

Risicofactoren van tardieve bewegingsstoornissen bij schizofrenie

D.E. TENBACK, P.R. BAKKER, P.N. VAN HARTEN

- ACHTERGROND** Tardieve bewegingsstoornissen komen veel voor bij patiënten met schizofrenie. Risicofactoren zijn van belang voor preventieve strategieën bij de behandeling.
- DOEL** Inzicht geven in de classificatie van bewegingsstoornissen bij schizofrenie, de risicofactoren en de mogelijke preventieve strategieën.
- METHODE** Prospectieve studies in homogene populaties van patiënten met schizofrenie en een goed omschreven definitie van de bewegingsstoornissen werden geselecteerd in PubMed om gerepliceerde risicofactoren te identificeren.
- RESULTATEN** Risicofactoren van tardieve dyskinesie zijn (eerste generatie) antipsychotica naast 'niet behorend tot het blanke ras', vroege extrapiramidale verschijnselen en hogere leeftijd. Er is nog weinig bekend over de genetica van tardieve bewegingsstoornissen.
- CONCLUSIE** Wat betreft tardieve dyskinesie zijn niet behoren tot het blanke ras en oudere leeftijd makkelijk vast te stellen risicofactoren voor preventie, bijvoorbeeld door eerder te kiezen voor een middel met een geringe D₂-belasting. Verder is het nuttig om na het starten van antipsychotica regelmatig te evalueren of de patiënt (vroege) bewegingsstoornissen krijgt. Indien deze optreden, kan men kiezen voor een middel met een geringe D₂-belasting of clozapine.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 120-124

TREFWOORDEN acathisie, bewegingsstoornissen, dyskinesie, dystonie, epidemiologie, schizofrenie, risicofactoren



Er zijn drie verschillende types van bewegingsstoornissen te onderscheiden die laat ontstaan in de behandeling met antipsychotica: tardieve dyskinesie (TD), dystonie (TDT) en acathisie (TA). Het woord 'tardief' verwijst naar een laat begin.

De relatie tussen acute bewegingsstoornissen en D₂-receptorblokkerende (psycho)farmaca is duidelijk: 1. ze ontstaan kort na het gebruik, 2. ze vertonen een dosis-responsrelatie, 3. ze verdwijnen vaak na het opheffen van de D₂-receptorblokkade, en 4. ze treden vaak weer op bij hergebruik.

De relatie tussen tardieve bewegingsstoornissen en D₂-receptorblokkade is minder duidelijk vanwege hun late begin en het 'spontaan' voorkomen van dyskinesieën en dystonieën bij zowel schizofrenie als bepaalde neurologische ziekten (Pappa e.a. 2009).

Ook is de classificatie van de verschillende bewegingsstoornissen nog niet helder: worden alle tardieve bewegingsstoornissen geschaard onder de TD of zijn de TDT en TA fenomenologisch verschillend met een andere etiologie? Het doel van dit artikel is om de lezer meer inzicht te verschaffen in de indeling, de risicofactoren en de strategieën ter preventie van tardieve bewegingsstoornissen.

METHODE

Wij selecteerden studies voor het bepalen van risicofactoren op de volgende epidemiologische principes: 1. prospectieve studies, die causaliteit aan het licht kunnen brengen, in tegenstelling tot dwarsdoorsnede- of retrospectieve studies, 2. homogene populaties (> 80% schizofrenie), 3. een goed omschreven definitie van de bewegingsstoornissen, en 4. met replicatie voor het minimaliseren van

kanskapitalisatie. Ook werd er gebruikgemaakt van bestaande meta-analysen die aan deze criteria voldeden. Wij doorzochten PubMed in januari 2014 met de volgende *medical subject headings* ('longitudinal studies'[Mesh]) AND ('schizophrenia'[Mesh] OR 'schizophrenia, disorganized'[Mesh] OR 'schizophrenia, paranoid'[Mesh] OR 'schizophrenia, catatonic'[Mesh] OR 'schizophrenia and disorders with psychotic features'[Mesh])) AND ('dyskinesias'[Mesh] OR 'dyskinesia, drug-induced'[Mesh] OR 'movement disorders'[Mesh] OR 'akathisia, drug-induced'[Mesh] OR 'psychomotor agitation OR 'dystonic disorders'[Mesh]).

RESULTATEN

Risicofactoren voor tardieve dyskinesie

Antipsychotica zijn een risicofactor voor het ontstaan van TD. Verschillend zijn de eerste generatie antipsychotica (*first-generation antipsychotics*: FGA) en de tweede generatie (*second-generation antipsychotics*: SGA) op basis van de D₂-receptoraffiniteit. Ook hangt het ontstaan van TD mogelijk samen met de D₂-belasting (Yoshida e.a. 2014). FGA hebben een hogere D₂-affiniteit en derhalve een hogere kans op TD. Bij volwassen patiënten is de incidentie 7,7% en 3,0% voor respectievelijk de FGA en SGA (Correll e.a. 2008).

In een meta-analyse gericht op non-therapeutische risicofactoren voor TD vond men 8 studies die voldeden aan de criteria van prospectieve studies van patiënten met schizofrenie. Van de 25 risicofactoren waren er 6 gerepliceerd in verschillende studies en deze waren daarom geschikt voor de meta-analyse. Van deze 6 factoren voorspelden 'niet behorend tot het blanke ras', vroege extrapiramidale symptomen en hogere leeftijd het risico op TD. Geslacht, antipsychoticumdosering en acathisie bereikten geen significantie (Tenback e.a. 2009).

De 19 niet-gerepliceerde risicofactoren met een grotere kans op TD die minder valide waren vanwege kanskapitalisatie, waren: langere duur van de behandeling en slechte prognose (Chouinard e.a. 1988), patiënten die niet reageren op behandeling (Chakos e.a. 1996), toename van negatieve symptomen (Oosthuizen e.a. 2003), slecht premorbide functioneren (Mittal e.a. 2011; Strous e.a. 2004), een slechter uitgevoerde vuist-cirkeltest van de *Neurological Evaluation Scale* (Emsley e.a. 2005), meer prolactinegerelateerd seksueel disfunctioneren (Tenback e.a. 2006) en verergering van psychose (Tenback e.a. 2007).

Risicofactoren voortardievedyskinesiegeassocieerd met farmacogenetica

Een aantal meta-analyses vonden associaties tussen TD en genen die coderen voor DRD2, BDNF, COMT, 5-HTR2A, en CYP2D6. Bij de andere bewegingsstoornissen bestaat er slechts één meta-analyse naar CYP2D6 en CYP1A2 die geen significante

AUTEURS

DIEDERIK TENBACK, psychiater, epidemioloog en senior onderzoeker, GGz Centraal, Amersfoort en afd. Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Universiteit Utrecht.

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

PETER N. VAN HARTEN, psychiater en directeur Innova (instituut voor opleiding, onderzoek en innovatie), GGz Centraal, Amersfoort, hoogleeraar Psychiatrie, Maastricht University, Maastricht.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Diederik Tenback, GGz Centraal, locatie Zon en Schild, Postbus 3051, 3800 DB Amersfoort.
E-mail: d.tenback@ggzcentraal.nl

Strijdige belangen: Diederik Tenback heeft in 2014 twee sessies van de Advisory Board van Janssen meegemaakt.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-10-2014.

uitkomsten vond. Genoombrede associatiestudies (GWAS) brengen bij TD en parkinsonisme nieuwe genen naar voren (voor details zie artikel van Bakker e.a. in dit themanummer).

Tardieve dystonie en acathisie

Er is slechts één prospectieve studie naar risicofactoren waarbij tardieve dystonie (TDT) als aparte bewegingsstoornis is meegenomen. De ernst van TDT in een overwegend Afrikaans Caribische populatie was geassocieerd met die van TD ($\beta = 0,10$; 95%-BI: 0,03-0,16). Er werden geen klinische of demografische risicofactoren gevonden (van Harten e.a. 2006).

Ook is er slechts één prospectieve voor TA waarin ziekte-duur een voorspeller lijkt en deze is derhalve niet gerepliceerd (Hansen e.a. 2013).

DISCUSSIE

Tardieve bewegingsstoornissen ontstaan laat, veelal gereleerd aan dopaminerge belasting zoals antipsychotica. Voor het bepalen van zuivere risicofactoren zijn een scherpe classificatie van ziektebeelden, homogeniteit van studiepopulaties, een prospectieve onderzoeksopzet en ten slotte replicatie van belang. Daarnaast is schizofrenie is geen homogeen ziektebeeld, maar betreft een zeer heterogeen multifactorieel bepaald

ziektebeeld. Verandering van definitie geeft mogelijk andere resultaten. Ook de classificatie van de tardieve bewegingsstoornissen is een uitdaging: er zijn waarschijnlijk fenomenologisch en etiologisch verschillende tardieve bewegingsstoornissen (Burke e.a. 1988).

Ook ontstaan niet alle tardieve bewegingsstoornissen laat, want dyskinesie kan zich ten eerste ontwikkelen bij behandeling met farmaca die de D2-receptor blokkeren, en is derhalve tardief, maar kan ten tweede ook optreden als vroeg symptoom van schizofrenie en is dan derhalve niet tardief, maar fenomenologisch niet te onderscheiden (van Harten e.a. 2009). Het is daarmee lastig TD helder af te bakenen en dus te classificeren. Verder zijn incidentiestudies in prospectieve studies lastig te interpreteren, omdat de TDR vaak niet als een aparte stoornis is geregistreerd. Dit komt onder meer door het ontbreken van een aparte DSM-IV-classificatie voor TDR. Ook meetschalen maken geen onderscheid tussen TD en TDR. Dit kan leiden tot misclassificatie en vertekening van analyses, risicofactoren en gerelateerde effectgroottes.

Ook kan TA geïnterpreteerd worden als TD door bijvoorbeeld het heen en weer wiegen van het bovenlijf of wriemelende bewegingen (Barnes e.a. 2000). Er is echter steeds meer evidentie dat het gaat om verschillende tardieve bewegingsstoornissen, die anders reageren wat betreft incidentie en beloop (van Harten e.a. 1997; 2006; 2009).

Verder zijn risicofactoren voor TA lastig te achterhalen daar er in meetschalen geen onderscheid wordt gemaakt tussen de acute en de tardieve vormen. Alhoewel fenomenologisch gelijk, reageren ze anders op dopaminerge belasting. Acute acathisie ontstaat of wordt versterkt door verhogen van de dopaminerge belasting; daarentegen ontstaat of versterkt TA door het verlagen van de dopaminerge belasting. Ook verschilt de tijdsrelatie met het antipsychoticumgebruik: acute acathisie ontstaat na uren, dagen tot weken, terwijl TA na maanden tot jaren antipsychoticagebruik ontstaat.

Ten slotte: incidentiestudies dienen voor het vaststellen van risicofactoren. In de psychiatrie zijn de meeste incidentiestudies verricht bij patiënten met een chronisch psychiatrische stoornis en langdurig antipsychoticagebruik. Daarbij worden in deze studies de te onderzoeken patiënten met het te onderzoeken symptoom geëxcludeerd. Het gevolg is dat men een onderzoekspopulatie overhoudt zonder de patiënten die het gevoeligst zijn voor de te onderzoeken aandoening. Dit kan een vertekend beeld van risicofactoren geven. Naar onze mening moeten incidentiestudies bij patiënten met een eerste psychose plaatsvinden.

Hoe deze kennis te gebruiken voor de praktijk? TD is de meest beschreven tardieve bewegingsstoornis waarbij een aantal *single*nucleotidepolymorfismen (SNP's), antipsycho-

tica en met name FGA, 'niet behorend tot het blanke ras', 'vroeg extrapiramidale symptomen' en oudere leeftijd goed beschreven risicofactoren zijn.

Routinematig genetisch screenen is duur en nog niet mogelijk omdat er nog weinig bekend is over de genetica van bewegingsstoornissen. Niet behoren tot het blanke ras en oudere leeftijd zijn makkelijke vast te stellen risicofactoren voor preventie, bijvoorbeeld door eerder te kiezen voor een middel met een geringe D2-belasting. Verder is het nuttig om na het starten van antipsychotica regelmatig te evalueren of de patiënt (vroeg) bewegingsstoornissen krijgt. Indien deze optreden, kan men kiezen voor een middel met een geringe D2-belasting of clozapine.

Bij TDR en TA zijn geen risicofactoren gerepliceerd en daarom kunnen er over risicofactoren voor TDR en TA geen conclusies getrokken worden.

CONCLUSIE

Tardieve dyskinesie is de meest beschreven tardieve bewegingsstoornis. Antipsychotica en met name die met een hoge D2-affiniteit (FGA) verhogen het risico op TD. 'Niet behorend tot het blanke ras', vroeg extrapiramidale verschijnselen en een hogere leeftijd geven ook een hoger risico op TD. Verder zijn er nog weinig SNP's gevonden bij tardieve bewegingsstoornissen en de gevonden effectgroottes zijn klein. Ons advies is: houd rekening met factoren zoals ras, het vroeg ontstaan van extrapiramidale symptomen en leeftijd bij de keuze van het antipsychoticum in het kader van preventie van TD.

Bij dystonie en acathisie zijn er geen bekende gerepliceerde risicofactoren.

LITERATUUR

- Bakker PR, Bakker E, Amin N, van Duijn CM, van Os J, van Harten PN. Candidate gene-based association study of antipsychotic-induced movement disorders in long-stay psychiatric patients: a prospective study. *PLoS One* 2012; 7: e36561.
- 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.
- Barnes TR, Gervin M. Assessment of drug-related movement disorders in schizophrenia. *Adv Psychiatr Treat* 2000; 6: 331-42.
- Burke RE, Kang UJ. Tardive dystonia: clinical aspects and treatment. *Adv Neurol* 1988; 49: 199-210.
- Chakos MH, Alvir JM, Woerner MG, Koreen A, Geisler S, Mayerhoff D, e.a. Incidence and correlates of tardive dyskinesia in first episode of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 313-9.
- Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A, Mercier P. A 5-year prospective longitudinal study of tardive dyskinesia: factors predicting appearance of new cases. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8(4 Suppl): 21S-6S.
- Correll, CU and Schenk, EM (2008). Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 151-6.
- Emsley R, Turner HJ, Oosthuizen PP, Carr J. Neurological abnormalities in first-episode schizophrenia: temporal stability and clinical and outcome correlates. *Schizophr Res* 2005; 75: 35-44.
- Hansen LK, Nausheen B, Hart D, Kingdon D. Movement disorders in patients with schizophrenia and a history of substance abuse. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28: 192-7.
- Harten PN van, Hoek HW, Matroos GE, Koeter M, Kahn RS. The inter-relationships of tardive dyskinesia, parkinsonism, akathisia and tardive dystonia: the Curacao Extrapyramidal Syndromes Study II. *Schizophr Research* 1997; 26: 235-42.
- Harten PN van, Hoek HW, Matroos GE, van Os J. Incidence of tardive dyskinesia and tardive dystonia in African Caribbean patients on long-term antipsychotic treatment: the Curacao extrapyramidal syndromes study V. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1920-7.
- Harten PN van, Tenback DE. Movement disorders should be a criterion for schizophrenia in DSM-V. *Psychol Medicine* 2009; 39: 1754-6.
- Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R, e.a. (2002). 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.
- Mittal VA, Jalbrzikowski M, Daley M, Roman C, Bearden CE, Cannon TD. Abnormal movements are associated with poor psychosocial functioning in adolescents at high risk for psychosis. *Schizophr Res* 2011; 130: 164-9.
- Oosthuizen PP, Emsley RA, Maritz JS, Turner JA, Keyter N. Incidence of tardive dyskinesia in first-episode psychosis patients treated with low-dose haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1075-80.
- Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naive patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med* 2009; 39: 1065-76.
- 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.
- Strous RD, Alvir JM, Robinson D, Gal G, Sheitman B, Chakos M, e.a. Premorbid functioning in schizophrenia: relation to baseline symptoms, treatment response, and medication side effects. *Schizophr Bull* 2004; 30: 265-78.
- Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, van Os J (2006). Tardive dyskinesia in schizophrenia is associated with prolactin-related sexual disturbances. *Neuropsychopharmacol* 2006; 31: 1832-7.
- Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, van Os J. Worsening of psychosis in schizophrenia is longitudinally associated with tardive dyskinesia in the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. *Compr Psychiatry* 2007; 48: 436-40.
- Tenback DE, van Harten PN, van Os J. Non-therapeutic risk factors for onset of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Mov Disord* 2009; 24: 2309-15.
- Thelma B, Srivastava V, Tiwari AK. Genetic underpinnings of tardive dyskinesia: passing the baton to pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1285-306.
- Tsai HT, North KE, West SL, Poole C. The DRD3 rs6280 polymorphism and prevalence of tardive dyskinesia: a meta-analysis. *Am J Med Gen B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 57-66.
- Yoshida K, Bies RR, Suzuki T, Remington G, Pollock BG, Mizuno Y, e.a. Tardive dyskinesia in relation to estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: Analysis of the CATIE data. *Schizophr Res* 2014; 153: 184-8.
- 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.
- Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 763-72.

SUMMARY

Risk factors for tardive movement disorders in schizophrenia

D.E. TENBACK, P.R. BAKKER, P.N. VAN HARTEN

- BACKGROUND** Tardive movement disorders are common among patients with schizophrenia. Risk factors for movement disorders are of the utmost importance in the context of preventive strategies.
- AIM** To achieve clearer classification of movement disorders in schizophrenia, to identify the risk factors involved and thereby develop strategies to prevent movement disorders.
- METHOD** We searched PubMed for prospective studies which had been performed in homogeneous target populations with schizophrenia and which contained well-defined definitions of the movement disorders. From these we selected studies in which risk factors were repeatedly identified.
- RESULTS** Tardive dyskinesia is well documented. Risk factors for developing tardive dyskinesia are use of antipsychotics, particularly those belonging to the first generation, 'not belonging to the Caucasian race', early extrapyramidal symptoms and older age. So far, there is very little conclusive evidence regarding the genetics of tardive movement disorders.
- CONCLUSION** With regard to tardive dyskinesia, not belonging to the Caucasian race and old age are two risk factors that can be quickly determined for the purpose of prevention. In this case it leads to the choice of medication with a low D₂ affinity. Furthermore, it is advisable, after commencing treatment with an antipsychotic drug, to evaluate on a regular basis if the patient is showing (early) signs of TD. If TD does occur, there is a choice between medication with a low D-2 affinity or clozapine.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 120-124

KEY WORDS acathisia, dyskinesia, epidemiology, movement disorders, schizophrenia, risk factors