

Tardieve dyskinesie

Michel Floris, Damien Lecompte, André-Roch De Naeyer, Dirk Liessens,
Laurent Mallet, Claudine Mertens, Frans Vanden Driesche, Chris Bervoets,
Johan Detraux

Inleiding

De term extrapiramidale aandoeningen (EPS) verwijst naar een verstoorde functie in de basale ganglia of de substantia nigra. Dergelijke aandoeningen worden gekenmerkt door het optreden van onvrijwillige bewegingen. De terminologie die gebruikt wordt voor het beschrijven van de diverse vormen van onvrijwillige beweging, is complex. Wij zullen dan ook een korte beschrijvende commentaar geven op de diverse vormen van onvrijwillige beweging en de gebruikte termen om ze te beschrijven, alvorens het concept van tardieve dyskinesie (TD) te introduceren.

TD blijft een belangrijk probleem bij het langdurig gebruik van antipsychotische medicatie. Wat aanvankelijk als een zeldzaam klinisch curiosum werd beschouwd, is de belangrijkste complicatie van het langdurig gebruik van neuroleptica geworden.

Er is zeker sprake van een toegenomen bewustwording omtrent de verschillende manieren waarop deze aandoening zich kan voordoen alsook omtrent de mate waarin zij invaliderend kan zijn, zowel rechtstreeks als onrechtstreeks. Bovendien is het zeer waarschijnlijk dat de "subjectieve stress" gepaard gaande met TD een negatieve invloed heeft op de subjectieve "levenskwaliteit" van de patiënten (2).

Naast het feit dat gevallen van TD esthetisch ontsierend zijn (3), de sociale aanvaardbaarheid verminderen (4), en tot psychosociale (persoonlijke en professionele) problemen kan leiden, gaat TD ook gepaard met morbiditeit en mortaliteit (5, 6). Tenslotte zijn er medisch-legale overwegingen, hoewel de volledige omvang van het legale probleem niet bekend is aangezien deze gevallen doorgaans niet worden gepubliceerd (3).

Een psychiater dient met al deze aspecten rekening te houden.

Na een overzicht van de literatuur m.b.t. TD zal gepoogd worden een antwoord te geven op een aantal fundamentele vragen omtrent dit syndroom (hoewel het syndroom controversieel blijft), en zullen een aantal suggesties worden gedaan m.b.t. de neuroleptische behandeling van volwassen psychiatrische patiënten.

Ontdekking en aanvaarding van TD

TD werd voor het eerst in 1957 in de Duitse literatuur beschreven en wordt doorgaans toegeschreven aan Schonecker (6-11). Kort daarna werden in de Franse literatuur andere gevallen beschreven. In 1960 publiceerde een Deense groep een eerste beschrijving in het Engels. In de volgende jaren werden deze aanvankelijke observaties bevestigd door diverse andere beschrijvingen (12).

Alvorens de term "tardieve dyskinesie" in 1964 door Faurbye et al werd voorgesteld,

Kort overzicht van diverse vormen van onvrijwillige beweging (1).

Dyskinesie	Deze term kan gebruikt worden voor elke soort van onvrijwillige beweging maar wordt meestal gebruikt voor de eerder complexe choreatische en dystonische bewegingen die zich voordoen na een langdurige behandeling met neuroleptica (tardieve dyskinesie) en de soortgelijke bewegingen veroorzaakt door L-dopa bij patiënten met idiopathisch parkinsonisme. De term dyskinesie zou echter gebruikt kunnen worden voor elke vorm van tremor, chorea, ballisme, dystonie, tics of myoclonus (of elke combinatie van deze elementen).
Tremor	Een repetitieve, ritmische beweging die consistent is in tijd en ruimte.
Chorea	Snelle, schokkende, quasi-doelgerichte, niet-ritmische bewegingen, vooral in de proximale lichaamsdelen.
Athetose	Langzame, golvende of kronkelende bewegingen van distale lichaamsdelen of extremiteiten.
Ballisme	Proximale beweging met grote amplitude, verwant met chorea.
Dystonie	Gekenmerkt door meer aanhoudende spasmen dan andere onvrijwillige bewegingen.
Myoclonus	Een term gebruikt voor plotse, snelle bewegingen, doorgaans herhaald in hetzelfde gebied van het lichaam.
Tic	Een snelle beweging die doorgaans herhaald wordt in de ruimte (zelfde spiergroepen) maar onregelmatig is in de tijd. De kenmerkende eigenschap van tics is dat de beweging doorgaans voorafgegaan wordt door een bewegingsdrang, en dat de beweging gedurende een korte tijd (ongeveer 30-60 sec.) door vrijwillige inspanning kan worden onderdrukt.

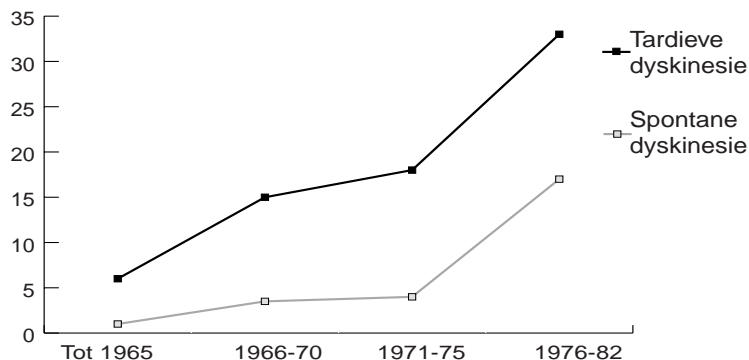
werden in de vroege literatuur beschrijvende termen gebruikt zoals "buccolinguo-masticatorisch syndroom" (BLM) en "het terminaal extrapiramidaal insufficiëntiesyndroom" (12).

Doordat een causaal verband tussen neuroleptica en TD niet duidelijk kon worden aangetoond, ontstond er een zekere controversie omtrent het bestaan van dit syndroom. In de jaren 1970 werden heel wat artikels gepubliceerd waarin het bestaan van TD in twijfel werd getrokken. Zo suggereerde Turek (13) in een artikel getiteld "Drug Induced Dyskinesia: Reality or Myth?", dat de dyskinesie verband zou kunnen houden met de primaire psychiatrische aandoening eerder dan met de gebruikte geneesmiddelen zelf. Eén van de punten van kritiek op het concept van TD is precies dat dyskinesieën vaak spontaan optreden bij chronisch psychiatrische patiënten, vooral bij bejaarde patiënten [hoge leeftijd is de meest duidelijke risicofactor (zie risicofactoren)].

Er werd ook gesteld dat soortgelijke bewegingsstoornissen reeds lang voor het neuroleptische tijdperk beschreven werden bij patiënten in psychiatrische instellingen door Kraepelin en door anderen zoals Clouston, Griesinger, Farran-Ridge en Bleuler (14-16). Om deze vraag rond het al of niet bestaan van TD te beantwoorden, moeten wij dan ook kijken naar studies uitgevoerd zowel vóór als na het gebruik van neuroleptica en naar studies die controleren voor mogelijke storende variabelen.

Vanwege de schaarste aan beschikbare verslagen, zijn gegevens over bewegingsstoornissen in de 19de eeuw beperkt. Turner (15) onderzocht meer dan 600 opnames aan de hand van de zeer gedetailleerde medische dossiers (zich uitstrekkend over de jaren 1850 tot 1889) van het Ticehurst House Asylum. Bewegingsstoornissen, vaak gelijkend op TD, werden bij vrijwel 1/3 van de patiënten met schizofrenie vastgesteld. Hoofdzakelijk aangezicht en armen leken aangetast, en de termen "grimassen", "zenuwachtige bewegingen" en "schokkend" waren frequente beschrijvingen. Volgens Turner lijkt het waarschijnlijk dat vele van deze patiënten (méér dan een kwart van de gehele schizofrene populatie) iets vertoonden dat op TD

Figuur 1: Gemiddelde prevalentie van "tardieve dyskinesie" bij patiënten behandeld met antipsychotica en "spontane" dyskinesieën bij niet met antipsychotica behandelde patiënten doorheen de tijd (18).



geleek en komt tot de conclusie dat de gegevens lijken aan te tonen dat dyskinesie, in een of andere vorm, een intrinsiek teken van chronische schizofrenie was.

In zijn boek "Dementia praecox and paraphrenia" uit 1919 beschreef Kraepelin tekens van spontane dyskinesie die vandaag gebruikt zouden kunnen worden voor het kenmerken van TD uitgelokt door het gebruik van geneesmiddelen: "Sommige lijken op gelaatsuitdrukkingen: fronsen van het voorhoofd, vervorming van de mondhoeken, onregelmatige bewegingen van de tong en de lippen, draaien van de ogen, wijd openen en dichtknijpen van de ogen, kortom, bewegingen die wij samenbrengen onder de benaming "gezichten trekken" of "grimassen". Zij doen denken aan de hiermee overeenstemmende stoornissen van patiënten met chorea... Daarnaast zijn er ook andere verschijnselen zoals smakkende en klikkende geluiden met de tong, plots zuchten, snuiven, lachen en het schrapen van de keel ... De uitgespreide vingers vertonen vaak een fijne tremor. Verschillende patiënten voerden continue vreemde onregelmatige, choreatiforme, uitgestrekte bewegingen uit, die volgens mij het best gekenmerkt kunnen worden door de uitdrukking "athetoïde ataxie" (17)".

In de loop van de jaren rapporteerden een aantal auteurs, waaronder Reiter, Kleist, Jones en Leonhard, onvrijwillige bewegingen bij psychotische patiënten die nooit behandeld werden met antipsychotica (18).

Moderne prevalentiestudies van abnormale bewegingen bij individuen die nooit met neuroleptica werden behandeld, meldden hetzelfde. Cunningham Owens & Johnstone (19), die een studie uitvoerden met 47 chronische schizofrene patiënten, die nooit met neuroleptica werden behandeld, concludeerden eveneens dat spontane onvrijwillige bewegingsstoornissen een eigenschap van ernstige chronische schizofrenie kunnen zijn. Recent werden deze resultaten door andere studies bevestigd (16, 20-22). Volgens Fenton (23) wijzen gegevens uit 14 studies met schizofrene patiënten die nooit met neuroleptica behandeld werden op een prevalentie van spontane dyskinesie van ongeveer 4% bij patiënten met een eerste episode van schizofrenie, 12% bij gedurende verschillende jaren zieke patiënten maar jonger dan 30 jaar, 25% bij patiënten tussen 30 en 50 jaar, en 40% bij patiënten van 60 jaar of ouder. De bewustwording van deze zogenaamde "spontane dyskinesie" leidde in de vroege jaren 1980 tot prevalentiecijfers die vergelijkbaar waren met gegevens uit bepaalde studies over geneesmiddelengebonden pathologieën. Ook de stijging doorheen de tijd was vergelijkbaar (18) (Figuur 1).

Als evenwel zorgvuldig wordt gekeken naar de resultaten van tabel 1 en tabel 2 betreffende de prevalentie van dyskinesie bij met neuroleptica behandelde en niet met neuroleptica behandelde gehospitaliseerde psychiatrische patiënten, en naar de resultaten van studies, gepubliceerd van 1960 tot 1980 betreffende de globale gewogen gemiddelde prevalentie van TD

Tabel 1: Prevalentie van dyskinesie bij met neuroleptica behandelde en niet met neuroleptica behandelde gehospitaliseerde psychiatrische patiënten (12).

Onderzoekers	Patiënten behandeld met neuroleptica		Patiënten niet behandeld met neuroleptica	
	n	Percentage met dyskinesie	n	Percentage met dyskinesie
Demars (1966)	371	7	117	6,8
Degkwitz en Wenzel (1967)	766	17	525	1,3
Siede en Muller (1967)	404	11,4	160	1,3
Crane (1968)	40	7,5	97	0
Heinrich, Wagener, en Bender (1968)	554	17	201	3
Greenblatt, Stotsky, en DiMascio (1968)	52	38,5	101	2
Jones en Hunter (1969)	82	30,5	45	6,7
Hippius en Lange (1970)	531	34,3	137	13,9
Brandon, Mc-Clelland, en Protheroe (1971)	625	25,4	285	19,6
Crane (1973)	926	17,1	46	2,2
Jeste, Potkin, Sinha, et al. (1979)	88	23,9	198	4,5
Bourgeois, Bouilh, Tignol, et al. (1980)	59	42,4	211	18

bij gehospitaliseerde, chronische zieke psychiatrische patiënten behandeld met neuroleptica (Figuur 2), kan men zien dat de gemiddelde prevalentie van bewegingsstoornissen in steekproeven van patiënten behandeld met antipsychotica significant groter was dan de prevalentie van spontane bewegingsstoornissen in niet-behandelde steekproeven en dat de gerapporteerde prevalentie van TD in de

twee decennia na de invoering van neuroleptica bleek toe te nemen.

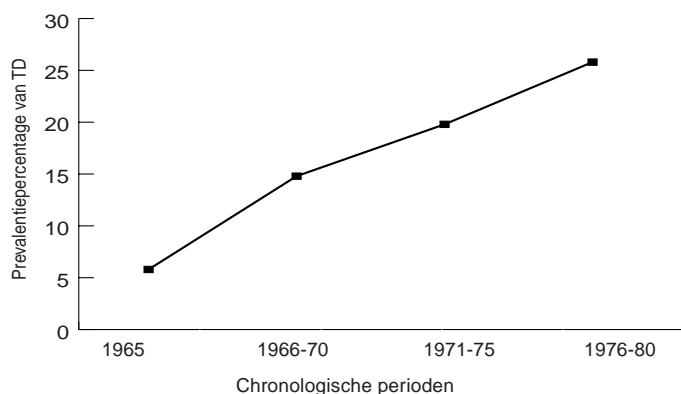
Men kan dan ook concluderen dat de vraag of abnormale bewegingen voorkwamen vóór het tijdperk van de medicamenteuze behandeling, waarschijnlijk bevestigend moet worden beantwoord (14), maar dat TD als gevolg van neuroleptica inderdaad een realiteit is (12). Het probleem is dan

ook in welke mate bewegingsstoornissen bij met neuroleptica behandelde patiënten een effect van de behandeling, een uiting van de ziekte waarvoor de behandeling werd voorgeschreven, of de weergave zijn van een interactie tussen kwetsbaarheid en blootstelling aan de medicatie (21). Gegevens voor de totale groep van patiënten (Tabel 2 en Tabel 3) ondersteunen de derde hypothese.

Tabel 2: Prevalentie van onvrijwillige bewegingsstoornissen bij met neuroleptica behandelde en niet met neuroleptica behandelde patiënten (samengevoegde gegevens) (24).

	Gegevensbestanden	n (benaderend)	Prevalentie
Met neuroleptica behandelde patiënten	56	35.000	20% (SD = 14%)
Niet met neuroleptica behandelde patiënten	19	1.000	5% (SD = 9%)

Figuur 2: Toename van TD in het karakteristieke tijdperk van neuroleptica (12).



Voor een individuele patiënt moet evenwel rekening worden gehouden met de drie mogelijkheden. Dat betekent ook dat schattingen van de prevalentie van TD aangepast moeten worden voor spontane dyskinesie (14, 20).

Epidemiologie

• Prevalentie

Er bestaat een grote variatie in de prevalentie van TD, gaande van 0,5 tot meer dan 70% (14, 24-27). Dit is toe te schrijven aan een breed gamma van kenmerken die uniek zijn aan elke studie, zoals verschillen in de onderzochte patiëntenpopulatie, gehanteerde diagnostische criteria en het jaar van het onderzoek. De meeste studies geven aan dat TD zich voordoet met een prevalentie van 15-20% [30% na 10 jaar behandeling met neuroleptica volgens Kane (Winter Workshop, Davos, Zwitserland, 5-11 februari, 2000, persoonlijke mededeling)]. In hoog risicogroepen zoals bejaarden, kan TD evenwel voorkomen bij tot 49% van de patiënten met een chronische neuroleptische behandeling (28). In vergelijking met jongere patiënten behandeld met conventionele antipsychotica, is de prevalentie van

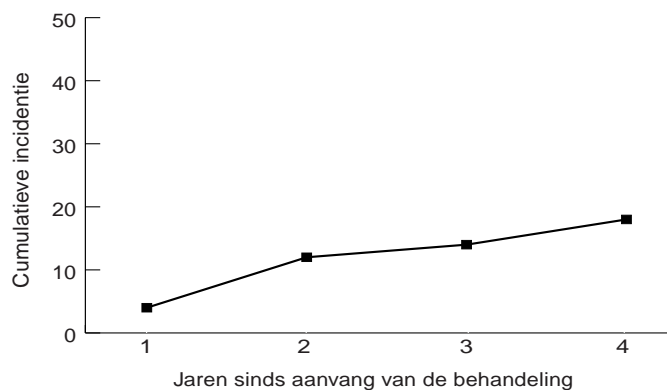
TD 5 tot 6 maal hoger bij bejaarde patiënten (29) (zie ook risicofactoren).

• Incidentie

Ondanks de grote variabiliteit van patiëntenpopulaties en evaluatiemethoden van gevallen die men kan aantreffen bij incidentiestudies van TD met typische antipsychotica, zijn de resultaten in niet-geriatrie volwassene populaties van de vergelijkbaar. De geschatte jaarlijkse risico's van TD variëren van ongeveer 4%

tot 8% per jaar. Het risico van TD bij geriatrie patiënten is hoger (30). Kane et al (26, 31) vonden, in een langetermijnstudie met meer dan 850 patiënten uit verschillende psychiatrische populaties, waarbij geen rekening werd gehouden met de voorgeschiedenis van behandeling met antipsychotische middelen, een cumulatieve incidentie van TD van 5% na 1 jaar, 10% na 2 jaar, 15% na 3 jaar en 19% na 4 jaar behandeling met antipsychotica. Voor het 5de en het 6de jaar vertoonden de cijfers een verdere toename tot respectievelijk 23% en 26%. Deze resultaten ondersteunen zeker de opvatting dat een stijgende duur van blootstelling aan antipsychotica gepaard gaat met een toenemende cumulatieve incidentie van TD (ten minste voor de eerste jaren van dergelijke blootstelling). Het blijft af te wachten of het risico na een zekere tijd al dan niet daalt. Gegevens betreffende de incidentie van TD bij patiënten met een eerste episode van schizofrenie (118 patiënten, meestal behandeld met klassieke neuroleptica, met uitzondering van 13 patiënten die op een bepaald ogenblik tijdens de studieperiode met clozapine werden behandeld), voorgesteld in figuur 3, tonen aan dat de cumulatieve incidentie na een initiële stijging, 2 tot 4 jaar na het begin van de behandeling een plateau bereikt (6,3% na 1 jaar follow-up, 11,5% na 2 jaar, 13,7% na 3 jaar en 17,5% na 4 jaar), en geven verder aan dat de incidentie van TD bij patiënten met een eerste episode van schizofrenie, opgevolgd vanaf het begin van de behandeling, vergelijkbaar is met de incidentie van TD in grotere studies met meer heterogene steekproeven van patiënten (32).

Figuur 3: Incidentie van tardieve dyskinesie bij patiënten met een eerste episode van schizofrenie (n=118) (32).



Klinische verschijnselen

• TD: beschrijving

De meest frequente vormen van typische TD omvatten repetitieve, onvrijwillige, hyperkinetische bewegingen zoals kauwen, het uitsteken van de tong, kronkelende bewegingen van de tong, smakken met de lippen, pruilbewegingen of paroxismen van snelle oogknipperingen. Bovendien kunnen zich choreo-athetotische bewegingen in de ledematen en de romp voordoen. Er kunnen abnormale stereotiepe bewegingen van de vingers zijn alsof de patiënt een onzichtbare piano of gitaar bespeelt. Zelden kan TD ook het ademhalingsstelsel treffen, waarbij zich een onregelmatige ademhaling of slikbewegingen, leidend tot aërofagie, een onregelmatige ademhalingsfrequentie, boeren en grommende geluiden kunnen voordoen (33). Een gedaalde levensverwachting werd eveneens gemeld (6).

Recent werd de aandacht gericht op de atypische vormen van TD, hoewel deze reeds gedurende vele jaren in individuele casusbeschrijvingen werden gemeld.

• Tardieve dystonie

Tardieve dystonie is een syndroom met blijvende abnormale houdingen of posities. De symptomen omvatten torticollis, retrocollis, anterocollis, blefarospasmen, grimassen en torsie van de romp of de ledematen (34, 35). Als de patiënt behandeld werd met neuroleptica, is het bijzonder moeilijk uit te maken of de abnormale dystonische symptomen het gevolg zijn van de neuroleptica dan wel of het gaat om een idiopathische dystonie. Een nuttig element in het onderscheid is de natuurlijke evolutie van de symptomen. Als neuroleptica worden stopgezet (ten minste geleidelijk), zou tardieve dystonie stabiel blijven of geleidelijk verbeteren. Daarentegen zal een idiopathische dystonie doorgaans langzaam ernstiger worden en zullen in de loop van maanden of jaren ook nieuwe symptomen ontstaan.

• Tardieve akathisie

Tardieve akathisie is een syndroom van persisterende subjectieve en objectieve tekens van rusteloosheid (36). Deze stoornis is symptomatisch vergelijkbaar met acute akathisie maar verschilt door het persisteren gedurende maanden of jaren na het stopzetten van de neuroleptica. Een bijkomende complicatie

is dat al deze stoornissen zich ook kunnen voordoen in combinatie met door neuroleptica geïnduceerde acute EPS als patiënten tegelijk met deze middelen worden behandeld. Het is nog niet duidelijk of deze verschillende tardieve syndromen het gevolg zijn van unieke en verschillende pathofysiologische mechanismen dan wel of zij beter verklaard kunnen worden door eenzelfde onderliggende pathofysiologie die bij de verschillende patiënten fenomenologisch tot uitdrukking komt in verschillende symptoomclusters.

Als overzicht geven wij enkele nuttige richtlijnen om een beter onderscheid te maken tussen door geneesmiddelen geïnduceerde acute en tardieve dyskinesie, acute en tardieve akathisie en acute en tardieve dystonie (zie Tabel 3).

Diagnostische criteria voor TD

Zoals voorgesteld door het rapport van de *APA Task Force* over TD, mag de diagnose van TD niet alleen een uitsluitingsdiagnose zijn, maar moet deze ook voldoen aan een aantal "positieve" criteria. De criteria die werden voorgesteld door de *Task Force* (27) en de DSM-IV van de *American Psychiatric Association* (53) zijn de volgende.

• Fenomenologie

Aard van de abnormale bewegingen

Choreatiforme, athetotische of ritmische abnormale onvrijwillige bewegingen worden verminderd door vrijwillige bewegingen van de betrokken lichaamsdelen en vermeerderd door vrijwillige bewegingen van de niet-betrokken lichaamsdelen.

Andere kenmerken

De abnormale bewegingen nemen toe bij emotionele opwinding en nemen af bij ontspanning en vrijwillige inspanning. De bewegingen zijn afwezig tijdens de slaap.

Specifieke lokalisatie van door neuroleptica geïnduceerde TD

In de meeste gevallen gaat het om de tong, de kaak of de extremiteiten.

Ernst

Ten minste "matige" abnormale onvrijwillige bewegingen in één of meer lichaamsgebieden of "lichte" bewegingen in twee of meer lichaamsgebieden (aangezicht, lippen, kaak, tong, bovenste extremiteiten, onderste extremiteiten en romp) zijn aanwezig. Als uit onderzoek blijkt dat de bewegingen slechts "minimaal" of "licht"

zijn en in slechts één lichaamszone voorkomen, moet het onderzoek binnen één week herhaald worden om de aanwezigheid van de bewegingen te bevestigen, dit omwille van de variabiliteit in de manifestatie van de bewegingen geassocieerd met TD. Het bepalen van de aanwezigheid van deze bewegingen moet gebeuren aan de hand van een gestandaardiseerde onderzoeksprocedure en beoordelingschaal (b.v. de AIMS).

• Voorgeschiedenis

Duur van de dyskinesie

De abnormale bewegingen moeten gedurende ten minste 4 weken continu aanwezig zijn.

Neuroleptische behandeling

Er moet sprake zijn van ten minste 3 maanden cumulatieve blootstelling aan neuroleptica (1 maand als leeftijd \geq 60 jaar volgens de DSM-IV uit 1994). De blootstelling kan continu of discontinu zijn. Bij patiënten die niet voldoen aan dit criterium, dient de diagnose aangepast te worden met de kwalificatie "minder dan 3 maanden blootstelling aan neuroleptica".

Begin van dyskinesie

Het begin van de dyskinesie moet plaats vinden tijdens de behandeling met neuroleptica of binnen enkele weken na het stopzetten van een behandeling met neuroleptica.

• Respons op de behandeling

Antiparkinsonmiddelen

Antiparkinsonmiddelen hebben doorgaans geen effect of kunnen de TD zelfs verergeren (hoewel zij een gunstige invloed kunnen hebben op tardieve dystonie).

Veranderingen van neuroleptische dosissen

Het verhogen van de dosis neuroleptica onderdrukt doorgaans de dyskinesie. Een vermindering of stopzetting van neuroleptica verergert tijdelijk de symptomen (maar zal waarschijnlijk op langere termijn tot verbetering leiden). Als aanvulling hierbij geven wij als illustratie in tabel 4 de criteria van Schooler en Kane voor TD. Deze tabel demonstreert duidelijk dat de fenomenologie van TD complex is en dat er misschien meer gevallen van TD zijn dan verondersteld wordt (rekening houdend met de diagnose van gemaskeerd waarschijnlijke en gemaskeerd persisterende TD).

Tabel 3: Richtlijnen voor het onderscheid tussen acute en tardieve akathisie, acute en tardieve dystonie en acute en tardieve dyskinesie (12, 36-50).

	Acute akathisie	Tardieve akathisie	Acute dystonie	Tardieve dystonie	Acute dyskinesie	Tardieve dyskinesie
Begin na het instellen van de neuroleptische behandeling	Binnen uren of dagen na het initiëren of opdrijven van de dosis of het veranderen van de aard van het middel (voor neuroleptica is het begin vrijwel altijd binnen de eerste 6 weken)	Na 3 maanden continu gebruik van het middel zonder verandering van de dosis of de aard	Doet zich vrijwel altijd voor binnen de vijf dagen na het begin van de behandeling met antipsychotica of na een significante toename van de dosis	Patiënten vertonen tardieve dystonie na uiteenlopende periodes van blootstelling aan antipsychotica, gaande van een paar dagen tot verschillende jaren, maar in tegenstelling tot TD begint dit vaak na een betrekkelijk korte periode van behandeling (1/5 in eerste jaar, 50% binnen eerste 5 jaar)	Begin onmiddellijk na toediening van antipsychotica. Soms verschijnen ze, onder bepaalde omstandigheden, evenwel later tijdens de behandeling, zoals bij de overschakeling naar een krachtiger antipsychoticum, na een toename van de dosis of komen ze voor na elke toediening van een langwerkend depot-neurolepticum en kunnen dan ook af en toe verward worden met TD	Na 3 maanden continu gebruik van het middel (1 maand indien leeftijd \geq 60 jaar) (DSM-IV)
Bewegingen	Meest frequente vorm omvat rondlopen en onmogelijkheid stil te zitten*	Een verminderende wordt gesuggereerd omdat zij tardieve akathisie kunnen vergeren	Meestal gelokaliseerd in het aangezicht, de hals en het bovengedeelte van het lichaam, zelden in onderste ledematen	Kan elke lichaamszone treffen, maar treedt meestal op ter hoogte van het hoofd de hals, maar frequent ook de armen	Oculogyre crisis is waarschijnlijk het best bekend. De dyskinetische reacties kunnen ook de romp of ledematen treffen, resulterend in ongewone houdingen of kronkelende bewegingen	Treft vaker de orofaciale musculatuur
Farmacologische respons op anticholinergica	Verbetering	Een vermindering wordt gesuggereerd omdat zij tardieve akathisie kunnen vergeren	Snel verdwijnen na toediening van anticholinergica	Verskillende reacties op anticholinergica (tegenstrijdige resultaten) die tardieve dystonie kunnen vertichten	Verwachte reactie op anticholinergica is verminderen van de symptomen	Verergering of blijft onveranderd

Neuroleptische dosis - onmiddellijke reactie - reactie op langere termijn	Verbeterd bij stopzetting of vermindering en verergert met toenemende dosis. Propranolol of andere lipofiele β -blokkers lijken de meest consistent doeltreffende behandeling voor acute akathisie te zijn	Gegevens over de behandeling van tardieve akathisie zijn ontoereikend. De behandelingsstrategie is vergelijkbaar met die van TD	Anticholinerge of antihistaminerge middelen kunnen acute dystonische reacties doeltreffend voorkomen of stoppen. Een snelle therapeutische respons op een intramusculaire of intraveneuze toediening van 25 tot 50mg difenhydramine of 2mg benztropine of 2mg biperideen is vrijwel diagnostisch voor acute dystonische reacties	Verdwijnt doorgaans na een vermindering van de dosis of het stoppen van het veroorzakende middel	Met neuroleptica zijn acute dyskinesieën minder frequent dan andere acute extrapyramidale bijwerkingen. Deze verminderen doorgaans snel na het stopzetten of het verminderen van de neuroleptische dosis. Soms leidt zelfs een continue toediening van neuroleptica tot het ontstaan van tolerantie voor acute dyskinesie	Verergert vaak met een vermindering en verbetert met een toename (in de eerste weken). TD verbetert evenwel op lange termijn.
Gebruik van nieuwe antipsychotica	Preliminair gegevens zijn bemoedigend maar verder systematisch onderzoek is noodzakelijk	Niet gedocumenteerd met nieuwere antipsychotica maar verder onderzoek op dit gebied is noodzakelijk.** Er zijn evenwel meldingen dat olanzapine de symptomen kan verlichten	Minimaal risico of geen risico in geval van clozapine. De frequentie van acute dystonische symptomen geïnduceerd door risperidone lijkt lager te zijn in vergelijking met typische antipsychotica	Clozapine is waarschijnlijk het beste therapeutische alternatief, de klinische werkzaamheid van risperidone is nog steeds onzeker. De effecten van olanzapine, sertindole en quetiapine zijn niet bekend (prospectieve studies zijn noodzakelijk)	De resultaten van klinische studies met nieuwe antipsychotica zoals clozapine, risperidone en olanzapine wijzen op een geringer gevaar met deze middelen	Waarschijnlijk een geringere neiging tot het veroorzaken van TD. Meer systematische studies zouden evenwel wenselijk zijn

* De objectieve kenmerken van acute en tardieve akathisie blijken niet verschillend te zijn (36, 51, 52). Het is op dit ogenblik niet zeker of de bewegingsvormen bij acute en tardieve akathisie verschillend zijn, hoewel de bewegingen van tardieve akathisie meer stereotiep kunnen zijn, d.i. precies identiek herhaald (42).

** Het gebruik van strikte diagnostische criteria in gepubliceerde studies was beperkt (44).

Differentiaaldiagnose (zie ook risicofactoren)

Er zijn vele vormen (zie Tabel 5) en vele oorzaken van abnormale bewegingen.

• Idiopathische syndromen

Kraepelin, Bleuler en anderen (zie ontdekking en aanvaarding van TD) beschreven spontane dyskinesie bij psychotische patiënten (grimassen en onregelmatige bewegingen van de tong en lippen).

Stereotiep gedrag en manièresmen komen frequent voor bij psychosen en moeten deel uitmaken van de differentiaal-diagnose van TD (10). Stereotiepe bewegingen bij psychotische patiënten zijn doorgaans minder ritmisch, meer complex en zijn zelden choreoathetotisch of dystonisch (38).

Verschillende spontane hyperkinetische dyskinesieën werden in de literatuur geïdentificeerd met diverse benamingen als "spontane orofaciale dyskinesie", "seniele dyskinesie" en "blefarospasme-romandibulaire dystonie" (54). Deze worden nu over het algemeen gezamenlijk geclassificeerd als idiopathische focale dystonieën. Zowel deze dyskinesieën als dystonieën doen zich voor bij toenemende leeftijd en worden ook frequenter gezien bij patiënten met voorkomende neurologische aandoeningen (55).

Ook het syndroom van Gilles de la Tourette, gekenmerkt door onvrijwillige tics en vocalisaties die beginnen vóór de leeftijd van 18 jaar (DSM-IV, 1994), moet overwogen worden. Deze onvrijwillige tics kunnen onderscheiden worden doordat zij zich vroegtijdig in het leven voordoen en door een wisselend verloop tijdens het leven van een patiënt.

Eenvoudige tics, complexe motorische tics evenals tandproblemen moeten ook zorgvuldig onderscheiden worden van TD (33).

• Door neuroleptica geïnduceerde acute EPS

Bij ongeveer een derde van de patiënten met TD die verder met neuroleptica behandeld worden komen door neuro-

Tabel 4: De criteria van Schooler en Kane voor TD (18).

Voorwaarden	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ten minste drie maanden cumulatieve blootstelling aan antipsychotica (continu of discontinu). 2. Abnormale bewegingen van ten minste "matige" ernst in één of meer lichaamsdelen of van "lichte" ernst in twee of meer lichaamsdelen geregistreerd met een gestandaardiseerd instrument. 3. Afwezigheid van een andere mogelijke oorzakelijke stoornis.
Diagnosen	
a) Waarschijnlijk	Voldoet aan bovenstaande voorwaarden 1-3 bij één enkel onderzoek.
b) Gemaskeerd waarschijnlijk	Voldoet aan bovenstaande voorwaarden 1-3 bij eerste onderzoek maar voldoet niet aan bovenstaande voorwaarde 2 bij een volgende onderzoek binnen twee weken na een toename van de dosis of het opnieuw toedienen van het middel.
c) Tijdelijk	Voldoet aan bovenstaande voorwaarden 1-3 bij eerste onderzoek maar voldoet niet aan bovenstaande voorwaarde 2 bij tweede onderzoek binnen 3 maanden zonder dosisverhoging of het opnieuw toedienen van het middel (vermindering van dosis toelaatbaar).
d) Onthouding	Voldoet niet aan bovenstaande voorwaarde 2 tijdens de toediening van medicatie, maar voldoet wel aan bovenstaande voorwaarden 1-3 binnen 2 weken na het stopzetten van de middelen met een gemiddelde halfwaardetijd of 5 weken bij preparaten met langere halfwaardetijd (depot, difenylbutylpiperidinen).
e) Persisterend	Voldoet aan bovenstaande voorwaarden 1-3 bij eerste onderzoek en gedurende een periode van ten minste 3 maanden.
f) Gemaskeerd persisterend	<p>Zoals in (e)</p> <p>Voldoet niet aan bovenstaande voorwaarde 2 binnen 3 weken na een toename van de dosis of het opnieuw toedienen van het middel.</p>

Tabel 5: Soorten van abnormale onvrijwillige bewegingen (27).

Aard	Ritmicheit	Snelheid	Lokalisatie	Oorzaken
Akathisie	Afwezig	Variabel	Ledematen, axiale spieren	Doorgaans neuroleptica
Athetose	Aanwezig	Langzaam	Distale gedeelten van ledematen	Letsels van putamen
Chorea	Afwezig	Snel, contracturen t.h.v. ledematen	Proximale gedeelten van ledematen, orofaciale streek	Ziekte van Huntington, acuut reuma, geneesmiddelen
Compulsie	Doorgaans afwezig	Doorgaans langzaam	Ledematen, occasioneel andere gebieden	Psychologisch, encefalitis, geneesmiddelen, tetanus
Dystonie	Afwezig	Langzaam	Axiale spieren	Genetische stoornissen, encefalopathie, geneesmiddelen, tetanus
Maniërismen	Afwezig	Langzaam	Ledematen, orofaciale streek, axiale spieren	Psychologisch
Myoclonus	Afwezig	Snel, hortend	Ledematen	Bepaalde genetische en verworven aandoeningen, epilepsie
Stereotypieën	Aanwezig	Langzaam	Ledematen, occasioneel andere gebieden	Mentale retardatie, schizofrenie
Tics	Aan- of afwezig	Variabel	Ledematen, orofaciale streek; kunnen verspreid voorkomen	Psychologisch, syndroom van Gilles de la Tourette, encefalitis
Tremor	Aanwezig	Doorgaans 3-12 seconden	Vingers, tenen, hoofd, tong	Psychologisch, geneesmiddelen, parkinsonisme, alcohol, encefalopathie, hyperthyroïdie

leptica geïnduceerde EPS samen met TD voor (33, 56). Acute EPS reageren op middelen tegen EPS, terwijl TD tijdens het gebruik van dergelijke middelen doorgaans onveranderd blijft of zelfs verergert. Bij sommige patiënten met tardieve dystonie kan evenwel een verbetering verkregen worden met anticholinerge middelen (34).

• **Andere door geneesmiddelen geïnduceerde dyskinesieën**

Er zijn een aantal middelen die, zoals neuroleptica, de dopaminereceptoren blokkeren maar niet algemeen bekend staan als neuroleptica, hoewel zij bij langdurig gebruik tot TD kunnen leiden. Deze omvatten de dopamineblokkers, antiemetica, prochlorperazine, het dyspeptisch middel metoclopramide en het antidepressivum amoxapine.

Dopamineagonisten zoals bromocriptine en pergolide, en de dopamineprecursor L-dopa / carbidopa (zie Tabel 6) kunnen allen hyperkinetische dyskinesieën veroorzaken bij patiënten met idiopathisch parkinsonisme.

Chorea en stereotiep gedrag kunnen gezien worden zowel tijdens de acute fasen, als tijdens de onthouding van misbruik van amfetaminen en andere stimulerende middelen. Chronisch gebruik van anticholinergica en antihistaminen werd slechts zelden in verband gebracht met TD-achtige abnormale bewegingen. Anticonvulsieve middelen bij therapeutische of hogere concentraties kunnen hyperkinetische dyskinesieën gelijkend op TD veroorzaken. Ook orale contraceptiva en op chloroquine gebaseerde antimalariamiddelen kunnen chorea en hyperkinetische dyskinesieën veroorzaken. Lithiumcarbonaat en tricyclische antidepressiva kunnen reeds bestaande TD verergeren maar er zijn geen overtuigende bewijzen dat deze middelen op zichzelf TD zouden kunnen veroorzaken. Zij kunnen evenwel een snelle, fijne, onregelmatige tremor veroorzaken die zich bij TD kan voegen (10).

• **Erfelijke en systemische aandoeningen**

De ziekte van Huntington wordt gekenmerkt door choreo-athetose en

dementie die voorafgegaan of vergezeld kunnen worden door psychotische symptomen. Als patiënten vóór het begin van de chorea behandeld werden met neuroleptica wordt de differentiaal-diagnose veel moeilijker.

De ziekte van Wilson (hepatolenticulaire degeneratie), een stoornis van het kopermetabolisme, kan van TD onderscheiden worden op basis van klinische tekens, laboratoriumtests en familiale voorgeschiedenis. De ziekte van het ijzermetabolisme, de ziekte van Hallervorden-Spatz, begint doorgaans in de kinderjaren en wordt overheerst door symptomen van dystonie en bradykinesie.

Endocrinopathieën met hyperthyroïdie, hypoparathyroïdie of ernstige hyperglycemie werden in zeldzame gevallen in verband gebracht met choreoathetose. Zwangerschapschorea (chorea gravidarum) kan pathofysiologisch in verband gebracht worden met mechanismen die men ook aantreft bij door orale contraceptiva geïnduceerde chorea. Inflammatoire of

Tabel 6: Vergelijking van TD geïnduceerd door L-dopa en neuroleptica (27).

Variabel	L-dopa	Klassieke neuroleptica
<u>Prevalentie</u>	40%-80%	5%-40%
<u>Manifestaties</u>		
Orale manifestaties	Veel voorkomend	Meer voorkomend
Dyskinesieën van de ledematen	Veel voorkomend	Minder voorkomend
Intermitterende dyskinesie	Frequent	Ongewoon/zeldzaam
Unilaterale dyskinesieën	Frequent	Zeldzaam
Dyskinesieën t.g.v. stopzetting van het middel	Zeldzaam	Frequent
<u>Etiologische factoren</u>		
Hoge dagelijkse dosis	Belangrijk	Minder belangrijk
Duur van de behandeling	Minder belangrijk	Belangrijker
Primaire aandoening	Ziekte van Parkinson	Niet belangrijk
Noodzaak van voorbeschikkend hersenletsel	Aanwezig	Niet duidelijk
Leeftijd als voorbeschikkende factor	Minder belangrijk	Belangrijk
<u>Verloop</u>		
Verband tussen duur en ernst van dyskinesie	Positief	Variabel
On-off-fenomeen	Soms	Niet gemeld
Persistentie bij onthouding van het middel	Niet gemeld	Bij 67% van de patiënten
<u>Behandeling</u>		
Dosisvermindering	Doeltreffend	Soms doeltreffend
Toename van de dosis	Verergering van dyskinesie	Dyskinesie kan gemaskeerd zijn

immunologische stoornissen zoals lupus erythematosus, purpura van Schönlein-Henoch en de chorea van Sydenham, kunnen als onderdeel van het syndroom dyskinesieën vertonen. Tenslotte kunnen inflammatoire of ruimte-innemende processen in het centraal zenuwstelsel en cerebrovasculaire aandoeningen dyskinesieën veroorzaken die onderscheiden moeten worden van TD.

Risicofactoren (zie ook differentiaaldiagnose)

Het identificeren van de factoren die de individuele kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van TD zouden vergroten, zou een bijdrage moeten kunnen leveren tot het ontwikkelen van preventieve strategieën. Er is evenwel een schaarste aan resultaten uit prospectieve studies op lange termijn betreffende de predictieve waarde van potentieel relevante risicofactoren (27).

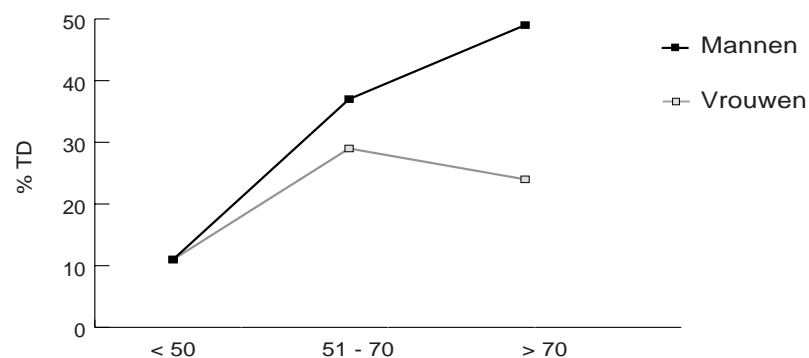
• Leeftijd

Toenemende leeftijd blijft de meest consistente risicofactor, vooral in prevalentiestudies. Volgens Kane is het risico op TD na 2 jaar 5 maal groter (persoonlijke mededeling, Winter Workshop, Davos, Zwitserland, 5-11 februari 2000). Het is mogelijk dat de degeneratie of beschadiging van neuronen, leeftijdsgebonden veranderingen in het aantal receptoren, gevoeligheid of plasticiteit, en de verminderde efficiëntie van herstelprocessen relevant kunnen zijn (27). Ondanks het feit dat leeftijd duidelijk een belangrijke risicofactor is, moet toch voor ogen gehouden worden dat de bevindingen van populatiegebaseerde studies van algemene psychiatrische patiënten met TD, er over het algemeen op wijzen dat TD niet altijd persisteert en dat het niet progressief verergert met de tijd (8) (zie ook langetermijnresultaat na het begin van de behandeling).

• Geslacht

Vrouwen hebben een verhoogd risico op TD. Volgens Kane bedraagt de vrouw-mannratio voor TD voor alle leeftijden samen 1,7 (persoonlijke communicatie, Davos, Zwitserland, 5-11 februari 2000). Bovendien hebben vrouwen doorgaans meer ernstige TD dan mannen (9). Meer

Figuur 4: Tardieve dyskinesie: verband tussen geslacht en leeftijd (57).



specifiek kan men vooreerst stellen dat vrouwen doorgaans een licht verhoogd risico op TD vertonen, maar dat dit enkel duidelijk geldt voor de leeftijdscategorie van < 65 jaar, terwijl geslachtseffecten niet duidelijk zijn in jongere cohorten (11). Op de tweede plaats blijkt dat het geslacht duidelijk een veel zwakkere risicofactor uitmaakt dan leeftijd (6).

Figuur 4, dat de prevalentie van TD weergeeft volgens leeftijdsgroep en geslacht, toont aan dat, in de leeftijdsgroepen van 51-70 en < 70 jaar, TD significant meer voorkomt bij vrouwen dan bij mannen, terwijl in de lagere leeftijdsgroepen de prevalentie van TD gelijk is voor mannen en vrouwen. Er kunnen verschillende hypothesen naar voren geschoven worden om het verschil in prevalentie van TD bij mannen en vrouwen te verklaren. Een eerste mogelijke verklaring is dat aangezien vrouwen een hogere levensverwachting hebben dan mannen, zij in studies met oudere patiënten oververtegenwoordigd zijn. Een andere verklaring is dat vrouwen vroegtijdig beschermd worden door oestrogenen. Oestrogenen hebben een antidopaminerge activiteit waardoor premenopauzale vrouwen mogelijk beschermd worden tegen het ontstaan van TD. Een derde mogelijkheid zijn de meer laattijdige psychoses bij vrouwen. Sommige studies wezen in deze richting (58). TD bleek zich te ontwikkelen na een kortere neuroleptische behandelingsperiode en ernstigere vormen aan te nemen als neuroleptica later in het leven werden toegediend (59). Tenslotte blijkt dat vrouwelijke schizofrene patiënten, althans

in het verleden, meer intensief met antipsychotica behandeld zijn geweest dan mannelijke schizofrenen. Als behandelingsvariabelen (zie verder) belangrijk zijn, zou dit een andere factor kunnen zijn om de verhoogde prevalentie van TD bij vrouwen te kunnen verklaren (18). Het is evenwel belangrijk op te merken dat recentere overzichtsartikelen wijzen in de richting van een steeds kleiner wordende vrouw-mannratio (57).

• Andere psychiatrische aandoeningen

Patiënten met affectieve stoornissen, in het bijzonder bipolaire stoornissen, blijken een hoger risico te lopen op het ontwikkelen van TD als gevolg van typische antipsychotica in vergelijking met schizofrene patiënten (60). De prevalentiepercentages liggen tussen 9% en 64% (60, 61). Bijgevolg is een zeer grote voorzichtigheid vereist wanneer men antipsychotica gebruikt bij patiënten met affectieve stoornissen (zie ook primaire preventie). Vooral het routinematig intermitterend gebruik van typische neuroleptica voor de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis, dient beperkt te worden (62).

• Diabetes mellitus

Diabetes lijkt een grotere vatbaarheid voor het ontstaan van TD te veroorzaken (63). Het mogelijk onderliggende mechanisme aan deze ogenschijnlijk verhoogde vatbaarheid blijft evenwel onduidelijk.

• Structurele hersenpathologie

In verschillende studies werden de hersenen zelf onderzocht van patiënten

met en zonder TD, hetzij met in vivo beeldvormende technologie of aan de hand van postmortaal onderzoek. In acht van de twaalf studies met patiënten uit schizofrene of overwegend schizofrene populaties, wordt melding gemaakt van een positief verband tussen één of meer aanwijzingen voor structurele hersenpathologie (b.v. afmeting van de ventrikels en cerebrale atrofie) en sommige aspecten van onvrijwillige bewegingsstoornissen. Deze resultaten lijken het meest robuust te zijn ten aanzien van bucco-linguo-masticatoire en ernstige onvrijwillige bewegingen. Postmortale studies bij patiënten met TD leveren wisselende resultaten op (6).

• Cognitieve deficiënties

Waddington (6) lokaliseerde 21 studies, waarbij gebruik werd gemaakt van een zeer breed gamma neuropsychologische testprocedures en een grote diversiteit aan patiëntenpopulaties in termen van leeftijd en chroniciteit. Van deze 21 studies rapporteerden 17 dat patiënten met onvrijwillige bewegingen een grotere disfunctie vertoonden. Het is op dit ogenblik evenwel moeilijk conclusies te trekken over het verband tussen cognitieve disfunctie en bewegingsstoornissen geïnduceerd door geneesmiddelen (27).

• Ras

TD komt frequenter voor onder zwarten dan onder blanken (57, 64), minder frequent onder Aziaten vergeleken met Kaukasische populaties (57), en kan een

geografische variatie vertonen (2). Bepaalde van deze verschillen kunnen evenwel verklaard worden door verschillen in behandelingspraktijken zoals het gebruik van lage dosissen van standaardmiddelen in China en het gebruik van zeer krachtige en grotendeels op depotpreparaten gebaseerde behandelingen in de overwegend negroïde populatie van Curaçao (18). Resultaten uit de transculturele psychofarmacologie suggereren dat de beschreven verschillen in farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van psychotrope middelen in diverse etnische groepen hoofdzakelijk bepaald lijken te zijn door genetische predispositie maar beïnvloed kunnen worden door andere factoren zoals omgeving, psychosociale steun en de voorschrijfgewoonten van de artsen (65). Een uitstekend voorbeeld hiervan zijn de betrekkelijk hoge dosissen neuroleptica gebruikt in de Verenigde Staten in de jaren 1970 en 1980.

• Fysische behandelingen

Er zijn weinig overtuigende bewijzen die wijzen op een rol van fysische behandelingen zoals elektroconvulsieve therapie (ECT), leukotomie en behandelingen met insulinecoma in de etiologie van TD. Geen van deze behandelingen leken predisponerend te zijn (12).

• Vroegtijdig beginnende bewegingsstoornissen

Patiënten die op een behandeling met antipsychotische middelen reageren met acute of subacute EPS, kunnen bij verdere

behandeling een groter risico op TD vertonen (27). Een blokkering van de dopaminereceptoren zou hierbij een rol kunnen spelen. Na 4 jaar is het risico tweemaal groter voor een groep met dan voor een groep zonder voorgeschiedenis van door neuroleptica geïnduceerde EPS. De vraag of het risico op TD gerelateerd is aan EPS of aan het gebruik van anticholinerge middelen, blijft evenwel onbeantwoord (66).

• Geneesmiddelengebonden variabelen

In tabel 7 worden geneesmiddelengebonden factoren die in de retrospectieve literatuur voorgesteld worden als voorbeschikkend voor TD vergeleken met de voorbeschikkende factoren voor TD uit de prospectieve literatuur. Van geen van de variabelen in verband met antipsychotica (afgeleid uit de retrospectieve literatuur) werd de voorbeschiktheid ervan voor TD overtuigend aangetoond. Uit de prospectieve literatuur werden evenwel de dosis van het antipsychoticum, de duur van de blootstelling, de behandelingsvrije intervallen, en eerdere EPS geïdentificeerd als gecorreleerd met het ontstaan van TD (18). Ook hier is het belangrijk te vermelden dat deze resultaten gebaseerd zijn op het gebruik van klassieke neuroleptica.

Concomitante medicaties: sommige psychiaters gebruiken routinematig anticholinergica en schrijven deze frequent voor samen met antipsychotica om EPS te vermijden. Vele waarnemers

Tabel 7: Vergelijking van geneesmiddelengebonden factoren voorgesteld als voorbeschikkend voor TD (retrospectieve literatuur) en geneesmiddelengebonden factoren voorbeschikkend voor TD (prospectieve literatuur) (18).

Voorgesteld als voorbeschikkend voor TD (retrospectieve literatuur)	Voorbeschikkend voor TD (prospectieve literatuur)
Aard van het antipsychoticum (kracht)	Hoge activiteit met mogelijkheid van relatieve overdosering (bij bejaarden)
Duur van de blootstelling	Duur van de blootstelling (invers verband)
Behandelingsvrije intervallen	Behandelingsvrije intervallen
Eerdere EPS	Eerdere EPS (vooral akathisie bij bejaarden)
Cumulatieve blootstelling	Dosis van het antipsychoticum
Maximale dagelijkse blootstelling	Voorafgaand aan begin
Polymedicatie	Na het begin
Plasmaconcentratie van het antipsychoticum	
Anticholinergica	
Alcohol	

Tabel 8: Beoordelingsschalen voor tardieve dyskinesie.

Schaal	Bespreking	Referentie
<i>Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)</i>	Globale indruk	Guy (1976)
<i>Barnes-Kidger Scale</i>	Globale indruk (telling)	Barnes & Kidger (1979)
<i>Rockland (Simpson) Dyskinesia Rating Scale</i>	Multi-item	Simpson et al (1979)
<i>Condensed User Scale (DISCUS)</i>		Sprague et al (1991)

hebben evenwel opgemerkt dat de toevoeging van anticholinerge middelen een bestaande TD kan verergeren en dat het stopzetten van anticholinerge middelen de aandoening kan verbeteren (24). Deze observatie heeft tot de hypothese geleid dat deze middelen ook zouden kunnen bijdragen tot het ontstaan van TD, hoewel er geen aanwijzingen zijn dat anticholinerge middelen daadwerkelijk TD veroorzaken (67, 68). Een andere hypothese die men kan poneren is ook dat de bijkomende anticholinerge medicatie wel de symptomen wegneemt maar niet de relatieve overbelasting van het striatum. Daarbij voegen zich dan nog de specifieke bijwerkingen van de anticholinergica (69).

• Misbruik van middelen

Alcohol

Volgens Olivera et al (70) verhoogt een chronisch gebruik van alcohol door psychiatrische patiënten behandeld met neuroleptica, de vatbaarheid van deze patiënten voor TD. In een klinische studie met 75 gehospitaliseerde schizofrene patiënten, vonden Dixon et al (71) dat alcoholici significant hogere TD-scores vertoonden dan niet-gebruikers. De combinatie van alcoholmisbruik of -afhankelijkheid en TD lijkt onafhankelijk te zijn van andere risicofactoren voor TD. In een prevalentiestudie met 271 patiënten vonden Duke et al (72) dat een hogere alcoholconsumptie gepaard ging met meer ernstige orofaciale dyskinesie, wat zou kunnen suggereren dat het gebruik van alcohol bij sommige patiënten een bijkomende risicofactor voor het ontstaan van TD kan zijn. Het is evenwel nog niet duidelijk of de rol van alcohol in het ontstaan van TD primair is dan wel verband houdt met een gemeenschappe-

lijke factor zoals een geringe therapietrouw en bijgevolg een intermitterende blootstelling (18).

Roken

Sommige onderzoeken suggereren een verband tussen de prevalentie van TD en roken, in die zin dat psychiatrische patiënten behandeld met neuroleptica een hoger risico op TD zouden hebben als zij roken (73, 74). Het is mogelijk dat nicotine de afgifte van dopamine uit nigrostriatiale neuronen stimuleert. Andere onderzoekers vinden evenwel geen evidentie voor deze opvatting (75).

Andere substanties

In een studie met 51 ambulante chronische schizofrene patiënten behandeld met neuroleptica, bleek het gebruik van cannabis te correleren met de aanwezigheid van TD (76).

• Stopzetting van de antipsychotische behandeling

Naast het feit dat het stopzetten van een behandeling met antipsychotica tot psychotische decompensatie kan leiden, kunnen er na het stopzetten van de antipsychotische behandeling ook tekens van TD optreden. In dit geval worden de dyskinetische bewegingen gekenmerkt als een onthoudings-TD. Onthoudings-TD verdwijnt spontaan binnen 1-3 maanden (10) (zie ook Tabel 4). Als de dyskinetische bewegingen na 3 maanden niet verdwenen zijn, lijkt de TD persistent te zijn.

Men kan concluderen dat de belangrijkste risicofactoren, uitgaande van de prospectieve literatuur, hoge leeftijd, geslacht, acute EPS en intermitterende antipsychotische behandeling lijken te omvatten (77).

Evaluatie van TD

Een evaluatie van TD kan diverse vormen aannemen, waaronder zelfrapportering, observatieschalen, objectieve instrumentele procedures, accelerometrie, krachtprocedures en echografie (9). De *Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)* lijkt het nuttigste instrument te zijn om TD op verschillende ogenblikken te evalueren en aldus een idee te verkrijgen over de evolutie. Dit "impliceert evenwel helemaal geen superioriteit van deze schaal in vergelijking met andere beoordelingsschalen" (27). Een andere interessante beoordelingsschaal is de *Condensed User Scale (DISCUS)* (78) (zie Appendix 1).

Langetermijnresultaat na het begin van de behandeling

In 1977 meldden Quitkin et al (77) dat de literatuur over de natuurlijke evolutie van TD verwarrend is. In 1982 verklaarden Jeste & Wyatt (12) in hun boek "*Understanding and treating TD*" dat TD niet noodzakelijk een onomkeerbaar syndroom is. Later bleek de onomkeerbaarheid slechts te gelden onder bepaalde omstandigheden (80).

In een studie van Kane werden 144 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 29 jaar gedurende gemiddeld 4,3 jaar na het ontstaan van TD gevolgd. Op een bepaald ogenblik tijdens de follow-up vertoonden ongeveer 60% een remissie. Omdat TD evenwel een fluctuerend verloop kan hebben, is het mogelijk dat bepaalde patiënten die een remissie ervaren, een risico vertonen om later opnieuw met TD geconfronteerd te worden. Het percentage

van patiënten waarbij TD een remissie vertoonde en nooit terugkeerde, na een follow-up periode van 5 jaar bedroeg ongeveer 40%. Kane vond dat leeftijd, geslacht, diagnose en duur van de neuroleptische behandeling voorafgaand aan de diagnose van TD, geen invloed hadden op het resultaat. Anderzijds bleken de behandelingsperiode na het ontstaan van TD evenals de modale dosis neuroleptica volgend op de diagnose van TD, een invloed te hebben op het resultaat (persoonlijke mededeling, Winter Workshop, Davos, Zwitserland, 5-11 februari). In een andere studie vonden Glazer et al (8) dat de belangrijkste predictoren voor chronische persisterende TD bestonden uit een hoge leeftijd en de initiële aanwezigheid van niet-orofaciale dyskinesie.

Inzake de evolutie van TD kan gesteld worden dat er geen sprake is van een continu, cumulatief effect, maar dat op een bepaald ogenblik een plateau wordt bereikt en dat TD bovendien een goedaardig langdurig verloop kan vertonen, zelfs als de aanwezigheid van een psychotische aandoening het continu gebruik van neuroleptica vereist (81).

Pathofysiologie

Over de pathofysiologie van TD bestaan er verschillende hypothesen, maar de meest consistent terugkerende hypothese, die op dit ogenblik de grootste verklarende kracht heeft, blijft de hypothese van de postsynaptische supersensitiviteit van dopaminereceptoren. Andere theorieën omvatten een hypoactiviteit van het γ -aminoboterzuur (GABA), de theorie van de vrije radicalen, en/of structurele afwijkingen (3, 82). Het is belangrijk op te merken dat de meeste hypothesen over de biologische basis van TD gebaseerd zijn op diermodellen (82, 83). Wij zullen een aantal van deze hypothesen in het kort bespreken.

• Supersensitiviteit van de D₂-dopaminereceptoren

Deze hypothese heeft de conceptuele benaderingen in de studie van TD gedomineerd. Zij stelt dat het nigrostriatale dopaminesysteem een verhoogde gevoeligheid voor dopamine zou ontwikkelen als gevolg van de chronische

blokkering van de dopaminereceptoren door neuroleptica (11, 80). Vergelijkbare receptorwijzigingen in de mesolimbische dopaminerge regio's van de hersenen, zouden een andere bijwerking van een antipsychotische behandeling op lange termijn kunnen verklaren, met name de zogenaamde "supersensitiviteitssychose" (84). Dit zou dan op een andere manier demonstreren dat supersensitiviteit daadwerkelijk bestaat.

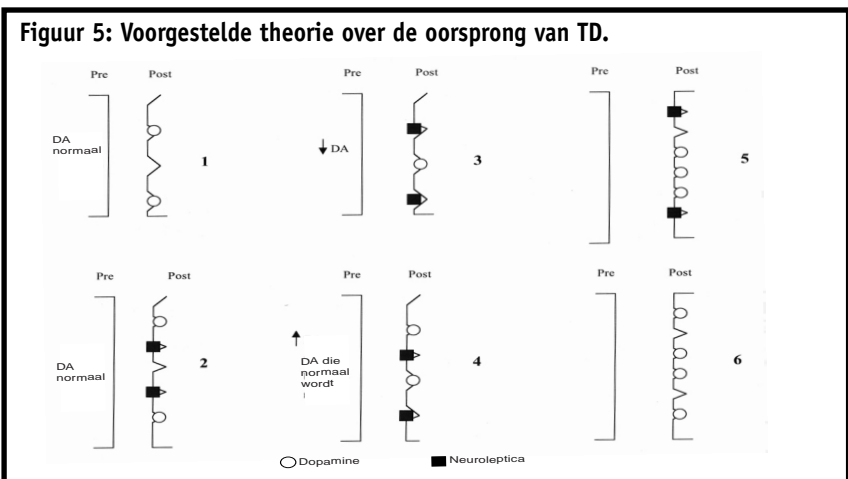
Mogelijke mechanismen die een verklaring zouden kunnen vormen voor de supersensitiviteit van postsynaptische receptoren omvatten een toegenomen gevoeligheid van de beschikbare receptoren, een toename van het aantal receptoren, of een combinatie van deze beide mogelijkheden (12, 85). De aanwezigheid van het eerste mechanisme werd nog niet overtuigend aangetoond, hoewel het niet kan worden uitgesloten (12). Een interessante theorie kadert acute dystonie, pseudo-parkinsonisme en tardieve dyskinesie binnen dit "supersensitiviteitsconcept" (Figuur 5). Tekening 1 geeft de normale fysiologische toestand weer. Na het begin van een behandeling met neuroleptica krijgt men een onnodige blokkering van de dopaminereceptoren door neuroleptica met een compenserende stijging van het aantal dopaminereceptoren, leidend tot acute dystonie (Tekening 2). Na diverse weken van behandeling met neuroleptica is er sprake van een terugkeer naar de initiële toestand en een daling van de dopamineturn-over, leidend tot pseudo-parkinsonisme (Tekening 3). Tolerantie ontstaat door een verdere toename van de postsynaptische receptoren en een herstel van de

normale dopaminerge transmissie (Tekening 4). Een langdurige behandeling met neuroleptica veroorzaakt een meer dan compenserende stijging van de dopaminereceptoren en een overmatige dopaminerge neurotransmissie, leidend tot TD (Tekening 5). Het stopzetten van de neuroleptische behandeling betekent dat men beschikt over een geheel van supersensitieve membranen en te maken krijgt met een bijkomende toename van de neurotransmissie, opnieuw leidend tot een verergering van TD (Tekening 6).

De reden waarom de nieuwere antipsychotica niet zoveel TD veroorzaken als klassieke neuroleptica, kan als volgt worden verklaard:

- nieuwere antipsychotica oefenen een geringere invloed uit op de D₂-receptoren: zij satureren de D₂-receptoren niet in dezelfde mate als klassieke neuroleptica;
- nieuwere antipsychotica hebben een intrinsieke, clozapineachtige anticholinerge activiteit;
- de nieuwere middelen werken minder in op de D₁-receptoren vergeleken met de klassieke neuroleptica.

Men dient te benadrukken dat de hypothese van de dopaminerge supersensitiviteit sommige maar volstrekt niet alle waarnemingen in verband met TD kan verklaren en zeker een overmatige vereenvoudiging is (18, 82). Zo zou op basis van deze hypothese van een dopaminedeficiëntie/overmaat, verwacht kunnen worden dat een door geneesmiddelen geïnduceerd parkinsonisme en TD elkaar uitsluiten en niet tegelijk bij dezelfde



patiënt zouden optreden. Dit is echter onjuist gebleken (1). Bijgevolg stellen auteurs zoals Casey (82) dat de meest doeltreffende verklaring van de gegevens met betrekking tot de hypothese van supersensitiviteit van dopaminereceptoren erop neerkomt dat dopamine een secundaire of modulerende rol zou spelen, terwijl de primaire pathofysiologie buiten het dopaminesysteem zou gelegen zijn.

• Neurotoxiciteit

Een alternatieve hypothese, die recent in de belangstelling is gekomen, stelt dat TD toe te schrijven zou zijn aan de neurotoxische effecten van vrije radicalen die vrijkomen bij het metabolisme van catecholaminen. Door hun hoog oxiderend metabolisme zouden de basale ganglia bijzonder kwetsbaar zijn voor peroxidatie van de lipidenmembranen als gevolg van de door neuroleptica geïnduceerde toegenomen turn-over van catecholaminen. Verschillende studies suggereren dat vrije radicalen waarschijnlijk een rol spelen in de pathogenese van TD en dat vitamine E doeltreffend zou kunnen zijn in de behandeling ervan (86).

• Insufficiëntie van GABA

Klinische biochemische gegevens wijzen erop dat GABA een rol zou kunnen spelen, terwijl klinische behandlungsstudies niet zo bevestigend zijn. Zoals in de hypothese van de supersensitiviteit van dopaminereceptoren, zijn ook de gegevens voor een insufficiëntie van GABA tegenstrijdig (82).

• Andere neurochemische hypothesen

Omdat de meeste neuroleptica ook andere receptoren dan dopaminereceptoren blokkeren, is het mogelijk dat deze andere receptoren een belangrijke rol spelen in de pathofysiologie van TD (noradrenerge disfunctie, een rol van serotonine en een cholinerge hypofunctie). Tot dusver zijn er evenwel niet voldoende duidelijke gegevens (82). Miller & Chouinard (87) stelden voor dat TD het gevolg zou zijn van een beschadiging of degeneratie van cholinerge striatale interneuronen als gevolg van een langdurige overactivering van deze neuronen. Dit laatste zou zich voordoen als de dopaminerge inhibitie van de neuronen, door de toediening van neuroleptica, opgeheven wordt.

Tabel 9: Geschat risico van persisterende tardieve dyskinesie (%) in het kader van eerdere blootstelling (88).

Aantal jaren eerdere blootstelling zonder tardieve dyskinesie	Bijkomende blootstelling gedurende 5 jaar
0	32,7
5	19,4
10	14,2
15	14,0
20	11,3

Er zijn dus talrijke hypothesen, maar het is onwaarschijnlijk dat één pathofysiologische theorie TD kan verklaren, die klinisch en waarschijnlijk farmacologisch heterogeen is (18).

Behandeling

Op basis van een prospectieve cohortstudie met 362 chronische ambulante psychiatrische patiënten, berekenden Glazer et al (88) de waarschijnlijkheid dat individuen in de toekomst tardieve dyskinesie zouden ontwikkelen in functie van het aantal jaren dat zij reeds aan antipsychotica blootgesteld waren geweest zonder de aandoening te ontwikkelen. Zoals duidelijk wordt aangetoond in tabel 9, is het risico voor TD binnen 5 jaar geringer voor patiënten met reeds 5 jaar blootstelling zonder TD (19,4%) dan voor nieuwe gebruikers van neuroleptica (32,7%) en zelfs nog lager voor patiënten met respectievelijk 10, 15 en 20 jaar eerdere blootstelling zonder TD. Hoe meer jaren blootstelling aan neuroleptica zonder TD, hoe lager het gevaar voor het alsnog ontstaan van TD. Bovendien is het risico na 10 jaar eerdere blootstelling zonder TD slechts de helft van het risico voor TD binnen 5 jaar bij nieuwe gebruikers van neuroleptica (14,2% versus 32,7%). Een gevolg van deze bevinding is dat patiënten vooral in de eerste vijf jaar van de behandeling in aanmerking komen voor preventieprogramma's. Aangezien er bovendien geen bevredigende behandeling van TD is, is primaire preventie van essentieel belang en de beste behandeling voor TD (89).

• Primaire preventie

De primaire preventie van TD omvat drie principes:

- ten eerste: **het beperken van de indicaties van de betrokken middelen**. Dit betekent dat het

eerstelijnsgebruik van antipsychotica beperkt moet worden tot patiënten met psychotische stoornissen.

- het tweede: **het gebruik van een minimale dosis voor de geïndiceerde aandoeningen**. Hoewel dit voor de hand liggend lijkt, zijn er toch ernstige aanwijzingen dat psychiaters nog steeds antipsychotica gebruiken in hogere dosissen dan noodzakelijk voor het bereiken van het essentiële doel, met name het verdwijnen van de psychotische symptomatologie.
- het derde: **het vermijden van acute EPS zonder het gebruik van anticholinergica**. In de praktijk doet een relatieve overdosis zich doorgaans voor met zeer krachtige middelen, hetgeen betekent dat de noodzakelijke voorzorgen moeten worden genomen.

De resultaten van klinische studies met nieuwere antipsychotische middelen zoals **clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine en sertindole** wijzen erop dat deze minder acute extrapiramidale bijwerkingen veroorzaken dan conventionele antipsychotische middelen zoals haloperidol. Naarmate meer gegevens beschikbaar worden dat patiënten met acute extrapiramidale bijwerkingen meer risico lopen op latere TD (zie risicofactoren), neemt de hoop toe dat de nieuwere antipsychotica ook minder TD op langere termijn zouden veroorzaken (29, 61).

Vele producten werden beproefd voor de behandeling van TD (tabel 10). Sommigen lijken doeltreffend te zijn, maar vaak zijn er methodologische problemen om de doeltreffendheid te bewijzen.

Clozapine, het eerste atypische antipsychoticum, veroorzaakt vrijwel geen EPS of TD (29, 90, 91). Zelfs na ongeveer 10 jaar zijn er slechts enkele gegevens over de mogelijkheid van clozapine om TD te veroorzaken (30, 92, 93).

Tabel 10: Gerapporteerde middelen in bepaalde onderzoeksomstandigheden voor de behandeling van TD.

Dopamineantagonisten
Fenothiazinen
Butyrofenonen
Gesubstitueerde benzamiden (b.v. metoclopramide)
Pimozide
Papaverine
D ₂ -receptorblokkers (b.v. sulpiride, tiapride)
Oestrogenen
Dopamineagonisten
Amantadine
Apomorfine
Bromocriptine
<i>Melanocyte-stimulating-hormone inhibiting factor</i>
Blokkers van de synthese van catecholaminen
Methyldopa
Alfa-methyltyrosine
Dopamine- β -hydroxylase-inhibitoren (b.v. fusarinezuur, disulfiram)
Blokkers van de afgifte van catecholaminen
Lithium
Agonisten van γ -aminoboterzuur
Valproaat
Baclofen
Gamma-vinyl-GABA
Benzodiazepinen
Serotonineantagonisten
Cyproheptadine
Endorfinemodulatie van het dopaminerge systeem
Opiaten
α -adrenerge middelen
Clonidine
β -adrenerge middelen
Propranolol
Cholinerge middelen
Deanol
Fysostigmine
Choline
Lecithine
Dibenzodiazepine
Clozapine
Middelen die catecholaminepletie veroorzaken
Tetrabenazine
Reserpine

Klinische studies met risperidone wijzen erop dat lage dosissen risperidone even frequent EPS induceren als placebo (2). Risperidone heeft ook een veiliger EPS-profiel dan haloperidol (94-98). Ook in hoge risicogroepen van oudere patiënten veroorzaakt risperidone minder TD dan het conventionele neurolepticum haloperidol (99). Recente gevalsstudies geven aan dat risperidone TD kan induceren (100-104). Men mag evenwel niet vergeten dat dit slechts gevalbeschrijvingen zijn, waarbij

alle patiënten initieel met typische antipsychotica werden behandeld. Bovendien tonen de resultaten uit 7 studies, met een duur van telkens 1 jaar en samen meer dan 11.000 patiënten omvattend, aan dat de incidentie van door neuroleptica geïnduceerde TD bij patiënten met chronische schizofrenie die behandeld worden met risperidone ongeveer 0,3% bedraagt. Dit is veel lager dan de incidentie van TD met typische antipsychotica (105).

Studies tonen ook geen verschillen tussen de EPS-profielen van sertindole en placebo (106, 107) en een lagere incidentie van door sertindole geïnduceerde EPS in vergelijking met haloperidol (107). Er is geen literatuur bekend over TD als gevolg van sertindole (61).

Ook voor **olanzapine** is het EPS-profiel vergelijkbaar met dat van placebo en beter dan dat van haloperidol (2). De bevindingen van Toleffson et al (108) ondersteunen de mogelijkheid van een significant geringer risico op TD bij schizofrene patiënten gekenmerkt door een chronisch ziekteverloop (gemiddeld > 10 jaar) waar de noodzaak van een antipsychotische onderhoudsbehandeling met olanzapine zich voordoet vergeleken met haloperidol. Een recente gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkende studie van de incidentie van TD bij schizofrene patiënten met langdurige behandeling (tot 2,6 jaar) met olanzapine of haloperidol, wijst ook op een significant geringer risico op TD met olanzapine dan met haloperidol (109). Ook gevalbeschrijvingen lijken te wijzen in de richting van een geringer risico op TD met olanzapine (110-112).

De incidentie van EPS met quetiapine voor het gehele gamma van antipsychotische dosissen, verschilt niet van placebo (2). In een studie van Glazer et al (66) wijzen de resultaten erop dat de incidentie van TD met quetiapine lager zou kunnen zijn dan de incidentie van TD bij het gebruik van conventionele antipsychotica.

Men kan concluderen dat alle nieuwe antipsychotica een EPS-profiel hebben dat vergelijkbaar is met placebo en beter dan dat van haloperidol. Hun geringere neiging om EPS te veroorzaken kan dan ook, rekening houdend met eerdere EPS als een mogelijke risicofactor voor TD, tot minder TD op langere termijn leiden.

• Specifieke interventie

Clozapine lijkt een doeltreffende behandeling te zijn bij patiënten met ernstige TD (113-116). In een overzicht van acht studies met 30 patiënten behandeld met clozapine, vonden Lieberman et al (117) dat ongeveer 43% van de gevallen met voorafbestaande TD, vooral gevallen met dystonische kenmerken, beterschap vertoonde na een

behandeling met clozapine. Naast het gevaar echter voor agranulocytose, kan het plots stopzetten van een behandeling met clozapine aanleiding geven tot bewegingsstoornissen. Ernstige bewegingsstoornissen, die ernstiger kunnen zijn dan deze voorafgaand aan de behandeling met clozapine, kunnen zich voordoen bij een abrupt stopzetten van de behandeling met clozapine (89-118). Daarbij komt dat de nieuwere atypische antipsychotica zoals quetiapine, sertindole, olanzapine en ziprasidone, een verbeterd tolerantieprofiel lijken te vertonen in vergelijking met dat van clozapine (77).

Ook **risperidone** kan een alternatief antipsychotisch middel zijn voor de behandeling van TD. In de Canadese multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie van risperidone met 135 gehospitaliseerde patiënten met chronische schizofrenie, vond Chouinard (119) dat patiënten behandeld met risperidone (6 tot 16 mg) na 8 weken behandeling significant ($p < 0,05$) lagere dyskinetische scores vertoonden dan patiënten uit de placebo- en haloperidolconditie. Dit wijst op een krachtig antidyskinetisch effect van risperidone. Risperidone lijkt voorafbestaande extrapiramidale symptomen met de tijd te verminderen, zowel in incidentie (120, 121) als in ernst (121-123), zelfs gaande tot 0 (124).

Olanzapine gaat ook gepaard met een significante verbetering van de extrapiramidale bijwerkingen (125) en TD (126).

Als conclusie geven wij een mogelijke benadering van de behandeling van TD (Tabel 11 en Figuur 6), die nuttig kan zijn wanneer men geconfronteerd wordt met deze belangrijke complicatie bij het langetermijngebruik van neuroleptica.

Tabel 11: Mogelijke behandelingsbenadering van TD (11).

A. Voor lichte tot matige TD die niet moet worden onderdrukt

1. Herevalueer de noodzaak van antipsychotica, gebruik zo mogelijk andere middelen.
2. Als een antipsychoticum vereist is, schakel dan over op een zogenaamd atypisch antipsychoticum (olanzapine, risperidone, seroquel, sertindole).
3. Als typische antipsychotica moeten worden gebruikt, bouw dan af tot de laagst mogelijke dosissen en kijk naar een verbetering van TD.
4. Voeg vitamine E toe aan het neurolepticum als de TD blijft bestaan. Als na 3 maanden geen verbetering is opgetreden, kan de toediening van vitamine E worden stopgezet.
5. Als de symptomen blijven bestaan, kan clozapine worden overwogen.

B. Onderdrukking van matige tot ernstige TD

1. Schakel over naar een zogenaamd atypisch middel of begin met clozapine. Verhoog de dosis tot de TD onderdrukt is of de maximale dosis is bereikt. Bouw geleidelijk af tot de laagste doeltreffende dosis die de psychose en TD onderdrukt. Overweeg andere, zogenaamd atypische middelen (risperidone, quetiapine, sertindole) als geen respons wordt gezien op het eerste middel.
2. Schakel over op clozapine.
Als stappen 1 en 2 falen, poog dan de volgende medicaties een na een toe te voegen aan het gebruikte antipsychoticum (typisch of atypisch). Voor een zorgvuldige evaluatie van de respons moet de antipsychotische dosis stabiel blijven. Als na een adequate behandeling geen respons wordt gezien, moet één onderdrukkend middel gestopt worden alvorens een ander middel te beproeven.
3. Voeg vitamine E aan het antipsychoticum toe.
4. Voeg een calciumantagonist (b.v. nifedipine) toe aan het antipsychoticum.
5. Voeg een noradrenerge antagonist (b.v. clonidine) toe aan het antipsychoticum.
6. Voeg benzodiazepine (b.v. clonazepam) toe aan het antipsychoticum^{1, 2}

1. Kan eerst worden beproefd, vooral als een snelle verlichting noodzakelijk is.

2. Bij toevoeging aan clozapine is voorzichtigheid noodzakelijk wegens individuele rapporteringen van ademhalingsonderdrukking.

Conclusie

Er is geen specifieke behandeling voor TD. Doorgaans worden de middelen (neuroleptica) geleidelijk stopgezet of wordt de laagste doeltreffende dosis gebruikt. Beter nog, wordt de patiënt overgeschakeld op een nieuw antipsychoticum met een geringer risico op TD (een risico dat vergelijkbaar wordt met het risico op TD in de tijd vóór het tijdperk van de neuroleptica), en met potentieel therapeutische effecten op TD. Op dit

ogenblik echter bestaat de beste manier om psychotische patiënten te behandelen erin om in eerste instantie over te gaan op het gebruik van de nieuwere antipsychotica.

Als besluit willen we onze eigen richtlijnen voorstellen voor de preventie en het beleid van TD. De aanbevelingen voor de preventie en het beleid van TD volgens de *APA Task Force on TD* (27) en de praktijkrichtlijnen voor TD van de APA in de *American Journal of Psychiatry* (45) worden voorgesteld in appendix 2.

Appendix 1: De Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS).

Department of Health, Education and Welfare
Public Health Service
Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration
National Institute of Mental Health

ABNORMAL INVOLUNTARY MOVEMENT SCALE (AIMS)

STUDY	PATIENT	FORM	PERIOD	RATER	HOSPITAL
		117			
(1-6)	(7-9)	(10-12)	(13-15)	(16-17)	(79-80)
PATIENT'S NAME					
RATER					
DATE					

INSTRUCTIONS: Complete Examination Procedure before making ratings.

Code: 0 = None
1 = Minimal, may be extreme normal
2 = Mild
3 = Moderate
4 = Severe

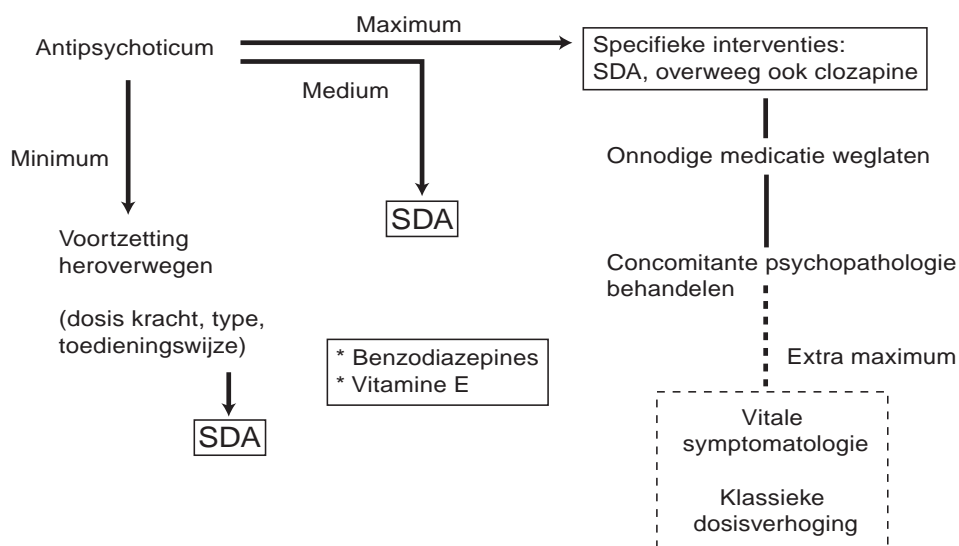
MOVEMENT RATINGS: Rate highest severity observed.
Rate movements that occur upon activation one less than those observed spontaneously.

		(Circle One)	CARD 01 (18-19)
FACIAL AND ORAL MOVEMENTS	1. Muscles of Facial Expression e.g., movements of forehead, eyebrows, periorbital area, cheeks; include frowning, blinking, smiling, grimacing	0 1 2 3 4	(20)
	2. Lips and Perioral Area e.g., puckering, pouting, smacking	0 1 2 3 4	(21)
	3. Jaw e.g., biting, clenching, chewing, mouth opening, lateral movement	0 1 2 3 4	(22)
	4. Tongue Rate only increase in movement both in and out of mouth, NOT inability to sustain movement	0 1 2 3 4	(23)
EXTREMITY MOVEMENTS	5. Upper (arms, wrists, hands, fingers) Include choreic movements, (i.e., rapid, objectively purposeless, irregular, spontaneous) or athetoid movements (i.e., slow, irregular, complex, serpentine). Do NOT include tremor (i.e., repetitive, regular, rhythmic)	0 1 2 3 4	(24)
	6. Lower (legs, knees, ankles, toes) e.g., lateral knee movement, foot tapping, heel dropping, foot squirming, inversion and eversion of foot.	0 1 2 3 4	(25)
TRUNK MOVEMENTS	7. Neck, shoulders, hips, e.g., rocking, twisting, squirming, pelvic gyrations	0 1 2 3 4	(26)
GLOBAL JUDGMENTS	8. Severity of abnormal movements	None, normal 0 Minimal 1 Mild 2 Moderate 3 Severe 4	(27)
	9. Incapacitation due to abnormal movements	None, normal 0 Minimal 1 Mild 2 Moderate 3 Severe 4	(28)
	10. Patient's awareness of abnormal movements Rate only patient's report	No awareness 0 Aware, no distress 1 Aware, mild distress 2 Aware, moderate distress 3 Aware, severe distress 4	(29)
DENTAL STATUS	11. Current problems with teeth and/or dentures	No 0 Yes 1	(30)
	12. Does patient usually wear dentures?	No 0 Yes 1	(31)

MH-9- 117
11-74

Abnormal Involuntary Movement Scale developed by the Psychopharmacology Research Branch; National Institute of Mental Health; Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; Public Health Service; U.S. Department of Health, Education, and Welfare. (From *Early Clinical Drug Evaluation Unit Intercom*, 1975, 4, 3-6)

Figuur 6: Samenvatting van beleid bij tardieve dyskinesie (18).



Appendix 2: Aanbevelingen voor de preventie en het beleid van TD volgens de APA Taks Force on TD (1992) en de praktijkrichtlijnen voor TD van de APA in de American Journal of Psychiatry (1997).

1. Evalueer patiënten regelmatig (ongeveer om de 3 maanden of vaker, afhankelijk van de frequentie van doktersbezoek) m.b.t. extrapiramidale bijwerkingen en tekens van TD en rapporteer deze in het medische dossier. Wees bijzonder opmerkzaam m.b.t. kinderen, bejaarden en patiënten met affectieve stoornissen.
2. Informeer de patiënt en zijn of haar familie betreffende de voordelen en de risico's. Verkrijg een informele instemming voor een langetermijnbehandeling en documenteer dit in het medische dossier.
3. Gebruik de minimale doeltreffende dosis voor chronische behandeling.
4. Eens de symptomen geïdentificeerd zijn, dient een exploratie voor het uitsluiten van potentiële idiopathische oorzaken van TD of een alternatieve neurologische diagnose worden uitgevoerd. Dit omvat een neurologisch standaardonderzoek, een controle van de familiale voorgeschiedenis voor neurologische aandoeningen, en laboratoriumtests.
5. Als een vermoeden van TD aanwezig is, moet het stopzetten van de medicatie alleen overwogen worden als de patiënt in volledige remissie is of zeer stabiel is met weinig residuele positieve symptomen, of als de patiënt aandringt op het stopzetten van de medicamenteuze behandeling. De opties omvatten een vermindering van de dosis en het overschakelen op een nieuwere antipsychotische medicatie. De dosis kan geleidelijk (gedurende 12 weken) verminderd worden met 50%.
6. Als het stopzetten van de medicatie of het verminderen van de dosis niet binnen 6 tot 12 maanden tot een significante verbetering van de symptomen van TD leidt, moet de ernst en de mate van stress als gevolg van de symptomen bij de patiënt geëvalueerd worden. Als zij licht of niet stresserend zijn, zijn geen verdere interventies noodzakelijk. Het dossier moet documenteren dat een risico-batenanalyse, ondanks de milde TD, het behoud van de antipsychotische behandeling prefereerde om de kans op recidieven te verminderen. Als de symptomen evenwel ernstig of stresserend zijn voor de patiënt, moet het verkrijgen van een tweede opinie en een behandeling van de TD worden overwogen. Overschakelen op clozapine maakt nog steeds de voorkeursbehandeling uit.

Appendix 3: Praktijkrichtlijnen voor TD volgens de *Belgian Discussion Board Activation*.

1. De onderhoudsdosis van de antipsychotische middelen moet zich situeren rondom de *Minimal Effective Dose*, die individueel moet worden bepaald is.
2. Patiënten met een chronische antipsychotische behandeling moeten op regelmatige tijdstippen neurologisch opnieuw geëvalueerd worden voor dyskinesie.
3. Patiënten en hun families moeten geïnformeerd worden over de risico's en vroegtijdige tekens van TD.
4. Het langdurig gebruik van antipsychotica moet regelmatig herbeschouwd worden, vooral bij niet-psychotische patiënten.
5. De nieuwere antipsychotica verdienen de voorkeur boven de klassieke neuroleptica om TD te vermijden. Indien TD zich voordoet dient men:
 - clozapine als laatste optie houden en
 - het profylactische gebruik van anticholinergica te vermijden.

Referenties

1. Joseph AB, Young RR (1999). *Movement disorders in neurology and neuropsychiatry*. Blackwell Science.
2. Addington D (Ed.) (1998). *Clear perspectives: management issues in schizophrenia*. Vol 1, issue 4: "The burden of EPSide-effects in schizophrenia". Franklin Scientific Projects Ltd.
3. Latimer PR. Tardive dyskinesia: a review. *Can J Psychiatry* 1995;40(Suppl 2):S49-S54.
4. Boumans CE, de Mooij PAM, et al. Is the social acceptability of psychiatric patients decreased by orofacial dyskinesia? *Schizophrenia Bulletin* 1994;20(2):339-44.
5. Youssef HA, Waddington JL. Morbidity and mortality in tardive dyskinesia: associations in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:74-7.
6. Waddington JL. Schizophrenia, affective psychoses, and other disorders treated with neuroleptic drugs: the enigma of tardive dyskinesia, its neurobiological determinants, and the conflict of paradigms. *Int Rev Neurobiol* 1989;297:353.
7. Lohr JB, Wisniewski A, Jeste DV (1990). Neurological aspects of tardive dyskinesia. In: Nasrallah, HA & Weinberger, DR (Eds.). *Handbook of schizophrenia*, Vol 1: The neurology of schizophrenia. Elsevier: Amsterdam-New York-Oxford.
8. Glazer WM, Morgenstern H, Doucette JT. The prediction of chronic persistent versus intermittent tardive dyskinesia: a retrospective follow-up study. *Br J Psychiatry* 1991;158:822-8.
9. Jeste DV, Caligiuri MP. Tardive dyskinesia. *Schizophrenia Bulletin* 1993;19(2):303-15.
10. Casey DE (1996). Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. In: Hirsch, SR & Weinberger, DR (Eds.). *Schizophrenia* (2nd Ed.), p. 546-565. Blackwell Science.
11. Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* 1997;23(4):583-609.
12. Jeste DV, Wyatt RJ (1982). *Understanding and treating tardive dyskinesia*. New York, NY: Guilford Press.
13. Turek IS. Drug-induced dyskinesia: reality or myth? *Diseases of the nervous system* 1975;36:397-9.
14. Casey DE. Spontaneous and tardive dyskinesias: clinical and laboratory studies. *J Clin Psychiatry* 1985;46[4, Sec. 2]:42-7.
15. Turner T. Rich and mad in Victorian England. *Psychological Medicine* 1989;19:29-44.
16. McKenna PJ, Lund CE, Mortimer AM, Biggins CA. Motor, volitional and behavioural disorders in schizophrenia 2: the 'conflict of paradigms' hypothesis. *Br J Psychiatry* 1991;158:328-36.
17. Kraepelin E (1971). *Dementia Praecox and paraphrenia* (translated by Barclay RM). Robert E. Krieger Publishing Co. Inc., New York. p. 83.
18. Cunningham Owens DG (1999). *A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs*. Cambridge University Press.
19. Cunningham Owens DGC, Johnstone, EC. Spontaneous involuntary disorders of movement. *Arch gen Psychiatry* 1982;39:452-61.
20. Khot V, Wyatt RJ. Not all that moves is tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1991;148(5):661-6.
21. Fenton WS, Wyatt RJ, McGlashan TH. Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:643-50.
22. McCreedy R, Thara R, Kamata S, et al. Abnormal movements in never medicated Indian patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996;168:221-6.
23. Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 4):10-4.
24. Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:473-81.
25. Baldessarini RJ, Cole JO, Davis JM, et al. (1980). Tardive dyskinesia: a task force report. American Psychiatric Press, Washington, DC.
26. Kane JM, Woerner M, Weinhold P, Wegner J, et al. Incidence of tardive dyskinesia: five-year data from a prospective study. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:387-9.
27. Kane JM, Jeste DV, Barnes TRE, et al. (1992). Tardive dyskinesia: a task force report of the American Psychiatric Association. American Psychiatric Association, Washington DC.
28. Toennissen LM, Casey DE, McFarland BH. Tardive dyskinesia in the aged. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:278-84.
29. Jeste DV. Tardive dyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 4):27-32.
30. Glazer WM. Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 4):15-20. Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 4):21-6.
31. Kane JM, Woerner M, Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:525-565.
32. Chakos MH, Alvir JM, Woerner MG, et al. Incidence and correlates of tardive dyskinesia in first episode of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(4):313-9.
33. Casey DE. The differential diagnosis of tardive dyskinesia. *Acta Psych Scand* 1981;63(Suppl. 291):71-87.
34. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 1982;32:1335-46.
35. Gardos G, Cole JO, Salomon M, Scniebolk S. Clinical forms of severe tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1987;144(7):895-902.
36. Barnes TRE, Braude WM. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:874-8.
37. Silverstone T, Turner P (1974). *Drug treatment in psychiatry*. Routledge & Kegan Paul. London, Henley and Boston.
38. Tarsy D, Baldessarini RJ. Tardive dyskinesia. *Ann Rev Med* 1984;35:605-23.
39. Sachdev P, Chee KY. Pharmacological characterization of tardive akathisia. *Biol Psychiatry* 1990;28:809-18.
40. Sachdev P, Kruk J. Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:963-74.
41. Lopez-de-Munain A, Poza JJ, Gorospe A, et al. Tardive akathisia due to sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1994;17(5):481-3.
42. Sachdev P. Research diagnostic criteria for drug-induced akathisia: conceptualization, rationale and proposal. *Psychopharmacol* 1994;114:181-6.
43. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: part I. Acute akathisia. *Schizophr Bull* 1995a;21(3):431-449.
44. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: part II. Chronic, tardive, and withdrawal akathisias. *Schizophr Bull* 1995b;21(3):451-61. American Psychiatric Association. *Schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 1997;154(Suppl. 4):11-25.
46. Raja M. Managing antipsychotic-induced acute and tardive dystonia. *Drug Safety* 1998;19(1):57-72
47. Linazasoro G, Gorospe A, et al. Alleviation of sulpiride induced tardive akathisia by olanzapine: case report [letter]. *Neurologia* 1998;13(9):441-2.
48. van Harten PN, Kahn RS. Tardive dystonia. *Schizophr Bull* 1999;25(4):741-8.
49. Akiyama K. Algorithms for neuroleptic-associated tardive movement disorders. *Psychiatry-Clin-Neuros* 1999;53 Suppl:523-9.
50. Miller CH, Fleischhacker WW. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug-Saf* 2000;22(1):73-81.
51. Burke RE, Kang UJ, Fahn S. Tardive akathisia: motor phenomena and treatment. *Neurology* 1987;37(Suppl. 1):124-5.

52. Dufresne RL, Wagner RL. Antipsychotic-withdrawal akathisia versus antipsychotic-induced akathisia: further evidence for the existence of tardive akathisia. *J Clin Psychiatry* 1988;49(11):435-8.
53. American Psychiatric Association (1994). Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-IV. American Psychiatric Press, Washington DC.
54. Smith JM, Baldessarini RJ. Changes in prevalence, severity, and recovery in tardive dyskinesia with age. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1368-73.
55. Lieberman J, Kane JM, Woerner M. Prevalence of tardive dyskinesia in elderly samples. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:22-6.
56. Richardson MA, Craig TJ. The coexistence of parkinsonism-like symptoms and tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1982;139:341-3.
57. Yassa R, Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull* 1992;18(4):701-15.
58. Harris MJ, Jeste DV. Late-onset schizophrenia: an overview. *Schizophrenia Bull* 1988;14:39-55.
59. Jeste DV, Kleinman JE, Potkin SG, et al. Ex uno multi: subtyping the schizophrenia syndrome. *Biological Psychiatry* 1982;17:199-222.
60. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Soutullo CA. Antipsychotics in the treatment of mood disorders and risk of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 4):33-8.
61. Kane JM. Tardive dyskinesia in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 5):43-7.
62. Brotman MA, Fergus EL, Post RM, Leverich GS. High exposure to neuroleptics in bipolar patients: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2000;61(1):68-74.
63. Ganzini L, Heintz RT, et al. The prevalence of tardive dyskinesia in neuroleptic-treated diabetics. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:259-63.
64. van Harten PN, Matros GE, Hoek HW, Kahn RS. The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia. The Curaçao extrapyramidal syndromes study: I. *Schizophr Res* 1996;19:195-203.
65. Pi EH. Transcultural psychopharmacology: present and future. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52 Suppl:S185-187.
66. Glazer WM, Morgenstern H, Pultz JA, et al. Incidence of persistent tardive dyskinesia may be lower with quetiapine treatment than previously reported with typical antipsychotics in patients with psychoses. Poster presented at the Winter Workshop 5-11 February 2000, Davos, Switzerland.
67. Jeste DV, Wyatt RJ. Therapeutic strategies against tardive dyskinesia: two decades of experience. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:803-16.
68. Gardos G, Cole JO. Tardive dyskinesia and anticholinergic drugs. *Am J Psychiatry* 1983;140(2):200-2.
69. Levine S. How should we treat extrapyramidal symptoms (EPS)? Paper presented at a satellite symposium on "Strategies for the management of extrapyramidal symptoms in schizophrenia" held at the 12th world congress of psychiatry, Madrid, Spain, 1996.
70. Olivera AA, Kiefer MW, Manley NK. Tardive dyskinesia in psychiatric patients with substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1990;16(1-2):57-66.
71. Dixon L, Weiden PJ, Haas G, et al. Increased tardive dyskinesia in alcohol-abusing schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1992;33(2):121-2.
72. Duke PJ, Pantelis C, Barnes TR. South Westminister schizophrenia survey. Alcohol use and its relationship to symptoms, tardive dyskinesia and illness onset [see comments]. *Br J Psychiatry* 1994;164(5):630-6.
73. Yassa R, Samarhji L, Korpassy A, Ally J. Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1987;22:67-72.
74. Binder RL, Kazamatsuri H, Nishimura T, McNeil DE. Smoking and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1987;22:1280-2.
75. Menza MA, Grossman N, Van Horn M, et al. Smoking and moving disorders in psychiatric patients. *Society of Biological Psychiatry* 1991;30:109-15.
76. Zaretsky A, Rector NA, Seeman MV, Fornazzari X. Current cannabis use and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1993;11(1):3-8.
77. Kane JM (1996) Reducing the risk of tardive dyskinesia. In: An experts roundtable meeting on "Drug-related extrapyramidal psychiatric practice: current status and future developments.
78. Sprague RL, Kalachnik JE. Reliability, validity, and a total score cutoff for the Dyskinesia Identification System: Condensed User Scale (DISCUS) with mentally ill and mentally retarded populations. *Psychopharmacol Bull* 1991;27(1):51-8.
79. Quitkin F, Rifkin A, Gochfeld L, Klein DF. Tardive dyskinesia: are first signs reversible? *Am J Psychiatry* 1977;134(1):84-7.
80. Gardos G, Cole J, Haskell D, et al. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:315-375.
81. Gardos G, Casey DE, Cole JO, et al. Ten-year outcome of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1994;151(6):836-41.
82. Casey DE (2000). Tardive dyskinesia: pathophysiology and animal models. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 4):5-9.
83. Casey DE. Tardive dyskinesia: new research. *Psychopharmacology Bull* 1984;20(3):376-9.
84. Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A. Supersensitivity psychosis and tardive dyskinesia: a survey in schizophrenic outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:891-6.
85. Jeste DV, Lohr JB, Kaufmann CA, Wyatt RJ (1986). Pathophysiology of tardive dyskinesia: evaluation of supersensitivity theory and alternative hypotheses. In: Casey DE, Gardos G (Eds.). *Tardive dyskinesia and neuroleptics: from dogma to reason*. Washington DC: American Psychiatric Press.
86. Elkashef AM, Wyatt RJ. Tardive dyskinesia: possible involvement of free radicals and treatment with vitamin E. *Schizophrenia Bull* 1999;25(4):731-40.
87. Miller CH, Chouinard G. 1993.
88. Glazer WM, Morgenstern H, Doucette JT. Predicting the long-term risk of tardive dyskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1993;54(4):133-9.
89. Simpson GM. The treatment of tardive dyskinesia and tardive dystonia. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 4):39-44.
90. Kane JM, Woerner MG, Pollack S, et al. Does clozapine cause tardive dyskinesia? *J Clin Psychiatry* 1993;54(9):327-30.
91. Lieberman JA. Maximizing clozapine therapy: managing side effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 3):38-43.
92. Davé M. Clozapine-related tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1994;35(11):886-7.
93. Kurz M, Hummer M, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;118(1):52-6.
94. Claus A, Bollen J, De Cuyper H, et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:295-305.
95. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992;28(2):213-8.
96. Blin O, Azorin JM, Bouhours, P. Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(1):38-44.
97. Amery W, Zuidewijk P, Brecher M, et al. Safety profile of risperidone. Poster presented at the 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Dec. 8-12, 1997, Kamuela, Hawaii.
98. Csernansky J, Okamoto A, Brecher M. Risperidone vs haloperidol for prevention of relapse in schizophrenia and schizoaffective disorders: a long-term double-blind comparison. Poster presented at the Society of Biological Psychiatry Annual Meeting, May 1999, Washington D.C.
99. Jeste DV, Lacro JP, Bailey A, et al. Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(6):716-9.
100. Addington DE, Toews JA, Addington JM. Risperidone and tardive dyskinesia: a case report. *J Clin Psychiatry* 1995;56:484-5.
101. Buzan RD, Thomas MR, Firestone D, Franklin DA. Risperidone-induced tardive dyskinesia (letter). *Am J Psychiatry* 1996;153:734-5; correction, 851.
102. Daniel DG, Smith K, et al. Neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1996;153(5):734.
103. Woerner MG, Sheitman BB, Lieberman JA, Kane JM. Tardive dyskinesia induced by risperidone? (letter). *Am J Psychiatry* 1996;153:843.
104. Hong KS, Cheong SS, Woo JM, Kim E. Risperidone-induced tardive dyskinesia. (letter). *Am J Psychiatry* 1999;156(8):1290.
105. Brecher M, Burks E. Long-term safety of risperidone: results of seven 1-year trials. Paper presented at the Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacy, August 4-7, 1996, Nashville, TN.
106. van Kammen DP, McEnvoy JP, et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124:1-2:168-75.
107. Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Sertindole Study Group. *Am J Psychiatry* 1997;154(6):782-91.
108. Tollefson GD, Beasley CM, Tamura RN, et al. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997;154(9):1248-54.
109. Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN, et al. Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine and haloperidol. *Br J Psychiatry* 1999;174:23-30.
110. Littrell KH, Johnson CG, et al. Marked reduction of tardive dyskinesia with olanzapine (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(3):279-80.
111. O'Brien J, Barber R. Marked improvement in tardive dyskinesia following treatment with olanzapine in an elderly subject (letter). *Br J Psychiatry* 1998;172:186.
112. Soutullo CA, Keck PE Jr, McElroy SL. Olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia: a report of two cases. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(1):100-1.
113. Meltzer HY. Dimensions of outcome with clozapine. *Br J Psychiatry Suppl* 1992;17:46-53.

114. Tamminga CA, Thaker GK, Moran M, et al. Clozapine in tardive dyskinesia: observations from human and animal model studies. *J Clin Psychiatry* 1994;55(9):102-6.
115. Peacock L, Solgaard T, et al. Clozapine versus typical antipsychotics: a retro- and prospective study of extrapyramidal side effects. *Psychopharmacol* 1996;124:188-96.
116. Spivak B, Mester R, Abesgaus J, et al. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1997;58(7):318-22.
117. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, et al. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1991;158:503-10.
118. Ahmed S, Chengappa KN, Naidu VR, et al. Clozapine withdrawal-emergent dystonias and dyskinesias: a case series. *J Clin Psychiatry* 1998;59(9):472-7.
119. Chouinard G. Effects of risperidone in tardive dyskinesia: an analysis of the Canadian Multicenter Risperidone Study. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(Suppl 1):36S-44S.
120. Möller HJ, Gagliano DE, Addington DE. Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: an open-label, multicenter study of 386 patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:99-106.
121. Chouinard G, Kopala L, Labelle A, et al. Phase-IV multicentre clinical study of risperidone in the treatment of outpatients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1998;43:1018-25.
122. Emsley RA, McCreadie R, Livingston M, et al. Risperidone in the treatment of first-episode patients with schizophreniform disorder: a double-blind multicenter study. Poster presented at the Congress of the International Academy for Biomedical and Drug Research on Critical Issues in the Treatment of Schizophrenia, Firenze, Italy, March 10-12, 1995.
123. Philipp, M & the Risperidone Study group. Risperidone in patients with chronic schizophrenic: acute responses and effects on one-year hospitalization rates. Poster presented at the 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York, May 4-9, 1996.
124. Mertens C (1991). Long-term treatment of chronic schizophrenia patients with risperidone. In: Kane, JM (Ed.) "Risperidone - Major progress in antipsychotic patients", Proceedings of a Satellite Symposium at the 17th Congress of Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Kyoto, Japan, September 10-14, 1990:44-8.
125. Sajatovic M, Perez D, et al. Olanzapine therapy in elderly patients with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(4):819-23.
126. Lykouras L, Malliori M, Christodoulou GN. Improvement of tardive dyskinesia following treatment with olanzapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9(4):367-8.

