

Preventie en behandeling van dyskinesieën bij kinderen

door A. Gobin

Preventie

De keuze van medicatie

(a) *Al dan niet een neurolepticum?* In de praktijk worden aan kinderen psychofarmaca toegediend om hun sedatieve werking bij toestanden van onhandelbaar gedrag, agressie, niet te bedaren angsten, slaapstoornissen e.d. Naar verhouding worden er meer neuroleptica voorgeschreven in deze probleemsituaties dan voor psychotische toestanden; vaak zijn dit neuroleptica met krachtige antipsychotische werking zoals Neuleptil, Haldol en Dipiperon. Het gebeurt te vaak dat kinderen in de schoolleeftijd aangemeld worden bij een kinderpsychiater, nadat reeds enkele jaren continu of periodisch dergelijke neuroleptica werden voorgeschreven.

Het lijkt erop dat men zich onvoldoende realiseert, dat de meeste gedragsstoornissen van jonge kinderen – tot en met de kleuterleeftijd – in sterke mate zo niet uitsluitend situatief en reactief bepaald worden, ook wanneer sprake is van een 'endogene dispositie' of van cerebrale dysfunctie. Jonge kinderen zijn dan ook sterk beïnvloedbaar door wijziging van de interactie, door attitudeverandering van de opvoeders of door speltherapie.

Voorts dient men zich bij neuroleptische medicatie op deze leeftijd te realiseren dat het striatum nog onvolledig ontwikkeld en gemyeliniseerd is; men kent de nadelige invloed niet van langdurige toediening van neuroleptica op het extrapiramidale systeem bij jonge kinderen. Het verdient daarom de aanbeveling om tot $\pm$ 5-6 jaar geen neuroleptica met antipsychotische werking toe te dienen bij de genoemde problemen. Als regel dienen neuroleptica voorbehouden te worden voor psychotische toestandsbeelden.

Schrijver is als kinderpsychiater werkzaam bij de Riagg te Ede-Veenendaal, privé-adres: Livingstonelaan 862, 3526¹JL Utrecht

(b) *Welk medicijn bij welke pathologie?* Voor niet-psychotische psychische en gedragsstoornissen kan men gebruik maken van bijvoorbeeld benzodiazepinederivaten: om hun hypnotische werking bij hardnekkige inslaapstoornissen (nitrazepam/Mogadon); om hun anxiolytische eigenschap bij angsten en angstige agitatie (temazepam/Levanxol, ketazolam/Solatran); ofwel van ataractica (hydroxyzine/Atarax; dixyrazine/Esucos).

Bij onhandelbaarheid of agressiviteit is het noodzakelijk eerst een zorgvuldig onderzoek te laten doen naar etiologie en pathogenese om daarop de behandeling af te stemmen. Zo is bijvoorbeeld aangetoond dat bij hyperkinesie met agressiviteit in combinatie met een irritatief EEG een middel als carbamazepine (Tegretol) betere resultaten laat zien dan amfetamines of thioridazine.

Als het kind lijdt aan een kinderpsychose komt het gebruik van een neurolepticum wel in aanmerking. Meestal zoekt men naar het middel dat selectief werkzaam is op het hoofdsymptoom: agitatie, angst, contactverlies, integratieverlies, hallucinaties of wanen.

Met de huidige inzichten is het niet mogelijk om een middel te kiezen waarbij het kind minder, of laat staan geen risico loopt op het optreden van tardieve dyskinesie of van withdrawal emergence symptoms (WES). Bij alle middelen die als dopamine-antagonist werkzaam zijn bestaat er een risico; ook bij haloperidol (Haldol) en thioridazine (Melleril) werden bij kinderen laattijdige extrapiramidale verschijnselen beschreven. Het is nog geen uitgemaakte zaak of een neurolepticum met een overwegend dopamine-antagonistisch effect zoals pimozide (Orap), dan wel een neurolepticum met een werking op het dopamine en het noradrenaline systeem haloperidol te verkiezen valt. Ook is niet aangetoond dat een middel dat op het dopamine-, het noradrenaline- en het acetylcholinesysteem werkt (de phenothiazinen en de thioxanthenen) meer veiligheid biedt.

Wanneer bij een kind een acute torsiedystonie optreedt, betekent dit nog niet dat er een grotere dispositie bestaat voor het optreden van tardieve dyskinesie of withdrawal emergence symptoms. Bij akathisie echter wel.

Preventie wanneer een neurolepticum toch noodzakelijk is

(a) *Hoelang het medicijn geven?* Bij desintegratiepsychosen kan volstaan worden met een behandelingsduur van 4 à 5 maanden, waarna geleidelijk het middel gestaakt wordt. Bij ontwikkelingspsychosen, zoals het autisme en de symbiotische psychose, geven wij er de voorkeur aan om wat langer te behandelen, namelijk 12 maanden; daarna proberen wij neuroleptica te staken. Over een optimale behandelingsduur bestaat nog geen systematisch onderzoek. Wanneer we staken zijn de eerder genoemde withdrawal emergence symptoms bij kinderen vaak een probleem. Het optreden hiervan kan ons doen besluiten

het neurolepticum te continueren, soms onder druk van de omgeving, ouders of groepsleiders. Uit onderzoek blijkt dat als men geleidelijk staakt en gedurende vijf weken zonder medicatie de situatie aanziet, de symptomen bij ongeveer de helft van de patiëntjes verdwijnen (Gualtieri, 1981).

(b) Waarop dient men te letten?

- Vermijd een snel-stijgende of snel-dalende dosis.
- Bij een psychotische inzinking niet meteen het neurolepticum veranderen en evenmin snel de dosis veranderen; men kan proberen twee weken aan te zien; men kan niet-medicamenteuze behandelingen overwegen zoals de belastende factoren opheffen door verandering in milieu of situatie aan te brengen; men kan tijdelijk een anxiolyticum toedienen (3 à 5 weken).
- Vermijd bij overbeweeglijkheid een dopamine-agonist erbij te geven zoals amfetamines. Ook koffie en cola in de voeding dienen dan beperkt te worden, omdat zij een dopamine-afgifte in de synaps bevorderen.
- Vermijd tijdens neuroleptische medicatie die middelen die anticholinergische eigenschappen hebben, zoals belladonna-alkaloïden, anticholinergische antiparkinsonmiddelen, antihistaminica, antidepressiva, antispasmodica, en ook neuroleptica met sterk anticholinergische werking (zie tabel 1). Het gebeurt vaak dat kinderen vanwege verschillende kwalen, soms door verschillende specialisten, uiteenlopende anticholinerge middelen krijgen voorgeschreven.
- Periodiek een weekend of week stoppen met het neurolepticum (zg. drug-holidays) verhoogt de kans op tardieve dyskinesie, anders dan in voorgaande jaren wel werd beweerd.
- Als gestaakt wordt, doe het dan zeer langzaam, en geef 's avonds preventief 2 mg of 5 mg diazepam (Valium) gedurende 4 weken.
- Vermijd in de eerste 4 maanden na het staken van het neurolepticum nog steeds de toediening van een dopamine-agonist, koffie of cola en vermijd anticholinergica: de postsynaptische sensibilisatie verdwijnt langzaam, vermoedelijk over een periode van ± 4 maanden.
- Als het kind onverwacht in het ziekenhuis moet worden opgenomen en plots staken onvermijdelijk is, dan kan een i.v. Valium-medicatie noodzakelijk zijn.

(c) Blijft het grote probleem van de chronische psychose

Er zijn bij kinderen geen beproefde methoden voor veilige medicatie. Men kan de veiligheid verhogen door een of meer van onderstaande aanwijzingen te volgen:

- beëindiging van het neurolepticum na 6 maanden en pas opnieuw geven na een recidief;
- alterneren met een ander neurolepticum, b.v. oxypertine;
- alterneren met een anxiolyticum zoals Solatran;

- tijdig, in ieder geval binnen 4 maanden de minimum-dosis uitzoeken;
- waakzaam zijn op tekenen van tardieve dyskinesie, die zich meestal eerst in het gelaat manifesteren.

Behandeling van dyskinesieën bij kinderen

Vroegtijdig herkennen van atypische tics of grimassen in het gelaat zal als signaal moeten dienen om de ontwikkeling van tardieve dyskinesieën tegen te gaan. Omdat men veronderstelt dat er een overgevoeligheid is opgetreden van de postsynaptische dopamine-receptoren, is het een hachelijke zaak om juist dan de dosis van een dopamine-antagonist te verminderen. Het staken van het neurolepticum blijkt ertoe te leiden dat de tardieve dyskinesie kan verergeren.

Men kan trachten de dopamine turnover te beïnvloeden met een benzodiazepine (Valium 0,3 mg/kg/dd; Rivotril 3-6 mg dd; Tranxène 5-15 mg dd), of met oxyptertine (Opertil) in lage dosis 0,5 mg/kg/dd (oxyptertine kan de presynaptische vesikel ontledigen) of met tetrabenazine (Nitoman – niet meer in de handel in Nederland) in een dosis van 50 tot 100 mg per dag. Een week later kan het neurolepticum dan op een lagere dosis gebracht worden (2/3 of 1/2 van de vorige dosis). Drie weken later vermindert men eerst de daggiften, later de avondportie van de dopamine-remmer.

Wanneer de tardieve dyskinesieën uitgesproken zijn en een persisterend karakter dragen, dient men te overwegen om het neurolepticum geheel te staken. Daarbij is het van belang dat dit *zeer* geleidelijk, en wel over een periode van 8 tot 16 maanden geschiedt. Er zijn aanwijzingen dat de veronderstelde overgevoeligheid van de postsynaptische receptoren na ongeveer 4 maanden verdwijnt; de strategie van vermindering zou op basis hiervan kunnen zijn dat men per 4 maanden op een lagere dosis instelt. Bij deze strategie houden wij ons ook aan een beschermende avonddosis diazepam.

Het kan problemen geven wanneer bij verlaging van de dosis of bij het staken de psychotische verschijnselen opnieuw optreden. Het heeft zijn voordeel om toch 5 weken te wachten voor er opnieuw een neurolepticum gegeven wordt; in die tijd zou men een anxiolyticum kunnen geven zoals ketazolam (Solatran) 15 mg 's avonds in een eenmalige dosis, omdat de anxiolytische werking 24 uur aanhoudt; voor kinderen jonger dan 10 jaar zal de optimale dosis tussen 5 en 10 mg liggen.

Wanneer eenmaal verschijnselen van tardieve dyskinesie zijn opgetreden is het niet aan te bevelen middelen met een sterke anticholinergische bijwerking toe te dienen, zoals o.a. thioridazine (Melleril), perfenazine (Trilafon), flufenazine (Moditen), trifluoperazine (Terfluzine), clopenthixol (Sordinol), levomepromazine (Nozinan). De voorkeur gaat naar een dopamine-antagonist zoals pimozide (0,07 mg/kg Orap), sulpiride (Dogmatil), butyrofenonen (Haldol e.a.).

In de speurtocht naar middelen om de veronderstelde verstoorde balans tussen dopamine en acetylcholine te herstellen, werd ook gezocht naar farmaca die de centraal cholinergische werking verhogen. Een voorloper van acetylcholine, dimethylaminoethanol (Deanol) werd met dit doel toegepast. Het resultaat is wisselend. Cholinechloride en fosfatidylcholine (Lecithin) worden nog bestudeerd. De praktische bruikbaarheid van fysostigmine, waarmee wel eens resultaat gezien is, is uitgesloten omdat het intraveneus wordt toegediend en een zeer korte werkingsduur heeft.

Over de bruikbaarheid van middelen die de synthese van dopamine remmen zoals alfa-methyldopa (Aldomet, 10 mg/kd/dd) bestaan bij kinderen nog geen gegevens.

Er is weinig bekend over de behandelingsduur van tardieve dyskinesie. In drie studies bij volwassenen (Baldessarini, 1978) bleek na het staken van het neurolepticum na 10 maanden nog 50%, na 24 maanden nog 30-40% en na 36 maanden nog maar weinig patiënten verschijnen te vertonen.

Het verdwijnen van tardieve dyskinesie is niet eerder te verwachten dan tussen de 2e en de 4e maand. Wanneer de symptomen zijn opgetreden na het toedienen van een anticholinergicum, verdwijnen de dyskinesieën in de regel binnen de eerste 6 weken (Birket-Smith, 1974). De withdrawal emergence symptoms-verschijnselen van kinderen die *na het staken* van een neurolepticum optraden, verdwenen spontaan zonder behandeling binnen de 2 tot 5 weken bij 50% van de kinderen.

Op theoretische gronden is het geven van antiparkinsonmiddelen aan tardieve dyskinesie-patiënten gecontraïndiceerd. De ervaring leert dat anticholinergica de dyskinesieën kunnen doen toenemen. De belangrijkste farmaca met anticholinerge eigenschappen worden in de tabel genoemd.

Tabel 1: Geneesmiddelen met centraal anticholinergische werking (gerangschikt van sterke naar zwakkere anticholinergische werking)

Belladonna alkaloiden (parasympatholytica)

atropine, homatropine, scopolamine, hyoscine, hyocyanus

Anticholinergische parkinsonmiddelen

benztropine (Cogentin), diethazine (Diparcol), methixeen (Tremaril), orphenadrine (Disipal), procyclidine (Kemadrin), biperiden (Akineton), amantadine (Symmetrel), dextimide (Tremblex).

Antihistaminica

promethazine (Phenergan), dimenhydrinaat (Dramamine), cyclizine (Marzine), diphenhydramine (Benadryl, Benylin), d-chloorfeniramine (Polaramine), oxomemazine (Doxergan), metoclopramide (Primperan).

Antidepressiva

amitriptyline (Tryptizol), desipramine (Pertrofan), imipramine (Tofranil), doxepin (Sinequan), nortriptylin, noxiptilin (Agedal).

Antispasmodica

propantheline-bromide (Probanthine), oxyfencyclimine (Daricon), oxyfeniumbromide (Antrenyl), butylscopolamine (Buscopan), clidinium (Librax), isopropamidejodide (Priamide).

Mydriatica (bij kinderen! resorptie langs neusmucosa)

atropine, cyclopentolaat (Cyclogyl)

1% oogdruppels kunnen 0,6-0,7 mg atropine per druppel bevatten.

Neuroleptica

clozapine (Leponex), thioridazine (Melleril), promazine (Prazine), chlorpromazine (Largactil), trifluopromazine (Siquil), perfenazine (Trilafon), flufenazine (Moditen), trifluoperazine (Terfluzine), clopentixol (Sordinol), chloorprotixeen (Truxal, Taractan).

Literatuur

- Ayd, F. J. (1974) Do antiparkinson drugs interfere with the therapeutic effect of neuroleptics? *Int. Drug. Therapy Newsletter* 9, 29-32.
- Baldessarini, R. J., and Tarsy, D. (1978) Tardive Dyskinesia. *Psychopharmacology: A generation of progress*. Ed. Lipton, M. A., e.a., New York Raven Press, 993.
- Birket-Smith, E. (1974) Abnormal involuntary movements induced by anticholinergic therapy. *Act. Neurol. Scand.* 50, 801-811.
- Costall, B., and Taylor, R. J. (1975) Neuroleptic antagonism of dyskinetic phenomena, *Europ. J. Pharmacology* 33, 301-312.
- Fiolet, J. (1980) Ervaringen met pimozide (Orap) en oxypertine (Opertil) bij chorea.
- Gerlach, J. (1979) Tardive Dyskinesia. *Dan. Med. Bull.* 26, 209-245.
- Gerlach, J. (1982) Pharmacological manipulation of tardive dyskinesia. Cools A. R. (ed.) *Essays on tardive dyskinesia*, Uden.
- Gerlach, J., e.a. (1974) Dopamine hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Psychopharmacologia* 34, 21-35.
- Gualtieri, C. Th., e.a., Tardive dyskinesia and other movement disorders in children treated with psychotropic drugs. *Am. J. Psychiat.* 491-510.
- Iversen, S., e.a., *Handbook of psychopharmacology* 8, 42. Benzodiazepines and turnover of DA, NA en SHT.
- Kiloh, L. G., e.a. (1973) Antiparkinson drugs as causal agents in tardive dyskinesia. *Med. J. Australia*, 591-593.
- Klawans, H., e.a. (1980) Tardive Dyskinesia: Review and update. *Am. J. Psychiat.* 137, 900-908.
- Singh, M. M. (1976) Diazepam in the treatment of tardive dyskinesia. *Int. J. Pharmacopsychiat.* 11, 232.
- Tardive Dyskinesia: Summary of a Task Force Report of the American Psychiatric Association. (1980) *Am. J. Psychiat.* 137, 1163.

A. Gobin

Prevention and treatment of dyskinesia in children

This paper sums up a number of recommendations to prevent and treat Tardive

Dyskinesia in childhood. First the criteria for usage a neuroleptic medication in young children. Second it recommends preventive measures. And at last how to treat children when T.D. has occurred. A list of common drugs with anticholinergic effects is added, from which it is known that they can disturb the DA/Ach equilibrium and worsen or provoke T.D.