

Door aripiprazol geïnduceerd parkinsonisme bij een 64-jarige patiënte met een bipolaire stoornis

P. DE SCHUTTER, F. BOUCKAERT, J. PEUSKENS

SAMENVATTING Bij een 64-jarige patiënte met een bipolaire stoornis ontwikkelde zich parkinsonisme 18 dagen nadat behandeling met aripiprazol was begonnen; 26 dagen na het staken van aripiprazol was het parkinsonsyndroom volledig verdwenen. Aripiprazol wordt meestal in verband gebracht met een lage incidentie van extrapiramidale symptomen. De pathofysiologie van parkinsonisme bij aripiprazol is nog onduidelijk.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)5, 299-303]

TREFWOORDEN aripiprazol, ouderen, parkinsonisme

Parkinsonisme is een syndroom dat wordt gekenmerkt door de trias bradykinesie, rigiditeit en rusttremor. Houdingsinstabiliteit is een extra kernsymptoom en komt vooral bij ouderen voor (Van Harten 2003). Het blokkeren van postsynaptische dopamine D_2 -receptoren door antipsychotica in het nigrostriatale systeem kan parkinsonisme uitlokken. PET-studies suggereren dat een D_2 -receptorbezettingsgraad hoger dan 80% samenhangt met een verhoogd risico op extrapiramidale symptomen (EPS) (Weiden 2007). In vergelijking met de typische neuroleptica is de kans op het ontstaan van EPS bij de atypische antipsychotica kleiner en zijn de symptomen meestal minder ernstig. Evenwel blijft de kans op het ontwikkelen van EPS bestaan (Haddad & Sharma 2007). Een hoge 5-HT_{2A} - D_2 -ratio, een D_2 -bezetting onder de 80% en partieel D_2 -agonisme zouden kunnen zorgen voor een adequate D_2 -antagonistische activiteit zonder nadelige invloed op de motoriek (Weiden 2007). Ook de snelheid van dissociatie van de D_2 -receptor speelt een rol (Haddad & Sharma 2007).

Van de atypische antipsychotica wordt risperidon in verband gebracht met het hoogste risico op het ontstaan van EPS; clozapine en quetiapine zouden het minste risico op EPS geven (Haddad & Sharma 2007; Weiden 2007).

Aripiprazol, een chinolinonderivaat, heeft een farmacologisch profiel dat verschilt van andere atypische antipsychotica. Het is een partiële agonist van de D_2 - en 5-HT_{1A} -receptoren en een antagonist van de 5-HT_{2A} -receptoren (Gareri e.a. 2006). Aripiprazol heeft als indicatie de behandeling van schizofrenie en matige tot ernstige manische episodes bij een bipolaire I-stoornis en wordt meestal een gunstig bijwerkingenprofiel toegeschreven met een lage incidentie van EPS (Vieta e.a. 2005).

GEVALSBESCHRIJVING

Een 64-jarige patiënte met een bekende bipolaire I-stoornis (vooral majeure recidiverende depressieve episodes met psychotische kenmerken) werd opgenomen naar aanleiding van een auto-

intoxicatie met benzodiazepines. Zij kreeg een ontweningsdelirium, waarvoor 100 mg dikaliumchloropaat werd ingesteld met afbouwschema.

De somatische voorgeschiedenis vermeldde cholecystectomie, mammacarcinoom en een multinodulaire goiter.

Zij was één week voor opname gestopt met innemen van haar medicatie, die bestond uit lamotrigine 50 mg/dag, mirtazapine 30 mg/dag, lorazepam 4 mg/dag en lormetazepam 2 mg/dag. Gebruik van quetiapine was enkele jaren eerder gestaakt wegens een verstoring van haar glucosehuishouding.

Bij opname was er sprake van depressieve stemming, anhedonie, anergie, verminderde slaap, verminderde eetlust, nervositeit, geheugenklachten en doodsgedachten. Tevens werd een paranoïde gedachte-inhoud genoteerd: zij voelde zich bekeken en had het idee dat mensen over haar roddelden.

Behandeling met mirtazapine werd niet opnieuw gestart. Toediening van lamotrigine werd gestart en volgens een opbouwschema geleidelijk verhoogd tot 200 mg. Aripiprazol 10 mg werd opgestart met positieve respons op de psychotische symptomen en stemming. Achtien dagen na het opstarten van aripiprazol zagen we een houdingsinstabiliteit met gangstoornissen en kwam zij ten val.

Structurele beeldvorming (CT en MRI van de hersenen) toonde geen significante afwijkingen. Een aantal dagen later zagen we dat de gangmogelijkheden toenamen. Er was ook sprake van bradykinesie met schuifelende gang, het wegvallen van spontaan synkinetische bewegingen, weinig spontane mimiek, licht openstaande mond, starrende blik door verminderd oogknipperen en een onduidelijke, trage en zachte spraak. Ze meldde spierpijnen en stijfheid in de bovenbenen. Klinisch onderzoek toonde spierrigiditeit in de ledematen. Er ontstond een lichte rusttremor ter hoogte van beide handen. Ze kreeg ook last van speekselvloed en begon overvloedig te zweten. Ze kon uiteindelijk niet meer zelfstandig lopen. De diagnose parkinsonisme geïnduceerd door aripiprazol werd gesteld.

Wegens de ernst van het klinisch beeld werd gekozen voor een stopzetting van aripiprazol en niet voor een verlaging van de dosering. Ook voor het toevoegen van anticholinergica werd niet geopteerd gezien het voorafgaande delirante beeld. Na 14 dagen was de tremor nog aanwezig, maar was er duidelijk minder rigiditeit; 26 dagen na het stopzetten van aripiprazol waren de extreme rigiditeit, de tremor en de bradykinesie volledig verdwenen. Er werd geen *rechallenge* uitgevoerd. Er werd ook geen ander antipsychoticum opgestart. De psychotische belevingen keerden niet terug en de stemming bleef eufym.

LITERATUURONDERZOEK

Wij zochten in PubMed over de periode 1985-2009 met als zoektermen 'aripiprazole', 'extrapyramidal symptoms', 'parkinsonism', 'movement disorder', 'bipolar disorder' en 'elderly'. Tevens werden de referentielijsten van het gevonden materiaal nagekeken.

In een 12 weken durende dubbelblind gecontroleerde studie bij 347 patiënten met een bipolaire I-stoornis hadden 175 met aripiprazol behandelde patiënten een totaal lagere incidentie van EPS dan de 172 met haloperidol behandelde patiënten (24,0 versus 62,7%) (Vieta e.a. 2005). In een langetermijnonderzoek, een 100 weken durende dubbelblind placebogecontroleerde studie bij 161 patiënten met een bipolaire I-stoornis, zag men meer EPS in de aripiprazolgroep (n = 78) dan in de placebogroep (n = 83): 22 versus 15%. De meest voorkomende EPS-gerelateerde bijwerkingen in de aripiprazol- en de placebogroep waren acathisie (8 en 1% respectievelijk), tremor (9 en 1% respectievelijk) en hypertonie (4 en 2%) (Keck e. a. 2007). In een overzichtartikel van Pae (2009) wordt nog een aantal kortdurende studies beschreven bij patiënten met een bipolaire stoornis waaruit blijkt dat acathisie een frequent gerapporteerde bijwerking is in de aripiprazolgroep (rond de 17%).

In twee 8 weken durende placebogecontroleerde studies specifiek bij bipolaire depressie bleek acathisie ook een belangrijke bijwerking (Fountoulakis & Vieta 2009).

Er werden 12 gevalsbeschrijvingen gevonden van parkinsonisme tijdens aripiprazolgebruik waarvan 2 bij een bipolaire stoornis. We bespreken alleen deze 2 laatste.

Koener e.a. (2007) beschrijven een 54-jarige vrouw met een bipolaire stoornis die een onderhoudsbehandeling met lithium en olanzapine kreeg. Olanzapine werd vervangen door amisulpride wegens gewichtstoename en moeheid. Na één maand werd amisulpride geleidelijk afgebouwd en werd behandeling met aripiprazol opgestart (5 mg verhoogd tot 10 mg). Zij kreeg snel parkinsonisme en iets later ook dystonie. Tevens kreeg zij opnieuw hallucinaties en paranöide gedachten. Hierop werd het gebruik van aripiprazol gestaakt en dat van olanzapine werd opnieuw opgestart. Zij kreeg ook het anticholinergicum trihexyfenidyl. Het duurde drie maanden voor de motorische en psychotische symptomen waren verdwenen.

Zacher en Hatchett (2006) beschrijven een 27-jarige vrouw met een bipolaire stoornis die bupropion, venlafaxine en lamotrigine nam. Wegens een manische episode werd aripiprazol 10 mg opgestart. Na één maand werd de dosis verhoogd naar 20 mg. Gedurende de volgende maand werden lamotrigine en venlafaxine afgebouwd. Tijdens een follow-up klaagde patiënte over spierstijfheid en tongbewegingen die sinds twee maanden erger werden. Er werd parkinsonisme vastgesteld en een rabbitsyndroom. De dosis aripiprazol werd verminderd en behandeling met ziprasidon samen met het anticholinergicum benztropine werd ingesteld. Vijf dagen later was er al een duidelijke verbetering merkbaar. Het gebruik van aripiprazol werd volledig gestaakt en twee weken later waren de stijfheid en de orofaciale bewegingen verdwenen.

BESPREKING

Partiële dopamineagonisten zoals aripiprazol reguleren de mate van receptoractivatie. Ze kunnen een stimulerend effect uitoefenen in zones met een lage dopamineconcentratie waar ze fun-

geren als een functionele agonist (Swainston & Perry 2004). In de context van psychose veronderstelt men dat ze fungeren als functionele antagonist in zones met een hoge dopamineconcentratie (mesolimbische baan), maar niet in zones met een normale dopamineconcentratie (nigrostriatale en tubero-infundibulaire baan). Volgens een studie van Mamo e.a. (2007) ligt de striatale D_2 -bezettingsgraad van aripiprazol tussen 85 en 93%. Naast het blokkeren van de dopaminerge transmissie wordt er een activerend effect genotypeerd. Deze intrinsieke activiteit bedraagt ongeveer 30% en zou in de striatale regio voor normale dopaminerge motorische activiteit zorgen (Weiden 2007).

Het partiële agonisme van de D_2 -receptoren samen met antagonisme van de $5-HT_{2A}$ -receptoren zou bijdragen tot een verminderd voorkomen van parkinsonisme (Keck & McElroy 2003).

Het werkingsmechanisme van aripiprazol is waarschijnlijk niet enkel te verklaren vanuit partieel D_2 -agonisme. Een mogelijke andere hypothese is die van D_2 -functionele selectiviteit (Mailman & Murthy 2010).

Het risico op EPS hangt niet alleen af van het specifieke product, maar ook van de snelheid waarmee de dosis wordt opgebouwd, de richtdosis en de intrinsieke kwetsbaarheid van de patiënt wat betreft EPS (Van Harten 2003; Weiden 2007).

In epidemiologisch onderzoek heeft men verschillende risicofactoren geïdentificeerd voor het ontstaan van EPS. Leeftijd is hierbij het best gedocumenteerd: bij ouderen ziet men een toegenomen risico voor het ontstaan van parkinsonisme.

Deze grotere gevoeligheid bij ouderen voor geneesmiddelen wordt enerzijds verklaard door veranderingen in farmacokinetiek, die kunnen resulteren in een verhoogde geneesmiddelenconcentratie en anderzijds door veranderingen in farmacodynamiek (Caligiuri e.a. 2000; Gareri e.a. 2006). Ouder worden gaat gepaard met een substantiële afname van D_1 - en D_2 -receptoren en met een degeneratie van de dopaminerge vezels, wat op haar beurt in verband gebracht wordt met een negatief effect op de motoriek (Volkow e.a. 1998;

Ashiwel & Friedman 1996). Daarnaast is er bij ouderen ook vaak sprake van comorbiditeit en polymedicatie (Haddad & Sharma 2007).

Een andere risicofactor is tot het vrouwelijke geslacht behoren (Esper & Factor 2008). Ook patiënten met een bipolaire stoornis hebben een verhoogd risico op parkinsonisme (Gao e.a. 2008; Gentile 2007) voornamelijk tijdens depressies. In naturalistische settings zou zelfs meer dan de helft van de patiënten met een bipolaire stoornis EPS ervaren. Symptomen van parkinsonisme traden het meeste op (Ghaemi e.a. 2006).

De patiënte in onze gevalbeschrijving heeft drie bekende risicofactoren voor het ontstaan van parkinsonisme: ze is een vrouw, heeft een hogere leeftijd en zij heeft een bipolaire stoornis.

Er is nog onduidelijkheid over het mechanisme waarmee aripiprazol parkinsonisme veroorzaakt. Enkele hypothesen worden in de literatuur geformuleerd. Aripiprazol zou een beschermend intrinsiek anticholinerge werking missen en in preklinische studies zou men een remmende werking van aripiprazol op serotoninetransporters gevonden hebben, die mogelijk de dopaminebalans in de basale ganglia kan veranderen (Keck & McElroy 2003). Specifiek voor onze casus is er mogelijk ook een complexe geneesmiddeleninteractie met lamotrigine: de serumconcentratie van aripiprazol zou stijgen bij gelijktijdig innemen van lamotrigine (Castberg & Spigset 2007).

Deze mogelijkheid is wellicht geen goede verklaring gezien de hoge affiniteit van aripiprazol voor de D_2 -receptor. D_2 -receptoren worden door aripiprazol voor gemiddeld 30% gestimuleerd, met een biologische spreiding. Mogelijk is bij deze patiënte de intrinsieke activiteit van aripiprazol wat lager dan normaal of de gevoeligheid voor verminderde receptorstimulatie wat groter.

CONCLUSIE

Van atypische antipsychotica wordt gerapporteerd dat ze minder EPS veroorzaken dan klassieke antipsychotica. Verscheidene klinische studies melden dat EPS bij atypische antipsychotica

optreden met dezelfde frequentie als bij placebo.

Deze casus toont dat aripiprazol bij kwetsbare personen toch ernstige extrapyramidale klachten zoals parkinsonisme kan veroorzaken. We raden dan ook aan traag op te titreren, zeker bij patiënten met een verhoogd risico. Als er toch parkinsonisme optreedt, kan men dit behandelen met anticholinergica. Gezien de risico's eigen aan de anticholinerge medicatie, zeker bij ouderen, raden wij echter aan om eerder de dosis te verlagen of de behandeling met dit middel te stoppen.

LITERATUUR

- Ashiwel S, Friedman E. Antipsychotic drugs. In: Roberts J, Snyder D, Friedman E, red. Handbook of pharmacology of aging. Boca Raton: CRC press; 1996. p. 163-72.
- Caligiuri MP, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly. Epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging* 2000; 17: 363-84.
- Castberg I, Spigset O. Effects of comedication on the serum levels of aripiprazole: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 107-10.
- Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonisme in the elderly. *Mov Disord* 2008; 23: 401-4.
- Fountoulakis KN, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2009; 8:16.
- Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 203-9.
- Gareri P, De Fazio P, De Fazio S, Marigliano N, Ibbadu GF, De Sarro G. Adverse effects of atypical antipsychotics in the elderly. A review. *Drugs Aging* 2006; 23: 937-56.
- Gentile S. Extrapyramidal adverse events associated with atypical antipsychotic treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 35-45.
- Ghaemi SN, Hsu DJ, Rosenquist KJ, Pardo TB, Goodwin FK. Extrapyramidal side effects with atypical neuroleptics in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 209-13.
- Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007; 21: 911-36.

- Harten PN van. Acute bewegingsstoornissen door medicijnen. *Tijdschr Psychiatr* 2003; 45: 251-63.
- Koener B, Hermans E, Maloteaux JM, Jean-Jean A, Constant EL. Paradoxical motor syndrome following a switch from atypical neuroleptics to aripiprazole. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1437-8.
- Keck PE, McElroy SL. Aripiprazole: A partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 655-62.
- Keck PE, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, e.a. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1480-91.
- Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des* 2010; 16: 488-501.
- Mamo D, Graff A, Mizrahi R, Shammi CM, Romeyer F, Kapur S. Differential effects of aripiprazole on D2, 5-HT2 and 5-HT1a receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1411-7.
- Pae CU. A review of the safety and tolerability of aripiprazole. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 373-86.
- Swainston Harrison T, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2004; 64: 1715-36.
- Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, et al. Effectiveness of aripiprazole versus haloperidol in acute bipolar mania: double-blind randomised comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 235-42.
- Volkow ND, Gur RC, Wang G, Fowler JS, Moberg PJ, Ding Y, et al. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 344-9.
- Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Pract* 2007; 13: 13-24.
- Zacher JL, Hatchett AD. Aripiprazole-induced movement disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 160-1.

AUTEURS

P. DE SCHUTTER is arts in opleiding tot psychiater aan het Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven, campus Kortenberg.

F. BOUCKAERT is als ouderenpsychiater verbonden aan het Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven, campus Kortenberg.

J. PEUSKENS is voorzitter van het Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven en als hoogleraar verbonden aan de Katholieke Universiteit Leuven.

Correspondentieadres: dr. F. Bouckaert, UPC KU Leuven, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.

E-mail: filip.bouckaert@uc-kortenberg.be.

Strijdige belangen: J. Peuskens heeft onderzoeksgelden en honoraria voor voordrachten ontvangen van Bristol-Myers.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-1-2011.

SUMMARY

Aripiprazole-induced parkinsonism in a 64-year-old female patient diagnosed with bipolar disorder – P. De Schutter, F. Bouckaert, J. Peuskens –
A 64-year-old female patient, diagnosed with bipolar disorder, developed parkinsonism 18 days after aripiprazole had been initiated. Twenty-six days after the patient had stopped taking aripiprazole the parkinson syndrome disappeared completely. Aripiprazole is usually associated with a low incidence of extrapyramidal symptoms. So far, little is known about the pathophysiology of parkinsonism and the possible role of aripiprazole. The case-study includes some hypotheses and recommendations.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)5, 299-303]

KEYWORDS aripiprazole, elderly, parkinsonism