

Moderne antidepressiva en hallucinaties

H.J. KOLTHOF

- ACHTERGROND** Een gevalsbespreking illustreert dat hallucinaties zeldzame, maar potentieel ernstige bijwerkingen van moderne antidepressiva kunnen zijn.
- DOEL** Beschrijven van mate van voorkomen van deze hallucinaties en adequaat klinisch handelen.
- METHODE** Een literatuuronderzoek en een databankonderzoek bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.
- RESULTATEN** In de literatuur werd een beperkt aantal gevalsbeschrijvingen gevonden over hallucinaties onder sertralinegebruik. Het onderzoek bij Lareb liet zien dat bij elke leeftijdsgroep en bij elk modern antidepressivum hallucinaties kunnen voorkomen.
- CONCLUSIE** Leeftijd, gebruik van comedicaatie en onderliggende neurodegeneratieve en psychiatrische stoornissen zijn mogelijke risicofactoren. Indien hallucinaties optreden, lijkt staken van het antidepressivum het meest aangewezen. Indien nodig kan een tweede antidepressivum worden geprobeerd.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)6, 407-412

TREFWOORDEN antidepressiva, bijwerkingen, hallucinaties



Moderne, niet-tricyclische antidepressiva zijn geïndiceerd voor depressies, angst- en dwangstoornissen. Dit gaat ook op voor kinderen en jeugdigen, zij kunnen echter anders op medicatie reageren (Bylund 2007). Bijwerkingen komen relatief weinig voor, potentieel ernstige bijwerkingen als hallucinaties zijn zeldzaam.

METHODE

Naar aanleiding van een casus waarin een meisje beschreven wordt met auditieve hallucinaties als vermoedelijke bijwerking op gebruik van sertraline deed ik een literatuuronderzoek. Verder ging ik via de databank van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb na of deze bijwerking vaker gemeld wordt en of deze al dan niet juist jeugdigen kan treffen.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een Nederlands meisje van 16,5 jaar met één Aziatische grootouder, werd poliklinisch aangemeld met klachten van anhedonie, somberte en een passieve doodswens. Het ontbrak haar aan een toekomstperspectief, zij was vermoeid en snel geïrriteerd en had last van haar ademhaling en soms hoorde zij een stemmetje dat haar opdrachten gaf. Patiënte had toenemende concentra-

tielklachten waardoor zij haar opleiding in 4 vwo had gestaakt. Er was sprake van sociale isolatie en op school was zij veelvuldig gepest. Haar klachten bestonden ongeveer een jaar. Eetlust en slaap waren op dat moment niet ernstig verstoord. Patiënte gebruikte geen medicatie, alcohol of drugs. Zij had nooit eerder psychiatrische of psychologische hulp gehad.

Wat betreft haar familiegeschiedenis leek het van belang dat tijdens de zwangerschap van patiënte haar vader ernstig ziek bleek en overleed toen zij 4 jaar oud was. Haar moeder was om meerdere redenen emotioneel weinig beschikbaar geweest.

Als werkdiagnose hanteerden wij een depressie. Oriënterend bloedonderzoek leverde geen afwijkingen op.

Drie maanden lang werd cliënte zonder succes psychotherapeutisch behandeld, waarna het verzoek kwam haar, in verband met toenemende angst en somberheidsklachten, met een antidepressivum te gaan behandelen. Gestart werd met sertraline 25 mg, hetgeen stapsgewijs werd verhoogd. Tot 100 mg sertraline per dag werden effecten, noch bijwerkingen gezien.

Na ongeveer een maand meldde haar moeder niet alleen mogelijke verbetering, maar zij vertelde ook dat patiënte vreemd gedrag vertoonde zoals 's nachts door de stad fiet-

sen en automutilatie. Het meisje gaf aan geleidelijk slechter te slapen en zij had last van nachtmerries.

Besloten werd de medicatie verder te verhogen naar 150 mg op grond van de verbetering die haar moeder opmerkte. Binnen een week tijd maakte patiënte duidelijk dat zij last had van meerdere stemmen die haar negatief becommentarieerden en haar opdracht gaven zichzelf wat aan te doen. Dit beangstigde haar. Het toevoegen van risperidon 1 mg en het terugbrengen van de dosering naar 100 mg, hadden geen invloed op het horen van de stemmen.

Sertraline leek weinig invloed te hebben op haar depressieve toestand. Gezamenlijk werd daarom besloten de medicatie om te zetten naar mirtazapine. Tijdens de afbouwfase van de sertraline (in stappen van 25 mg per keer over vier weken) leken de hallucinaties heftiger en waren voor patiënte beangstigender.

Toen patiënte sertralinevrij was, startte zij aansluitend met mirtazapine 15 mg. Al snel ging het slapen veel beter en had zij geen nachtmerries meer. De risperidon kon geheel worden afgebouwd toen de hallucinaties onder de mirtazapine niet meer voorkwamen.

RESULTATEN

Literatuuronderzoek

Via ovid-bestanden (mei 2013) werd gezocht met de zoektermen 'sertraline' en respectievelijk 'visual' en 'auditory' en 'hallucinations'. Dat leverde respectievelijk 216, 163 en 807 artikelen op. Gezien de grote hoeveelheden gevonden artikelen werd de zoektocht beperkt tot 'sertraline' en 'auditory hallucinations' en 'ssri' en 'auditory hallucinations'. Dat bleek inhoudelijk veel beperkter dan de eerder genoemde aantallen deden vermoeden. De artikelen betroffen deels casusbeschrijvingen in ingezonden brieven. Ik geef een overzicht van de gevonden literatuur.

Popli e.a. (1997) beschrijven vier patiënten bij wie de psychotische symptomen zich tussen de 3 dagen en 7 weken na starten van de sertraline openbaren en die spoedig verdwijnen na staken van de medicatie. Drie van de vier gebruiken echter al antipsychotica vanwege een psychotische stoornis.

Bourgeois e.a. (1998) rapporteren over een patiënt met visuele hallucinaties op sertraline en fluoxetine. Omzetting naar nefazodon geeft deze bijwerking niet. Ook Schuld e.a. (2000) maken melding van een patiënt met visuele en auditieve hallucinaties op sertraline. Na omzetting op paroxetine ontstaat bij hem ernstige paranoia.

Kumagai e.a. (2003) beschrijven een casus van een patiënte die een maand lang paroxetine nam in een extreem hoge dosering van 120 mg per dag en hierop visuele en auditieve hallucinaties kreeg. In het overzicht dat zij geven over hallucinaties bij gebruik van een ssri worden negen pati-

AUTEUR

HENK JAN KOLTHOF, kinder- en jeugdpsychiater, Lucertis, Purmerend.

CORRESPONDENTIEADRES

Henk Jan Kolthof, Lucertis, Waterlandplein 1, 1441 RP Purmerend.
E-mail: h.kolthof@nh.lucertis.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-10-2013.

enten uit de literatuur genoemd, van wie slechts één uitsluitend auditieve hallucinaties heeft. Drie anderen ondervinden naast de auditieve ook visuele hallucinaties. Ginsberg (2004) beschrijft eveneens een patiënte met visuele hallucinaties op sertraline. Zo ook Marcon e.a. (2004); hun patiënte wordt na afbouw van de sertraline zonder problemen ingesteld op citalopram. In het overzichtsartikel dat deze groep vervolgens schrijft over complexe visuele hallucinaties tijdens antidepressivagebruik noemen zij een geschatte incidentie van 0,1-1% bij moderne en 1,2-6% bij tricyclische antidepressiva (Cancelli e.a. 2004). Als risicofactoren noemen zij een hogere leeftijd, neurodegeneratieve ziekten, eerder hoofdletsel, depressies met psychotische verschijnselen, een bipolaire stoornis en gebruik van andere medicatie. Als mogelijk werkingsmechanisme opperen zij dat door antidepressivagebruik een disbalans kan ontstaan met cholinerge hypoactiviteit en serotonerge hyperactiviteit.

Databankonderzoek

Naast melding van de bijwerking uit de beschreven casus aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (<http://www.lareb.nl>), inventariseerde ik of, en in welke mate hallucinaties eerder aan hun databank werden gemeld over moderne antidepressiva.

De eerste melding aan Lareb over hallucinaties bij moderne antidepressiva dateerde uit 1986 (mianserine). In 1994 kwamen de eerste meldingen over fluoxetine en paroxetine. In totaal vond ik 120 meldingen (tot april 2013), gerubriceerd onder respectievelijk 10 auditieve, 39 visuele en 71 niet nader gespecificeerde hallucinaties. In **TABEL 1** is de verdeling over de verschillende middelen weergegeven. De gemelde hallucinaties waren afkomstig van 37 (31%) manlijke en 81 (69%) vrouwelijke patiënten. De geslachtsvermelding ontbrak bij 2 meldingen. Wat betrof leeftijdsverdeling vond ik 7 (6%) meldingen over patiënten jonger dan 21 jaar, 60 (51%) meldingen van patiënten tussen de

21 en 60 jaar en 50 (43%) meldingen van patiënten ouder dan 60 jaar. Bij 3 patiënten was geen leeftijd opgegeven. Bij 72 (60%) van de 120 meldingen was opgegeven dat patiënten naast hun antidepressivum ook andere medicatie gebruikten.

DISCUSSIE

Literatuuronderzoek

Uit mijn literatuuronderzoek ontstaat het beeld dat hallucinaties laagfrequent voorkomen bij sertralinegebruik. De hallucinaties kunnen ontstaan tot enkele maanden na aanvang van gebruik van het middel. Van de 7 beschreven patiënten die niet eerder een psychotische stoornis hadden gehad, zijn er 5 man. De jongste is 35 jaar en allen hebben, op één na, visuele hallucinaties. Dit terwijl de literatuurzoektocht juist gericht was op het vinden van auditieve hallucinaties.

Na staken van het sertralinegebruik verdwijnen de psychotische klachten en wordt er meermaals, maar niet altijd probleemloos, overgegaan op een ander middel. Door het late optreden ervan werden de auditieve hallucinaties bij onze patiënte ook niet direct toegeschreven aan de sertraline en pas na het omzetten naar mirtazapine werd het verband tussen het optreden van de stemmen en het gebruik van de sertraline aannemelijk.

Gegevens van Lareb

In het onderzoek in de databank van Lareb komen aanmerkelijk meer bijwerkingen van hallucinatoire aard voor dan ik op grond van de literatuur verwachtte. Uiteraard kunnen we niet zonder meer aannemen dat de gemelde bijwerkingen een causaal verband hebben met de gebruikte antidepressiva, aangezien 60% van de gemelde patiënten comedicaatie gebruikt. Mogelijk zijn beginstadia van schizofrenie of een bipolaire stoornis, een serotonerg syndroom

TABEL 1 Aantal gemelde auditieve, visuele en ongespecificeerde hallucinaties bij gebruik van antidepressiva, opgesplitst naar SSRI's en niet-SSRI's, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 1986 tot april 2013

Middel	Type hallucinatie	Aantal	Middel	Type hallucinatie	Aantal
fluoxetine	auditief	2	mianserine	auditief	0
	visueel	2		visueel	0
	ongespecificeerd	4		ongespecificeerd	1
citalopram	auditief	2	nefazodon	auditief	0
	visueel	4		visueel	0
	ongespecificeerd	4		ongespecificeerd	1
paroxetine	auditief	1	mirtazapine	auditief	0
	visueel	13		visueel	7
	ongespecificeerd	21		ongespecificeerd	6
sertraline	auditief	2	bupropion	auditief	1
	visueel	1		visueel	2
	ongespecificeerd	3		ongespecificeerd	12
fluvoxamine	auditief	1	venlafaxine	auditief	0
	visueel	3		visueel	4
	ongespecificeerd	2		ongespecificeerd	7
escitalopram	auditief	0	duloxetine	auditief	1
	visueel	2		visueel	0
	ongespecificeerd	3		ongespecificeerd	7
			agomelatine	auditief	0
				visueel	1
				ongespecificeerd	0
			trazodon	auditief	0
				visueel	0
				ongespecificeerd	0
Totaal SSRI		70	Totaal niet-SSRI		50

of overdosering van het betreffende antidepressivum niet uitgesloten.

Wat betreft werkzaamheid van de ssri's moet men enerzijds waken voor een suboptimale dosering (Papakostas e.a. 2010), anderzijds blijkt dat dosisverhoging na een standaarddosering waarschijnlijk geen klinisch effect zal hebben (Ruhé e.a. 2010).

De verdeling van de meldingen over de verschillende middelen reflecteert waarschijnlijk de mate van gebruik. Zo is in 2011 paroxetine met 23% het meest voorgeschreven middel van alle moderne antidepressiva in Nederland (Stichting Farmaceutische Kengetallen 2011). Van alle meldingen hebben er 35 (29%) in de loop der jaren betrekking op paroxetine. Ook de man-vrouwverdeling reflecteert het veel grotere gebruik onder vrouwen: twee derde van alle prescripties is voor vrouwelijke gebruikers (Stichting Farmaceutische Kengetallen 2011). Hierbij is het opvallend dat in de literatuur over sertraline het merendeel manlijke patiënten betreft.

Ongeveer een derde van alle gebruikers van antidepressiva is 60 jaar of ouder (Stichting Farmaceutische Kengetallen 2011). Dat 43% van alle vormen van hallucinaties juist op deze oudere groep betrekking heeft, lijkt mij, samen met het waarschijnlijk hogere gebruik van comedicaatie, een bevestiging van de risicofactoren zoals Cancelli e.a. (2004) die hebben benoemd. Het is niet duidelijk of het gebruik van comedicaatie wellicht een onderliggend (ander) lijden reflecteert dat ook als risicofactor wordt gezien.

Zoals in de literatuur worden ook in het databankonderzoek meer visuele dan auditieve hallucinaties genoemd. Er is echter ook een grote groep die als 'hallucinaties' is geclassificeerd, zodat het vaker voorkomen van visuele hallucinaties niet te controleren valt. Het zou kunnen dat visuele hallucinaties eerder als zodanig in de literatuur en aan Lareb gemeld worden omdat deze minder frequent voorkomen in de klinische praktijk en daardoor meer opvallen. Auditieve hallucinaties worden mogelijk eerder toegeschreven aan het onderliggende ziektebeeld.

Niet meer dan 7 meldingen zijn afkomstig van jongeren onder de 22 jaar. De verwachting is dat dit zal toenemen, op grond van het toegenomen antidepressivagebruik in de laatste jaren bij juist deze leeftijdsgroep (Stichting Farmaceutische Kengetallen 2013).

Wilens e.a. (2003) bekeken retrospectief de dossiers van kinderen ingesteld op een ssri (gemiddelde leeftijd 12,2

jaar). Van hen heeft 22% psychiatrische bijwerkingen van het middel, die gemiddeld drie maanden na aanvang optreden. Opvallend is dat er in deze groep veel comorbiditeit is, vooral met ADHD en oppositioneel-opstandige gedragsstoornis (ODD). Er wordt geen verband gelegd tussen het optreden van bijwerkingen en de psychiatrische diagnose, leeftijd, geslacht, andere gebruikte medicatie of type en dosering van het gebruikte ssri.

Het is intrigerend of het optreden van hallucinaties bij antidepressivagebruik bij kinderen en jongeren juist een onderliggende andere (psychiatrische) stoornis weerspiegelt dan die waarvoor de antidepressiva zijn voorgeschreven. Ook bij de beschreven patiënte was er voor medicatiegebruik al sprake van het 'horen van een stemmetje'. Deze is door het behandelend team als passend bij haar ernstige angstklachten en depressieve klachten beschouwd. Hallucinaties komen echter ook bij 2-10% van een niet-zieke populatie voor. Tot een half jaar na het staken van het sertralinegebruik hebben zich bij patiënte geen psychotische of manische verschijnselen meer voorgedaan.

Voor klinisch handelen, indien hallucinaties optreden, is mogelijk een andere benadering van belang. Preda e.a. (2001) vonden bij 8,1% van 533 achtereenvolgens opgenomen patiënten een aan antidepressiva gerelateerde manie of psychose. Dezelfde groep (Bowers e.a. 2003) staakt het gebruik van antidepressiva waardoor bij 13 van de 16 beschreven patiënten de psychose in vaak korte tijd verbleekt.

CONCLUSIE

Hallucinaties zijn zeldzame, maar potentieel ernstige bijwerkingen van moderne antidepressiva. Ze kunnen ook maanden na aanvang van gebruik van het middel ontstaan en ze kunnen op elke leeftijd optreden. Hallucinaties komen waarschijnlijk meer voor bij gebruik van comedicaatie en bij patiënten met een hogere leeftijd of met onderliggende andere neurodegeneratieve of psychiatrische problematiek (Cancelli 2004).

Een goede eerste stap bij optreden van hallucinaties lijkt het staken van het gebruik van de antidepressiva. Vaker wordt in voorkomende gevallen tijdelijk een antipsychoticum voorgeschreven. Indien noodzakelijk is het mogelijk om op een ander antidepressivum over te schakelen zonder dat psychotische verschijnselen opnieuw hoeven op te treden.

LITERATUUR

- Bourgeois JA, Thomas D, Johansen T, Walker DM. Visual hallucinations associated with fluoxetine and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 482-3.
- Bowers MB, McKay BG, Mazure CM. Discontinuation of antidepressants in newly admitted psychotic patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 227-30.
- Bylund DB, Reed AL. Childhood and adolescent depression: why do children and adults respond differently to antidepressant drugs. *Neurochem Int* 2007; 51: 246-53.
- Cancelli I, Marcon G, Balestrieri M. Factors associated with complex visual hallucinations during antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: 577-84.
- Ginsberg DL. Sertraline-induced visual hallucinations. *Primary Psychiatry* 2004; 11: 13-7.
- Kumagai R, Ohnuma T, Nagata T, Arai H. Visual and auditory hallucinations with excessive intake of paroxetine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 57: 548-9.
- Marcon G, Cancelli I, Zamarian L, Bergonzi P, Balestrieri M. Visual hallucinations with sertraline. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 446-7.
- Papakostas GI, Charles D, Fava M. Are typical starting doses of the selective serotonin reuptake inhibitors sub-optimal? A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies in major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 300-7.
- Popli AP, Fuller MA, Jaskiw GE. Sertraline and psychotic symptoms: a case series. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9: 15-7.
- Preda A, Maclean RW, Mazure CM, Bowers MB. Antidepressant-associated mania and psychosis resulting in psychiatric admissions. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 30-3.
- Ruhé HG, Booij J, Weert HC van, Reitsma JB, Fransen EJF, Michel MC, e.a. Evidence why paroxetine dose escalation is not effective in major depressive disorder: a randomized controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 999-1010.
- Schuld A, Archelos JJ, Friess E. Visual hallucinations and psychotic symptoms during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors: Is the sigma receptor involved? *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 579-80.
- Stichting Farmaceutische Kengetallen. Gebruikers antidepressiva vooraf vrouwen. *Pharmaceutisch Weekblad* 2011; 146: 44. www.sfk.nl.
- Stichting Farmaceutische Kengetallen. Gemiddelde groei antidepressivagebruik. *Pharmaceutisch Weekblad*, 2013; 148: 7. www.sfk.nl.
- Wilens TE, Biederman J, Kwon A, Chase R, Greenberg L, Mick E, e.a. A systematic chart review of the nature of psychiatric adverse events in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Child Adol Psychopharmacol* 2003; 13: 143-52.

SUMMARY

Modern antidepressants and hallucinations

H.J. KOLTHOF

- BACKGROUND** A case-vignette illustrates that hallucinations can be an unusual, but potentially serious side-effect of modern antidepressants.
- AIM** To examine the frequency with which these hallucinations occur and to describe adequate clinical treatment.
- METHOD** Information was obtained by searching literature and the database of the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb.
- RESULTS** The literature reported only a few case-vignettes about hallucinations associated with treatment with sertraline. The search of the Lareb database revealed that hallucinations can occur in any age-group and with any modern antidepressant.
- CONCLUSION** Age, the use of co-medication, inherent neurodegenerative or psychiatric disorders are possible risk factors. When patients develop hallucinations, good clinical practise seems to be withdrawal of the prescribed antidepressant. If necessary, a different antidepressant can be tried.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)6, 407-412

KEY WORDS antidepressants, hallucinations, side effects