

De genetica van antipsychotica-gerelateerde bewegingsstoornissen

P.R. BAKKER, J. VAN OS, P.N. VAN HARTEN

- ACHTERGROND** Antipsychotica kunnen bewegingsstoornissen veroorzaken die soms irreversibel zijn. Daarom is bij bewegingsstoornissen preventie van belang. Farmacogenetisch onderzoek opent hiervoor mogelijkheden.
- DOEL** Een overzicht geven van de belangrijkste farmacogenetische studies naar antipsychotica-gerelateerde bewegingsstoornissen. De focus van de resultaten is vooral gericht op meta-analyses en genoombrede associatiestudies.
- METHODE** Systematisch literatuuronderzoek met Medline, Embase en PsycINFO.
- RESULTATEN** Meta-analyses vonden kleine oddsratio's tussen tardieve dyskinesie en genen die coderen voor DRD2, DRD3, BDNF, COMT, 5-HT2A, CYP2D6, en MnsOD (p -waarde $< 0,05$). Deze resultaten werden niet bevestigd bij DRD3 en MnsOD door de recentste meta-analyses. Genoombrede associatiestudies bij tardieve dyskinesie en parkinsonisme brengen nieuwe genen aan het licht.
- CONCLUSIE** Klinisch toepasbare adviezen zijn nog niet mogelijk. De vooruitgang van zowel farmacogenetisch onderzoek als diagnostische systemen biedt nieuwe mogelijkheden.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 114-119

TREFWOORDEN antipsychotica, bewegingsstoornissen, genetica



ARTIKEL



Antipsychotica veroorzaken frequent bewegingsstoornissen zoals tardieve dyskinesie (TD), parkinsonisme, acathisie en tardieve dystonie (zie ook het artikel van Mentzel e.a. in dit themanummer). Bewegingsstoornissen zijn een van de bijwerkingen die vaak een reden zijn voor het stoppen van de antipsychotica, waarna veelal een hernieuwde psychotische episode volgt (Casey 2006; Lambert e.a. 2004; Robinson e.a. 2002). Een groot probleem is dat sommige bewegingsstoornissen irreversibel kunnen worden. Clinici hebben belang bij strategieën ter preventie of behandeling van bewegingsstoornissen. Deze strategieën moeten gebaseerd zijn op follow-updata omdat dergelijke studies kennis genereren over factoren die van invloed zijn op het ontstaan en het beloop van bewegingsstoornissen. Risicofactoren zijn te verdelen in *klinische, omgevings- en patiëntgebonden factoren*: een belangrijke klinische factor is medicatiegebruik; omgevingsgebonden factoren zijn onder meer stress en middelengebruik; en patiëntgebonden

factoren zijn leeftijd, geslacht, etniciteit en genetische aanleg.

Familiestudies tonen dat genetische factoren voor een deel de kans op het ontwikkelen van bewegingsstoornissen bij antipsychotica bepalen (Kasten e.a. 2011). Daarom is het vinden van de genen die verantwoordelijk zijn voor de gevoeligheid voor bewegingsstoornissen een potentiële strategie voor preventie.

In deze review geven wij een overzicht van de belangrijkste farmacogenetische studies naar antipsychotica-gerelateerde bewegingsstoornissen. De focus van de resultaten is vooral gericht op gepoolde data uit meta-analyses van kandidaatgenstudies, aangezien de steekproefomvang van de meeste studies klein is en bewegingsstoornissen complexe aandoeningen zijn, waarbij verschillende DNA-varianten een klein aandeel hebben. Ook genoombrede associatiestudies (*genome-wide association studies, GWAS*) zullen aan bod komen.

Het kernprobleem bij medicatieveiligheid en -effectiviteit is de complexe interactie van klinische, omgevings- en patiëntgebonden factoren (onderlinge beïnvloeding). Sinds het midden van de jaren 80 is de belangrijkste vraag niet of, maar in welke mate de menselijke medicatierespons genetisch bepaald is. In de *farmacogenetica* onderzoekt men *farmacokinetische* en *farmacodynamische* genetische factoren om de kloof tussen de farmacologie en de genetica te overbruggen (Weber 2008). Voldoende bewijs van klinische, omgevings- en patiëntgebonden factoren kan klinici helpen bij een rationele keuze voor geïndividualiseerde farmacotherapie.

De basenpaarvolgorde van het DNA varieert in de menselijke populatie en een variatie kan voorkomen op één basenpaar, ook wel *singlenucleotidepolymorfismen* (SNP's), maar ook op grotere delen van DNA. Polymorfismen zijn DNA-varianten die met een frequentie van meer dan 1% in de bevolking voorkomen en worden als normale vormen van het gen beschouwd. Indien de frequentie lager is dan 1% spreekt men van een mutatie.

In een associatiestudie worden specifieke genen (kandidaatgenen) onderzocht, die mogelijk, op basis van theorie, betrokken kunnen zijn bij de etiologie van een stoornis. Vanuit een patiënt-controleopzet wordt gekeken naar de verdeling van polymorfismen in kandidaatgenen bij patiënten met en zonder de onderzochte stoornis. Een gevonden associatie tussen een polymorfisme en de onderzochte stoornis *veronderstelt* een etiologisch verband.

Een belangrijke ontwikkeling sinds 2005 in de (farmaco-)genetica bij mensen is de mogelijkheid van GWAS. Deze hebben het voordeel van een 'hypothesevrije' en dus aselecte benadering voor het vinden van nieuwe DNA-varianten die van invloed zijn op genetische kwetsbaarheid voor complexe aandoeningen. Deze nieuwe DNA-varianten kunnen nieuwe pathofysiologische mechanismen aan het licht brengen.

METHODEN

Een van ons (PRB) voerde een literatuuronderzoek uit met Medline, Embase en Psycinfo over de periode 1976 tot en met 28 januari 2014. Er werd gezocht op de trefwoorden 'pharmacogen*', 'gene*', 'polymorphism*', 'SNP*', 'extrapyramidal', 'movement disorder*', 'tardive dyskinesia', 'parkinsonism', 'akathisia', 'dystonia', 'drug-induced', 'neuroleptic*', 'antipsychotic*', 'adverse effect*'. Tevens werden de relevante referenties uit artikelen in het onderzoek betrokken. Inclusiecriteria waren genetische onderzoeken naar bewegingsstoornissen en hun genotype.

AUTEURS

P. ROBERTO BAKKER, plaatsvervangend opleider en opleider aandachtsgebied volwassenenpsychiatrie, GGz Centraal, universitair docent, Universiteit Maastricht, vakgroep Psychologie en Psychiatrie, en genetisch epidemioloog.

JIM VAN OS, hoogleraar en voorzitter vakgroep Psychiatrie en Psychologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, en Visiting Professor, Psychiatric Epidemiology, King's College London, King's Health Partners, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Londen.

PETER N. VAN HARTEN, hoogleraar Psychiatrie, universiteit Maastricht, directeur van Innova (instituut voor opleiding, onderzoek en innovatie), GGz Centraal, Amersfoort, en psychiater, Symfora Meander ziekenhuis, Amersfoort.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. P. Roberto Bakker, GGz Centraal, Postbus 3051, 3800 DB Amersfoort.

E-mail: robertobakker@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 30-7-2014.

RESULTATEN

Kandidaatgenestudies bij tardieve dyskinesie

FARMACODYNAMISCHE ASPECTEN

Genen betrokken bij dopaminerge signalering zijn kandidaatgenen voor een associatie met de ontwikkeling van TD. Deze omvatten genen die coderen voor:

1. dopamine-2-receptor (DRD2), met bewijs uit twee meta-analyses voor een associatie tussen het polymorfisme *TaqIA* (rs1800497) in *DRD2* en TD (Bakker e.a. 2008; Zai e.a. 2007), maar niet voor Ser311Cys (rs1801028) (Bakker e.a. 2008) of -141C Ins/Del (rs1799732) (Bakker e.a. 2008; Zai e.a. 2007);
2. dopamine-3-receptor (DRD3), met bewijs uit meta-analyses voor een associatie tussen het polymorfisme Ser9Gly (rs6280) in *DRD3* en TD (Bakker e.a. 2006; Lerer e.a. 2002), maar geen of weinig bewijs uit een recente meta-analyse (Tsai e.a. 2010) en een andere meta-analyse bij Aziaten (Utsunomiya e.a. 2012);
3. *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), met bewijs uit een recente meta-analyse voor een associatie tussen het polymorfisme Val66Met (rs6265) in *BDNF* en TD en ernst van TD bij een blanke populatie, maar niet bij Aziaten (Miura e.a. 2014);

4. catechol-O-methyltransferase (COMT), met bewijs uit een meta-analyse voor een associatie tussen het polymorfisme Val158Met (rs4680) en TD (Bakker e.a. 2008).

Ook genen die betrokken zijn bij de serotonerge signalering zijn kandidaatgenen voor een associatie met de ontwikkeling van TD. Een meta-analyse toont een associatie tussen TD en het polymorfisme T102C (rs6313) in het gen dat codeert voor de serotonine-2A-receptor (5-HTR2A) en TD, maar niet tussen TD en His452Tyr (rs6314) (Lerer e.a. 2005).

FARMACOKINETISCHE ASPECTEN

De cytochroom-P450-enzymssystemen CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 zijn verantwoordelijk voor de omzetting van antipsychotica. De hypothese is dat allelvariaties in genen die coderen voor deze enzymssystemen effect kunnen hebben op het metabolisme van antipsychotica en dus op het risico op bewegingsstoornissen. Een meta-analyse suggereerde een verhoogde kans voor TD bij disfunctionele CYP2D6-allelen (Patsopoulos e.a. 2005). Een andere meta-analyse toonde geen verhoogde kans voor TD of ernstiger TD, maar wel wanneer men alleen prospectieve studies meenam (Fleeman e.a. 2011).

In een meta-analyse vonden wij geen associatie tussen TD en twee SNP's in het CYP1A2-gen (rs762551, CYP1A2*1F-allel, -163C>A; en rs2069514, CYP1A2*1C-allel, -3860G>A) (Bakker e.a. 2008). Een andere meta-analyse vond geen associatie tussen TD en het CYP1A2-gen (Fleeman e.a. 2011).

OXIDATIEVE STRESSGEMEDIEERDE NEUROTOXISCHE SCHADE

De hypothese van neuronale degeneratie, in de context van neuronale dood of neurotoxiciteit, is voorgesteld aangezien de hypothese van dopaminesupersensitiviteit niet strookt met het klinische verloop van TD. TD kan irreversibel zijn, komt niet bij iedereen voor en neemt toe met hogere leeftijd, terwijl dopaminesupersensitiviteit reversibel is, universeel voorkomt en afneemt met hogere leeftijd (Ozdemir e.a. 2006). Een recente meta-analyse toonde een associatie tussen het polymorfisme Ala-9Val (rs4880) in het gen dat codeert voor mangaansuperoxidedismutase (MnsOD) en TD (Bakker e.a. 2008). In een recente meta-analyse vond men deze associatie niet (Zai e.a. 2010); overigens ook niet voor NADPH-quinine-oxidoreductase-1 (NQO1) (rs1800566, Pro187Ser, C609T) (zie TABEL 1).

Kandidaatgenstudies bij parkinsonisme, acathisie en tardieve dyskinesie

Een meta-analyse toonde een verhoogde kans voor parkinsonisme (oddsratio: 1,64 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 1,04-2,58) bij disfunctionele CYP2D6-allelen, maar niet voor acathisie of acute dystonie (Fleeman e.a. 2011); verder toonde deze meta-analyse geen associatie tussen bewegingsstoornissen en het CYP1A2-gen.

Genoombrede associatiestudies

In de afgelopen jaren brachten GWAS verschillende nieuwe SNP's en genetische routes (*pathways*) in beeld die mogelijk geassocieerd zijn met bewegingsstoornissen:

1. de GABA-erge *receptor signaling pathway* met therapieresistente TD (Inada e.a. 2008);
2. *EBF1*, *NOVA1* en *FIGN* met parkinsonisme (Alkelai e.a. 2009);
3. *ZNF202* met parkinsonisme (Aberg e.a. 2010), een transcriptionele repressor die *PLP1* controleert. *PLP1* is een belangrijk eiwit in myeline dat een rol speelt bij zowel de ziekte van Pelizaeus-Merzbacher (X-gebonden leukodystrofie met wisselende klinische expressie) met parkinsonisme als schizofrenie;
4. *GLI2* met TD. *GLI2* codeert voor een transcriptiefactor die betrokken is bij de ontwikkeling van het dopaminerge systeem tijdens embryogenese (Greenbaum e.a. 2010);
5. *DPP6* met TD. *DPP6* is een subeenheid van Kv4 en regelt de eigenschappen van Kv4, die de activiteit van dopaminerge neuronen regelt (Tanaka e.a. 2011);
6. *HSPG2* met TD (Syu e.a. 2010).

DISCUSSIE

Meta-analyses vonden kleine oddsratio's tussen TD en genen die coderen voor *DRD2*, *DRD3*, *BDNF*, *COMT*, *5-HTR2A*, *CYP2D6*, en *MnsOD*. Deze resultaten werden niet bevestigd bij *DRD3* en *MnsOD* door de recentste meta-analyses. Een verklaring hiervoor is de zgn. 'winner's curse': overschatting van de werkelijke genetische effectgrootte door selectie van significante uitkomsten bij de eerste studies (Xiao & Boehnke 2009). Van de andere drie bewegingsstoornissen is er voor zover bekend slechts een meta-analyse gedaan, die geen significante uitkomsten toonde. Een mogelijke verklaring dat TD van alle bewegingsstoornissen de meest onderzochte is, kan zijn dat TD potentieel irreversibel is en veel voorkomt.

Er zijn nog weinig GWAS gedaan, maar deze brengen wel bij TD en parkinsonisme nieuwe genen aan het licht, die mogelijk nieuwe inzichten in de pathofysiologie kunnen verschaffen. Echter, niet al deze studies zijn nog gerepliceerd en ze moeten daarom voorzichtig worden geïnterpreteerd.

Een probleem is dat onderzoeken naar bewegingsstoornissen veelal cross-sectioneel zijn terwijl follow-upstudies de voorkeur hebben omdat bewegingsstoornissen fluctueren over de tijd. Daarnaast zijn er weinig studies gedaan die alle vier bewegingsstoornissen samen onderzoeken, waardoor potentiële (genetische) associaties gemist worden.

Al met al, bieden de huidige resultaten nog onvoldoende bewijs om tot een klinisch advies te komen. Naar onze mening zijn voor toekomstig genetisch onderzoek naar bewegingsstoornissen grotere steekproeven nodig, bij

TABEL 1 Meta-analyses van kandidaatgenstudies bij tardieve dyskinesie (TD): wel/niet aanwezig, dichotoom

Gen – eerste auteur	N TD-con-troegroep	Oddsratio (95%-betrouwbaarheidsinterval)				
DRD2 Taq1A						
Zai 2007	507/749	A1 vs A2	(A1/A1 vs) A2/A2	A1/A2	A2-dragers	A1-dragers
Bakker 2008	297/467	1,30 (1,09-1,55)	1,50 (1,17-1,92)	- ^a	-	-
		1,30 (1,03-1,65)	1,80 (1,03-3,15)	ns	ns	-
DRD2 Ser311Cys						
Bakker 2008	341/538	Ser vs Cys	(Ser/Ser vs) Cys/Cys	Ser/Cys	Cys-dragers	Ser-dragers
		ns	ns	ns	ns	-
DRD2 -141C Ins/Del						
Zai 2007	328/569	Ins vs Del	(Ins/Ins vs) Del/Del	Ins/Del	Del-dragers	Ins-dragers
Bakker 2008	297/461	ns	ns	-	-	-
		ns	ns	ns	ns	-
DRD3 Ser9Gly						
Lerer 2002	442/666	Ser vs Gly	(Ser/Ser vs) Gly/Gly	Ser/Gly	Gly-dragers	Ser-dragers
Bakker 2006	695/915	1,33 (1,04-1,70)	-	-	-	-
Tsai 2010	928/1098	1,17 (1,01-1,37)	ns	ns	-	-
Utsunomiya 2012	498/793	-	ns	ns	ns	ns
		ns	ns	ns	-	-
BDNF Val66Met						
Miura 2014	720/1020	Val vs Met	(Val/Val vs) Met/Met	Val/Met	Met-dragers	Val-dragers
		ns	ns	-	ns	ns
COMT Val158Met						
Bakker 2008	382/707	Val vs Met	(Val/Val vs) Met/Met	Val/Met	Met-dragers	Val-dragers
		ns	ns	0,63 (0,46-0,86)	0,66 (0,49-0,88)	-
5-HTR2A T102C						
Lerer 2005	274/477	T vs C	(T/T vs) C/C	T/C	C-dragers	T-dragers
		-	-	-	1,64 (1,17-2,32)	-
5-HTR2A His452Tyr						
Lerer 2005	274/477	His vs Tyr	(His/His vs) Tyr/Tyr	His/Tyr	Tyr-dragers	His-dragers
		-	-	-	ns	-
CYP2D6						
Patsopoulos 2005	220/349	wt ^b vs mut ^c	(wt/wt vs) mut/mut	(wt/wt vs) wt/mut	mut-dragers	wt-dragers
Fleeman 2011 ^d		1,43 (1,06-1,93)	ns	1,50 (1,01-2,23)	ns	1,55 (1,07-2,25)
		-	2,08 (1,21-3,57)	-	1,83 (1,09-3,08)	-
CYP1A2*1F						
Bakker 2008	338/580	A vs C	(A/A vs) C/C	A/C	C-dragers	A-dragers
		ns	ns	ns	ns	-
CYP1A2*1C						
Bakker 2008	137/380	G vs A	(G/G vs) A/A	G/A	A-dragers	G-dragers
		ns	ns	ns	ns	-
MnsOD Ala-9Val						
Bakker 2008	134/546	Ala vs Val	(Ala/Ala vs) Val/Val	Ala/Val	Val-dragers	Ala-dragers
Zai 2010	484/1287	ns	ns	0,37 (0,17-0,79)	0,49 (0,24-1,00)	-
		ns	-	ns	-	-
NQO1 Pro187Ser						
Zai 2010	484/1287	Ser vs Pro	(Ser/Ser vs) Pro/Pro	Ser/Pro	Pro-dragers	Ser-dragers
		ns	-	ns	-	-

ns = Niet significant, a Geen informatie / niet uitgevoerd, b Wild type, c Mutatie, d Fleeman e.a. (2011) vermelden niet welke polymorfismen in het CYP1A2-gen meegenomen zijn in de meta-analyse.

voorkeur in longitudinale studies waarin het fluctuerende verloop van bewegingsstoornissen en gen-omgevingsinteracties meegenomen worden.

Een belangrijk initiatief daarbij is het *EUropean network of national schizophrenia networks studying Gene-Environment Interactions* (EU-GEI, www.eu-gei.eu), dat als doel heeft - over

een periode van 5 jaar - het identificeren van interactieve genetische, klinische en omgevingsdeterminanten die betrokken zijn bij de ontwikkeling, de ernst en de uitkomst van schizofrenie. Nieuwe inzichten kunnen mogelijk meer inzicht geven in deze aspecten, ook voor bewegingsstoornissen.

LITERATUUR

- Aberg K, Adkins DE, Bukszar J, Webb BT, Caroff SN, Miller DD, e.a. Genomewide association study of movement-related adverse antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 279-82.
- Alkelai A, Greenbaum L, Rigbi A, Kanyas K, Lerer B. Genome-wide association study of antipsychotic-induced parkinsonism severity among schizophrenia patients. *Psychopharmacol (Berl)* 2009; 206: 491-9.
- Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the Ser9Gly polymorphism in the DRD3 gene: a meta analysis. *Schizophr Res* 2006; 83: 185-92.
- Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 544-56.
- Casey DE. Implications of the CATIE trial on treatment: extrapyramidal symptoms. *CNS Spectr* 2006; 11: 25-31.
- Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, Jorgensen A, Pushpakom S, McLeod C, e.a. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J* 2011; 11: 1-14.
- Greenbaum L, Alkelai A, Rigbi A, Kohn Y, Lerer B. Evidence for association of the GLL2 gene with tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia. *Mov Disord* 2010; 25: 2809-17.
- Inada T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Syu A, Yoshio T, e.a. Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 317-23.
- Kasten M, Bruggemann N, König IR, Doerry K, Steinlechner S, Wenzel L, e.a. Risk for antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: influence of family history and genetic susceptibility. *Psychopharmacol (Berl)* 2011; 214: 729-36.
- Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S, e.a. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 415-22.
- Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R, e.a. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27: 105-19.
- Lerer B, Segman RH, Tan EC, Basile VS, Cavallaro R, Aschauer HN, e.a. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 411-25.
- Miura I, Zhang JP, Nitta M, Lencz T, Kane JM, Malhotra AK, e.a. BDNF Val66Met polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia occurrence and severity: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2014; 152: 365-72.
- Ozdemir V, Akillu E, Mee S, Bertilsson L, Albers LJ, Graham JE, e.a. Pharmacogenetics for off-patent antipsychotics: reframing the risk for tardive dyskinesia and access to essential medicines. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 119-33.
- Patsopoulos NA, Ntzani EE, Zintzaras E, Ioannidis JP. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 151-8.
- Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002; 57: 209-19.
- Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Tanaka S, Ishikawa M, e.a. Association of the HSPG2 gene with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 1155-64.
- Tanaka S, Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Ishikawa M, e.a. DPP6 as a candidate gene for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J* 2011; 13: 27-34.

- Tsai HT, Caroff SN, Miller dD, McEvoy J, Lieberman JA, North KE, e.a. A candidate gene study of Tardive dyskinesia in the CATIE schizophrenia trial. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 336-40.
- Utsunomiya K, Shinkai T, Sakata S, Yamada K, Chen HI, De Luca V, e.a. Genetic association between the dopamine D3 receptor gene polymorphism (Ser9Gly) and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: a reevaluation in East Asian populations. *Neurosci Lett* 2012; 507: 52-6.
- Weber WW. *Pharmacogenetics*. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- Xiao R, Boehnke M. Quantifying and correcting for the winner's curse in genetic association studies. *Genet Epidemiol* 2009; 33: 453-62.
- Zai CC, De Luca V, Hwang RW, Voineskos A, Muller DJ, Remington G, e.a. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 794-5.
- Zai CC, Tiwari AK, Basile V, De Luca V, Muller DJ, Voineskos AN, e.a. Oxidative stress in tardive dyskinesia: genetic association study and meta-analysis of NADPH quinone oxidoreductase 1 (NQO1) and Superoxide dismutase 2 (SOD2, MnSOD) genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 50-6.

SUMMARY

The genetics of antipsychotic-related movement disorders

P. ROBERTO BAKKER, JIM VAN OS, PETER N. VAN HARTEN

BACKGROUND Treatment with antipsychotics is associated with movement disorders which are sometimes irreversible. It is therefore important to find ways of preventing the movements generated by the use of antipsychotics. Pharmacogenetic research is working on prevention strategies. The result of this research focus mainly on meta-analyses of association studies and genome-wide association studies (GWAS).

AIM To present a review of the main pharmacogenetic studies of antipsychotic-related movement disorders.

METHOD We reviewed the literature using Medline, Embase and PsycINFO.

RESULTS Evidence from pooled data derived from meta-analyses showed small odds ratios between tardive dyskinesia (TD) and genes encoding DRD2, DRD3, BDNF, COMT, 5-HT2A, CYP2D6, and MnsOD (p-value < 0.05). These results were not confirmed in DRD2 and MnsOD by the most recent meta-analyses. GWAS for TD and parkinsonism have revealed new genes.

CONCLUSION So far, we are unable to provide any clinically useful advice. New pharmacogenetic research and diagnostic systems are likely to create new opportunities.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 114-119

KEY WORDS antipsychotics, genetics, movement disorders