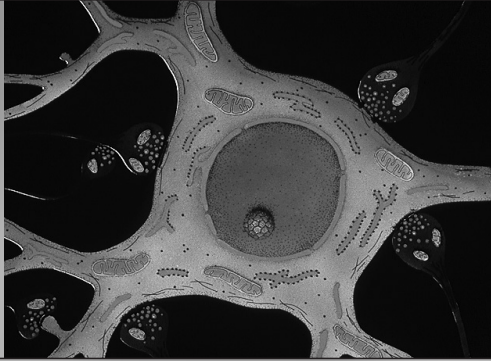


Supplement bij Neuron 2004; Vol 9 (Nr7)



Acute dystonie

Floris M, Lecompte D, Mertens C,
De Nayer A, Mallet L,
Vandendriessche F, Detraux J

INHOUD

Inleiding	3
Epidemiologie	3
Incidentie	3
Prevalentie	3
Diagnostische criteria	6
Differentiële diagnose	7
Risicofactoren	8
Pathofysiologie	10
Studies betreffende profylaxe	10
Acute dystonie en klassieke neuroleptica	11
Acute dystonie en antipsychotica van de nieuwe generatie	11
Behandeling	12
Aanbevelingen	12

Inleiding

Acute dystonie wordt gekenmerkt door onwillekeurige spierspasmen die gedurende korte of langere tijd abnormale houdingen veroorzaken (1). De spasmen treden op binnen 7 dagen nadat met een neurolepticum wordt begonnen, na een snelle verhoging van de dosis of na een verlaging van het geneesmiddel dat werd gebruikt om extrapiramidale symptomen (EPS) te behandelen of te voorkomen (b.v. anticholinergica) (2). 10% van de patiënten bij wie een behandeling met een krachtig klassiek neurolepticum wordt gestart, ontwikkelt dystonische reacties (3). Bepaalde patiënten lopen een bijzonder hoog risico, bijvoorbeeld jonge mannelijke patiënten die hoge doses van krachtige klassieke neuroleptica krijgen. Dergelijke patiënten ontwikkelen in 90 tot 100% van de gevallen een acute dystonie (1). Een dystonie kan worden veroorzaakt door elke stof die de D2-receptoren voldoende blokkeert, dus ook door zwakke geneesmiddelen (4).

De dystonische reacties treden vaak op na de eerste keren dat het geneesmiddel wordt toegediend (90% binnen 3 dagen). Ze kunnen in verschillende lichaamsstreken optreden, maar treffen vooral de hals, de ogen en de romp. De reactie wordt specifiek genoemd naar de betrokken anatomische streek. Vandaar dat termen zoals "torticollis" (scheefhals), "laryngospasme", "oculogyre crisis" en "opisthotonus" worden gebruikt om specifieke dystonische verschijnselen te beschrijven (3).

De dystonische reacties komen ineens op, zijn spectaculair en kunnen zo beangstigend, pijnlijk en penibel voor de patiënt zijn dat ze de therapietrouw in het gedrang kunnen brengen (3-6). Ze kunnen ernstige gevolgen hebben, zoals een ontwrichting van het temporomandibulaire gewricht (7). Toestanden zoals laryngospasme kunnen gevaarlijk en zelfs levensbedreigend zijn voor bepaalde patiënten (3, 5, 8). Bovendien kunnen acute dystonische

reacties belangrijke psychologische gevolgen hebben. Een acute dystonische reactie die opkomt zonder alarmtekens en niet kan worden bedwongen, kan een paranoïde patiënt sterken in zijn overtuiging dat hij door uitwendige krachten wordt beheerst. (9).

Een van de belangrijkste verschillen tussen de klassieke neuroleptica en de antipsychotica van de nieuwe generatie betreft de extrapiramidale symptomen (EPS). De studies die voor 1994 werden uitgevoerd, slaan dan ook enkel op de klassieke neuroleptica.

De dystonie uit zich de eerste dagen na het starten met een neurolepticum of de verhoging van de dosis vaak in de vorm van geïsoleerde en fluctuerende symptomen. Die ongewone symptomen worden dan ook vaak verkeerd gediagnosticeerd en toegeschreven aan simulatie, histerie of epilepsie-aanvallen (1). De dystonische symptomen kunnen ook momentaan of discontinu optreden. De patiënt klaagt bijvoorbeeld van een verdikking of een deviatie van de tong die een minuut duurt. Het symptoom verdwijnt dan en komt pas later weer op. Dit klinische beeld schept vaak verwarring in de geest van de artsen en de leden van het medische team, die dan de verkeerde conclusie trekken dat de patiënt veinst of symptomen uitvindt. Zo kan angst ook bewegingsstoornissen, die door de centrale grijze kernen worden veroorzaakt, verergeren zodat men een minder ernstige dystonie significant kan verlichten door de patiënt gerust te stellen of hem een benzodiazepine toe te dienen. Dat leidt de arts er soms toe de symptomen aan andere oorzaken toe te schrijven (4).

Epidemiologie

Incidentie

Doorheen de laatste decennia werd een significant steeds hogere incidentie van acute

dystonische reacties op neuroleptica gerapporteerd. Van het begin van de jaren 60 tot het einde van de jaren 70 is de incidentie significant gestegen met 2,3%: er werd een incidentie gerapporteerd gaande tot 37-46% bij volwassen patiënten die hoofdzakelijk of enkel met krachtige klassieke neuroleptica werden behandeld (in een vroegere tekst van de auteurs van dit artikel wordt ook gesproken van een stijgende incidentie van tardieve dyskinesie) en tot 63% bij een groep adolescenten die met neuroleptica werd behandeld (10). Arana et al. (1988) hebben de gegevens van 9 studies samengevoegd met in totaal 1366 patiënten die met klassieke neuroleptica werden behandeld. Ze hebben vastgesteld dat de incidentie van acute dystonische reacties op neuroleptica 14,8% bedroeg bij de patiënten die met neuroleptica werden behandeld, en 51,2% bij de patiënten die enkel krachtige neuroleptica kregen, hoofdzakelijk haloperidol ($n = 330$). Geen van beide groepen had profylactisch anticholinergica gekregen (11). Dat de incidentie van acute dystonische reacties mettertijd gestegen is, kan worden toegeschreven aan het feit dat vaker krachtige neuroleptica werden voorgeschreven, en aan de toediening van hogere doseringen dan voorheen (12).

Prevalentie

De prevalentie van acute dystonische reacties loopt uiteen van 2,3% tot 94%. Die enorme spreiding weerspiegelt belangrijke methodologische verschillen in de onderzochte populatie, het type neurolepticum, de dosering, de toediening van andere geneesmiddelen (10), alsook de wijze van toediening. Deze extreme verschillen onderstrepen dat een betere kennis van het onderwerp dus zeker noodzakelijk is.

In **tabel 1** worden de bovenvermelde stellingen verder uitgewerkt.

Tabel 1: Frequentie van acute dystonie in verschillende populaties, behandeld met klassieke neuroleptica, maar zonder profylactische toediening van anticholinergica.

Auteur	Patiënten en (gemiddelde leeftijd)	Duur van de studie	Initiële psychopathologie*	Product en dosis**	Equi. HAL***	% AD
Aguilar et al (1994) (13)	35 patiënten met een eerste psychotische episode (gemiddeld 21,8)	15 dagen	GAF=25,3; SANS=13,0 SAPS=11,8	HAL 15mg p.o.	15mg	60%
Khanna et al (1992) (14)	33 schizofrene patiënten (gemiddeld 27,39) en 50 manische patiënten (gemiddeld 26,34) van het mannelijke geslacht	Geen gegevens	Geen gegevens	HAL (7), TRIFLU (13), CHLOR (3), THIO (1), FLU (4), FLU+TRIFLU (5) gemiddeld 588mg/dag de eerste week (in chloorpromazine-equivalenten) HAL (46), CHLOR (3), PI (1) gemiddeld 966,23 mg/dag de eerste week (in chloorpromazine-equivalenten)	7,35mg 12,08mg	15% 24%
Chakos et al (1992) (15)	70 patiënten met een eerste psychotische episode (16 tot 40)	10 weken	GAS=21,8/CGI=6,0 SADS-C&PD=3,9 SANS=3,0	FLU 20-40mg/dag	20-40mg	36%
Goff et al (1991) (16)	15 patiënten met ernstige psychotische stoornissen (gemiddeld 34,5)	14 dagen	BPRS=53,0	HAL 14,3 ± 3,2mg/d	14,3 ± 3,2mg	33%
Remington et al (1990) (17)	31 manische en schizofrene patiënten (18 tot 55)	14 perioden over 3 jaar	Geen gegevens	HAL gemiddeld 33-36mg/ eerste dag	33-36 mg	65%
Addonizio & Alexopoulos (1988) (18)	45 jonge patiënten (18 tot 35) en 45 bejaarde patiënten (60 tot 80) met schizofrene, schizofreniforme, schizoaffectieve, paranoïde of acute paranoïde afwijkingen	15 dagen	Geen gegevens	HAL max 20mg/d (N=40) FLU max 20mg/d (N=16) THI max 50mg/d (N=29)	20mg 20mg 24mg	17,5% vs. 2,5% 25% vs. 0% 9% vs. 0%
Nasrallah et al (1988) (19)	135 niet-paranoïde schizofrene patiënten (< 45) en 46 bipolaire patiënten (< 45) van het mannelijke geslacht	5 jaar retrospectieve analyse	Geen gegevens	NL gemiddeld 783 ± 471mg/d NL gemiddeld 590 ± 353mg/d NL=hoofdzakelijk HAL, FLU en TRIFLU	? ?	5,9% 26,1%
Boyer et al (1987) (20)	16 patiënten met schizofrenie, schizofreniforme stoornissen, schizoaffectieve stoornissen of een korte reactionele psychose (gemiddeld 23)	3 dagen	Geen gegevens	HAL 5 tot 40mg/d	5-40mg	94%
Sramek et al (1986) (21)	34 schizofrene of schizoaffectieve patiënten (gemiddelde patiënten met een acute dystonie = 28,3 jaar) 28 schizofrene of schizoaffectieve patiënten (18 tot 59) 20 schizofrene of schizoaffectieve patiënten (18 tot 59)	7 dagen	Geen gegevens	HAL gemiddeld = 27,8mg/d FLU gemiddeld = 27mg/d CHLOOR gemiddeld = 558mg/d	27,8mg 27mg 6,975mg	38% 18%^ 0%
Dubin & Weiss (1986) (22)	28 patiënten met een acute psychose (gemiddeld 37,7) 30 patiënten met een acute psychose (gemiddeld 32,7)	6 dagen	CGI=alle "zwaar zieke" of "zeer zwaar zieke" patiënten BPRS=alle patiënten met score "ernstig" of "zeer ernstig" op minstens 3 van de geselecteerde items van de BPRS	THI 10mg IM LOX 2mg IM	4,8mg 2,5mg	32% 40%
Winslow et al (1986) (23)	17 patiënten in de actieve fase van een functionele psychotische ziekte (gemiddeld 26,6)	7 dagen	Geen gegevens	TRIFLU 15mg/d THI 6mg/d HAL 3mg/d FLU chloorhydraat 3mg/d	4,19mg 2,88mg 3mg 3mg	47%

Auteur	Patiënten en (gemiddelde leeftijd)	Duur van de studie	Initiële psychopathologie*	Product en dosis**	Equi. HAL***	% AD
Tuason (1986) (24)	27 schizofrene patiënten met een acute psychose (gemiddeld 30,68) 25 schizofrene patiënten met een acute psychose (gemiddeld 36,96)	10 dagen	BPRS=63,4(LOX)/ 62,1(HAL) CGI=alle "zwaar zieke" of "zeer zwaar zieke" patiënten	HAL (gemiddeld 25mg/dag 1; hoogste gemiddelde dagdosis 47mg) LOX (gemiddeld 83mg/dag 1; hoogste gemiddelde dagdosis 143mg)	25mg; 47mg 8,3mg; 14,3mg	22% 32%
Itoh (1985) (25)	80 schizofrene patiënten (?) 84 schizofrene patiënten (?)	12 weken	BPRS=tussen 51,5 en 53,5	HAL startdosis 3 tot 6mg/d, max 18mg/d BROM startdosis 3 tot 6mg/d, max. 18mg/d	3 tot 6mg; 18mg 3 tot 6mg; 18mg	11,3% 3,6%
Keepers et al (1983) (26)	135 patiënten met schizofrene, schizofreniforme of schizoaffectieve stoornissen (gemiddeld 30,2)	21 dagen		NL gemiddeld 719mg/d (chloorpromazine-equivalenten) NL = hoofdzakelijk HAL en TRIFLU	8,99mg	37,8%
Moleman et al (1982) (27)	98 patiënten, hoofdzakelijk psychotische (de 9 mannen met een AD waren jonger dan 34 jaar)	1 jaar	Geen gegevens	HAL max. 20 mg/d	20mg	12%
Donlon et al (1980) (28)	63 patiënten met een acute schizofrenie (18 tot 45)	10 dagen	BPRS=patiënten in de groep met vaste dosis zieker CGI=3,64	HAL gemiddeld 90mg/d (groep met hoge dosis) HAL gemiddeld 77mg/d (groep met matige dosis) HAL gemiddeld 10mg/d (groep met vaste dosis)	90mg 77mg 10mg	70% 60,9% 45%
Swett et al (1977) (29)	568 patiënten hoofdzakelijk met schizofrenie of een affectieve psychose. De andere patiënten vertoonden persoonlijkheidsstoornissen of een andere aandoening (gemiddeld 35)****	6 jaar	Geen gegevens	CHLOOR 273 ± 43mg/d	3,4 ± 0,53mg	3,3%
Relling et al (1993) (30)	11 kinderen met een acute lymfatische leukemie die chemotherapie kregen (mediaan 4,3)	1 jaar	Geen	CHLOOR 30mg/m ² IV	0,375mg	3%^^
Findlay et al (1993) (31)	78 kankerpatiënten die chemotherapie kregen (gemiddeld 50)	15 maanden	Geen	MET 20mg of IV of per os	N/A	0%
Hainsworth et al (1991) (32)	156 kankerpatiënten die chemotherapie kregen (gemiddeld 58)	1 jaar	Geen	MET 2mg/kg IV	N/A	5,1%
Gandara (1991) (33)	138 patiënten die chemotherapie kregen (?)	5 dagen	Geen	MET 2mg/kg IV	N/A	1,5%
Marty et al (1990) (34)	92 kankerpatiënten die chemotherapie kregen (gemiddeld 57)	1 week	Geen	MET 3mg/kg	N/A	3%^^^
Sorbe et al (1989) (35)	100 kankerpatiënten die chemotherapie kregen (gemiddeld 61)	18 maanden	Geen	MET 4x 1mg/kg	N/A	3%^^^
Edge et al (1987) (36)	19 patiënten met een sarcoom die chemotherapie kregen (gemiddeld 42)	7 maanden	Geen	MET 2mg/kg/dosis per os of IV	N/A	31%
Hyams et al (1986) (37)	42 zuigelingen met gastro-oesofagale reflux (gemiddeld 3,2)	2 dagen	Geen	MET [0,1 (10), 0,2 (11) of 0,3 (21)mg/kg/dosis]	N/A	2,3%
Furlanut et al (1988) (38)	5 gezonde mannelijke vrijwilligers (25 tot 30)	4 dagen	Geen	BEN 4mg eenmaal per os	8mg	40%
Magliozzi et al (1985) (39)	12 normale personen (19 tot 37) 9 normale personen (19 tot 37)	2 dagen	Geen	HAL 0,125mg/kg IV HAL 0,5mg/kg per os	0,125mg 0,5mg	25% 33%

* GAF=Global Assessment of Functioning score
SANS=Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS=Scale for the Assessment of Positive Symptoms
GAS=Global Assessment Scale
CGI=Clinical Global Impressions scale; CGI-BP= Clinical Global Impressions scale-Bipolar Version
SADS-C&PD=Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-special version
BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale

** HAL=Haloperidol; TRIFLU=Trifluoperazine; CHLOR=Chloorpromazine; THIO=Thiordazine; FLU=Flufenazine; PI=Pimozide; THI=Thiothixeen; NL=klassieke neuroleptica; LOX=Loxapine;
BROM=Bromperidol; MET=Metoclopramide; BEN=Benperidol;

*** equivalentie orale dosis voor 1mg HAL; N/A=Non Applicable

**** gemiddelde berekend op een totaal van 654 patiënten onder chloorpromazine (86 met benzotropine en 568 zonder benzotropine)

? = de gegevens zijn niet vermeld in de studie

^ patiënten uit de profylactische (=4) en de niet-profylactische (=1) groep
^^ totale aantal kuren (n=31)
^^^ op het totale aantal kuren (n=92)
^^^^ op het totale aantal kuren (n=156)

De incidentie en de prevalentie van acute dystonie door neuroleptica verschillen sterk. Deze verschillen zijn toe te schrijven aan methodologische verschillen tussen de studies.

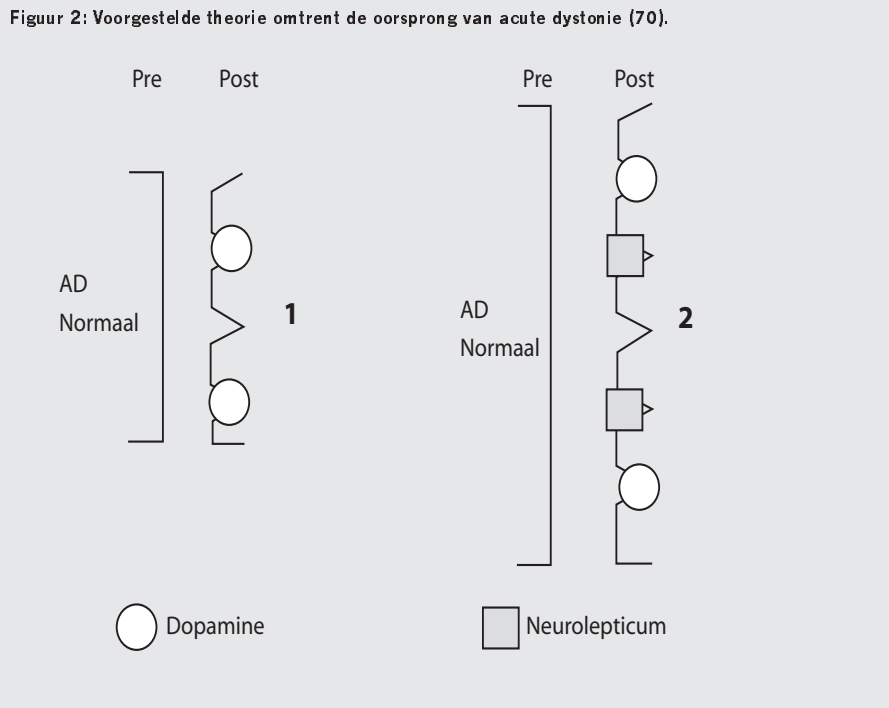
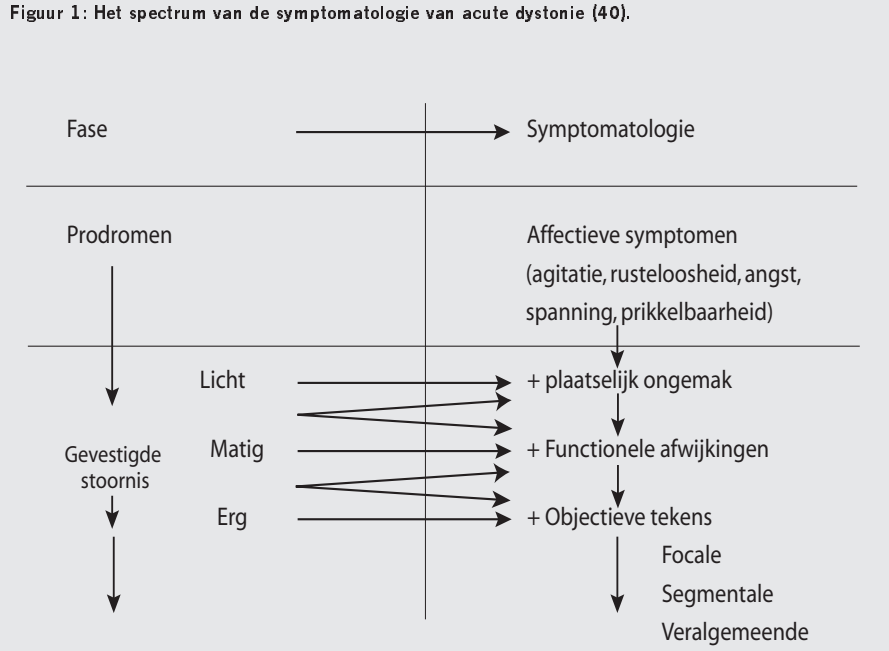
Diagnostische criteria

De diagnose van acute dystonie zou eenduidig moeten zijn. Adequate criteria om de diagnose te bevestigen zijn het optreden van kenmerkende spasmen na toediening van een neurolepticum en een snelle respons op een anticholinergicum (5).

De diagnostische criteria voor acute dystonie door neuroleptica volgens de DSM-IV-TR, worden samengevat in **tabel 2**. De lichaamszones waarbinnen dystonie kan voorkomen, zijn de spieren van de ogen, de nek, het gelaat en de larynx en de spieren van de ledematen en rond de wervelkolom. Bij een acute dystonie van de larynxspieren kunnen de spasmen leiden tot een potentieel fatale obstructie van de luchtwegen (5).

Het syndroom van acute dystonie omvat zowel subjectieve als objectieve kenmerken (**Figuur 1**). Prodromale symptomen zijn bijvoorbeeld toegenomen agitatie, rusteloosheid, angst, spanning en prikkelbaarheid. Deze worden gevolgd door gevoelens van ongemak zoals stijfheid of pijn van het aangetaste deel en vervolgens een toenemende onhandigheid. Met andere woorden, op het ogenblik dat er zichtbare tekenen verschijnen, is het probleem al duidelijk aanwezig. Subjectieve kenmerken zonder objectieve tekenen getuigen van een lichte aantasting (40).

Het optreden van een acute dystonie door neuroleptica gaat vaak gepaard met schrik en angst, vooral bij patiënten die niet weten dat de behandeling dergelijke effecten kan teweegbrengen, en die dus ten onrechte denken dat de symptomen deel uitmaken van hun mentale



stoornis. Sommige patiënten voelen pijn en ervaren krampen in de aangetaste spieren. Acute dystonische reacties kunnen dan ook tot gevolg hebben dat de patiënt zijn medicatie niet meer wil innemen (2).

Acute dystonische reacties worden meestal vroeg in het verloop van de behandeling vastgesteld, maar kunnen ook laatstijdig optreden (5), meestal op het moment dat de dosering wordt verhoogd. Ze duren enkele seconden tot meerdere uren en treden vaker in de loop van

Acute dystonie treft het vaakst de spieren van de ogen, de nek, het gelaat, de larynx en de ledematen.

de middag en 's avonds op. Bij 200 patiënten die voor de eerste maal neuroleptica kregen, trad meer dan 80% van de episoden van acute dystonie op tussen 12 en 23 uur. Het waargenomen circadiane ritme kan niet worden verklaard door de slaap, vermoeidheid of de tijd die verstreken was sinds de laatste inname van het geneesmiddel (41).

Differentiële diagnose

We hebben al gezegd dat de diagnose van acute dystonie vrij eenvoudig is. Het optreden van kenmerkende spasmen na toediening van een neurolepticum en de snelle respons op een anticholinergicum zijn toereikende criteria om de diagnose te bevestigen (5).

Maar toch moet een onderscheid worden gemaakt tussen acute dystonie door neuroleptica en andere oorzaken van dystonie bij patiënten die met een neurolepticum worden behandeld. Als de symptomen de toediening van het neurolepticum voorafgaan, als de symptomen verergeren zonder verandering van het geneesmiddel, als ze niet reageren op anticholinergica of als er focale neurologische tekenen zijn, moet aan een andere oorzaak worden gedacht.

Neurologische of algemene medische aandoening

De volgende observaties bewijzen dat de symptomen te wijten zijn aan een neurologische ziekte of een andere algemene medische aandoening: het verloop (b.v. symptomen voor toediening van het neurolepticum of verergering van de symptomen zonder verandering van het geneesmiddel) en het bestaan van focale neurologische tekenen (2). Er bestaan tal van aandoeningen die dystonische bewegingen kunnen opwekken. Maar met een nauwgezette anamnese en een klinisch onderzoek kan men er een groot aantal uitsluiten (**Tabel 3**).

Tabel 2: Criteria voor het opsporen van 333.7 Acute dystonie door neuroleptica (2).

- A. Een of meer van de volgende tekenen of symptomen treden op of zijn opgetreden bij gebruik van een neurolepticum.
1. Abnormale positie van het hoofd of de nek ten opzichte van het lichaam (b.v. retrocollis, torticollis).
 2. Spasmen van de kaakspieren (trismus, openen van de mond, grimassen).
 3. Slikstoornissen (dysfagie), spraakstoornissen of ademhalingsproblemen (potentieel levensbedreigend spasme van de larynx en de farynx, dysfonie)
 4. Dikke tong of onduidelijk spreken door hypertonie of volumetoename van de tong (dysartrie, macroglossie).
 5. Uitsteken of slechte werking van de tong.
 6. Ogen draaien naar boven, naar beneden of opzij (oculogyre crisis).
 7. Abnormale positie van de distale ledematen of van de romp (opisthotonus).
- B. De tekenen of de symptomen van criterium A zijn opgekomen binnen 7 dagen na het starten van een neurolepticum of een snelle verhoging van de dosis of na verlaging van het geneesmiddel dat wordt gegeven om extrapiramidale symptomen te behandelen (of te voorkomen) (b.v. anticholinergica).
- C. De symptomen van criterium A kunnen niet beter worden uitgelegd door een mentale stoornis (bv. symptomen van catatonie bij schizofrenie). De volgende waarnemingen kunnen erop wijzen dat de symptomen veeleer toe te schrijven zijn aan een mentale stoornis: de symptomen treden op voor toediening van het neurolepticum of zijn niet compatibel met het schema van farmacologische interventie (b.v. geen verbetering na een verlaging van de dosis van het neurolepticum of na toediening van een anticholinergicum).
- D. De symptomen van criterium A zijn niet toe te schrijven aan een ander geneesmiddel dan een neurolepticum of aan een neurologische ziekte of een andere algemene ziekte. De volgende observaties kunnen erop wijzen dat de symptomen toe te schrijven zijn aan een algemene medische aandoening: de symptomen treden op voor toediening van het neurolepticum, er zijn onverklaarde focale neurologische tekenen of de symptomen nemen toe zonder verandering van het geneesmiddel.

Tabel 3: Aandoeningen die dystonische bewegingen kunnen veroorzaken (naar 5, 42).

Erfelijke	Sporadische	Toxines
Dystonia musculorum deformans (torsiespasme)	Intracraniaal ruimte-innemend proces	Mangaan
Ziekte van Wilson	Parkinsonisme na encefalitis	Koolstofdioxide
Ziekte van Hallervorden-Spatz	Spasmodische torticollis	Koolstofmonoxide
Chorea van Huntington	Retrocollis	
Cerebrale lipidose	Schrijverskramp	
Syndroom van Fahr	Syndroom van Meige	
Syndroom van Segawa	Perinataal letsel	
	Hysteriforme bewegingsstoornissen	

Spontane focale of segmentale dystonie

Deze vormen van dystonie duren doorgaans enkele dagen tot weken, ongeacht het geneesmiddel. Ook andere neurologische aandoeningen (b.v. epilepsie-aanvallen van de temporale kwab, virale en bacteriële infecties, traumata en een grote massa in het centrale of perifere zenuwstelsel) en endocrinologische aandoeningen (b.v. hypoparathyroidie) kunnen symptomen (b.v. tetanie) veroorzaken die lijken op een acute dystonie door neuroleptica (2).

Maligne neuroleptica-syndroom

Het maligne neurolepticasyndroom kan een dystonie veroorzaken, maar onderscheidt zich door het optreden van koorts, veralgemeende stijfheid (2) en bewustzijnsstoornissen.

Dystonie door andere geneesmiddelen dan neuroleptica

Acute dystonie door neuroleptica moet worden onderscheiden van dystonie door andere geneesmiddelen. In dat geval kan een diagnose worden gesteld van motorische stoornissen door een niet-gespecificeerd geneesmiddel (2). Acute dystonie komt zelden voor met andere geneesmiddelen, maar wordt soms gezien bij gebruik van metoclopramide (bewezen). Er zijn ook gevallen beschreven bij gebruik van cinnarizine, flunarizine, fenytoïne, chloroquine en hydroxychloroquine (43). Ook werden gevallen van acute dystonie bij gebruik van selectieve serotonine-reuptakeremmers (SSRI) gepubliceerd. In een beknopt verslag verklaart Leo (1996) echter dat deze laatste vaststelling niet overtuigend is (44).

Catatonie in het kader van een stemmingsstoornis of schizofrenie

Deze diagnose moet worden onderscheiden van de diagnose van acute dystonie door neuroleptica

op grond van het verband in de tijd tussen de symptomen en de toediening van neuroleptica (b.v. dystonie gaat de toediening van het neurolepticum vooraf) en van de respons op de farmacologische interventie (b.v. geen verbetering na verlaging van de dosis van het neurolepticum of na toediening van een anticholinergicum). Bij een acute dystonie door neuroleptica wordt de dystonische reactie door patiënten over het algemeen als traumatiserend ervaren zodat ze zelf een behandeling vragen. Catatone patiënten daarentegen blijven in zichzelf teruggetrokken en drukken geen subjectief lijden uit (2).

Tics

Bepaalde motorische tics kunnen lijken op dystonische reacties als het gaat om langdurige bewegingen of torsiebewegingen. Tics kunnen doorgaans worden geïdentificeerd op basis van het tijdstip van optreden. Ze treden intermitterend en soms in salvo's op. Ze worden typisch voorafgegaan door een onbedwingbare subjectieve behoefte om de beweging uit te voeren en worden gevolgd door een gevoel van verlichting. De patiënt kan de tics vaak gedurende lange tijd volledig onderdrukken, wat gewoonlijk niet mogelijk is bij dystonie (45).

Maniërisme

Onder maniërisme verstaan we bewegingen die onregelmatig en min of meer opzettelijk worden herhaald. Maniërisme komt vaak voor bij schizofrenie en andere psychosen. Het gaat vaak gepaard met andere catatone symptomen en lijkt opzettelijk en georganiseerd (46)

Tardieve dyskinesie en tardieve dystonie (cfr bijlage 1)

Acute dystonische reacties onderscheiden zich van tardieve dyskinesie en tardieve dystonie doordat ze plotseling opkomen, een acuut gevoel van ongemak en stress veroorzaken en snel verdwijnen na toediening van anticholinergica (10).

Een "acute" dystonie die laattijdig optreedt, onderscheidt zich van tardieve dystonie door het snelle opkomen van de symptomen en de respons op de behandeling, op een gelijkaardige manier als een acute dystonie die vroeger optreedt.

Spasmodische reactie bij tetanus

Ernstige tetanus veroorzaakt opisthotonus, flexie van de armen, extensie van de benen, perioden van apneu door spasme van de intercostale spieren en het middenrif en rigiditeit van de buikwand.

Er dient bijzondere aandacht te worden gegeven aan de differentiële diagnose tussen acute dystonie door neuroleptica en andere oorzaken van dystonie.

Risicofactoren

Tabel 4: Risicofactoren van acute dystonische reacties (naar 9, 19, 47-49).

Krachtige neuroleptica
Haloperidol
Flufenazine
Hoge doses
Jonge leeftijd (minder dan 35 jaar)
Intramusculaire toediening
Vroegere dystonische reactie op een gelijksoortig neurolepticum in een vergelijkbare dosis
Mannelijk geslacht
Cocaïnegebruik
Hypocalciëmie
Uitdroging
Hypoparathyroidie
Affectieve stoornis
Aziatisch ras
Ernst van de onderliggende psychiatrische aandoening

Jonge leeftijd en mannelijk geslacht

Acute dystonische reacties op neuroleptica komen 15 keer vaker voor bij patiënten jonger dan 35 jaar (18). Bij patiënten jonger dan 50 jaar is het risico om acute dystonische reacties te ontwikkelen tweemaal hoger bij mannen dan bij vrouwen. De incidentie van acute dystonische reacties bij 50-plussers is echter vergelijkbaar bij mannen en vrouwen (50). De hoogste incidentie wordt gemeten bij jonge mannen die ook andere risicofactoren vertonen (20).

Krachtige neuroleptica

Krachtige neuroleptica veroorzaken gemakkelijker acute dystonische reacties dan zwakke neuroleptica (10) (zie verder voor meer details).

Jonge mannen die hoge doses van krachtige neuroleptica innemen en vroeger al een acute dystonie door neuroleptica hebben vertoond, lopen de hoogste kans om acute dystonie te ontwikkelen.

Cocainegebruik

Cocainegebruik is een risicofactor om acute dystonie door neuroleptica te ontwikkelen. De dystonische reacties kunnen optreden bij gebruik van cocaïne alleen, in combinatie met neuroleptica of tijdens een ontwenningfase (51-56).

Hyperthyroïdie, hypoparathyroïdie

Gevalsbeschrijvingen suggereren ook dat andere aandoeningen zoals hyperthyroïdie en hypoparathyroïdie het risico van acute dystonie kunnen verhogen (54).

Ernst van de psychiatrische aandoening

In een studie van 70 patiënten met een eerste acute psychotische episode hebben Chakos et al.

(1992) vastgesteld dat de ernst van de onderliggende psychiatrische aandoening (vooral positieve symptomen) een predictor van acute dystonische reacties is (15). In een studie van Aguilar et al. (1994) uitgevoerd bij 62 patiënten met een eerste episode, werd een significante correlatie vastgesteld tussen het optreden van dystonie en jonge leeftijd, de ernst van de ziekte en de negatieve symptomen. De dystonie leek ook gecorreleerd te zijn met positieve symptomen (13). De implicaties van deze bevindingen zijn niet duidelijk, maar Chakos et al. (1992) suggereren dat het optreden van acute EPS bij een eerste episode een indicator van farmacologische reactiviteit bij die patiënten kan zijn. Patiënten die geen acute EPS ontwikkelen bij de eerste episode, vertonen misschien een algemeen verminderde farmacologische reactiviteit, hetgeen eveneens een verminderde respons op antipsychotica impliceert. Deze beschouwingen mogen echter niet worden doorgetrokken naar de antipsychotica van de laatste generatie (15) (zie **tabel 1** voor de epidemiologie).

Ras

Klinische anekdoten laten uitschijnen dat Aziatische patiënten meer kans lopen om EPS (47) te krijgen, met inbegrip van acute dystonische reacties. Binder & Levy (1981) hebben vastgesteld dat Aziatische schizofrene patiënten gevoeliger zijn voor acute EPS tijdens de eerste 2 weken behandeling met haloperidol. De prevalentie van acute dystonische reacties was hoger in de twee onderzochte etnische groepen, vergeleken met de blanke subgroep: 10 van de 20 Aziaten en 9 van de 20 zwarten hadden acute dystonische reacties ontwikkeld tegen slechts 11 van de 40 blanke patiënten (57). Een prospectieve studie heeft uitgewezen dat de gemiddelde concentraties van haloperidol hoger waren bij Aziatische dan bij blanke patiënten met schizofrenie tijdens een behandeling van 2 weken waarbij de dosis van haloperidol werd aangepast aan het lichaamsgewicht. Bij de Aziatische patiënten was

ook de incidentie van EPS tijdens de behandeling hoger, hoewel in beide groepen steeds benzotropine werd voorgeschreven. Het zou kunnen dat farmacokinetische en farmacodynamische factoren bijdragen tot de verschillen in respons op haloperidol (58).

Affectieve stoornis

Er werd een hogere incidentie van acute dystonie gerapporteerd bij patiënten met een affectieve stoornis dan bij schizofrene patiënten (59). De studie van Nasrallah et al. (1988) suggereert dat manische patiënten vatbaarder zijn voor EPS dan schizofrene patiënten. In hun retrospectieve studie bij 135 schizofrene niet-paranoïde patiënten en 46 manische patiënten van het mannelijke geslacht die met neuroleptica werden behandeld, was de incidentie van acute dystonie significant hoger bij de manische patiënten (26,1%) dan bij de schizofrene patiënten (5,9%) (14). Ook Khanna et al. hebben in een retrospectieve studie (1992) een verschil tussen manische en schizofrene patiënten vastgesteld (24% versus 15%), maar dit verschil was niet significant. Er kon evenmin een significant verschil in dystonische reacties worden aangetoond tussen paranoïde en niet-paranoïde schizofrene patiënten. Voorts wordt gemeld dat patiënten met een bipolaire stoornis die met neuroleptica worden behandeld, even vaak of vaker dan schizofrene patiënten een acute dystonie ontwikkelen (49).

Pathofysiologie

Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de acute dystonie, is nog niet opgehelderd (5, 9, 10, 60). Er zijn evenwel meerdere hypothesen geformuleerd. De meeste theorieën verwijzen naar een onevenwicht tussen dopamine en acetylcholine in de centrale grijze kernen (5).

Dopamine

Er wordt verondersteld dat acute dystonie toe te schrijven is aan een acute hypodopaminerge

toestand in de centrale grijze kernen door blokkade van de dopaminereceptoren door neuroleptica (9) (zie ook **figuur 2**). Er dient evenwel opgemerkt te worden dat de incidentie van acute dystonie maximaal is 24 tot 48 uur na het starten van de behandeling, terwijl de receptoren enkel het eerste of de eerste 2 uur na toediening maximaal bezet zijn (61). Er zijn bijgevolg twee tegenstrijdige hypothesen geformuleerd. Eén hypothese suggereert een toestand van overmatige dopaminerge activiteit die gepaard gaat met een verhoogde afgifte van dopamine en overgevoeligheid van de dopaminereceptoren als netto effect van de blokkade van de dopaminereceptoren door het neurolepticum (de hypothese van mismatching). Anderzijds wordt er echter aangenomen dat het risico van acute dystonie gerelateerd is aan de sterkte van het neurolepticum, die evenredig is aan het vermogen tot blokkade van de dopaminereceptoren. Vandaar dat anderen hebben voorgesteld dat de acute dystonie het gevolg is van een verminderde dopaminerge activiteit in het striatum. Dat strookt met de observatie dat dopaminerge agonisten van nut kunnen zijn bij de behandeling van acute dystonie (62). Het zou kunnen dat elementen van beide hypothesen meespelen, want de D2-receptoren worden vooral bezet door de klassieke neuroleptica. Dat resulteert in een snellere hernieuwing van dopamine, wat kan leiden tot een sterkere activatie van de niet-geïnhibeerde D1-receptoren.

Andere neurotransmitters

Mogelijk spelen ook andere neurotransmitters een rol in de pathofysiologie van acute dystonie. Deze idee is grotendeels gebaseerd op klinische observaties en de kennis van de intrinsieke eigenschappen van de specifieke neuroleptica. Bijvoorbeeld, antipsychotica, zoals clozapine, met een hoge anticholinerge activiteit veroorzaken minder gemakkelijk acute dystonie (63). Bovendien verdwijnen de symptomen meestal snel met anticholinergica. Vandaar de hypothese

dat een verhoogde cholinerge activiteit ten grondslag zou liggen aan de dystonie. Dat wordt overigens bevestigd door het feit dat cholinerge agonisten een acute dystonie kunnen uitlokken bij dieren.

Sommige auteurs denken dat de acute dystonie zou kunnen worden verklaard door een blokkade van de sigmareceptoren door neuroleptica. Sigmareceptoren spelen een rol in de controle van bewegingen (10, 65, 66). Onderzoeken omtrent de rol van γ -aminoboterzuur (GABA) hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd. Ook onderzoeken met geneesmiddelen die een invloed hebben op het serotoninerge systeem, hebben weinig gegevens opgeleverd die erop zouden wijzen dat serotonine een belangrijke rol speelt (67, 68). Serotonine heeft evenwel een invloed op de dopaminerge transmissie (via de 5HT_{2A}-receptoren in het striatum). Daarom worden nieuwe antipsychotica gebruikt om EPS zoals acute dystonie te voorkomen (69).

Er wordt verondersteld dat een sterke blokkade van de dopaminereceptoren door antipsychotica met een geringe anticholinerge activiteit kan leiden tot een compensatoire stijging van het aantal receptoren met een acute dystonie als gevolg.

Studies betreffende de profylaxe

Arana et al (1988) onderzochten de gegevens van negen studies die de incidentie van acute dystonie door neuroleptica met en zonder toediening van anticholinergica hebben vergeleken. Anticholinergica verminderden de incidentie van dystonie met 1,9 bij patiënten behandeld met verschillende neuroleptica en 5 tot 8 maal bij patiënten behandeld met krachtige neuroleptica. De incidentie van dystonie en de doeltreffendheid van anticholinerge profylaxe waren omgekeerd gecorreleerd met

de leeftijd: de profylactische doeltreffendheid verminderde metertijd (11).

In recente prospectieve studies met lagere doses neuroleptica bedroeg de incidentie van acute dystonische reacties 20,9 tot 33% bij de patiënten die geen enkele profylaxe kregen. Bij gebruik van hogere doses van krachtige neuroleptica steeg de incidentie van dystonie tot 47%. Meer dan 90% van de dystonische reacties die in diverse studies zijn gerapporteerd, heeft zich voorgedaan tijdens de eerste 3 dagen van de behandeling, ongeacht de dosering van het antipsychoticum. In de meeste studies was de incidentie hoger bij de jongere patiënten van het mannelijke geslacht. Een retrospectieve studie heeft vastgesteld dat de incidentie van acute dystonie bij patiënten van 10 tot 19 jaar veel hoger was (65%) dan bij patiënten van 20 tot 29 jaar (46%) en van 30 tot 39 jaar (32%). Dat alles suggereert dat een anticholinerge profylaxe routinegewijs enkel aangevozen is als vrij hoge doses (> 12mg haloperidol per dag of een equivalente dosis) van krachtige neuroleptica vereist zijn bij patiënten die gezien hun leeftijd en geslacht een hoog risico lopen. De dosering van het anticholinergicum dient tijdens de tweede week van de behandeling geleidelijk te worden verlaagd, tenzij er nog andere extrapiramidale effecten verschijnen (4) (voor een bespreking van het profylactische gebruik van anticholinergica, zie het hoofdstuk over de behandeling en ook referentie 70).

Acute dystonie en klassieke neuroleptica

Zoals we al hebben gezegd, vormen krachtige neuroleptica zoals flufenazine en haloperidol (zie risicofactoren) een risicofactor voor de ontwikkeling van acute dystonie. Studies met krachtige neuroleptica rapporteren een incidentie variërend van 6,6% tot 64%, met een incidentie van 70% in een subgroep die in een welbepaalde studie een hoge dosis kreeg (60).

Flufenazine

In gerandomiseerde dubbelblinde studies werden 86 patiënten met een acute exacerbatie van een psychose volgens een vast doseringsschema behandeld met flufenazine per os in een dosering gaande tot 10-30 mg/d. 33,8% van de risico-patiënten ontwikkelden dystonische reacties. 58% van deze reacties deed zich voor op de derde dag van de behandeling, 88% de vierde en 100% de negende dag; de meeste zijn later in het toedieningsinterval opgetreden. Significante predictoren van dystonische reacties waren een hoge relatieve dosering (mg/kg) van flufenazine en een jonge leeftijd. Vroegere studies hebben lagere incidenties van acute dystonie (minder dan 10%) gerapporteerd. Dat komt waarschijnlijk doordat vroeger lagere doseringen van neuroleptica werden toegediend (60).

Haloperidol

In een studie bedroeg de incidentie van acute dystonie 70% bij volwassen patiënten die met een hoge dosis (tot 80 mg/d) haloperidol werden behandeld (28). EPS zou echter zelden optreden met haloperidol IV alleen en zelfs significant minder in combinatie met benzodiazepines (71). Ook dystonie van de larynx en de farynx werd zelden gerapporteerd bij behandeling met haloperidol IM. Het gaat hier om een spasme van de larynx- en farynxspieren die gepaard gaat met een gevoel van verstikking, cyanose, respiratoire distress en asfyxie. Die striopallidale reactie deed zich dan hoofdzakelijk voor bij jonge twintigers en dertigers die niet of slechts gedeeltelijk reageerden op haloperidol IM gedurende meerdere dagen (72).

Sulpiride

Bij proefdieren heeft Häggström (1984) vastgesteld dat nagenoeg alle Cebus apella-ape met blijvende dyskinesieën door neuroleptica aanvallen van acute dystonie ontwikkelden na toediening van een enkele dosis sulpiride (20mg/kg

i.m.) (73). Linazasoro et al (1991) hebben een geval beschreven van een jongen van 15 jaar die na toediening van 100 mg sulpiride i.v. een acute dystonische reactie ontwikkelde met oculogyrie crises, retrocollis, opisthotonus en dystonische houdingen van de linkerarm en -hand (74).

Amisulpiride

Totnogtoe werden geen specifieke gegevens gerapporteerd.

Acute dystonie en antipsychotica van de nieuwe generatie

Het risico van acute dystonische reacties met de nieuwe antipsychotica is zeer klein en met clozapine zelfs onbestaande. Deze nieuwe antipsychotica worden steeds meer ingezet als eerstelijns therapie bij psychotische stoornissen, wat zeker zal resulteren in een sterke vermindering van de acute dystonische reacties, zodat het geen zin meer heeft profylactisch anticholinergica te geven. Zelfs in de zeldzame gevallen dat de nieuwe antipsychotica acute dystonische reacties veroorzaken, hoeft men waarschijnlijk geen anticholinergica te geven, vermits het fenomeen van korte duur is en zelden recidiveert (10).

Clozapine

Dubbelblinde placebogecontroleerde studies van acute dystonie bij apen, waarin gebruik werd gemaakt van een breed doseringsbereik, hebben aangetoond dat clozapine geen dystonie veroorzaakt (75). Ook studies bij de mens leren dat clozapine nagenoeg geen EPS teweegbrengt (76-78), niettegenstaande er toch wel enkele gevallen van acute dystonie werden gerapporteerd (79).

Olanzapine

Slechts 0,4% (80) tot 1,4% van de patiënten ontwikkelt een acute dystonie bij behandeling met olanzapine (81). Gevalsbeschrijvingen suggereren evenwel dat patiënten met antecedenten van

dystonie of een ernstig parkinsonisme t.g.v. een antipsychotische behandeling een hoger risico op het ontwikkelen van een dystonie vertonen bij een behandeling met olanzapine (82).

Risperidone

Acute dystonische reacties bij toediening van risperidone werden beschreven, maar minder dan met klassieke neuroleptica (83). De incidentie van acute dystonie door risperidone is hoger dan in de placebogroep bij toediening van zeer hoge doses van risperidone (16mg/d), maar niet bij gebruik van therapeutische doseringen (6mg/d) (84).

Resultaten suggereren dat risperidone nuttig is in de behandeling van idiopathische en symptomatische dystonie (85, 86). Meerdere gevalsbeschrijvingen suggereren ook dat tardieve dystonie kan verminderen bij overschakeling op risperidone (87-89).

Het gebruik van nieuwe antipsychotica vermindert de incidentie van acute dystonie significant, zodat men geen anticholinergica meer hoeft te geven.

Quetiapine

In een open klinische studie van 4 weken met quetiapine in een maximale dosering van 750mg/d heeft geen enkele van de twaalf patiënten acute dystonische reacties vertoond (90). In een latere studie van Jonnalagada & Norton (2000) werd echter wel acute dystonie met quetiapine gerapporteerd (91).

Ziprasidone

In een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie van 24 uur met vaste dosis kregen 117 geagiteerde psychotische patiënten 4 injecties (om de 2 uur, naargelang van het geval) van 2mg (n = 54) dan wel 10mg (n = 63) ziprasidone IM.

Er werd geen enkel geval van acute dystonie of ontremd gedrag gerapporteerd (92).

Sertindole

Totnogtoe werden geen specifieke gegevens gerapporteerd.

Zotepine

Totnogtoe werden geen specifieke gegevens gerapporteerd.

Behandeling

Hoewel er nog heel wat onzekerheid bestaat over de pathofysiologie van acute dystonie, kunnen de symptomen goed worden beteugeld. Acute dystonie verdwijnt het snelst na intraveneuze toediening van anticholinergica. De patiënt dient echter goed te worden opgevolgd: de duur van de therapeutische effecten na parenterale toediening kan immers kort zijn en de acute extrapiramidale symptomen kunnen recidiveren (9).

Afhankelijk van de ernst zijn benztropine (1 tot 2mg intramusculair) en difenhydramine (25 tot 50mg intramusculair) de anticholinergica die in de literatuur het meest worden voorgeschreven (geen van beide is in België te verkrijgen). De klinische werking treedt vrij snel in en het effect is volledig binnen 10 tot 15 minuten. Als de symptomen aanhouden, kan een tweede dosis worden toegediend, eventueel eerder in het geval van een ernstige reactie of in het zeldzame geval van obstructie van de luchtwegen. Andere auteurs raden aan kleine doses lorazepam (1 tot 2mg) voor te schrijven bij patiënten die een extra parenterale dosis nodig hebben. Een dergelijke polymedicatie kan echter een additief sederend effect op de ademhaling hebben (4). Een acute dystonie reageert ook snel op andere anticholinergica zoals biperideen (2mg), trihexyfenidyl (5mg) en procyclidine (5mg) (5) (zie ook **tabel 5**). Het anticholinergicum dat in België het meest wordt voorgeschreven, is Akineton®, gevolgd door

Tremblex®, Kemadrin® en Artane®. Ook benzodiazepines kunnen de symptomen verlichten, maar ze hebben geen profylactische effecten (93). Diazepam zou doeltreffend zijn bij de behandeling van acute dystonie (5). Een dringende behandeling kan aangewezen zijn bij een ernstige acute dystonie met pijn of occlusie van de larynx en bij een oculogyre crisis. Daarom moet steeds een anticholinergicum worden voorgeschreven, waarbij de patiënt de raad krijgt het anticholinergicum steeds bij zich te hebben, maar enkel te gebruiken als er problemen opduiken. Dat geldt uiteraard voor patiënten die in staat worden geacht die richtlijnen na te leven. Patiënten die riskeren die richtlijnen niet na te leven, moeten gedurende de periode die het hoogste risico inhoudt in het ziekenhuis worden opgenomen of moeten meteen een profylactische behandeling krijgen (5). Het kan zijn dat het gebruik van een anticholinergicum niet moet worden voortgezet zoals bij stopzetting van het neurolepticum, verlaging van de dosis of overschakeling op een zwakker neurolepticum of een antipsychoticum van de tweede generatie. Als het neurolepticum in dezelfde dosering wordt voortgezet, dient, om latere

Tabel 5: Terminale plasmahalfwaardetijd van anticholinergica (naar 70).

Generische naam	Merknaam	Plasmahalfwaardetijd
Orfenadrinecitraat	NORFLEX®	15,5 uur
Procyclidine	KEMADRIN®	12 uur
Trihexyfenidyl	ARTANE®	13 uur
Dexetimide	TREMBLEX®	tot 15-30 uur
Biperideen	AKINETON®	18-24 uur
Orfenadrine	DISIPAL®	gemiddeld 15,5 uur

problemen te voorkomen, een korte profylaxe te worden gestart met benztropine (1 tot 2mg per os tweemaal per dag) of trihexyfenidyl (2mg per os driemaal per dag) (4).

De eerstelijns therapie van een acute dystonie bestaat uit toediening van anticholinergica. Ook benzodiazepines kunnen de symptomen verlichten.

Er is meer discussie over de toediening van een profylactisch geneesmiddel bij het starten van een neurolepticum en over de behandelingsstrategie na genezing van de acute episode. De meeste auteurs zijn het erover eens dat een profylactische behandeling gewettigd zou zijn als men een hoog risico van acute dystonie verwacht. Zo raden sommige auteurs profylactisch anticholinergica aan bij jonge mannen die een behandeling met neuroleptica nodig hebben. Anderen verkiezen de patiënt of de familie te waarschuwen en een voorschrift voor een oraal anticholinergicum te geven, dat dan als het nodig is, wordt ingenomen. Bij antecedenten van acute dystonie door neuroleptica kan profylactische toediening van een anticholinergicum bij een latere behandeling zeker aangewezen zijn. Wij denken dat het nog steeds beter is over te schakelen op antipsychotica van de tweede generatie of meteen dergelijke geneesmiddelen voor te schrijven. Door het anticholinergicum snel stop te zetten, voorkomt men neveneffecten zoals geheugenstoornissen, wazig zicht en droge mond, maar andere auteurs raden aan de profylaxe voort te zetten uit schrik voor een potentieel fatale dystonie van de larynx- en farynxspieren. Zij stellen ook

dat een episode van dystonie erg beangstigend is en de psychiatrische aandoening kan verergeren of een negatieve weerslag kan hebben op de therapeutrouw. Een unieke of gelijkvormige aanpak van dit probleem is onmogelijk; het therapeutische beleid dient individueel te worden aangepast (67).

Er is dus discussie over de vraag of al dan niet een anticholinergicum dient te worden gegeven bij het starten van een behandeling met antipsychotica.

Argumenten pro

1. Een acute dystonie kan een zware beproeving zijn voor de patiënt.
2. De dystonie komt typisch op in het begin van de behandeling, op een ogenblik dat de relatie tussen de patiënt en de arts nog broos is. Een acute dystonie kan de patiënt er dan ook toe brengen het antipsychoticum stop te zetten.
3. Er zijn enkele gegevens die erop wijzen dat een profylactische behandeling de incidentie van dystonie en andere extrapiramidale neveneffecten (EPS) kan verlagen (5).

Argumenten contra

1. De meeste patiënten ontwikkelen geen dystonie, vooral als ze antipsychotica van de tweede generatie innemen.
2. De patiënten zouden onnodig worden blootgesteld aan de neveneffecten van anticholinergica op het autonome zenuwstelsel en de cognitieve functies.
3. Een eventuele dystonie kan gemakkelijk worden behandeld.
4. Gelijktijdige toediening van anticholinergica kan de antipsychotische doeltreffendheid van neuroleptica verlagen door farmacokinetische of farmacodynamische interacties (6) en kan acute tekenen van relatieve overdosering maskeren.

De antipsychotica van de nieuwe generatie houden slechts een gering risico van acute dystonische reacties in (cfr supra). Discussies over profylactische toediening van anticholinergica zijn dan ook minder relevant geworden.

Profylactische toediening van anticholinergica is niet noodzakelijk en enkel aangewezen bij hoogerisicopatiënten. Het is beter de patiënt of de familie voor te lichten en in een behandeling te voorzien als deze nodig is.

Aanbevelingen

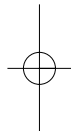
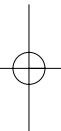
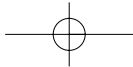
1. Licht de patiënt in.
2. Behandel onmiddellijk: een anticholinergicum toedienen en de dosis van het antipsychoticum verlagen.
3. BDZ kunnen nuttig zijn om bepaalde symptomen te verlichten.
4. Een ander beleid overwegen, bijvoorbeeld overschakelen op een ander antipsychoticum, bij voorkeur van de tweede generatie.
5. Profylactische toediening van anticholinergica is enkel aangewezen in zeer specifieke situaties, bijvoorbeeld bij patiënten met een bekende of verwachte overgevoeligheid.

Bijlage 1: Differentiële diagnose tussen acute dystonie en tardieve dystonie (naar 70).		
	Acute dystonie	Tardieve dystonie
Ontstaan na het starten van het neurolepticum	Treedt bijna steeds op binnen 7 dagen na het starten van het antipsychoticum of na een substantiële verhoging van de dosis.	De patiënten ontwikkelen een tardieve dystonie na een variabele periode van toediening van het antipsychoticum, gaande van 7 dagen tot meerdere jaren, maar in tegenstelling tot tardieve dyskinesie begint een tardieve dystonie vaak na een vrij korte behandeling (1/5 tijdens het eerste jaar, 50% binnen 5 jaar).
Bewegingen	Meestal gelokaliseerd in het gelaat, de nek en het bovenste gedeelte van het lichaam. De benen worden zelden getroffen.	Alle lichaamsstreken kunnen worden getroffen, maar meestal het hoofd en de nek en ook de armen.
Farmacologische respons op anticholinergica.	Snel verdwijnen na toediening van anticholinergica.	Variabele respons op anticholinergica (gemengde resultaten), die de tardieve dystonie kunnen verminderen.
Toediening van het neurolepticum: - onmiddellijke reactie, - reactie op langere termijn.	Anticholinergica en antihistaminica voorkomen of corrigeren op een doeltreffende manier de acute dystonische reacties. Een snelle respons op difenhydramine 25 tot 50mg intramusculair of intraveneus, op benztropine 2mg of op biperideen 2mg bevestigt vrijwel de diagnose van acute dystonie.	Verdwijnt doorgaans na stopzetting van het oorzakelijke geneesmiddel of verlaging van de dosis.
Gebruik van antipsychotica van de tweede generatie.	Houden maar weinig of in het geval van clozapine geen risico in. Risperidone veroorzaakt minder vaak symptomen van acute dystonie dan de klassieke neuroleptica.	Clozapine vormt waarschijnlijk de beste therapeutische oplossing. De klinische doeltreffendheid van risperidone is nog niet duidelijk. De effecten van olanzapine, sertindole en quetiapine zijn niet bekend (prospectieve studies zijn noodzakelijk).

Referenties

- Casey DE. Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. In: Hirsch, SR & Weinberger, DR (Eds.). Schizophrenia. 2nd Ed. Blackwell Science; 1996. p. 546-65.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). Washington, DC, APA.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 154 (4 Suppl.): 1-63.
- Sadock BJ, Sadock VA (Eds.). Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, Volume II (7th edition). Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Steingard S. Drug-induced dystonias. In: Keshavan MS, Kennedy JS (Eds.). Drug-induced dysfunction in psychiatry. Hemisphere publishing corporation; 1992. p.107-18.
- Kondo T, Otani K, Tokinaga N, Ishida M, Yasui N, Kaneko S. Characteristics and risk factors of acute dystonia in schizophrenic patients treated with nemonapride, a selective dopamine antagonist. J Clin Psychopharmacol 1999;19:45-50.
- Ibrahim ZY, Brooks EF. Neuroleptic-induced bilateral temporomandibular joint dislocation. Am J Psychiatry 1996;153:293-4.
- Hyman SE. Manual of psychiatric emergencies. Boston: Little Brown and Company; 1984. p. 171-73.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB (Eds.). Textbook of psychopharmacology (2nd edition). American Psychiatric Press, Washington, DC, London, England; 1998.
- Raja M. Managing antipsychotic-induced acute and tardive dystonia. Drug Safety 1998;19(1):57-72.
- Arana GW, Goff DC, Baldessarini RJ, et al. Efficacy of anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced acute dystonia. Am J Psychiatry 1988;145:993-6.
- Casey DE. Will the new antipsychotics bring hope of reducing the risk of developing extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia? Int J Psychopharmacol 1997;12 (1 Suppl.):S19-S27.
- Aguilar EJ, Keshavan MS, Martinez-Quiles MD, et al. Predictors of acute dystonia in first-episode psychotic patients. Am J Psychiatry 1994;151:1819-21.
- Khanna R, Das A, Damodaran SS. Prospective study of neuroleptic-induced dystonia in mania and schizophrenia. Am J Psychiatry 1992;149(4):511-3.
- Chakos MH, Mayerhoff DJ, Loebel AD, et al. Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first-episode of schizophrenia. Psychopharmacol Bull 1992;28:81-6.
- Goff DC, Arana GW, Greenblatt DJ, et al. The effect of benztropine on haloperidol-induced dystonia, clinical efficacy and pharmacokinetics: a prospective, double-blind trial. J Clin Psychopharmacol 1991;11:106-12.
- Remington GJ, Voineskos G, Pollock B, Reed K, Coulter K. Prevalence of neuroleptic-induced dystonia in mania and schizophrenia. Am J Psychiatry 1990;147:1231-3.
- Addonizio G, Alexopoulos GS. Drug-induced dystonia in young and elderly patients. Am J Psychiatry 1988;145:869-71.
- Nasrallah HA, Churchill CM, Hamdan-Allen GA. Higher frequency of neuroleptic-induced dystonia in mania than in schizophrenia. Am J Psychiatry 1988;145:1455-6.
- Boyer WF, Bakalar NH, Lake CR. Anticholinergic prophylaxis of acute haloperidol-induced acute dystonic reactions. J Clin Psychopharmacol 1987;7:164-6.
- Sramek JJ, Simpson GM, Morrison RL, Heiser JF. Anticholinergic agents for prophylaxis of neuroleptic-induced dystonic reactions: a prospective study. J Clin Psychiatry 1986;47(6):305-9.
- Dubin WR, Weiss KJ. Rapid tranquilization: a comparison of thiothixene with loxapine. J Clin Psychiatry 1986;47(6):294-7.
- Winslow RS, Stillner V, Coons DJ, Robinson MW. Prevention of acute dystonic reactions in patients beginning high-potency neuroleptics. Am J Psychiatry 1986;143(6):706-10.
- Tuason VB. A comparison of parenteral loxapine and haloperidol in hostile and aggressive acutely schizophrenic patients. J Clin Psychiatry 1986;47(3):126-9.

25. Itoh H. A comparison of the clinical effects of bromperidol, a new butyrophenone derivative, and haloperidol on schizophrenia using a double-blind technique. *Psychopharmacol Bull* 1985;21(1):120-2.
26. Keepers GA, Clappison VJ, Casey DE. Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1113-7.
27. Moleman P, Schmitz PJM, Ladee GA. Extrapyramidal side effects and oral haloperidol: an analysis of explanatory patient and treatment characteristics. *J Clin Psychiatry* 1982;43:492-6.
28. Donlon PT, Hopkin JT, Tupin JP, Wicks JJ, Wahba M, Meadow A. Haloperidol for acute schizophrenic patients. An evaluation of three oral regimens. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:691-5.
29. Swett Jr C, Cole JO, Shapiro S, Slone D. Extrapyramidal side effects in chlorpromazine recipients: emergence according to benztropine prophylaxis. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:942-3.
30. Relling MV, Mulhern RK, Fairclough D, Baker D, Pui C. Chlorpromazine with and without lorazepam as antiemetic therapy in children receiving uniform chemotherapy. *J Pediatr* 1993;123:811-6.
31. Findlay M, Simes RJ, Cox K, et al. A randomised cross-over trial of antiemetic therapy for platinum-based chemotherapy. Improved control with an intensive multiagent regimen. *Eur J Cancer* 1993;29A(3):309-15.
32. Hainsworth J, Harvey W, Pendergrass K, et al. A single-blind comparison of intravenous ondansetron, a selective serotonin antagonist, with intravenous metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting associated with high-dose cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:721-8.
33. Gandara DR. Progress in the control of acute and delayed emesis induced by cisplatin. *Eur J Cancer* 1991;27(Suppl. 1):S9-S11.
34. Marty M, Pouillart P, Scholl S et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine, (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med* 1990;322:816-21.
35. Sorbe B, Hallén C, Skåre NG, Underskog I. Betamethasone-dixyrazine combination versus high-dose metoclopramide as antiemetic treatment in doxorubicin and cisplatin chemotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 1989;15:161-7.
36. Edge SB, Funkhouser WK, Berman A, et al. High-dose oral and intravenous metoclopramide in doxorubicin/cyclophosphamide-induced emesis: a randomized double-blind study. *Am J Clin Oncol* 1987;10(3):257-63.
37. Hyams JS, Leichtner, Zamett LO, Walters JK. Effect of metoclopramide on prolonged intraesophageal pH testing in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:716-20.
38. Furlanut M, Benetello P, Perosa A, Colombo G, Gallo F, Forgiione A. Pharmacokinetics of benperidol in volunteers after oral administration. *Int J Clin Pharm Res* 1988; VIII(1):13-6.
39. Magliopatiènteni JR, Gillespie H, Lombrozo L, Hollister LE. Mood alteration following oral and intravenous haloperidol and relationship to drug concentration in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 1985;25:285-90.
40. Owens DGC. Clinical characteristics and measurement of EPS. In: 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.
41. Mazurek MF, Rosebush PI. Circadian pattern of acute, neuroleptic-induced dystonic reactions. *Am J Psychiatry* 1996;153:708-10.
42. Nygaard TG, Duvoisin RC. Hereditary progressive dystonia/Dopa-responsive dystonia. In: Joseph AB, Young RR. *Movement disorders in neurology and neuropsychiatry*. Blackwell Science; 1999. p.531-7.
43. Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz PJ, Molina JA. Drug-induced movement disorders. *Drug Safety* 1997;16(3):180-204.
44. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996;57(10):449-54.
45. Burke RE. Neuromuscular effects of neuroleptics: dystonia. In: Kane JM, Lieberman JA. *Adverse effects of psychotropic drugs*. The Guilford Press, New York, London;1992. p.189-200.
46. De Leon J, Simpson GM. Assessment of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms. In: Kane JM, Lieberman JA. *Adverse effects of psychotropic drugs*. The Guilford Press, New York, London; 1992. p.218-34.
47. Lin K, Finder E. Neuroleptic dosage for Asians. *Am J Psychiatry* 1983;140:490-1.
48. van Harten PN. Acute dystonie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141(30):1471-4.
49. 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.
50. Swett Jr C. Drug-induced dystonia. *Am J Psychiatry* 1975;132:532-4.
51. Choy-Kwong M, Lipton RB. Cocaine withdrawal dystonia [letter]. *Neurology* 1990;40:863.
52. Kumor K. Cocaine withdrawal dystonia [letter]. *Neurology* 1990;40:863.
53. Farrell PE, Diehl AK. Acute dystonic reaction to crack cocaine [letter]. *Ann Emerg Med* 1991;322:159.
54. Cardoso FEC, Jankovic J. Cocaine-related movement disorders. *Mov Disord* 1993;8:175.
55. Horwitz EH, van Harten PN. Acute dystonieën bij gecombineerd gebruik van cocaïne en neuroleptica. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(48):2405-7.
56. van Harten PN, Trier JCAM, Horwitz EH, Matroos GE, Hoek HW. Cocaine as a risk factor for neuroleptic-induced acute dystonia. *J Clin Psychiatry* 1998;59(3):128-30.
57. Binder RL, Levy R. Extrapyramidal reactions in Asians. *Am J Psychiatry* 1981;138(9):1243-4.
58. Lin K, Poland RE, Nuccio I, et al. A longitudinal assessment of haloperidol doses and serum concentrations in Asian and Caucasian schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1989;146(10):1307-11.
59. Frye MA, Ketter TA, Altschuler LL, et al. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 1998;48:91-104.
60. Singh H, Levinson DF, Simpson GM, Sing Lo EE, Friedman E. Acute dystonia during fixed-dose neuroleptic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(6):389-96.
61. Farde L, Hall H, Ehrin E, et al. Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* 1986;231:258.
62. Casey DE, Gerlach J, Christensson E. Dopamine, acetylcholine and GABA effects in acute dystonia in primates. *Psychopharmacol* 1980;70:83.
63. Casey DE. Clozapine: neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 1989;99:S47-S53.
64. Cools AR, Hendricks G, Korten J. The acetylcholine-dopamine balance in the basal ganglia of rhesus monkeys and its role in dynamic, dystonic, dyskinetic, and epileptoid motor activities. *J Neural Transm* 1975;36:91.
65. Walker JM, Matsumoto RR, Bowen WD, et al. Evidence for a role of haloperidol-sensitive sigma 'opiate' receptors in the motor effects of antipsychotic drugs. *Neurology* 1988;38:961.
66. Jeanjean AP, Laterre EC, Maloteaux JM. Neuroleptic binding to sigma receptors: possible involvement in neuroleptic-induced acute dystonia. *Biol Psychiatry* 1997;41:1010-9.
67. Miyasaki JM, Lang AE. Treatment of drug-induced movement disorders. In: Kurlan R (Ed.). *Treatment of movement disorders*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia;1995. p. 429-74.
68. Lopez M, Ferrer C, Bernacer B. Akathisia and acute dystonia induced by sumatriptan. *J Neurol* 1997;244:131-3.
69. De Nayer A. La balance sérotonine-dopamine dans la schizophrénie. *Acta psychiatr belg* 1998; 98 [Suppl. I]:54-63.
70. Floris M, Lecompte D, Mallet L, Mourad H, De Nayer A, Vandendriessche F, Mertens C, Bervoets C, Detraux J. *Neuron* 2001 Supplement 6/7.
71. Menza MA, Murray GB, Holmes VF, Rafuls WA. Controlled study of extrapyramidal reactions in the management of delirious, medically ill patients: intravenous haloperidol versus intravenous haloperidol plus benzodiazepines. *Heart Lung* 1988;17:238-41.
72. Ayd FJ (Ed.) (1980). *Haloperidol update: 1958-1980*. Ayd Medical Communications.
73. Häggström JE. Effects of sulpiride on persistent neuroleptic-induced dyskinesia in monkeys. *Acta Psychiatrica Scand* 1984; [Suppl.]:311:103-8.
74. Linzasoro G, Martí Massó JF, Olasagasti B. Acute dystonia induced by sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1991;14(5):463-4.
75. Casey DE. Antipsychotic drugs in schizophrenia: newer compounds and differential outcomes. Extrapyramidal syndromes in nonhuman primates: typical and atypical neuroleptics. *Psychopharmacol Bull* 1991;27(1):47-50.
76. Kane JM, Woerner MG, Pollack S, et al. Does clozapine cause tardive dyskinesia? *J Clin Psychiatry* 1993;54(9):327-30.
77. Lieberman, JA. Maximizing clozapine therapy: managing side effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 3):38-43.
78. Jeste DV. Tardive dyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 4): 27-32.
79. Kastrup O, Gastpar M, Schwarz M. Acute dystonia due to clozapine. *J Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1994;57:119-21.
80. Beasley jr CM, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58 [Suppl 10]:13-7.
81. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley jr CM, Potvin JH, Kiesler GM. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997;58:205-11.
82. Landry P, Cournoyer J. Acute dystonia with olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1998;59(7):384.
83. Faulk RS, Gilmore JH, Jensen EW, et al. Risperidone-induced dystonic reaction [letter]. *Am J Psychiatry* 1996;153:577.
84. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
85. Zuddas A, Cianchetti C. Efficacy of risperidone in idiopathic segmental dystonia. *The Lancet* 1996;347:127-8.
86. Grassi E, Latorraca S, Piacentini S, Marini P, Sorbi S. Risperidone in idiopathic and symptomatic dystonia: preliminary experience. *Neurol Sci* 2000;21:121-3.
87. Higuchi H, et al. Two cases of tardive dystonia improved following replacement of butyrophenone-type neuroleptics with risperidone. Paper presented at the 7th Nihon Rinsho Seisin Sinkei Yakuri Gakkai, Japan, p. 71;1997.
88. Yoshida K, Higuchi H, Hishikawa Y. Marked improvement of tardive dystonia after replacing haloperidol with risperidone in a schizophrenic patient. *Clin Neuropharmacol* 1998;21(1):68-9.
89. Chong S-A, Remington G, Tan C-H. Risperidone treatment of tardive dyskinesia and dystonia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):340-1.
90. Wetzell H, Szegeledi A, Hain Ch, Wiesner J, Schlegel S, Benkert O. Seroquel (ICI 204 636), a putative "atypical" antipsychotic, in schizophrenia with positive symptomatology: results of an open clinical trial and changes of neuroendocrinological and EEG parameters. *Psychopharmacology* 1995;119:231-8.
91. Jonnalagada JR, Norton JW. Acute dystonia with quetiapine. *Clin Neuropharmacol* 2000;23(4):229-30.
92. Lesem MD, Zajecka JM, Swift RH, Reeves KR, Harrigan EP. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:12-8.
93. Cortese L, Pourcher-Bouchard E, Williams R. Assessment and management of antipsychotic-induced adverse effects. *Can J Psychiatry* 1998; 43 [Suppl. 1]: 15S-20S.



The work of the Discussion Board on Activation in Antipsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag & Organon.

