure, L., Sethuraman, G., e.a. (2003). Tic reduction with pergolide in a randomized controlled trial in children. *Neurology*, 60, 606-611.
- Gilbert, D.L., Sethuraman, G., Sine, L., e.a. (2000). Tourette's syndrome improvement with pergolide in a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology*, 54, 1310-1315.
- Guy, W. (1976). *Clinical global impression scale ECDEU - Assessment manual for psychopharmacology*. In *Publication ADM 76-338*. Washington DC: US Department of Health, Education, and Welfare; pp 534-537.
- Horacek, J. (2000). Novel antipsychotics and extrapyramidal side effects. Theory and reality. *Pharmacopsychiatry*, 33 (Suppl. 1), 34-42.
- Jaffe, E., Trémeau, F., Sharif, Z., e.a. (1995). Clozapine in tardive Tourette syndrome. *Biological Psychiatry*, 38, 196-197.
- Jonghe, J. de, Cath, D.C., van Balkom, A.J.L.M. (2007). Quetiapine in patients with Tourette's disorder: an open-label, flexible-dose study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 1148-1150.
- Junghanns, S., Fuhtmann, J.T., Simonis, G., e.a. (2007). Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists: a reader-blinded monocenter echocardiography study. *Movement Disorders*, 22, 234-238.
- Leckman, J.F. (2003). Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. *Brain & Development*, 25 (Suppl. 1), S24-S28.
- Leckman, J.F., Riddle, M.A., Hardin, M.T., e.a. (1989). The Yale Global Tic Severity Scale: Initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 566-573.
- Linden, C. van der, Bruggeman, R., & van Woerkom, T.C.A.M. (1994). Serotonin-dopamine antagonist and Gilles de la Tourette's syndrome: an open pilot dose-titration study with risperidone. *Movement Disorders*, 9, 687-688.
- Lipinski, J.F., Sallee, F.R., Jackson, C., e.a. (1997). Dopamine agonist treatment of Tourette disorder in children: results of an open-label trial of pergolide. *Movement Disorders*, 12, 402-407.
- Lombroso, P.J., Scahill, L., King, R.A., e.a. (1995). Risperidone treatment in children and adolescents with chronic tic disorders: a preliminary report. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 1147-1152.
- Minzer, K., Lee, O., Hong, J.J., e.a. (2004). Increased prefrontal D2 protein in Tourette syndrome: a postmortem analysis of frontal cortex and striatum. *Journal of the Neurological Sciences*, 219, 55-61.
- Mukaddes, M.N., & Abali, O. (2003). Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 13, 295-299.
- Murphy, T.K., Bengtson, M.A., Soto, O., e.a. (2005). Case series on the use of aripiprazole for Tourette syndrome. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8, 489-490.
- Onofrij, M., Paci, C., D'Andreamatteo, G., e.a. (2000). Olanzapine in severe Gilles de la Tourette syndrome: a 52-week double-blind cross-over study vs. low-dose pimozide. *Journal of Neurology*, 247, 443-446.
- Padala, P.R., Qadri, S.F., & Madaan, V. (2005). Aripiprazole for the treatment of Tourette's disorder. *Primary care companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 7, 296-299.
- Pauls, D.L., Raymond, C.L., Stevenson, J.M., e.a. (1991). A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 48, 154-163.
- Qasaymeh, M.M., & Mink, J.W. (2006). New treatments for tic disorders. *Current Treatment Options in Neurology*, 8, 465-473.
- Regeur, L., Pakkenberg, B., Fog, R., e.a. (1986). Clinical features and long-term treatment with pimozide in 65 patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 49, 791-795.
- Robertson, M.M. (2000). Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain*, 123 (Pt 3), 425-462.
- Robertson, M.M., Schnieden, V., & Lees, A.J. (1990). Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulpiride. *Clinical Neuropharmacology*, 13, 229-235.
- Robertson, M.M., Banerjee, S., Kurlan, R., e.a. (1999). The Tourette syn-



- drome diagnostic confidence index: development and clinical associations. *Neurology*, 53, 2108-2112.
- Ross, M.S., & Moldofsky, H. (1978). A comparison of pimozide and haloperidol in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, 135, 585-587.
- Saameli, K., Jerie, P., & Scholtysik, G. (1982). Guanfacine and other centrally acting drugs in antihypertensive therapy; pharmacological and clinical aspects. *Clinical and Experimental Hypertension. Part A, Theory and Practice*, 4, 209-219.
- Sallee, F.R., Dougherty, D., Sethuraman, G., e.a. (1996). Prolactin monitoring of haloperidol and pimozide treatment in children with Tourette's syndrome. *Biological Psychiatry*, 40, 1044-1050.
- Sallee, F.R., Nesbitt, L., Jackson, C., e.a. (1997). Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 154, 1057-1062.
- Sandor, P., Musisi, S., Moldofsky, H., e.a. (1990). Tourette syndrome: a follow-up study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10, 197-199.
- Scahill, L., Leckman, J.F., Schultz, R.T., e.a. (2003). A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette Syndrome. *Neurology*, 60, 1130-1135.
- Schmider, J., & Hoff, P.J. (1998). Clozapine in Tourette's syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18, 88-89.
- Schotte, A., Janssen, P.F.M., Gommeren, W., e.a. (1996). Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berlin)*, 124, 57-73.
- Shapiro, A.K., Shapiro, E.S., Young, J.G., e.a. (Red.), (1988). *Gilles de la Tourette syndrome*. New York: Raven Press.
- Shapiro, A.K., & Shapiro, E. (1993). Neuroleptic drugs in Tourette's syndrome. In R. Kurlan (Red.), *Handbook of Tourette's syndrome and related behavioral disorders* (pp. 347-358). New York: Marcel Dekker.
- Shapiro, E., Shapiro, A.K., Fulop, G., e.a. (1989). Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 46, 722-730.
- Stamenkovic, M., Schindler, S.D., Aschauer, H.N., e.a. (2000). Effective open-label treatment of Tourette's disorder with olanzapine. *International Clinical Psychopharmacology*, 15, 23-28.
- Tourette Syndrome Study Group (1999). Short-term versus longer term pimozide therapy in Tourette's syndrome: a preliminary study. *Neurology*, 52, 874-877.
- Yoo, H.K., Kim, J.Y., & Kim, C.Y. (2006). A pilot study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16, 505-506.
- Yvonneau, M. & Bezard, P. (1970). [Apropos of a case of Gilles de la Tourette's disease blocked by sulpiride. Psycho-biological study.] *L'encéphale*, 59, 439-459.
- Zijlstra, W.P., Bruggeman, R., Bruggeman, J.P., e.a. (2001). Long-term treatment with risperidone, olanzapine and sulpiride in Tourette syndrome; a naturalistic follow-up study. In R. Bruggeman, *The therapeutic potential of risperidone in Tourette's syndrome: a preclinical and clinical study* (pp. 143-155). Proefschrift Groningen.

## AUTEURS

D.C. CATH is psychiater bij GGZ Buitenamstel en VU Medisch Centrum, Amsterdam.

G. MEYNEN is psychiater bij GGZ Buitenamstel, Amsterdam.

J.L. DE JONGE is psychiater bij GGZ Buitenamstel, Amsterdam.

A.J.L.M. VAN BALKOM is psychiater en hoogleraar evidence-based psychiatrie aan de vakgroep Psychiatrie en het EMGO-instituut, VU Medisch Centrum en GGZ Buitenamstel, Amsterdam.

Correspondentieadres: dr. D.C. Cath, Stichting Buitenamstel-de Geestgronden, afdeling AMSTAD, Oldenaller 1, 1081 HJ Amsterdam.

E-mail adres: cath@xs4all.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-11-2007.

## SUMMARY

Antipsychotics in the treatment of Tourette disorder: a review – D.C. Cath, G. Meynen, J.L. de Jonge, A.J.L.M. van Balkom –

**BACKGROUND** Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a neuropsychiatric disorder, characterised by the presence of multiple motor and vocal tics. Some GTS patients need pharmacological treatment. Patients who have a moderate to severe tic syndrome are usually treated with antipsychotics.

**AIM** To provide a literature review of the use of typical and atypical antipsychotics as well as dopamine agonists in patients with GTS.

**METHOD** Publications in the Medline database from 1970 onwards were used, as well as literature references from books and book chapters. The following search terms were used: 'treatment', 'psychopharmaca', 'psychopharmacological treatment', 'medication', 'antipsychotics', 'D2 antagonists', 'D2 agonists' and 'atypical antipsychotics'.

**RESULTS** A few controlled short-term studies had been performed on haloperidol, pimozide, risperidone and pergolide. These agents all appeared to be effective in the short term, with risperidone showing fewest side-effects.

**CONCLUSION** Surprisingly few controlled studies have been performed on antipsychotics in GTS. Future studies should focus on what the second step should be in the case of treatment-resistant patients, on comparisons between drug therapy and behavioural therapy and on identifying predictors of drug response.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)9, 593-602]

**KEY WORDS** atypical antipsychotics, typical antipsychotics, review, Tourette disorder, treatment