

Acute dystonie door mirtazapine bij een patiënte met de ziekte van Alzheimer

S. VAN DEN BOSCH, F. BOUCKAERT, J. PEUSKENS

SAMENVATTING Een 79-jarige patiënte met de ziekte van Alzheimer ontwikkelde acute dystonie 12 uur na een eenmalige inname van 30 mg mirtazapine. Vijfenvoertig uur later begon de acute dystonie geleidelijk te verminderen en na 60 uur was deze geheel verdwenen. In de literatuur wordt deze bijwerking weinig beschreven. De pathofysiologie van acute dystonie evenals de mogelijke rol van mirtazapine zijn onduidelijk. Enkele hypothesen en aanbevelingen worden geformuleerd.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)2, 153-157]

TREFWOORDEN dementie, dystonie, mirtazapine

Dystonie wordt gedefinieerd als abnormale houdingen of spasmen van de spieren van hoofd, hals, ledematen of romp. Acute dystonie treedt vrijwel altijd op tussen 8 en 96 uur na het starten van het veroorzakende medicament of na het fors verhogen van de dosering (Van Harten 2003).

Mirtazapine is momenteel het enige noradrenerge en specifiek serotonerge antidepressivum (NaSSA) en als antidepressivum werkzaam door een toegenomen centraal noradrenerge en serotonerge activiteit via een antagonistische werking op centrale presynaptische inhiberende α_2 -adrenerge autoreceptoren en presynaptische α_2 -heteroreceptoren.

Een tweede farmacologische werking van mirtazapine is het blokkeren van de serotonine-5-HT₂- en -5-HT₃-receptoren. Mirtazapine heeft een hoge affiniteit voor histamine-H₁-receptoren en dit kan sedatie en gewichtstoename veroorzaken. Er is een lage affiniteit van mirtazapine voor muscarinereceptoren. Tot slot is er een lage affiniteit voor dopaminerge receptoren, waardoor het onwaarschijnlijk wordt geacht dat mirtazapine de motorische functies beïnvloedt (Nutt 1997).

Mirtazapine wordt gemetaboliseerd in de lever (Anttila & Leinonen 2001) en samen met zijn metabolieten geëlimineerd via urine (85%) en feces (15%) binnen een paar dagen na orale inname. De halfwaardetijd bedraagt 20 à 40 uur (Organon 2003).

GEVALSBESCHRIJVING

Een 79-jarige vrouw met dementie van het Alzheimerstype wordt gehospitaliseerd wegens een onhoudbare thuissituatie. Patiënte heeft een psychiatrische voorgeschiedenis van recidiverende depressies. De anamnese vermeldt verder diabetes mellitus type II, een euthyreotisch struma en een heupfractuur. De medicatie bij opname is gliclazide 40 mg per dag, 13,3 mEq kaliumgluconaat per dag, 5 mg natriumpicosulfaat per dag, een osmotisch laxatief, calcium en vitamine D. Een hematologisch onderzoek toont uitsluitend verhoogde leverfunctiewaarden (ASAT (aspartaat-amino-transferase): 103 U/l – referentiewaarden: 14-36 U/l; ALAT (alanine-aminotransferase): 263 U/l – referentiewaarden: 9-52 U/l). Het neurologisch

onderzoek toont geen afwijkingen. Wegens een angstig-depressief beeld en een ernstig verstoord slaappatroon wordt 30 mg mirtazapine vóór het slapengaan voorgeschreven. Twaalf uur na de inname van mirtazapine wordt een abnormale, stijve houding van de nek opgemerkt, die patiënte verhindert te eten, en ook samentrekkingen van de schouders. Bij neurologisch onderzoek wordt een acute dystonie, type retrocollis vastgesteld. Aangezien het opstarten van mirtazapine de enige recente wijziging in het medicatieschema is geweest, wordt dit beschouwd als de meest waarschijnlijke oorzaak van de acute dystonie. De behandeling met mirtazapine wordt onmiddellijk gestaakt. Er wordt geen anticholinergicum gegeven. Vitale parameters, ionogram en glykemie-waarde worden gevolgd en blijven binnen normale grenzen. De leverfunctiewaarden zijn nog steeds verhoogd (ASAT: 63 U/l, ALAT: 112 U/l), maar dalend ten opzichte van de waarden bij opname. De bloedspiegel van mirtazapine wordt niet bepaald. Een EEG toont een licht vertraagd tracé, zonder lateralisatietekens of epileptogene activiteit. Patiënte is gejaagd en ontredderd, ze huult meer en is ook de volgende nacht onrustig. Vijfenvoertig uur na de inname van mirtazapine begint de acute dystonie geleidelijk te verminderen en patiënte wordt ook rustiger en minder angstig. Na 60 uur is de acute dystonie volledig verdwenen en is het neurologisch onderzoek normaal.

LITERATUURONDERZOEK

Er werd in PubMed gezocht met betrekking tot de periode 1966 – februari 2004 met als zoekwoorden ‘mirtazapine’ en ‘side effects’, ‘dystonia’, ‘myoclonus’, ‘dementia’, ‘safety’, ‘elderly’, ‘motor function’. Er werd tevens gebruikgemaakt van een poster (Reichman e.a. 2003) en de referentielijsten van het gevonden materiaal werden nagekeken.

Slechts één gevalbeschrijving van een door mirtazapine geïnduceerde dystonie (Lu e.a. 2002) werd gevonden. De auteurs hadden het over myoklonische bewegingen, maar door het bestaan van termen zoals ‘myoklonische dystonie’ lijkt de kans

op spraakverwarring reëel (Pappert & Goetz 1995).

Reichman e.a. (2003) hebben de effectiviteit en veiligheid van mirtazapine als behandeling van met dementie geassocieerde gedragsproblemen onderzocht (N=14). Daarbij vermeldden zij één patiënt met ‘nachtelijke myoclonus’ als bijwerking van mirtazapine. De onduidelijke term ‘nachtelijke myoclonus’ staat ter discussie en er zou meer verwantschap zijn met ‘restless legs’ (Pappert & Goetz 1995), een bewegingsstoornis die bij twee gevalbeschrijvingen in verband wordt gebracht met inname van mirtazapine (Bahk e.a. 2002; Bonin e.a. 2000). Daarnaast is het onderscheid tussen restless legs en acathisie, een bewegingsstoornis die volgens Girishchandra e.a. (2002) ook door mirtazapine geïnduceerd kan zijn, niet altijd zo duidelijk (Miyasaki & Lang 1995).

Tot slot werden twee artikelen gevonden waaruit bleek dat mirtazapine een rol zou kunnen spelen in de behandeling van essentiële tremor, rusttremor en door levodopa geïnduceerde dyskinesieën (Pact & Giduz 1999; Pahwa & Lyons 2003). De verklaring voor deze therapeutische werking van mirtazapine is onduidelijk, maar deze bevindingen lijken wel te suggereren dat mirtazapine, in tegenstelling tot wat men farmacologisch zou verwachten (Anttila & Leinonen 2001; Nutt 1997), toch de motorische functies kan beïnvloeden.

BESPREKING

De pathofysiologie van acute dystonie is tot op heden onduidelijk. Zo kan dystonie optreden bij dopaminerge deficiëntie en ook bij een overmaat aan dopamine (Greene 1995). Dystonie wordt frequent veroorzaakt door antipsychotica (Rupniak e.a. 1986).

Aangezien alle antipsychotica aan dopamine- D_2 -receptoren binden, is er een hypothese dat het blokkeren van deze receptoren in de nucleus caudatus, het putamen en de globus pallidus ten dele verantwoordelijk zou kunnen zijn voor het ontstaan van acute dystonie (Van Harten e.a. 1999; Rupniak e.a. 1986). Mirtazapine heeft echter maar een lage affiniteit voor dopamine- D_1 - en - D_2 -re-

ceptoren (Anttila & Leinonen 2001). Daarom lijkt het (Nutt 1997) onwaarschijnlijk dat mirtazapine invloed heeft op de motorische functies. Wellicht zijn ouderen in het algemeen en dementerenden in het bijzonder hier echter kwetsbaarder voor. Onderzoek heeft immers aangetoond dat het ouder worden gepaard gaat met een substantiële afname van dopamine-D₁- en -D₂-receptoren, wat dan weer geassocieerd wordt met een negatief effect op de motoriek (Volkow e.a. 1998). We stellen ons dan ook de vraag of de lage affiniteit van mirtazapine voor dopamine-D₁- en -D₂-receptoren bij dementerenden toch al voldoende is om dystonie te kunnen veroorzaken. Dit lijkt overigens in tegenspraak met de bevindingen dat het risico van het ontstaan van acute dystonie lineair afneemt met de leeftijd en zelden voorkomt boven de 45 jaar (Van Harten e.a. 1999).

Er is tevens de hypothese dat een toegenomen cholinerge activiteit een rol kan spelen bij het ontstaan van dystonie (Miyasaki & Lang 1995). Deze hypothese lijkt ondersteund te worden door het feit dat de behandeling van acute dystonie door toedienen van een anticholinergicum vrijwel altijd snel doeltreffend is (Van Harten 2003). Aangezien mirtazapine maar een lage affiniteit heeft voor cholinerge receptoren, zou het gebruik ervan meer risico van het ontstaan van dystonie kunnen geven.

Dystonie komt ook voor na inname van SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers) (Costa & Van 2004). Dit zou te maken kunnen hebben met de stimulatie van serotonine-5-HT₂-receptoren in de basale ganglia, waarvan men denkt dat ze inhiberend werken op het vrijmaken van dopamine. Mirtazapine is echter een serotonine-5-HT₂-antagonist (Nutt 1997).

Mirtazapine wordt gemetaboliseerd in de lever (Anttila & Leinonen 2001). Gestoorde leverfuncties kunnen aanleiding geven tot met 40% verhoogde halfwaardetijd en bijgevolg ook tot toegenomen plasmawaarden (Organon 2003). Bij de 79-jarige beschreven patiënte was er sprake van verstoorde leverfuncties.

CONCLUSIE

In deze gevalsbeschrijving lijkt er een oorzakelijk verband te zijn tussen het starten van mirtazapine en het ontstaan van de bij patiënte waargenomen dystonie, al was dit duidelijker geweest indien we bloedspiegels hadden bepaald en dit opnieuw hadden vastgesteld bij *rechallenge*. Zonder enige aanvullende behandeling verdween de dystonie zestig uur na de eenmalige inname van mirtazapine. De pathofysiologie van deze door mirtazapine geïnduceerde dystonie blijft onduidelijk en dient verder onderzocht te worden.

Mogelijkerwijs is er een onderschatting van het risico van acute dystonie veroorzaakt door mirtazapine, aangezien er toch wel enige spraakverwarring lijkt te bestaan op het gebied van de terminologie. Het is echter belangrijk met deze mogelijkheid rekening te houden, zeker wanneer er bij een patiënt al risicofactoren voor het ontwikkelen van acute dystonie aanwezig zijn, zoals een voorgeschiedenis van acute dystonie, recent cocaïnegebruik, jonge leeftijd, mannelijk geslacht, hypocalciëmie, dehydratatie, hypoparathyreoïdie en wellicht ook de aanwezigheid van een affectieve stoornis (Van Harten 2003). Deze gevalsbeschrijving gaat echter over een 79-jarige dementerende vrouw. Ook bij andere gevalsbeschrijvingen van door mirtazapine geïnduceerde dystonie, nachtelijke myoclonus en acathisie ging het vaak om 50-plussers. (Girishchandra e.a. 2002; Lu e.a. 2002; Reichman e.a. 2003).

Aangezien acute dystonie ontstaat na het starten van het veroorzakende medicament of het fors verhogen van de dosering, is het bij ouderen in het algemeen (en bij dementerende ouderen in het bijzonder) raadzaam om mirtazapine op te starten met een lage dosis (15 mg) en de dosering slechts geleidelijk aan op te drijven ('*start low and go slow*') – na het bepalen van de leverfunctiewaarden.

LITERATUUR

- Anttila, S.A., & Leinonen, E.V. (2001). A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Reviews*, 7, 249-264.
- Bahk, W.M., Pae, C.U., Chae, J.H., e.a. (2002). Mirtazapine may have the propensity for developing a restless legs syndrome? A case report. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56, 209-210.
- Bonin, B., Vandel, P., & Kantelip, J.P. (2000). Mirtazapine and restless leg syndrome: a case report. *Therapie*, 55, 655-656.
- Costa, R., & Van, H.L. (2004). Bewegingsstoornissen bij moderne antidepressiva. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 46, 563-567.
- Girishchandra, B.G., Johnson, L., Cresp, R.M., e.a. (2002). Mirtazapine-induced akathisia. *The Medical Journal of Australia*, 176, 242.
- Greene P. (1995). Medical and surgical therapy of idiopathic torsion dystonia. In R. Kurlan (Red.), *Treatment of movement disorders* (p. 158). Philadelphia: J.B.Lippincott Company.
- Harten, P.N. van. (2003). Acute bewegingsstoornissen door medicijnen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 45, 251-263.
- Harten, P.N. van, Hoek, H.W., & Kahn, R.S. (1999). Acute dystonia induced by drug treatment. *British Medical Journal*, 319, 623-626.
- Lu, R., Hurley, A.D., & Gourley, M. (2002). Dystonia induced by mirtazapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 452-453.
- Miyasaki, J.M., & Lang, A.E. (1995). Treatment of drug-induced movement disorders.. In R. Kurlan (Red.), *Treatment of movement disorders* (pp. 429-474). Philadelphia: J.B.Lippincott Company.
- Nutt, D. (1997). Mirtazapine: pharmacology in relation to adverse effects. *Acta psychiatrica Scandinavica (Suppl.)*, 391, 31-37.
- Organon. (2003). *Remeron Soltab. Product Monograph*. New Jersey, VS: Organon International.
- Pact, V., & Giduz, T. (1999). Mirtazapine treats resting tremor, essential tremor, and levodopa-induced dyskinesias. *Neurology*, 53, 1154.
- Pahwa, R., & Lyons, K.E. (2003). Mirtazapine in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Movement Disorders*, 18, 584-7.
- Pappert, E.J., & Goetz, C.G. (1995). Treatment of myoclonus. In R. Kurlan (Red.) *Treatment of movement disorders*. (pp. 247-336). Philadelphia: J.B.Lippincott Company.
- Reichman, W.E., Coleman, J., Sohnle, S., e.a. (2003, augustus). An open-label pilot study of mirtazapine for the treatment of dementia-associated behavioral problems. Poster presented at the 11th annual meeting of the International Psychogeriatric Association (IPA), Chicago, IL.
- Rupniak, N.M., Jenner, P., & Marsden, C.D. (1986). Acute dystonia induced by neuroleptic drugs. *Psychopharmacology*, 88, 403-419.
- Volkow, N.D., Gur, R.C., Wang, G.J., e.a. (1998). Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *American Journal of Psychiatry*, 155, 344-349.

AUTEURS

S. VAN DEN BOSCH is arts in opleiding tot psychiater bij het Universitair Centrum Sint-Jozef te Kortenberg, België.

F. BOUCKAERT is als ouderenspsychiater verbonden aan het Universitair Centrum Sint-Jozef te Kortenberg en het CGG Brussel.

J. PEUSKENS is hoofdgeneesheer en algemeen directeur van het Universitair Centrum Sint-Jozef te Kortenberg en is als hoogleraar verbonden aan de Katholieke Universiteit Leuven. Correspondentieadres: dr.F.Bouckaert, UC St.-Jozef, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg. E-mail: filip.bouckaert@uc-kortenberg.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-2-2005.

SUMMARY

Mirtazapine-induced dystonia in a patient with Alzheimer's disease. A case study – S. van den Bosch, F. Bouckaert, J. Peuskens

A 79-year old female patient with Alzheimer's disease developed acute dystonia twelve hours after taking a single dose of mirtazapine 30 mg. Forty-five hours later the patient's dystonia began to subside and after sixty hours it had disappeared completely. This side-effect of mirtazapine is hardly mentioned in the literature. So far, little is known about the pathophysiology of acute dystonia and the possible role of mirtazapine. Some hypotheses and recommendations are proposed.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)2, 153-157]

KEY WORDS dementia, dystonia, mirtazapine