
Tetrabenazine bij (tardieve) dyskinesie als gevolg van de ziekte van Huntington en gebruik van haloperidol

Vraagstelling

Een zorgverzekeraar vraagt een vrijwillig advies betreffende de toepassing van het ongeregistreerde geneesmiddel tetrabenazine voor een patiënt met ernstige (tardieve) dyskinesie als gevolg van de ziekte van Huntington. De patiënt gebruikt ook haloperidol in verband met psychiatrische problemen. De dyskinesie is zo ernstig dat de patiënt niet meer kon eten en slikken.

Regelgeving

Tetrabenazine is een in Nederland niet geregistreerd geneesmiddel. Daarom is het volgende van toepassing:

“De ongeregistreerde geneesmiddelen vallen niet onder de verzekerde farmaceutische zorg tenzij de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150 000 inwoners en de toepassing van het geneesmiddel bij deze indicatie een rationele farmacotherapie betreft. (artikel 2.8 van het Besluit zorgverzekering).

De CFH adviseert de zorgverzekeraars op hun verzoek over de vraag of een ongeregistreerd geneesmiddel bij een bepaalde indicatie kan vallen onder de verzekerde farmaceutische zorg.”

Er zijn dus twee vragen aan de orde:

1. Komt de ziekte van Huntington (in combinatie met ernstige tardieve dyskinesie) vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners van Nederland?
2. Betreft de toepassing van tetrabenazine bij de ziekte van Huntington (in combinatie met ernstige tardieve dyskinesie) een rationele farmacotherapie?

Na achtergrondinformatie over tetrabenazine, de ziekte van Huntington en tardieve dyskinesie komen deze twee vragen aan de orde.

Tetrabenazine

Tetrabenazine is een stof die op reversibele wijze de opname van monoaminen in de vesicula in de presynaptische zenuwuiteinden remt door binding aan het eiwit ‘vesicular monoamine transporter – 2’ (VMAT-2). Hoewel het in hoge concentraties ook dopamine D₂ receptoren blokkeert, is het onwaarschijnlijk dat dit effect bij toepassing van de aanbevolen dosering bij de mens een rol speelt (Kenney en Jankovic, 2006).

Tetrabenazine is in Nederland niet geregistreerd. Het is/wordt toegepast bij bewegingsstoornissen zoals chorea, ballisme, dystonie en spastische tetraplegie (over de toepassing bij spastische tetraplegie heeft het CVZ in het verleden een positief advies uitgebracht).

De dosering wisselt van 12,5 mg tot 200 mg per dag en wordt doorgaans geleidelijk verhoogd. De belangrijkste bijwerking is slaperigheid, voorts kunnen orthostatische hypotensie, depressie, extrapiramidale stoornissen en maagdarmstoornissen optreden. Het is sinds 1959 in de handel.

Ziekte van Huntington

De ziekte van Huntington is een erfelijke aandoening die bepaalde delen van de hersenen aantast. De eerste symptomen openbaren zich meestal tussen het 35e en 45e levensjaar, maar kunnen ook eerder of later optreden. Zij bestaan meestal uit onwillekeurige (choreatische) bewegingen die langzaam verergeren, verstandelijke achteruitgang en psychische symptomen. De ziekte leidt na gemiddeld 16 jaren tot de dood van de patiënt(e), meestal door een longontsteking.

De ziekte van Huntington is een autosomaal dominant erfelijke aandoening en wordt veroorzaakt door een afwijkend gen op chromosoom 4 (4p16.3). Door middel van

genetisch onderzoek kan de aanwezigheid van dit gen met grote betrouwbaarheid worden vastgesteld.

Het is thans niet mogelijk om de ziekte te genezen of zelfs het beloop te vertragen.

Verscheidene geneesmiddelen kunnen echter enige verlichting geven van de onwillekeurige bewegingen of de psychische symptomen (bijv. antipsychotica).

De klinische diagnose 'ziekte van Huntington' is aanvankelijk vaak moeilijk te stellen. De eerste symptomen worden soms ten onrechte toegeschreven aan de ziekte van Parkinson, multiple sclerose, schizofrenie, epilepsie of zelfs dronkenschap. De ziekte van Huntington leidt tot een combinatie van lichamelijke en psychische symptomen. De lichamelijke symptomen zijn aanvankelijk moeilijk vast te stellen. Patiënten lijken vaak rusteloos en zenuwachtig. Er kan vervolgens bewegingsonrust in het gezicht en de ledematen ontstaan, kleine vrij snelle bewegingen of rukjes, een grimas, dronkenmansgang en vermindering van het evenwichtsgevoel. In een later stadium ziet men grove, doelloze en onwillekeurige bewegingen van de ledematen, het hoofd en daarna ook van de romp.

Het spreken en slikken kan uiteindelijk ernstige problemen opleveren. De lichamelijke symptomen zijn voor buitenstaanders meestal eerder duidelijk dan de overige symptomen. Familieleden merken vaak al eerder veranderingen in het gedrag en/of de persoonlijkheid van de patiënt op. Deze zijn bijv. vergeetachtigheid, prikkelbaarheid, onverschilligheid, lusteloosheid, somberheid, een afnemende zorg voor het uiterlijk, vermindering van concentratievermogen, dwangmatig gedrag en problemen met oordelen en beslissen. In een later stadium kunnen voortschrijdende verstandelijke achteruitgang, agressie en/of emotionele labiliteit en soms ook wanen of hallucinaties voorkomen. De agitatie en psychotische symptomen worden vaak behandeld met antipsychotica. Het gebruik van deze stoffen kan leiden tot een aantal bijwerkingen, waaronder bewegingsstoornissen en soms zelfs tardieve dyskinesie.

De prevalentie wordt geschat op 1 tot 10 per 100.000 mensen in de meeste westerse landen en Noord-Amerika. Dit betekent dat in Nederland ongeveer 1500 mensen aan de ziekte van Huntington lijden. Naar schatting zijn er daarnaast ongeveer 4000 tot 6000 mensen die kans lopen de ziekte te krijgen (**Nakamura en Aminoff, 2007**).

Tardieve dyskinesie

Tardieve dyskinesie bestaat uit onbewuste, onregelmatige, ongecontroleerde bewegingen, vaak van gezicht en tong en ledematen. Deze ernstige bijwerking van vooral de klassieke antipsychotica kan na langdurig gebruik van deze geneesmiddelen optreden, meestal na een half tot drie jaar, en is afhankelijk van de totale hoeveelheid gebruikt antipsychoticum. Tardieve dyskinesie komt vaker voor bij ouderen, bij vrouwen en mogelijk ook bij patiënten met affectieve psychosen en psychosen ten gevolge van organische beschadiging. Men schat de prevalentie van tardieve dyskinesie na twee jaar gebruik van antipsychotica bij patiënten jonger dan 50 jaar op ongeveer 10%. Bij oudere patiënten is deze prevalentie waarschijnlijk ongeveer 50% (**Grootens et al., 2003**) Er is voor de behandeling van tardieve dyskinesie geen andere mogelijkheid dan stopzetting van het gebruik van antipsychotica. Vervanging van de toegepaste antipsychotica door zogenaamde atypische antipsychotica kan soms verbetering geven. Daarnaast is het soms zinvol behandeling in te stellen met tetrabenazine, reserpine of botulinum toxine (**Raja, 1998; Simpson, 2000**).

Komt de ziekte van Huntington vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners van Nederland?

Naar schatting zijn er in Nederland ongeveer 1500 mensen die lijden aan de ziekte van Huntington. Deze ziekte komt in Nederland dus vaker voor dan bij 1 op de 150.000 mensen.

Het aantal patiënten dat - mogelijk mede als gevolg van het gebruik van antipsychotica - in een zodanig ernstige situatie is beland dat zij als therapieresistent moeten worden beschouwd en voor behandeling met tetrabenazine in aanmerking komen, ligt hoogstwaarschijnlijk veel lager. (minder dan 120 patiënten).

Conclusie: de ziekte van Huntington komt in Nederland vaker voor dan bij 1 op de 150.000 patiënten. Het aantal therapieresistente patiënten is veel kleiner en ligt hoogstwaarschijnlijk onder de 1:150.000.

Betreft de toepassing van tetrabenazine bij de ziekte van Huntington een rationele farmacotherapie?

Tetrabenazine wordt al sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw toegepast bij bewegingsstoornissen zoals die voorkomen bij de ziekte van Huntington en als gevolg van tardieve dyskinesie. De wetenschappelijke gegevens uit die tijd zijn voornamelijk afkomstig van reeksen patiëntencasussen en open onderzoeken. Daarom ligt hier de nadruk op de gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde en min of meer vergelijkbare soorten onderzoeken.

In beperkte mate zijn gegevens beschikbaar betreffende de toepassing van tetrabenazine bij tardieve dyskinesie als gevolg van gebruik van antipsychotica (zie bijv. **Jankovic en Orman, 1988; Watson et al., 1988; Raja, 1998; Ondo et al., 1999; Koch et al., 2003**). Deze wijzen er op dat de toepassing van tetrabenazine bij deze (en andere) bewegingsstoornissen belangrijke verbetering oplevert.

Prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek

De Huntington Study Group (2006) verrichtte een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de waarde van tetrabenazine bij de behandeling van de choreatische bewegingsstoornissen bij de ziekte van Huntington. Zij randomiseerden 84 patiënten met de - door genetisch onderzoek bewezen - ziekte van Huntington naar behandeling gedurende 12 weken met tetrabenazine (n=54; leeftijd $49,4 \pm 12,4$ [sd] jaar) of met placebo (n=30; leeftijd $48,8 \pm 10,5$ [sd] jaar). De dosering van tetrabenazine was aanvankelijk 12,5 mg per dag. De dosering werd na de eerste week verhoogd met 12,5 mg per week tot bijwerkingen verdere verhoging verhinderden of totdat een bevredigende werking op de bewegingsstoornissen was verkregen. De primaire uitkomstparameter was de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde op de Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS). Uit de resultaten blijkt dat het totaal van de UHDRS in de met tetrabenazine behandelde groep daalde met $5,0 \pm 0,5$ punten en in de met placebo behandelde groep met $1,5 \pm 0,7$ punten ($p < 0,0001$). Ook op de secundaire uitkomstparameter Clinical Global Impression (CGI) toonde de met tetrabenazine behandelde groep een statistisch significant grotere verbetering dan de met placebo behandelde groep. Op enkele andere parameters zoals de UHDRS functielijst, de 17-item Hamilton Depression Rating scale, de Epworth Sleepiness scale en de Stroop test werden betere resultaten verkregen in de placebogroep dan in de tetrabenazine-groep. Acht en zeventig van de 84 patiënten voltooiden het onderzoek volgens protocol. In de placebogroep kwam één patiënt niet meer op de afspraken ('lost to follow-up'); in de tetrabenazine-groep vielen vijf patiënten uit het onderzoek: vier in verband met Serious Adverse Events en één in verband met acathisie. Eén patiënt overleed door suicide, één patiënt had een hersenbloeding na een val, één patiënt had rusteloosheid en suicidale gedachten en één patiënt had een mammacarcinoom. Van de 49 patiënten die werden behandeld met tetrabenazine gebruikten 27 patiënten minder dan de hoogste toegestane dosering. De belangrijkste bijwerkingen die ertoe leidden dat de dosering niet verder werd verhoogd waren sedering (27%), acathisie (8%), parkinsonisme (4%), depressiviteit (4%). Voor het overige werd tetrabenazine redelijk goed verdragen.

De conclusie luidt dat in dit onderzoek duidelijk is aangetoond dat behandeling met tetrabenazine bij patiënten met de ziekte van Huntington een gunstige werking heeft op de bewegingsstoornissen en betrekkelijk goed wordt verdragen bij individuele aanpassing van de dosering.

Ander onderzoek

Ondo et al. (2002) behandelden 19 patiënten ($56,3 \pm 12,4$ [sd] jaar) met de ziekte van Huntington met invaliditeit als gevolg van chorea met tetrabenazine (aanvankelijk 2dd 12,5 mg, later geleidelijk verhoogd tot een maximum van 150mg.dag). Met behulp van de Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) werd voor het begin van de behandeling en na ongeveer 4 maanden de score betreffende de bewegingsstoornissen vastgesteld. Bovendien werd bij beide gelegenheden een video-opname gemaakt die werd beoordeeld

door onderzoekers die 'blind' waren voor wat betreft het tijdstip van de opname ('voor' of 'na'). Eén patiënt kwam niet terug op de afspraak en bleef verder buiten beschouwing. De overige 18 patiënten gebruikten uiteindelijk gemiddeld $62,5 \pm 37,4$ mg (bereik 25 – 150) tetrabenazine per dag. De subjectieve beoordeling leverde het volgende op: zeven patiënten vonden zich zelf aanmerkelijk verbeterd, zeven matig verbeterd, drie enigszins verbeterd en één onveranderd. De beoordeling van de video-opnamen toonde een verbetering van 15 patiënten, een verslechtering van twee patiënten en geen verandering bij één patiënt ($p < 0,001$). De gemiddelde AIMS score verbeterde van $16,2 \pm 4,8$ tot $12,8 \pm 4,4$. De belangrijkste bijwerkingen waren acathisie, slapeloosheid, obstipatie, depressie, kwijlen en subjectieve zwakte. Met uitzondering van één geval van acathisie werden alle bijwerkingen als licht beoordeeld. Alle patiënten zetten na afloop van het onderzoek de behandeling met tetrabenazine voort. De resultaten van dit onderzoek wijzen erop dat behandeling met tetrabenazine bij chorea als gevolg van de ziekte van Huntington tot goede resultaten kan leiden.

Kenney et al. (2007) onderzochten bij 10 patiënten ($56,3 \pm 11,6$ jaar) met de ziekte van Huntington die reeds werden behandeld met tetrabenazine (gemiddelde dosering $90,0 \pm 55,2$ mg/dag; bereik 37,5 – 175) wat de invloed was van onderbreking en hervatting van de behandeling door zorgvuldige waarneming van de motorische stoornissen. De patiënten namen hun laatste normale dosis tetrabenazine in op de avond voor het onderzoek. Na tenminste 12 uur werd met behulp van het motorische deel van de UHDRS en de Beck Depression Inventory (BDI) de uitgangssituatie bepaald en na inname van de normale ochtenddosering van tetrabenazine werd de UHDRS motorische score elke 90 tot 10 minuten vastgesteld. De uitgangswaarde van de UHDRS motorische score was $54,7 \pm 24,9$ en van de BDI $8,3 \pm 5,3$. Gedurende de volgende uren toonde de UHDRS motorische score een duidelijke afname gevolgd door een toename. De gemiddelde duur van het effect was $5,4 \pm 1,3$ h. Hoewel de waarde van dit onderzoek beperkt is door de open opzet en de afwezigheid van een controle groep en farmacokinetische gegevens geeft het steun aan de gunstige resultaten van andere onderzoeken en aan de ervaring dat driemaal daags doseren vaak de beste resultaten oplevert.

Retrospectieve analyses

Jankovic en Beach (1997) verrichtten een retrospectieve analyse van de gegevens uit een periode van 15 jaar betreffende de toepassing van tetrabenazine bij 400 patiënten met ernstige hyperkinetische bewegingsstoornissen. De verandering na het begin van de behandeling werd beoordeeld aan de hand van een eenvoudige schaal: 1 = aanmerkelijke verbetering, 4 = geen verandering, 5 = verslechtering. De gemiddelde duur van de behandeling met tetrabenazine was $28,9 \pm 31,1$ maanden (bereik 0,25 – 180). Een score van 1 (aanmerkelijke verbetering) werd vastgelegd bij 89% van 93 patiënten met tardieve stereotypie, 83% van 12 patiënten met myoklonie, 83% van 29 patiënten met de ziekte van Huntington, 80% van 82 patiënten met tardieve dyskinesie, 79% van 29 patiënten met andere bewegingsstoornissen, 63% van 108 patiënten met idiopathische dystonie en 57% van 47 met het syndroom van Gilles de la Tourette. De meest voorkomende bijwerkingen zijn sufheid (37%), parkinsonisme (29%), depressie (15%), slapeloosheid (11%) zenuwachtigheid of angst (10%) en acathisie (10%). Vermindering van de dosering leidde meestal tot zodanige afname van de bijwerkingen dat de behandeling kon worden voortgezet.

Paleacu et al. (2004) verrichtten eveneens een retrospectieve analyse van de gegevens van 150 patiënten die zij in de periode december 1998 tot december 2002 behandelden met tetrabenazine in verband met bewegingsstoornissen. De aanvangsdosering was steeds 12,5 mg 2dd met verhoging met 25 mg per week tot een dosering van 150 mg per dag in twee of drie doses. De patiënten hadden een aantal verschillende hyperkinetische bewegingsstoornissen zoals dystonie, ziekte van Huntington of andere vormen van chorea, tardieve dyskinesie, acathisie en het syndroom van Gilles de la Tourette. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was $48,8 \pm 18,7$ jaar (48% mannen) met een gemiddelde ziekte duur van 93 maanden. De gemiddelde vervolgperiode was 22 maanden en de gemiddelde dosering van tetrabenazine was $76,2 \pm 22,5$ mg per dag (bereik 25 – 175). De werking werd beoordeeld met behulp van de Clinical Global Impression – Change score (-3 tot +3). Een score van +3 (zeer goede verbetering) werd waargenomen bij 18,6% ($n=22$) van alle patiënten (ziekte van Huntington of andere vormen van chorea $n=9$; aangezichtsdystonie/-dyskinesie $n=7$; tardieve dyskinesie $n=1$,

dystonie van de romp n=2; syndroom van Gilles de la Tourette n=2; tardieve acathisie n=1). De onderzoekers concluderen dat tetrabenazine een matig werkzame vorm van behandeling is voor een groot aantal hyperkinetische bewegingsstoornissen met zeer goede werkzaamheid bij een subgroep patiënten met chorea en aangezichtsdytonie/-dyskinesie n=7.

Kenney et al. (2007) herhaalden de analyse die reeds eerder werd vermeld (Jankovic en Beach, 1997) met de gegevens van de patiënten die tussen 1997 en 2004 werden behandeld met tetrabenazine. Daarbij zochten zij ook naar parameters die een klinisch belangrijke invloed hebben op de bijwerkingen. Het bleek dat een hogere leeftijd gepaard gaat met een grotere kans op parkinsonisme. Voor het overige werden de eerder vermelde resultaten bevestigd.

Conclusie betreffende de wetenschappelijke onderbouwing van de toepassing van tetrabenazine bij bewegingsstoornissen als gevolg van de ziekte van Huntington er is één prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek waarin de werkzaamheid van tetrabenazine bij bewegingsstoornissen (met name chorea) bij de ziekte van Huntington is aangetoond. Daarnaast zijn er verschillende andere onderzoeken en retrospectieve analyses die ook op werkzaamheid van tetrabenazine bij deze aandoening wijzen. De toepassing van tetrabenazine bij bewegingsstoornissen bij de ziekte van Huntington is voldoende wetenschappelijk onderbouwd en moet dus worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

Betreft de toepassing van tetrabenazine bij tardieve dyskinesie een rationele farmacotherapie?

De toepassing van tetrabenazine bij tardieve dyskinesie gaat terug tot 1960. Meestal betreffen de publicaties één of meer casussen of een reeks patiënten die werden behandeld in een open onderzoek; de resultaten waren in het algemeen goed, soms was een zorgvuldige titratie naar de beste dosering noodzakelijk in verband met bijwerkingen (voor een overzicht zie Kenney en Jankovic, 2006).

Kazamatsuri et al. (1972) verrichtten een prospectief, enkelblind onderzoek naar de werkzaamheid van tetrabenazine bij de behandeling van tardieve dyskinesie bij 24 patiënten. De ernst van de symptomen werd vastgesteld gedurende vier weken tijdens behandeling met hun 'gewone' medicatie en gedurende nog eens vier weken tijdens behandeling met placebo. Vervolgens kregen de patiënten tetrabenazine gedurende zes weken gevolgd door twee weken placebo. Een 'blinde' deskundige stelde na zes weken verdwijning van de dyskinesie vast bij één derde van de patiënten en een aanmerkelijke vermindering bij nog eens één kwart. Dergelijke resultaten werden gevonden in nog enkele onderzoeken met min of meer dezelfde proefopzet (Kazamatsuri et al., 1973; Asher en Aminoff, 1981; Jankovic, 1982; Jankovic, 1983).

Ondo et al. (1999) maakten in een open onderzoek video-opnamen van 20 patiënten vóór en tijdens gebruik van tetrabenazine die door een 'blinde' deskundige werden beoordeeld. Zij vonden gemiddeld een verbetering van de score op de AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) van 54,2%. Subjectief gaven de patiënten een verbetering van 60,4% aan.

Jankovic et al. (2004) stelden bij een retrospectieve analyse van de gegevens van 139 patiënten een aanmerkelijke verbetering vast voor 119 patiënten (86%). **Paleacu et al. (2004)** vonden bij tien van 17 patiënten ook een duidelijke verbetering tijdens behandeling met tetrabenazine.

Conclusie betreffende de wetenschappelijke onderbouwing van de toepassing van tetrabenazine bij tardieve dyskinesie als gevolg van de toepassing van antipsychotica: er zijn enkele open en enkelblinde ('assessor blind') onderzoeken evenals retrospectieve analyses waarin aanwijzingen zijn verkregen dat behandeling met tetrabenazine bij tardieve dyskinesie werkzaam is. De toepassing van tetrabenazine bij ernstige tardieve dyskinesie als gevolg van toepassing van antipsychotica is voldoende wetenschappelijk onderbouwd en moet dus worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

Conclusie

De ziekte van Huntington komt in Nederland vaker voor dan bij 1 op de 150.000 mensen. Gelet op het gebrek aan therapeutische mogelijkheden bij bewegingsstoornissen als gevolg van de ziekte van Huntington en/of de ernstige tardieve dyskinesie als gevolg van noodzakelijke toepassing van haloperidol (of andere antipsychotica) bij de ziekte van Huntington, kan men stellen dat het in dit geval gaat om 'therapieresistente' (d.w.z. de aandoening toont geen of onvoldoende verbetering bij behandeling met in Nederland geregistreerde geneesmiddelen; er zijn in Nederland geen geneesmiddelen geregistreerd voor de indicatie bewegingsstoornissen bij de ziekte van Huntington) patiënten met ernstige klachten. Het betreft levensbedreigende klachten of medisch bedreigende klachten met mogelijk onherstelbare of invaliderende gevolgen (de patiënt kan niet meer eten en slikken). De prevalentie van dergelijke patiënten wordt lager geschat dan 1 op de 150.000 mensen. De conclusie is dat de toepassing van tetrabenazine bij dergelijke patiënten als rationele farmacotherapie kan worden beschouwd.

Literatuur

Asher SW, Aminoff MJ. Tetrabenazine and movement disorders. *Neurology* 1981;31:1051-1054.

Bonelli RM, Hofmann P. A systematic review of the treatment studies in Huntington's disease since 1990. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:141-153.

Grootens KP, Bijl D, Verkes RJ. Antipsychotica. II. Bijwerkingen, interacties en plaatsbepaling. *Geneesmiddelenbull* 2003;37:105-109.

Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2006;66:366-372.

Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind, crossover study. *Ann Neurol* 1982;11:41-47.

Jankovic J. Tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Adv Neurol* 1983;37:277-289.

Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997;48:358-462.

Jankovic J, Orman J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias. *Neurology* 1988;38:391-394.

Jankovic J, Hunter C, Mejia N, Vuong K. Tetrabenazine: effective treatment for tardive dyskinesia. *Mov Disord* 2004;19(Suppl. 9):S73.

Kasamatsuri H, Chien C, Cole JO. Treatment of tardive dyskinesia. I. Clinical efficacy of a dopamine-depleting agent, tetrabenazine. *Arch Gen Psych* 1972;27:95-99.

Kasamatsuri H, Chien C, Cole JO. Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. *Am J Psych* 1973;130:479-483.

Kenney C, Hunter C, Davidson A, Jankovic J. Short-term effects of tetrabenazine on chorea associated with Huntington's disease. *Mov Disord* 2007;22:10-13.

Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord* 2007;22:193-197.

Kenney C, Jankovic J. Tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Rev Neurother* 2006;6:7-17.

Kingston D. Tetrabenazine for involuntary movement disorders. *Med J Aust* 1979;1:628-630.

Koch HJ, Szecsey A, Vogel M, Fischer-Barnicol D. Successful therapy of tardive dyskinesia in a 71-year-old women with a combination of tetrabenazine, olanzapine and tiapride. *Int J Clin Pract* 2003;57:147-149.

Leavitt BR, Hayden MR. Is tetrabenazine safe and effective for suppressing chorea in Huntington's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:536-537.

Marshall FJ. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurol* 2006;66:366-372.

Nakamura K, Aminoff MJ. Huntington's disease: clinical characteristics, pathogenesis en therapies. *Drugs of Today* 2007;3:97-116.

Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry* 1999;156:1279-1281.

Ondo WG, Tintner R, Thomas M, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for Huntington's disease-associated chorea. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:300-302.

Paleacu D, Giladi N, Moore O, Stern A, Honigman S, Badamy S. Tetrabenazine treatment in movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:230-233.

Raja M. Managing antipsychotic-induced acute and tardive dystonia. *Drug Saf* 1998;19:57-72.

Savani AA, Login IS. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68:797.

Simpson GM. The treatment of tardive dyskinesia and tardive dystonia. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 4:39-44.

Watson MW, Skelton D, Jamali F. Treatment of tardive dyskinesia: preliminary report on use of tetrabenazine. *Can J Psychiatry* 1988;33:11-13.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 september 2007.