



Spätdyskinesien (Tardive Dyskinesien) Update

Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt
Spartaweg 7
97084 Würzburg

Redaktion und Veranstalter

Cramer PR im Gesundheitswesen
und Consultant GmbH
Rathausplatz 12-14
65760 Eschborn
redaktion@arztcme.de

Realisation und Technik

health&media GmbH
Dolivostraße 9
64293 Darmstadt
www.arztcme.de

Spätdyskinesien (Tardive Dyskinesien)**Reviewer**

Dr. med. Ralph Lübbe, Osnabrück
Dr. med. Peter Zimmer, Frankfurt am Main

Transparenzinformation arztCME

Die Bundesärztekammer und die Landesärztekammer Hessen fordern zur Schaffung von mehr Transparenz beim Sponsoring in der ärztlichen Fortbildung auf. Fortbildungsveranstalter sind gehalten, potenzielle Teilnehmer von Fortbildungen bereits im Vorfeld der Veranstaltung über Umfang und Bedingungen der Unterstützung der Arzneimittelindustrie zu informieren. Dieser Verpflichtung kommen wir nach und werden Sie hier über die Höhe des Sponsorings* der beteiligten Arzneimittelfirma sowie über mögliche Interessenkonflikte des Autors/Referenten informieren.

Diese Fortbildung wird für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von arztCME getragen. Ein aktuelles Sponsoring liegt nicht vor.

Mögliche Interessenkonflikte des Autors/Referenten:

Der Beitrag wurde von der arztCME Redaktion erstellt. Bei der Erstellung des oben genannten Beitrages für eine durch die Hessische Landesärztekammer anerkennende Fortbildung bestanden keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

Die Produktneutralität dieser Fortbildung wurde durch ein Review von zwei Gutachtern geprüft.

Diese Fortbildung ist auf www.arztCME.de online verfügbar (PDF-Dokument zum Download im HTML5-Format). Die Transparenzinformationen sind für den Arzt dort einsehbar.

*Die Sponsoringbeiträge können je nach Art und Umfang der Fortbildung unterschiedlich sein.

Spätdyskinesien (Tardive Dyskinesien) Update

1 Definition und Inzidenz

Spätdyskinesien (tardive Dyskinesien) zählen zu den extrapyramidal motorischen Symptomen (EPS), die unter Behandlung mit Antipsychotika auftreten können. Während therapieinduzierte Frühdyskinesien schon bald nach Beginn der Therapie eintreten, entwickeln sich Spätdyskinesien unter Behandlung erst im Laufe von Monaten oder Jahren. Im Gegensatz zu den Frühdyskinesien handelt es sich bei tardiven Dyskinesien (TD) in der Regel um eine persistierende Symptomatik, die sich ohne Änderung der Neuroleptika-Therapie oder eine zusätzliche Behandlung nicht bessert.

Tardive Dyskinesie:

Eine TD ist charakterisiert durch unwillkürliche, stereotyp, repetitiv ablaufende choreatische/choreoathetotische oder rhythmische Bewegungen mit primär oro-bukko-lingualer Manifestation.

Dieses iatrogene Krankheitsbild wurde fünf Jahre nach Einführung des ersten Dopaminrezeptorantagonisten (Chlorpromazin) vor mehr als 50 Jahren erstmals beschrieben. In den 1960ern führte man den Begriff „tardive Dyskinesien“ ein, nachdem klar wurde, dass eine chronische Exposition mit antidopaminergen Substanzen, wie Antipsychotika, Dyskinesien verursachen kann.

Die bislang übliche Begrifflichkeit von klassischen und atypischen Neuroleptika wird zunehmend verlassen – stattdessen setzt sich die Bezeichnung „Antipsychotika der ersten bzw. zweiten Generation“ durch. Sie werden häufig als FGA (first generation antipsychotics) und SGA (second generation antipsychotics) bezeichnet.

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz von Spätdyskinesien variieren sehr stark. Die Befunde hängen vom jeweiligen Studiendesign, der Studienpopulation, der Therapie und den verwendeten Diagnosekriterien ab. Außerdem können mögliche Symptomfluktuationen und ungenaue Angaben der Patienten zur Medikamenteneinnahme (Antipsychotika bzw. symptombeeinflussende Pharmaka) eine gezielte Diagnose erschweren. Spätdyskinesien treten bei mehr als 20 % der Erwachsenen auf, die mehr als 3 Monate Antipsychotika einnehmen. Der Anteil steigt bei länger dauernder Therapie um jährlich 5 % [1].

Als die Antipsychotika der zweiten Generation (second generation antipsychotics, SGA) entwickelt wurden, verband sich damit die Hoffnung auf eine geringere Rate extrapyramidalen Nebenwirkungen. Tatsächlich verursachen SGA deutlich weniger EPS als FGA, wobei sich die einzelnen SGA hinsichtlich des Auftretens von EPS unterscheiden [2, 3, 4]. Hinsichtlich der tardiven Dyskinesien ist zwar eine Reduktion von Inzidenz und Prävalenz der TD unter SGA festzustellen, allerdings können TD nach wie vor auftreten [5]. Andere Autoren sehen dagegen keine wesentliche Veränderung hinsichtlich der Häufigkeit von TD nach Einführung der SGAs [1, 6, 7].

2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die exakte Pathophysiologie der Spätdyskinesien konnte bis heute nicht geklärt werden. Verschiedene Theorien werden diskutiert, zum Teil sind sie auch experimentell belegt. Nach dem heutigen Wissensstand handelt es sich um ein komplexes und multifaktorielles Geschehen.

Sicher ist, dass sich Spätdyskinesien unter einer chronischen Therapie mit Dopaminrezeptorantagonisten (DRA) entwickeln können. Antipsychotika etwa blockieren vorwiegend zerebrale D2-Dopaminrezeptoren, wodurch die dopaminerge Neurotransmission gehemmt wird (antidopaminerge Wirkung).

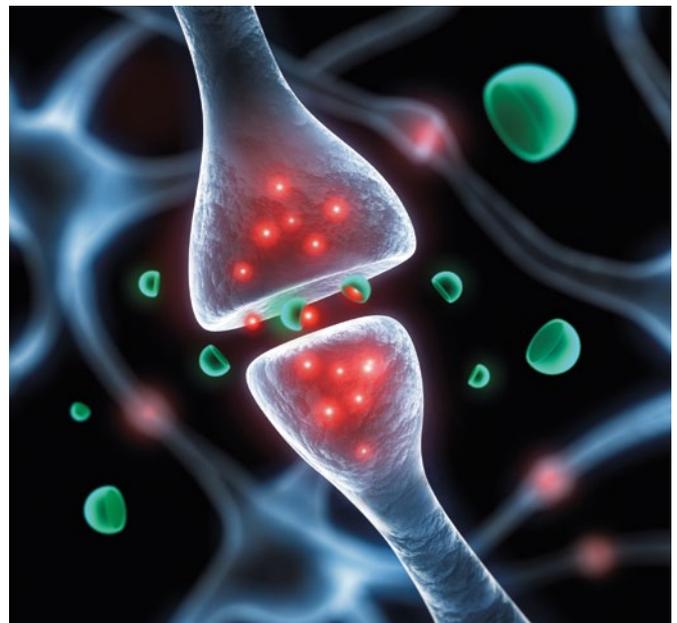


Abb. 1: Übermäßige Funktion zerebraler dopaminergere Bahnen (z. B. bei Schizophrenie) Durch die übermäßige Erregungsleitung dopaminergere Synapsen kommt es lokal zur erhöhten Hirnaktivität. Diese kann durch Dopaminrezeptorantagonisten (DRA), die sich an Dopaminrezeptoren binden und diese dadurch blockieren, inhibiert werden.

D2-Rezeptor-antagonisierenden Substanzen werden zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt, bei denen eine übermäßige Dopaminfunktion gemindert werden soll (Schizophrenie, schizoaffektive Psychose, manische Psychosen) (Abb. 1). Durch die Dopaminrezeptor-Blockade sowie den antihistaminergen und anticholinergen Effekt wirken sie antipsychotisch. Zusätzlich haben sie häufig einen sedierenden Effekt.

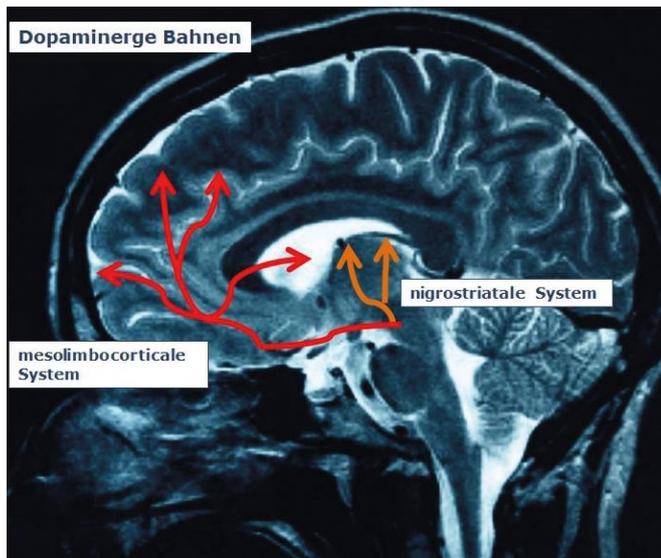


Abb. 2: Dopaminerge Bahnen im Gehirn

Im Gehirn sind folgende wichtige dopaminerge Bahnen lokalisiert: a) Die mesolimbischen und mesokortikalen Bahnen: Sie sind für die affektive Steuerung verantwortlich und sind an Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt. Bei einer Schizophrenie verursacht eine Dysfunktion der mesolimbischen Bahnen Positivsymptome, die durch Antipsychotikawirkung reduziert werden. b) Die nigrostriatale Bahn: Sie steuern die willkürliche Motorik. Antipsychotika der ersten Generation beeinflussen über diese Bahnen die motorische Aktivität und Störungen. c) Die tuberoinfundibuläre Bahnen mit einer neuroendokrinen Funktion.

In der Regel treten die TD-Symptome ab einer Behandlungsdauer von >3-6 Monaten auf. Allerdings können sich die Symptome bei älteren Patienten auch früher entwickeln. Das Erkrankungsrisiko korreliert meist mit der Potenz der verabreichten Substanz, wobei jedoch niedrigpotente Antipsychotika ebenfalls eine TD auslösen können.

Neben den Antipsychotika können auch andere Medikamente, die die Dopamin-gesteuerte Erregungsleitung hemmen, eine TD auslösen. So wurden beispielsweise nach Behandlungen mit Dopaminrezeptorantagonisten, die gegen Übelkeit wirksam sind (Metoclopramid, Prochlorperazin), sowie nach Gabe bestimmter Antiarrhythmika (Flecainid) und Anxiolytika (Buspiron) tardive Dyskinesien nachgewiesen. Ähnliches gilt auch für einige Substanzen, die nicht direkt über das Dopamin-System wirken (siehe Kasten).

Medikamente, die tardive Dyskinesien verursachen können

A. Dopaminrezeptorantagonisten (DRA):

- Hohes Risiko: Antipsychotika der ersten Generation
 - Phenothiazine (Promazin, Fluphenazin)
 - Thioxanthene (Flupentixol, Zuclopenthixol)
 - Butyrophenone (Haloperidol, Pipamperon)
 - Diphenylbutylpiperidine (Pimozid, Fluspirilen)
- Geringeres TD-Risiko: Antipsychotika der zweiten Generation
 - Amisulprid
 - Aripiprazol
 - Clozapin (sehr geringes Risiko)
 - Olanzapin
 - Paliperidon
 - Risperidon
 - Quetiapin/QuetiapinXR (vermutlich sehr geringes Risiko)
 - Sertindol
 - Ziprasidon
- Andere DRAs, die TD verursachen können
 - Antiemetika (Metoclopramid, Prochlorperazin)
 - Anxiolytika (Buspiron)
 - Antiarrhythmika (Flecainid)

B. Andere Substanzen (Nicht-Dopaminrezeptorantagonisten) mit Hinweisen auf ein mehr oder weniger geringes TD-Risiko [5]:

- Anticholinergika
- Antidepressiva: Trizyklische Antidepressiva, SSRI, MAO-Hemmer, Antihistaminika
- Antikonvulsiva (Phenytoin)
- α -Sympathomimetika
- Antimalariamittel (Chloroquin)
- Antiparkinsonmittel
- Lithium
- Stimulantien (Amphetamine, Coffein)
- biogene Amine

Risikofaktoren*:

- höheres Lebensalter
- weibliches Geschlecht
- afrikanische oder afroamerikanische Ethnie
- zerebrale Vorschädigung
- affektive Störungen
- kognitive Störung oder Demenz
- Alkohol- und Substanzmissbrauch
- Einnahme von Lithium oder Antiparkinsonmittel
- Diabetes mellitus
- HIV-Infektion
- Einnahme von FGA
- frühes Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen unter Antipsychotika-Therapie

* [nach: 5, 8]

2.1 Postsynaptische Dopaminrezeptor-Hypersensitivitätstheorie

Derzeit gehen Experten davon aus, dass die Antipsychotika-induzierte anhaltende Blockade der Dopaminrezeptoren eine Gegenregulation hervorruft: Sekundär kann die Anzahl der Dopaminrezeptoren sowie ihre Empfindlichkeit ansteigen (Hypersensitivität). Dies betrifft Dopaminrezeptoren im Striatum und der Substantia nigra (nigrostriatale Bahn: Motorik-Steuerung) (Abb. 2) [5, 7]. Dadurch wird die Dopaminrezeptorblockade des Antipsychotikums kompensiert und die Dopamin-bedingte Erregungsleitung erneut gesteigert. Für diese Annahme spricht außerdem, dass eine Erhöhung der Antipsychotikumdosierung zu einer vorübergehenden Verbesserung der TD führt.

2.2 Störungen anderer Neurotransmittersysteme

Experimentelle Befunde legen nahe, dass neben Dopamin auch andere zerebrale Neurotransmittersysteme bei der Entwicklung einer TD eine Rolle spielen. Vermutet werden Störungen innerhalb der Systeme und Dysbalancen zwischen den verschiedenen Transmittersystemen. Es liegen Hinweise vor, dass die Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Serotonin und Noradrenalin und Acetylcholin eine Rolle spielen [5, 7, 8].

Gemäß der Dopaminrezeptor-Hypersensitivitätstheorie steigt die Aktivität der dopaminergen nigrostriatalen Bahnen nach chronischer Neuroleptikagabe erneut. Dies würde bedeuten, dass cholinerge Interneurone und GABAerge Projektionsneurone im Striatum wieder verstärkt durch dopaminerge Neurone gehemmt würden. Das Resultat wäre eine striatale cholinerge und GABAerge Unterfunktion (Dysbalance). Aufgrund dieser Überlegung wurden Behandlungsansätze mit Benzodiazepinen (Wirkung über GABA-Rezeptoren) versucht. Man vermutet, dass die unterschiedliche Wirkung der Antipsychotika der ersten und zweiten Generation auf die verschiedenen Transmittersysteme die Ursache für deren unterschiedliches TD-Risiko ist. Extrapiramidale Nebenwirkungen einschließlich der Spätdyskinesien treten unter SGA-Behandlung seltener und schwächer auf, da ihre Affinität zu striatalen D2-Rezeptoren geringer ist als die der FGAs. Während FGAs hauptsächlich D2-Rezeptoren inhibieren, wirken SGAs stärker auf D3- und D4-Rezeptoren sowie auf den Serotoninrezeptor 5-HT_{2A} [4, 9].

2.3 Genetische Faktoren

Studien der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass auch genetische Faktoren das TD-Risiko beeinflussen. Dies gilt beispielsweise für genetische Variationen des SLC18A2-Gens und eine Interaktion zwischen SLC18A2 und DRD2. Auch HSPG2 und DPP6 haben sich als relevant für das Auftreten einer TD erwiesen [10, 11]. Andere

Untersuchungen legen nahe, dass Single-Nukleotid-Polymorphismen im Serotonin- und Glutamat-Übertragungsweg bei der Entstehung von TD eine Rolle spielen, beispielsweise Taq1A in DRD2, Ser9Gly in DRD3 und T102C SNP in HTR2A [12]. Eine Inaktivität 5-HT_{2C}-Rezeptoren scheint, das Risiko für eine TD zu senken [10, 13]. Viele Ergebnisse zu Polymorphismen im Zusammenhang mit dem Auftreten einer TD sind allerdings inkonsistent. Hier sind weitere Forschungen nötig.

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass individuelle Variationen des Cytochrome-P-450-Systems und damit genetisch bedingte Unterschiede in der Metabolisierung von Antipsychotika eine Rolle für das Auftreten von TD spielen. Hier ist es vor allem der CYP2D6-Status von großer Bedeutung [10, 12]. Gleiches wird für Polymorphismen der Catechol-O-Methyltransferase diskutiert [14].

2.4 Freie Radikale

Eine weitere Hypothese geht davon aus, dass freie Sauerstoffradikale in die Entstehung von medikamenteninduzierten Spätdyskinesien involviert sind. Freie Sauerstoffradikale sind hoch reaktiv und wirken zellschädigend (neurotoxisch). Es wird angenommen, dass Dopaminrezeptorantagonisten einen erhöhten Dopamin-Turnover in bestimmten Hirnregionen begünstigen können, der wiederum eine verstärkte Bildung freier Sauerstoffradikale nach sich zieht. Die Folge wäre eine Schädigung zerebraler Neurone [7, 5].

2.5 Cholinerge Dysfunktion

Als weitere Hypothese wird die Zerstörung cholinergischer Neurone aufgrund einer Dysregulation des Dopaminsystems diskutiert [7].

3 Symptomatik und klinischer Verlauf

Spätdyskinesien sind persistierende (≥ 4 Wochen) unwillkürliche, stereotyp und repetitiv ablaufende choreatische/choreoathetotische oder rhythmische Bewegungen, die charakteristischerweise im Mundbereich auftreten. Man spricht deshalb bei entsprechender Symptomatik von einer orofazialen, oro-bukko-lingualen Dyskinesie (OBLD) bzw. einem bucco-linguo-mastikatorisches Syndrom (stereotypes Kauen und Schmatzen mit Zungenwälzen).

Charakteristische Bewegungen sind das Drehen (Protrusion), Saugen, Wälzen oder Vorstülpen der Zunge („Fliegenfängerzunge“), rotatorische Bewegungen (Kaubewegung) des Unterkiefers bzw. das Bewegen des Unterkiefers von einer zur anderen Seite, schmatzende oder kräuselnde Lippenbewegungen oder das Aufblähen der Wangen sowie Grimassieren. Je nach Ausprägung kann durch diese Störung das Kauen, Sprechen und Schlucken des Patienten beeinträchtigt sein. Neben den Bewegungen im Mundbereich können

schnelle Augenzwinkerbewegungen oder das Hochziehen der Augenbrauen auftreten. Seltener und meist erst im späteren Verlauf kann es zu einer Manifestierung der Bewegungsstörung in Bereich der Extremitäten und des Rumpfes kommen. Auch hier finden sich wiederholende stereotype Bewegungen, ebenfalls in Form schneller, wiederholter Bewegungen, z. B. schnelle Vorwärtsbewegungen (rhythmisches Wippen) bzw. Rotation der Hüfte, Strecken der Zehen oder Schlagen (rasche Flexion/Extension) der Arme/Beine. Bei einigen Patienten entwickeln sich respiratorische Dyskinesien, die zu einer meist klinisch nicht relevanten Veränderung der Atmung führen können (Hyper-/Hypoventilation).

Die Bewegungen können sich hinsichtlich der Intensität (gering bis stark ausgeprägt) und der Frequenz unterscheiden. Bei einer schwerwiegenden Bewegungsstörung der Zunge, kann es zu einer Bewegungsfrequenz von bis 66x/Minute kommen. Häufig verbessert sich die Situation kurzfristig, wenn die betroffene Körperregion willentlich bewegt wird. Auch die typischen Mundbewegungen können häufig durch willentliche Bewegungen des Patienten unterbrochen werden. Extreme emotionale Erregung und körperliche Entspannung führen hingegen meist zu einer Symptomverschlechterung. Während des Schlafes treten die Dyskinesien für gewöhnlich nicht auf. Die Symptome können fluktuierend auftreten, d. h. symptomatische und asymptomatische Phasen können sich abwechseln. Typischerweise fallen vielen Betroffenen die primär oro-bukko-lingualen Störungen zunächst nicht oder kaum auf.

Die Studiendaten zum Langzeitverlauf der Erkrankungen sind unterschiedlich. In manchen Fällen erreichen die Symptome nach einer bestimmten Zeit eine Stabilität und der Schweregrad verändert sich langfristig nicht weiter. In anderen Fällen kann aber auch eine Verbesserung oder eine Verschlechterung der Symptomatik unter der Fortführung der antipsychotischen Therapie beobachtet werden.

Als mögliche Spätfolgen sind auf der physischen Ebene Dysphagie und Dysarthrie zu nennen. Außerdem kann es zu Schäden der Zähne und des Weichteilgewebes im Mundraum kommen. Spätdyskinesien können je nach Schweregrad zu erheblichen funktionellen Beeinträchtigungen führen und die Verrichtung alltäglicher Arbeiten zum Teil stark behindern. Die mit einer TD verbundenen Probleme stellen für viele Patienten eine hohe psychische und soziale Belastung dar. Eine TD stigmatisiert die Betroffenen und kann bis hin zur sozialen Isolation führen. Selbst wenn die Patienten wenig ausgeprägte Symptome nicht immer wahrnehmen, wirken sie auf das soziale Umfeld sehr störend. Nicht zu vernachlässigen ist auch der Aspekt, dass eine TD zu Complianceproblemen hinsichtlich der Einnahme des verursachenden Neuroleptikums führen kann, was mit einem erhöhten Rückfallrisiko der Psychose einhergeht. Eine aktuelle Studie findet auch Hinweise darauf,

dass ältere Patienten mit einer TD und einer chronischen Therapie mit konventionellen Neuroleptika ein erhöhtes Mortalitätsrisiko tragen.

Symptome

- vorwiegend oro-bukko-lingual lokalisiert
- Drehen oder Vorstülpen der Zunge
- rotatorische Bewegungen (Kaubewegung) des Unterkiefers bzw. das Bewegen des Unterkiefers von einer zur anderen Seite
- schmatzende oder kräuselnde Lippenbewegungen
- Aufblähen der Wangen
- schnelle Augenzwinkerbewegungen
- Bewegungsstörungen im Bereich des Rumpfes (Drehen, Wippen) und der Extremitäten (Beugen/Strecken, Klavierspielbewegung der Hände)
- respiratorische Dyskinesie (ggfs. mit Lautbildung)

4 Diagnostik

Generell sollte der behandelnde Arzt bei Kontrollterminen bei Patienten unter Neuroleptikatherapie auf TD-Symptome achten, da sie meist schleichend beginnen. Diese diskreten Symptome, wie willkürliche Zuckungen, werden typischerweise von vielen Patienten nicht wahrgenommen (Anosognosie). Eine regelmäßige ärztliche Kontrolle ist deshalb nach Ansicht vieler Autoren Voraussetzung für eine Früherkennung. Während des Anamnesegesprächs und der Kontrolltermine sollten die häufig betroffenen Gesichtsregionen (Mund) besonders aufmerksam beobachtet werden. Bei Patienten, die gleichzeitig unter anderen extrapyramidalen Störungen oder einer Parkinsonsymptomatik leiden, ist die Diagnosestellung erschwert.

Die Diagnose wird anhand der detaillierten neuropsychiatrischen Anamnese und Untersuchung gestellt und orientiert sich im Prinzip auch heute noch an den von Schooler und Kane entwickelten Kriterien [15]. Werden die typischen Symptome beobachtet, erfolgt die Diagnose als klinische Ausschlussdiagnose. Eine TD liegt vor, wenn die Patienten mindestens 3 Monate bzw. ältere Patienten (>60 Jahre) mindestens 1 Monat mit einem Neuroleptikum behandelt wurden. Um die Ursache und die Erkrankungsschwere feststellen zu können, sollte beides möglichst standardisiert durchgeführt werden. Hierfür steht zum Beispiel die Skala zur Erfassung der abnormen unwillkürlichen Bewegungen (SKAUB) bzw. die englische Version, die Abnormal Involuntary Movements Scale, (AIMS) des National Institute of Mental Health (NIHM), zur Verfügung [16]. In dieser Skala werden insgesamt 12 Aspekte (Item) zu orofazialen Bewegungen sowie der Motorik der Extremitäten und des Rumpfes erfasst. Jeder Punkt wird auf einer 5-Punkte-Skala bewertet. Anhand des Scores (0-42) wird die Diagnose gestellt und der Schweregrad

festgelegt. Die Bewegungsamplitude und -frequenz sowie die Beeinträchtigung der Lebensqualität werden in dieser Skala nicht berücksichtigt.

Generell sollten alle in der Vergangenheit verordneten Medikamente, die für eine Spätdyskinesie in Frage kommen, durch gezieltes Nachfragen so sorgfältig wie möglich erfasst werden, auch wenn die Behandlung schon längere Zeit zurückliegt. Sofern der Patient Probleme haben sollte, die Medikation in der Vorgeschichte zu erinnern, können Angehörige und/oder Pflegepersonal in die Anamnese mit einbezogen werden. Gegebenenfalls kann die Untersuchung nach einer bestimmten Zeit wiederholt werden, da die Symptome nicht immer gleich stark ausgeprägt sein müssen. Eine frühe TD-Diagnose

Zungentest:

Bei Patienten mit einer TD fällt beim Herausstrecken der Zunge für eine Dauer von ca. 10 Sekunden eine Unruhe (Vibrieren, Fibrillieren) der Zunge auf (TD-Frühzeichen).

ist wichtig, um auch die entsprechenden Therapiemaßnahmen möglichst früh einleiten zu können.

Optionale Labor-Untersuchungen (differenzialdiagnostische Bedeutung):

- Blutbild
- Elektrolyte
- Schilddrüsenfunktion
- Ceruloplasminwert im Serum

Weitere optionale Verfahren (differenzialdiagnostische Bedeutung):

- CT Kopf oder MRT
- Screening hinsichtlich einer Bindegewebserkrankung

5 Differenzialdiagnose

Erkrankungen, die mit hyperkinetischen Bewegungsstörungen (Choreoathetose) einhergehen bzw. einhergehen können.

- Chorea Huntington
- McLeod Syndrom
- Wilson Krankheit
- Restless-Legs-Syndrome
- Tourette-Syndrom
- postenzephalitische EPS
- EPS aufgrund eines zerebralen Sauerstoffmangels
- Lupus erythematodes
- Hyperthyreose
- zerebrale Neoplasien
- idiopathische Dystonie
- Torsionsdystonie
- familiäre idiopathische, nichtarteriosklerotische intrazerebrale Verkalkung, bevorzugt der Basalganglien u. des Nucleus dentatus (Fahr'sches Syndrom)
- andere Medikamente/Substanzen, die TD auslösen können (s. Kasten zu auslösenden Substanzen)

6 Prävention

Die Prävention hat nach Ansicht vieler Experten bei einer tardiven Dyskinesie einen besonders hohen Stellenwert. Die Entwicklung dieser Bewegungsstörung kann aber nur sicher verhindert werden, wenn keine Medikamente eingesetzt werden, für die eine TD als Spätkomplikation nachgewiesen ist. Der langfristige Einsatz dieser Substanzen sollte daher möglichst kritisch und unter Abwägung des Nutzens und aller Risiken der angestrebten Therapie erfolgen. Sofern möglich, sollte von vorneherein wegen des geringen EPS-Risikos ein SGA als Mittel der Wahl eingesetzt werden. Im klinischen Alltag ist dies aber nicht immer möglich und in manchen Fällen ist eine Langzeittherapie mit einem FGA unumgänglich. Sofern die Entscheidung für ein FGA fällt, sollte nach Meinung vieler Experten die niedrigste noch wirksame Dosierung gewählt werden. Außerdem ist eine regelmäßige Überwachung (Therapieerfolg, Nebenwirkungen) empfehlenswert, bei der auch die Notwendigkeit der Fortsetzung der Therapie geprüft wird. Wenn möglich sollte die Therapie zeitlich limitiert sein. Der Nutzen von regelmäßigen Therapieunterbrechungen ("drug holidays") ist hingegen umstritten, da es nach Unterbrechungen Evidenzen für ein erhöhtes TD-Risiko sowie eine erhöhte psychotische Rückfallrate gibt. Möglicherweise bietet aber das Dosierungsintervall einer Erhaltungstherapie Spielraum, um das TD-Risiko dennoch zu senken [17].

7 Therapie

In Einzelfällen, bevorzugt bei jungen Patienten, können sich die TD-Symptome spontan zurückbilden. Die Remissionsrate ist aber gering und meist persistiert die Symptomatik. In einigen Fällen bleibt die TD trotz aller therapeutischen Bemühungen irreversibel bestehen. Dies gilt besonders dann, wenn der Patient älter ist und/oder schon längere Zeit unter der iatrogenen Bewegungsstörung leidet. Da sich die anfänglichen Symptome unter der Fortführung der FGA-Therapie verschlechtern können, ist es wichtig, die Diagnose möglichst früh zu stellen.

Eine therapeutische Intervention ist indiziert, wenn der Patient durch die Bewegungsstörungen beeinträchtigt ist bzw. unter den Bewegungsabläufen leidet (psychosoziale Belastung, Stigmatisierung) oder/und der Patient die Therapie aufgrund der Symptome abbrechen möchte (psychotisches Rückfallrisiko). Eine psychische Beeinträchtigung kann bereits bei wenig ausgeprägter Symptomatik vorliegen. Generell sollte das weitere Vorgehen in jedem Fall entsprechend den Bedürfnissen und Charakteristika des Patienten erfolgen, wobei die Risiken und Nutzen der Maßnahmen individuell abgewogen werden müssen. Im Folgenden sind mögliche Therapieoptionen beschrieben.

Der erste Schritt bei Auftreten einer tardiven Dyskinesie ist es, die antipsychotische Behandlung zu optimieren.

Erst wenn hier alle Möglichkeiten ausgeschöpft sind, sollte mit einer gezielten Therapie, beispielsweise mit einem VMAT2-Blocker, begonnen werden [18, 19].

7.1 Therapieabbruch und Dosisreduktion

Da es sich bei einer Spätdyskinesie um eine iatrogene Erkrankung handelt, kann die Therapie mit der verursachenden Substanz abgebrochen bzw. die Dosierung reduziert werden. Dadurch ist eine Remission möglich, wobei die Rückbildungsphase u. U. langwierig ist und zum Teil Monate oder Jahre in Anspruch nimmt. Derartige Maßnahmen sind allerdings aufgrund der psychiatrischen Symptomatik des Patienten oder wegen des Rückfallrisikos nicht immer möglich. Deshalb gilt es grundsätzlich, den Nutzen des Therapieabbruchs und das Risiko einer psychotischen Dekompensation sorgfältig abzuwägen. Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass das Absetzen bzw. eine Dosisreduktion nicht zwangsläufig zu einer Besserung der Spätdyskinesiesymptomatik führt. Die Symptomatik kann auch dann langfristig persistieren oder sich vorübergehend verschlechtern [7]. In manchen Fällen wird eine TD sogar erst nach Absetzen des Antipsychotikums sichtbar (Demaskierung).

7.2 Therapieumstellung auf ein Antipsychotikum der zweiten Generation

Der Wechsel von einem Antipsychotikum der ersten Generation auf eines der zweiten Generation sollte versucht werden. Dadurch kann sich eine bestehende Antipsychotika-induzierte TD-Symptomatik bessern. Das SGA ist entsprechend den individuellen Patientencharakteristika zu wählen. Bei dieser Entscheidung muss auch das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil der SGA berücksichtigt werden, z. B. Gewichtszunahme, Dyslipidämie, Hyperglykämie sowie bei Clozapin Agranulozytose. In manchen Fällen ist es notwendig, verschiedene SGA auszuprobieren, um den gewünschten Erfolg zu erzielen. Sofern ein Wechsel adäquat erscheint, hat sich der Einsatz von Clozapin bewährt. Des Weiteren zeigen Quetiapin und Olanzapin positive Effekte bei TD [5, 7].

7.3 Suppressiv Therapie durch Dosiserhöhung (Symptommaskierung)

Wird die Dosis des Antipsychotikums erhöht, verbessert sich die Dyskinesiesymptomatik zunächst. Die Dosiserhöhung kompensiert die vermutete Hypersensitivität der D2-Rezeptoren und unterdrückt so die TD-Symptomatik. Dieser Effekt ist aber meist nur von limitierter Dauer. Längerfristig bewirkt die Dosiserhöhung häufig das Gegenteil und es kommt zur Exazerbation (Rebound-Effekt). Manche Experten sehen eine Dosiserhöhung bei besonders schweren Einzelfällen (z. B. keine Remission einer sehr schwerwiegenden Symptomatik trotz Ausschöpfung aller Therapiemaßnahmen) als letzte mögliche Option.

Interventionen bei einer tardiven Dyskinesie

- Abbruch der Therapie mit dem verursachenden Wirkstoff
- Dosisreduktion des verursachenden Wirkstoffs
- Umstellung auf ein Antipsychotikum der zweiten Generation
- Behandlung mit einem VMAT2-Blocker (Tetrabenazin)
- Therapie mit einem Antihyperkinetikum (Tiaprid) ggfs. Abbruch einer anticholinergen Therapie
- tiefe Hirnstimulation (schwere/refraktäre Fälle)
- in sehr schweren Einzelfällen: Erhöhung der Neuroleptikadosis (Problem: vorübergehende Symptommaskierung, Rebound-Risiko)

Andere Ansätze:

- Vitamin E
- Vitamin B6
- Donepezil
- verzweigtkettige Aminosäuren
- Benzodiazepine

7.4 VMAT2-Blocker

Zur Behandlung der Spätdyskinesie können Substanzen eingesetzt werden, die zu einer verminderten Verfügbarkeit biogener Amine (Dopamin, Serotonin, Noradrenalin) in der präsynaptischen Nervenendigung führen. Zu diesen sogenannten VMAT2-Blockern zählen Tetrabenazin und Valbenazin. VMAT steht für „vesikulärer Monoamin-Transporter Typ 2“. Wird dieser Transporter gehemmt, können im Zytoplasma vorhandene Monoamine nicht in die Vesikel aufgenommen und somit auch nicht in den synaptischen Spalt sezerniert werden. In Folge ist die für die Erregungsleitung verfügbare Transmittermenge gesenkt und die Signalübertragung „gedämpft“. Es kommt zu einer Besserung der TD-Symptomatik [20] (Abb. 3). Der Transmitter verbleibt im Zytoplasma und kann dort abgebaut werden (MAO).

Tetrabenazin, das selektiv den vesikulären Monoamin-Transporter VMAT2 blockiert, ist zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Spätdyskinesien zugelassen, wenn ein Absetzen des auslösenden Antipsychotikums nicht möglich ist oder die Dyskinesie trotz des Therapieabbruchs persistiert, sich verstärkt oder neu auftritt (Kontraindikation: gleichzeitige MAO-Hemmer-Therapie). Eine Umstellung auf ein SGA ist auch unter einer Tetrabenazintherapie möglich. Mögliche Nebenwirkungen sind u. a. Depressionen, Müdigkeit/Benommenheit und Parkinsonsymptome.

Valbenazin ist bislang nur in den USA zugelassen. Es zeichnet sich durch eine bessere Verträglichkeit aus und braucht – im Gegensatz zu Tetrabenazin – nur einmal täglich eingenommen zu werden [21].

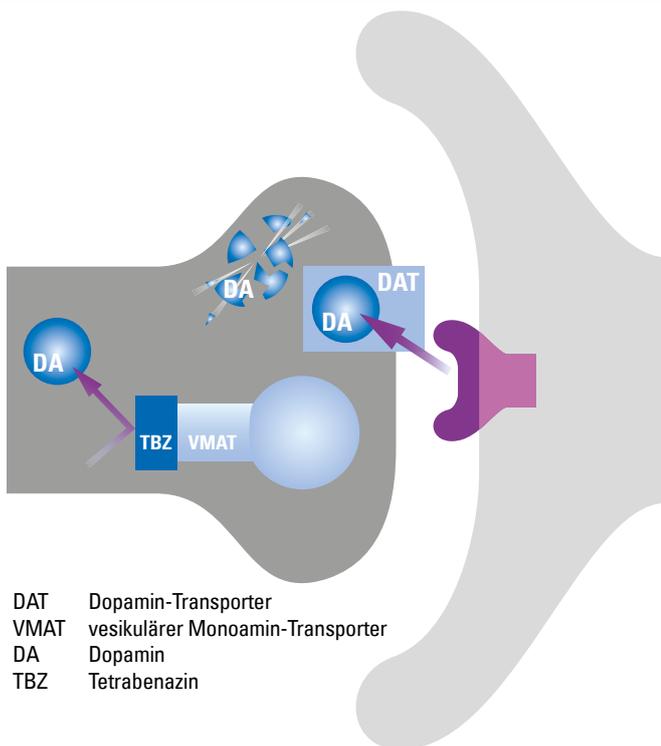


Abb. 3: Wirkmechanismus von Tetrabenazin

Nach der Erregungsübertragung wird der Neurotransmitter Dopamin zunächst aus dem synaptischen Spalt (Re-Uptake) durch einen Transporter in der präsynaptischen Membran wieder aufgenommen. So gelangt er in das Zytoplasma des präsynaptischen Neurons. Dort wird Dopamin über den VMAT, der in der Vesikelmembran lokalisiert ist, in das Vesikelinnere transportiert und steht erneut für die Transmission zur Verfügung. Wird VMAT aber durch Tetrabenazin blockiert, ist dieser Transport ins Vesikel nicht mehr möglich. Auf diese Weise kann Dopamin nicht mehr im Inneren der Speichervesikel akkumulieren. Die Folge ist eine Speicherentleerung. Dopamin verbleibt im Zytoplasma und kann dort abgebaut werden. Die für die Transmission verfügbare Transmittermenge sinkt und die dopaminerge Transmission wird inhibiert.

Ein interessanter Wirkstoff ist **Deutetetrabenazin**. Dabei handelt es sich um deuteriertes Tetrabenazin. Das heißt, ein Proton des Tetrabenazin-Moleküls wurde durch Deuterium („schweren Wasserstoff“) ersetzt. Die Substanz scheint aufgrund veränderter pharmakokinetischer Eigenschaften besser vertragen zu werden [22].

7.5 Tiaprid

Bei leichten Formen der TD kann eine Behandlung mit dem Antihyperkinetikum Tiaprid, einem D2-Rezeptorantagonisten, versucht werden. Tiaprid ist zur Behandlung von Spätdyskinesien in Deutschland zugelassen.

7.6 Therapieabbruch einer anticholinergen Therapie

Studien haben gezeigt, dass eine zerebral wirksame anticholinerge Therapie die TD-Symptome regelhaft verstärken bzw. „aufdecken“ kann. Dieser Effekt bildet sich meist durch Absetzen der Therapie zurück. Daher kann diese Maßnahme bei Patienten, die auch eine anticholinerge Ko-Therapie erhalten, in Erwägung gezogen werden.

Bislang nicht gesicherte Behandlungsansätze

- Gabe verzweigtkettiger Aminosäuren
- Vitamin E (antioxidativer Effekt) Vitamin B6 (antioxidativer Effekt)
- Donepezil (Acetylcholinesterasehemmer; basiert auf der Hypothese, dass TD durch Zerstörung cholinergere Neurone im Striatum (mit)verursacht wird)
- GABA-erge Substanzen, z. B. Benzodiazepine (z. B. Clonazepam (Wirkung über GABA-Rezeptor))
- Buspiron
- Cholinesteraseinhibitor, Acetylcholin-Vorstufen
- Botulinustoxin
- Gingko-Biloba-Extrakt
- Propranolol
- Calcium-Kanal-Blocker
- Amantadin
- Hypnose und Entspannung

[nach: 1, 5, 8, 18, 23]

Chirurgische Maßnahmen

Bei schweren oder refraktären TD-Fällen kann eine tiefe Hirnstimulation (DBS) im Bereich des subthalamischen Nucleus (STN) oder des Globus pallidus in Erwägung gezogen werden [24].

Lokale Injektion mit Botulinumtoxin A

Nur zur Behandlung fokaler Formen (z. B. Zunge) empfehlenswert.

Unterstützende Maßnahmen:

- physikalische Therapie
- logopädische Therapie

8 Zusammenfassung

Tardive Dyskinesien sind eine multifaktoriell bedingte Spätkomplikation der Therapie mit einem Antipsychotikum. Verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten dieser Nebenwirkung sind zwar bekannt, doch oft nicht auszuschalten. Deswegen kommt der Prävention und frühestmöglichen Diagnose eine große Bedeutung zu, um den Erfolg der antipsychotischen Therapie nicht zu gefährden. Verschiedene Behandlungsoptionen stehen zur Auswahl: An erster Stelle rangiert die Optimierung der Grundtherapie, an zweiter Stelle die gezielte medikamentöse Behandlung der tardiven Dyskinesie.

9 Literatur

1. Bergman H, Walker DM, Nikolakopoulou A et al. Systematic review of interventions for treating or preventing antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Health Technol Assess.* (2017) 21(43):1-218
2. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull.* (2012) 38(1):167-77
3. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* (2013) 382(9896):951-62
4. Solmi M et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* (2017) 13: 757-777
5. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD et al. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update. *Ochsner Journal* (2017) 00:162-174
6. Woods SW, Morgenstern H, Sykes JR et al. Incidence of Tardive Dyskinesia with Atypical and Conventional Antipsychotic Medications: Prospective Cohort Study. Published in final edited form as. *J Clin Psychiatry* (2010) 71(4): 463-474
7. Caroff SN, Hurlford I, Lybrand J, Campbell EC. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. *Neurol Clin.* (2011) 29(1):127-48
8. Jankelowitz SK. Treatment of neurolept-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* (2013) 9:1371-80
9. Divac N, Prostran M, Jakovceviski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int.* (2014) 2014:656370.
10. MacNeil RR und Müller DJ. Genetics of Common Antipsychotic-Induced Adverse Effects. *Mol Neuropsychiatry* (2016) 2:61-78
11. Mas S, Gasso P, Lafuente A, et al. Pharmacogenetic study of antipsychotic induced acute extrapyramidal symptoms in a first episode psychosis cohort: role of dopamine, serotonin and glutamate candidate genes. *Pharmacogenomics J.* (2016) 16(5):439–445
12. Zhan JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and Antipsychotics: Therapeutic Efficacy and Side Effects Prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* (2011) 7(1): 9-37
13. Ivanova SA, Loonen AJA, Bakker PR et al. Likelihood of mechanistic roles for dopaminergic, serotonergic and glutamatergic receptors in tardive dyskinesia: A comparison of genetic variants in two independent patient populations. *SAGE Open Medicine* (2016) 4: 1-9
14. Chang FCF et Fung VSC. Clinical significance of pharmacogenomic studies in tardive dyskinesia associated with patients with psychiatric disorders. *Pharmacogenomics Personalized Med* (2014) 7:317-328
15. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* Apr (1982) 39(4):486-487
16. Guy, W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised. Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health; 1976. Abnormal involuntary movement scale (AIMS); p. 534-537
17. Yoshida K et al. Tardive Dyskinesia in Relation to Estimated Dopamine D2 Receptor Occupancy in Patients with Schizophrenia: Analysis of the CATIE data. *Schizophr Res.* (2014) 153(0): 184-188
18. Caroff SN, Campbell EC, Carroll B. Pharmacological treatment of tardive dyskinesia: recent developments. *Expert Rev Neurother.* (2017) 31:1-11
19. Witter DP, Holbert RC, Suryadevara U. Pharmacotherapy for the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Expert Opin Pharmacother.* (2017)18(10):965-972
20. Jankovic J. Dopamine depleters in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:2461-70.
21. Freudenreich O, Remington G Valbenazine for Tardive Dyskinesia. *Int J Clin Pract.* 2017 Jul;71(7)
22. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: The ARM-TD study. *Neurology.* (2017) 23;88(21):2003-2010
23. Adelufosi AO, Abayomi O, Ojo TM. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev.* (2015) 13;(4):CD010501
24. Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-Induced Dyskinesia, Part 2: Treatment of Tardive Dyskinesia. *Drugs.* (2016) 76(7):779-787

10 Bildquellen

Titelbild/Abb. 1: © psdesign1 - fotolia.com

Abb. 2: CGC - MSO modifiziert

Abb. 3: arztCME

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Bei welchen Medikamenten treten nach langfristiger Behandlung besonders häufig tardive Dyskinesien auf?

- a. Antipsychotika der ersten Generation (FGA)
 - b. Antipsychotika der zweiten Generation (SGA)
 - c. SSRI
 - d. Antiemetika
 - e. Antikonvulsiva
-

2. Wie hoch ist die Inzidenz für eine tardive Dyskinesie nach mehr als drei Monaten Antipsychotikabehandlung bei <60-Jährigen?

- a. 2 %
 - b. 5 %
 - c. 10 %
 - d. 15 %
 - e. > 20 %
-

3. Welche Faktoren erhöhen das TD-Risiko?

1. Alter
 2. affektive Störungen
 3. Diabetes mellitus
 4. Hypertonie
 5. Herzrhythmusstörungen
-

- a. Alle sind falsch.
 - b. Alle sind richtig.
 - c. Nur 2 und 3 sind richtig.
 - d. Nur 2, 3 und 5 sind richtig.
 - e. 1, 2 und 3 sind richtig.
-

4. Ab welcher Behandlungsdauer mit Neuroleptika können in der Regel TD-Symptome auftreten (<60-Jährige)?

- a. Unmittelbar nach Behandlungsbeginn.
 - b. nach 4 Wochen
 - c. nach 4-6 Wochen
 - d. nach >3-6 Monaten
 - e. nach 5 Jahren
-

5. In welcher Körperregion treten TD-Symptome in der Regel zuerst auf?

- a. Extremitäten
 - b. Rumpf
 - c. Mund/Zunge/Lippen
 - d. Hals
 - e. Augen
-

6. Welche der genannten Symptome sind besonders typisch für eine TD?

1. Drehen oder Vorstülpen der Zunge
2. Kräuseln der Lippen
3. Drehen des Halses
4. Zittern
5. Kaubewegungen des Unterkiefers
6. Schüttelbewegungen des Kopfes

-
- a. Nur 1 und 5 sind richtig.
 - b. Nur 1, 2 und 5 sind richtig.
 - c. Nur 1, 4 und 5 sind richtig.
 - d. Alle außer 3 sind richtig.
 - e. Alle sind richtig.
-

7. Welche pathophysiologischen Veränderungen werden bei der Entwicklung der TD diskutiert?

1. postsynaptische Dopaminrezeptor-Hypersensitivitätstheorie
2. Serotoninmangel
3. verstärkte Bildung freier Sauerstoffradikale durch erhöhten Dopaminturnover
4. Dopaminrezeptorpolymorphismus
5. Dopaminmangel
6. cholinerge Überfunktion

-
- a. Nur 2, 3 und 6 sind richtig.
 - b. Nur 3 und 4 sind richtig.
 - c. Nur 1 und 4 sind richtig.
 - d. Alle sind richtig.
 - e. Nur 1, 3 und 4 sind richtig.
-

8. Welche Aspekte werden bei der Erfassung der TD-Symptomatik durch die „Abnormal Involuntary Movement Scale“ (AIMS) nicht berücksichtigt?

1. Bewegungsfrequenz
2. TD-Diagnose
3. Beeinträchtigung der Lebensqualität
4. Bewegungsamplitude
5. Schweregrad

-
- a. Alle sind richtig.
 - b. Nur 1 und 4 sind richtig.
 - c. Nur 3 und 4 sind richtig.
 - d. Nur 1, 3 und 4 sind richtig.
 - e. Nur 1, 3 und 5 sind richtig.
-

9. Welche optionalen Untersuchungen können für die TD-Differenzialdiagnostik eingesetzt werden?

1. Bestimmung der Leberwerte
2. Bestimmung der Elektrolyte
3. Bestimmung des Cholesterinwertes
4. Blutbild
5. Bestimmung der Schilddrüsenfunktion
6. Bestimmung des Ceruloplasminwertes
7. Screening hinsichtlich möglicher Bindegewebserkrankungen
8. CT-Kopf oder MRT
9. Bestimmung der Nierenfunktion

-
- a. Alle sind richtig.
 - b. Alle außer 1, 3 und 9 sind richtig.
 - c. Alle außer 2 und 8 sind richtig.
 - d. Nur 2, 4, 5 und 6 sind richtig.
 - e. Nur 4, 6, 7 und 8 sind richtig.
-

10. Welche Differenzialdiagnosen sind prinzipiell möglich?

1. Demenz vom Alzheimer Typ
2. Tourette-Syndrom
3. Hyperthyreose
4. bipolare Störung
5. Chorea Huntington
6. Zerebrale Neoplasie
7. Fahr'sches Syndrom

-
- a. Alle außer 1 und 4 sind richtig.
 - b. Alle außer 6 sind richtig.
 - c. Nur 1, 2 sind richtig.
 - d. Nur 2, 3 und 4 sind richtig.
 - e. Alle außer 4 und 7 sind richtig.
-



Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer und den Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:

www.arztcme.de/spaetdyskinesien-update

Zur Teilnahme am Test scannen Sie bitte den QR-Code mit Ihrem Mobilgerät. Einen geeigneten QR-Reader finden Sie z. B. unter www.barcoo.com

