

An epidemiological approach to elucidate dopaminergic mechanisms in tardive dyskinesia in schizophrenia

Citation for published version (APA):

Tenback, D. E. (2006). *An epidemiological approach to elucidate dopaminergic mechanisms in tardive dyskinesia in schizophrenia*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20061025dt>

Document status and date:

Published: 01/01/2006

DOI:

[10.26481/dis.20061025dt](https://doi.org/10.26481/dis.20061025dt)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 10

Summary

The main hypothesis of this thesis is the existence of a dopaminergic D2 hypersensitivity in schizophrenia, influenced by exogenous factors. To support or refute this hypothesis the following issues were addressed: i) the current body of evidence for risk factors for TD in schizophrenia; ii) the relationship between exogenous (risk) factors and TD; iii) the possibility of longitudinal associations of TD with proxies for the different D2 dopaminergic tracts.

Chapter 1 provides a background for and definitions of schizophrenia, and briefly describes the objective and the intended direction of this thesis.

Chapter 2 describes the methodology and treatment characteristics of the SOHO study. General considerations with regard to the scientific merits of observational and the, more rigorous, experimental designs are discussed. Next, more specifically, the limitations of the way in which the data of the SOHO study was designed and analyzed are reflected upon. Use patterns of the SOHO study are reported on as well, these consist of: i) use and compliance patterns for the several types of antipsychotic medication and ii) use patterns of concomitant medication in the course of the SOHO study. This information provides a better insight into the cohort on which all analyses were performed. Finally we provide a list of covariates used in all analyses, as decided upon by the SOHO advisory board

Chapter 3 reports on a meta-analysis performed on risk factors for TD. There is a large number of papers on risk factors for Tardive Dyskinesia (TD), varying in both direction and size of risk estimates. Most studies on risk factors, however, are cross sectional and conducted in mixed populations. To obtain a true estimate of risk for new onset of TD in patients suffering from non-affective psychotic disorder, we performed a meta-analytic study exclusively focusing on true (i.e. prospectively assessed) incidence of TD in patients who, for the majority, were diagnosed with schizophrenia. Besides FGA, only akathisia remained as a risk factor for emergent TD in a fixed and random effects model.

Chapter 4 presents the findings of a study dealing with the comparative effects of FGA versus SGA on incidence of newly emergent TD and persistence of TD in patients already afflicted with the disorder. Data at baseline, three months and six months were analyzed using a generalized estimating equation (GEE) model. Patients on SGA showed a markedly lower incidence of TD, moreover, in patients afflicted with TD, a lower persistence of TD symptoms was noted for SGA in comparison to FGA.

Chapter 5 deals with the question of early extrapyramidal symptoms (EPS) as a risk factor for TD. In our meta analysis in chapter 3, early EPS predicted TD in the Fixed Effect model, but not in the Random Effects model. In order to accept or reject the hypothesis of early EPS as a risk factor for TD, baseline, three-, six- and twelve month data for 9298 patients were analyzed using a Cox proportional hazard model. The results provided strong support for the view that early EPS is a risk factor for the emergence of TD. Early EPS as a risk factor for TD implicates involvement of the nigrostriatal dopamine tract.

Chapter 6 introduces the concept that more dopamine tracts than just the nigrostriatal tract could be involved in the emergence of TD. To support this hypothesis we tested whether, independent of the antipsychotic-induced rise in prolactin, the incidence of TD could be associated with the incidence of prolactin-related sexual disturbances (PRSD). New onset of TD and new onset of PRSD at three, six and twelve months were analyzed in a risk set of 4263 patients using a Cox proportional hazard model. The results supported the concept that more dopamine tracts than the nigrostriatal tract alone can be involved in the emergence of TD; incidence of TD was significantly and linearly comorbid with the incidence of PRSD and associations were stronger in those who only had received prolactin-sparing medications. Therefore, the fact that survival without TD was at best only weakly associated with newly arising PRSD in those exposed to prolactin-raising medications suggests that the rise in prolactin, occasioned by antipsychotic medications, is not the common mechanism causing TD and PRSD to cluster over time; their simultaneous clustering over time in those exposed to prolactin-sparing medications much rather suggests an underlying common and central vulnerability, involving more than one central dopamine tract.

The aim of the study described in chapter 7 was to examine a proxy psychopathological measure of dopaminergic mesolimbic and mesocortical signalling in relation to the incidence of tardive dyskinesia (TD), and test the hypothesis that besides the nigrostriatal and tuberoinfundibular dopamine tract, further dopamine tracts contribute to variation in abnormal movements in patients with schizophrenia. Simple, global, measures of TD and CGI positive, negative, affective and cognitive symptoms, were best represented by a single CGI overall symptom severity score, as a principal component factor analysis of the four dimensions of positive, negative, depressive, and cognitive symptoms revealed only one main global factor with an eigenvalue greater than unity on which all dimensions had high loadings, explaining 63% of the variance. In a risk set of 8620 patients free of TD at baseline, associations between TD onset and change in CGI scores, hypothesized to reflect underlying changes in neurochemical signalling, were assessed using Cox proportional hazard regression. To the extent that changes in symptoms reflect underlying alterations in dopaminergic mesolimbic and mesocortical signalling, worsening in overall psychopathology in schizophrenia predicts emergence of TD, suggesting the mesolimbic and mesocortical dopamine tract to be involved in the emergence of TD.

Chapter 8 reports on an analysis to assess the morbidity force of movement disorder in the era of second generation antipsychotics (SGA), by calculating the incidence and persistence of Tardive Dyskinesia (TD) and Extra Pyramidal Symptoms (EPS) in a cohort of patients with schizophrenia, treated predominantly with SGA, over a period of two years. Dichotomous measures of EPS and TD were used to calculate the cumulative incidence rates of TD and EPS, as well as their subsequent persistence rate. In line with previous publications, incidence rates of TD and EPS are considerably lower in the SGA era. However, once emerged, these disorders prove highly persistent, suggesting strong moderator effects of underlying predisposing factors. To explain these strong moderator effects, a hypothesis is proposed where TD and EPS are core symptoms of schizophrenia and possible markers for the course of the disease, and where gradually increasing dopamine (D(2)) receptor sensitivity can be considered as a marker for schizophrenia disease severity. Although further research should validate the concept of gradually increasing dopamine (D(2)) receptor sensitivity, early EPS and TD could be useful early markers for disease prognosis, and thus make it possible to consider implications with regard to pharmacological treatment options, early treatment intervention and expected burden of care.

CHAPTER 11

Samenvatting

De centrale hypothese van dit proefschrift is een pandopaminerge hypersensitiviteit bij schizofrenie (beïnvloed door exogene factoren). Om deze hypothese te toetsen werden de volgende vraagstellingen onderzocht: i) is er in de hedendaagse literatuur sluitend bewijs voor risico factoren voor het optreden van Tardieve Dyskinesie (TD) bij patiënten waarbij schizofrenie is gediagnosticeerd, ii) hoe is de relatie tussen exogene risicofactoren en TD, en tenslotte, iii) zijn er longitudinale associaties tussen TD en afgeleide meetwaarden die de verschillende dopamine (D2) banen representeren.

Hoofdstuk 1 schetst beknopt de achtergrond van schizofrenie en beschrijft de gehanteerde definities. In het kort worden doel en opzet van het proefschrift besproken.

Hoofdstuk 2 beschrijft de methodologie en de behandelkarakteristieken van de SOHO studie. Algemene overwegingen met betrekking tot de opzet van het onderzoek, de gehanteerde analyses en de hieraan gekoppelde wetenschappelijke waarde worden aangegeven. Om een beter inzicht te verkrijgen in de patiëntenpopulatie waarop alle analyses werden verricht, wordt een tabel gepresenteerd met demografische en behandelgegevens van het SOHO cohort. Tenslotte volgt een tabel met een overzicht van alle covariaten, zoals deze door de SOHO adviesraad werden geselecteerd om te verwerken in de analyses.

Hoofdstuk 3 behandelt een meta-analyse verricht naar de evidentie van risico factoren voor het optreden van TD bij schizofrenie. Er is een grote hoeveelheid studies over risicofactoren bij TD. Niet alleen verschillen de in deze studies gevonden risico factoren, ook de grootte van het risico en zelfs richting van het effect (beschermend of daadwerkelijk een risicofactor) verschillen onderling. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de meeste studies cross-sectioneel zijn, waardoor niet kan worden bepaald of een gevonden variabele een risico factor is voor het optreden of juist het aanhouden van TD. Bovendien werden de studies verricht in verschillend gedefinieerde psychiatrische populaties. De verschillende psychiatrische populaties zijn een belangrijke factor, gezien onze hypothese dat het optreden van TD bij schizofrenie gebaseerd is op een gradueel oplopende dopamine (D2) receptor sensitiviteit. TD in andere psychiatrische stoornissen, zoals psychotische depressie of vormen van dementie waarbij antipsychotica worden voorgeschreven, zou TD een bijwerking van de medicatie kunnen zijn en/of een andere pathofysiologische basis kunnen hebben.

Om het risico van het optreden van TD nauwkeurig in te kunnen schatten, werd het zwaartepunt van onze meta analyse gelegd bij patiënten die prospectief onderzocht waren op het ontstaan van TD en waarbij bij het merendeel schizofrenie was gediagnosticeerd.

Naast eerste generatie antipsychotica, reeds bekend als risicofactor uit een eerdere meta analyse, bleek alleen akathisie een additionele voorspeller voor het optreden van TD zowel in een fixed als in een random effects model.

Hoofdstuk 4 beschrijft een onderzoek waarin de eerste versus de tweede generatie antipsychotica worden vergeleken met betrekking tot: i) het ontstaan van TD bij patiënten met schizofrenie zonder verschijnselen van TD bij aanvang van de studie en ii) het persisteren van TD bij patiënten die reeds verschijnselen van TD vertonen bij aanvang van de studie.

Conform de verwachting lieten de tweede generatie antipsychotica een aanmerkelijk lagere incidentie zien van nieuw ontstane TD, een nieuwe bevinding in vergelijkend onderzoek was het minder persisteren van verschijnselen van TD bij de tweede generatie antipsychotica.

In hoofdstuk 5 staat de vraag centraal of het optreden van vroege extrapiramidale symptomen (EPS) een risico factor is voor het ontstaan van TD. In de meta analyse van hoofdstuk 3 voorspelde vroege EPS TD in een fixed, maar niet in een random effects model. Om nader aan te tonen dat vroege EPS als risico factor voor TD al dan niet bestaat, werd in de SOHO studie een Cox regressie analyse verricht op de data van 9298 patiënten verzameld bij aanvang, drie, zes en twaalf maanden. Het resultaat onderbouwde de stelling dat vroege EPS een belangrijke voorspeller is van nieuw ontstane TD. EPS is een fenomeen dat geassocieerd wordt met de nigrostriatale dopamine baan en impliceert derhalve een rol van de nigrostriatale baan bij het ontstaan van verschijnselen van TD.

In hoofdstuk 6 wordt het concept dat naast de nigrostriatale dopamine baan meer dopamine banen betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van TD verder onderbouwd. Om dit concept kracht bij te zetten toetsten wij de hypothese of, onafhankelijk van prolactine verhogingen geïnduceerd door antipsychotica, de incidentie van Prolactine Gerelateerde Seksuele Bijwerkingen (PGSB) longitudinaal geassocieerd zijn met het ontstaan van TD.

Voor het onderzoeken van deze longitudinale associatie werd een Cox regressie analyse verricht bij 4263 patiënten zonder verschijnselen van PGSB of TD bij aanvang van de studie. Het resultaat liet een longitudinaal verband zien tussen nieuw ontstane TD en PGSB, bovendien was er sprake van een dosis respons relatie. Dit verband was sterker bij prolactine sparende dan bij prolactine verhogende medicatie, waaruit blijkt dat prolactine verhoging geïnduceerd door antipsychotische medicatie niet verklaart waarom TD en PGSB samenhangen in de tijd, maar dat de verklaring hiervoor gezocht moet worden in de betrokkenheid van de tuberoinfundibulaire dopamine baan zelf. De resultaten ondersteunen het concept dat meer dopamine (D2) banen een gevoeligheid hebben voor en betrokken zijn bij het ontstaan van TD.

Hoofdstuk 7 beschrijft een onderzoek dat tot doel heeft de hypothese van de betrokkenheid van meerdere dopamine banen bij het ontstaan van TD verder te onderbouwen. Er wordt onderzocht of een afgeleide maat voor de mesolimbische en mesocorticale dopamine baan longitudinaal geassocieerd is met het ontstaan van TD. In de SOHO studie zijn clusters van symptomen, positieve, negatieve, affectieve en cognitieve, gemeten per symptoom cluster door middel van een CGI (Clinical Global Impression), ook werd de algehele ernst van het ziektebeeld vastgelegd in een CGI algehele ernst schaal. Een factor analyse wees uit dat de verschillende symptoom clusters het best vertegenwoordigd werden door de CGI algehele ernst schaal, welke 63% van de totale variantie verklaarde. Hieruit volgt dat in plaats van de CGI positieve symptomen voor de mesolimbische dopamine baan en CGI cognitieve en negatieve symptomen voor de mesocorticale banen, het de voorkeur verdient voor de analyse de CGI algehele ernstschaal, welke representatief verondersteld wordt voor de mesolimbische en mesocorticale dopamine banen, te gebruiken. Een Cox regressie analyse werd vervolgens gebruikt om bij 8620 patiënten zonder verschijnselen van Tardieve Dyskinesie bij aanvang van de studie, de relatie te onderzoeken tussen veranderingen van de CGI algehele ernst schaal en het ontstaan van TD. Hierbij werd uitgegaan van de aanname dat de veranderingen in de CGI en TD scores een afspiegeling zijn van de respectieve dopamine banen. Het resultaat van de analyse laat zien dat indien veranderingen van de symptomen inderdaad een weerspiegeling zijn van het mesolimbisch en mesocorticaal dopamine systeem, het verslechteren van de algehele psychopathologie het ontstaan van TD voorspelt, hetgeen tevens een betrokkenheid van het mesolimbische en mesocorticale systeem suggereert.

Hoofdstuk 8 behandelt een analyse met als doelstelling te bepalen in welke mate een gevoeligheid voor TD zich kan manifesteren in het tijdperk van de tweede generatie antipsychotica. Incidentie van nieuw ontstane TD en EPS en het persisteren van symptomen van TD en EPS bij patiënten die reeds aan deze bewegingsstoornissen lijden, worden berekend bij patiënten die al twee jaar worden behandeld met voornamelijk tweede generatie antipsychotica.

Conform de bevindingen in eerdere studies zijn de incidentie cijfers van TD en EPS aanmerkelijk lager in het tijdperk van de tweede generatie antipsychotica. Opmerkelijk echter is het feit, dat wanneer TD en EPS optreden in het tijdperk van de tweede generatie antipsychotica, deze lijken te persisteren, hetgeen suggereert dat er sterk modererende effecten van onderliggende, predisponerende, factoren een rol spelen.

Een verklaringsmodel wordt voorgesteld waarin TD en EPS basissymptomen zijn van schizofrenie in plaats van enkel en alleen medicatie effecten. TD en EPS als basissymptomen van schizofrenie zijn vroege voorspellers voor de behandelbaarheid en het verloop van de ziekte. Gradueel oplopende dopamine (D2) sensitiviteit kan worden beschouwt als een voorspeller van de ernst van de ziekte.

Hoewel verder onderzoek het concept van een gradueel oplopende dopamine (D2) receptor sensitiviteit nader moet onderbouwen, zijn TD en EPS goed te gebruiken als vroege voorspellers van het verloop en de prognose van schizofrenie. Deze vroege signalen maken het mogelijk rationele beslissingen te nemen ten aanzien

van farmacotherapie en vroege interventie en geven tevens inzicht in de te verwachten zorgzwaarte.