

# Aripiprazol en acute dystonie

G. KOMEN, F. VAN DEN EEDE, G. DOM

**SAMENVATTING** Naar aanleiding van een 22-jarige patiënte bij wie acute dystonie optrad tijdens de behandeling met aripiprazol werd een literatuuronderzoek verricht naar het vóórkomen van dit verschijnsel. Hieruit kon besloten worden dat aripiprazol een gunstig profiel heeft wat betreft extrapiramidale bijwerkingen, maar mogelijk is de rapportering van deze bijwerkingen in de literatuur onvolledig. In het kader van de post-marketing-surveillance blijft het daarom belangrijk om dergelijke gevallen te rapporteren.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)10, 761-765]

**TREFWOORDEN** aripiprazol, dystonie, extrapiramidale symptomen

Aripiprazol is een atypisch antipsychoticum met een partieel agonisme van de dopamine(D<sub>2</sub>)-receptoren. Zo zal aripiprazol zich in een gebied met een te hoge dopamineconcentratie gedragen als een functionele antagonist. In gebieden met een te lage dopamineconcentratie heeft aripiprazol daarentegen een functioneel agonistische werking (Kasper e.a. 2003). Dit partiële agonisme van de D<sub>2</sub>-receptoren, naast het antagonisme van de serotonine(5-HT<sub>2A</sub>)-receptoren, zou verantwoordelijk zijn voor de verminderde kans op extrapiramidale verschijnselen, waartoe ook dystonie behoort (DeLeon e.a. 2004).

Dystonie wordt gedefinieerd als abnormale houdingen of spasmen van de spieren van het hoofd, de hals, de ledematen of de romp. Acute dystonie treedt vrijwel altijd op binnen 8 tot 96 uur na het starten van het veroorzakende medicament, na een duidelijke dosisverhoging of een enkele maal na het plots staken van een medicament ter voorkoming van neveneffecten (Van Harten 2003).

Naar aanleiding van een patiënt bij wie acute dystonie optrad onder behandeling met aripiprazol, verrichtten wij een literatuuronderzoek naar het vóórkomen van deze bijwerking en naar even-

tuele verklaringen van dit theoretisch minder waarschijnlijke verschijnsel.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 22-jarige vrouw, werd doorverwezen wegens psychotische symptomen. Patiënte had een psychiatrische voorgeschiedenis met een depressieve episode tijdens de kinderjaren. Er zouden ook psychotische episoden geweest zijn. Haar moeder had een post-partumpsychose gehad waarvoor zij opgenomen was en nog steeds onder controle was. Grootmoeder van moeders kant zou bekend zijn wegens psychotische depressies. De anamnese vermeldde verder livedo reticularis (lokale cyanotische huidverkleuring). Een routinebloedonderzoek toonde geen afwijkingen.

Op het moment van eerste consultatie was er sprake van een psychotisch toestandsbeeld met wanen, auditieve en tactiele hallucinaties en angst. De wanen waren spiritueel van aard: patiënte had de overtuiging begeleid te worden door 'goede en slechte' geesten. Zij gaf aan zich in 'verschillende dimensies van werkelijkheid' te bevinden.

Behandeling met aripiprazol 15 mg/dag werd ingesteld. Bij een volgende consultatie enkele

dagen nadien rapporteerde patiënte soms moeite te hebben met spreken door een ‘gezwollen tong’, ‘trekkingen’ rond de mond te voelen en éénmalig een ‘kramp’ ter hoogte van de wervelkolom ervaren te hebben. Spraakstoornissen, trismus en orofaciale spierspasmen werden geobjectiveerd tijdens consultatie. Patiënte ervoer geen angst tijdens deze verschijnselen, ze traden op vanaf 2 dagen na de start van de medicatie. De dosis aripiprazol werd verlaagd naar 10 mg/dag.

De daaropvolgende dag werd de huisarts met spoed opgeroepen wegens aanhoudende klachten. Deze beëindigde de behandeling wegens dysarthrie, trismus, recidiverende ‘spiertrekkingen’ rond de mond en spasmen ter hoogte van de bovenste ledematen, naast akathisie. Patiënte werd daarop behandeld met biperideen 2 mg/dag gedurende 4 dagen, nadien (om praktische redenen) met trihexyfenidylhydrochloride 5 mg/dag gedurende 4 dagen. De symptomen verminderden snel tijdens behandeling met anticholinergica, maar verdwenen niet onmiddellijk volledig.

Na het volledig verdwijnen van de symptomen werd de behandeling met aripiprazol hervat, waarbij we startten met 3,75 mg/dag gedurende 4 dagen waarna werd verhoogd tot 7,5 mg/dag. Aangezien de psychotische symptomen onder deze behandeling niet te controleren bleken, schakelden we over naar olanzapine 10 mg/dag. Onder deze behandeling trad er na 14 dagen een verbetering van de psychotische symptomen op, zonder extrapiramidale neveneffecten.

## METHODE

Wij zochten in PubMed vanaf de publicatie van het eerste artikel over aripiprazol in juli 1995, tot april 2008. Dier- en in-vitrostudies werden niet in beschouwing genomen. Het literatuuronderzoek beperkte zich tot Engelstalige tijdschriften en volwassen personen. Combinaties van MeSH-terminen ‘aripiprazole’, ‘dystonia’, ‘clinical trial (publication type)’ en ‘clinical trial as topic’ leverden in totaal 96 artikelen. We namen de abstracts door en we selecteerden op basis van de aanwezigheid van

een psychotische stoornis. Vervolgens namen wij de geselecteerde artikelen grondig door. Na lezing resteerden er 30 artikelen. We keken ook de referentielijsten van het gevonden materiaal na.

## BESPREKING

Het literatuuronderzoek leverde voornamelijk gegevens over extrapiramidale neveneffecten in het algemeen, zonder verdere specificatie van de verschillende bewegingsstoornissen. Bij deze onderzoeken wordt meestal gebruikgemaakt van beoordelingsschalen, waarvan de validiteit en de betrouwbaarheid onvoldoende zijn om specifieke conclusies toe te staan. Er werden 13 gerandomiseerde, dubbelblinde gecontroleerde studies, 6 gerandomiseerde openlabelstudies, 5 overzichtsartikelen, 3 meta-analysen, 2 gevalsbeschrijvingen en een pilotstudie gevonden.

Naber en Lambert (2004) bespreken in een overzichtsartikel 3 korte- en 3 langetermijnstudies met aripiprazol versus typische en atypische antipsychotica, uit de periode 2002-2003. Daarnaast worden er 3 meta-analysen van kortetermijnstudies en 2 meta-analysen van langetermijnstudies, naar veiligheid van en tolerantie voor het product, besproken. De auteurs concluderen dat aripiprazol zowel op korte als op lange termijn in mindere mate leidt tot het ontstaan van extrapiramidale symptomen dan haloperidol en zelfs vergelijkbaar is met placebo. Het gebruik van anticholinergica is bij behandeling met aripiprazol vergelijkbaar met dat bij placebobehandeling. In vergelijking met risperidon is de incidentie van extrapiramidale bijwerkingen in het algemeen voor risperidon en aripiprazol gelijk, maar wat betreft dystonie is er een duidelijk verschil in het voordeel van aripiprazol (Naber & Lambert 2004).

Uit gerandomiseerde dubbelblinde studies uit 2007 waarin men aripiprazol vergeleek met haloperidol (Tran-Johnson e.a. 2007), risperidon (Chan e.a. 2007) en perfenazine (Kane e.a. 2007) blijkt dat de patiëntengroep behandeld met aripiprazol een lagere incidentie van extrapiramidale neveneffecten heeft en minder medicatie ter

behandeling van deze effecten toegediend krijgt.

Er zijn slechts weinig artikelen waarin een verhoogd vóórkomen van extrapiramidale symptomen bij behandeling met aripiprazol vermeld wordt. In een gerandomiseerde openlabelstudie wordt getoond dat in een groep patiënten behandeld met aripiprazol de incidentie van één of meer extrapiramidale symptomen hoger ligt dan in een groep behandeld met quetiapine, olanzapine of risperidon (Kerwin e.a. 2007). Daarnaast vonden we in de literatuur 2 gevalsbeschrijvingen terug over acute dystonie die in verband gebracht werd met aripiprazol (Desarkar e.a. 2006; Sanghadia & Pinninti 2007).

Het beperkt voorkomen van extrapiramidaal gerelateerde neveneffecten, waaronder ook dystonie, wordt in de verschillende studies verklaard door het werkingsmechanisme van aripiprazol. Naast het partiële agonisme van de  $D_2$ -dopamine-receptoren (zie inleiding) heeft aripiprazol ook een antagonisme van de  $5\text{-HT}_{2A}$ -receptoren, wat een toename van nigrostriatale en frontale dopaminevrijstelling met zich meebrengt en zo kan bijdragen tot een verminderd vóórkomen van extrapiramidale symptomen en een verbetering van negatieve symptomen (DeLeon e.a. 2004). Met positronemissietomografie wordt aangetoond dat alleen de patiënten met een combinatie van een  $D_2$ -receptorbezetting van meer dan 90% en een relatief hoge plasmaconcentratie aripiprazol en dehydroaripiprazol, extrapiramidale neveneffecten krijgen (Mamo e.a. 2007).

Samenvattend: het literatuuronderzoek wijst op een gunstig profiel van aripiprazol wat betreft extrapiramidale neveneffecten. Toch zijn er ook enkele bemerkingen over deze resultaten. Naar aanleiding van een systematisch overzichtsartikel waarin 10 studies uit de periode 2002-2003 werden geanalyseerd, stellen El-Sayeh e.a. (2006) dat de gegevens niet toereikend zijn om conclusies te kunnen trekken. Deze auteurs veronderstellen dat in het algemeen de positieve effecten van aripiprazol overschat worden. Specifiek wat betreft de neveneffecten stellen zij dat de rapportering onvolledig is en dat minder voorkomende bijwer-

kingen niet vermeld worden. Ook het niet publiceren van studies die ongewenste of niet-beoogde resultaten geven, is een factor waarmee men steeds rekening moet houden.

Bij de door ons beschreven patiënte was er een duidelijk verband tussen het optreden van dystonie en de behandeling met aripiprazol. Van de risicofactoren voor het ontstaan van acute dystonie, zoals leeftijd, geslacht, eerdere door antipsychotica geïnduceerde acute dystonie, recent cocaïnegebruik, affectieve stoornissen, gebruik van hoogpotente antipsychotica, hypocalciëmie, dehydratatie en hypoparathyreoïdie, was er voor onze patiënte slechts één van toepassing, namelijk de jonge leeftijd (Van Harten 2003). Achteraf beschouwd hadden we beter voorzichtiger kunnen starten met 10 mg aripiprazol per dag in plaats van met 15 mg per dag. Echter, de dystonie trad ook op na dosisverlaging. Ook moeten we opmerken dat we geen extrapiramidale symptomen observeerden tijdens de alternatieve behandeling met olanzapine.

Desarkar e.a. (2006) suggereren naar aanleiding van een gevalsbeschrijving de volgende mogelijke neurobiologische verklaringen voor het ontstaan van acute dystonie bij behandeling met aripiprazol: het gebrek aan intrinsieke anticholinergische eigenschappen van dit middel, de mogelijke effecten van aripiprazol op  $D_3$ -,  $5\text{-HT}_6$ - en  $5\text{-HT}_7$ -receptoren, postsynaptische dopaminehy-persensitiviteit, mogelijke geneesmiddeleninteracties en eventuele inhibitie door aripiprazol van het serotoninetransporteiwit. In de literatuur zijn er omtrent deze hypothesen tot op heden geen gegevens beschikbaar.

## CONCLUSIE

Op grond van het literatuuronderzoek kunnen we concluderen dat aripiprazol een gunstig profiel heeft betreffende het vóórkomen van extrapiramidale bijwerkingen. Bij de door ons beschreven casus is het verband tussen het optreden van dystonie en de behandeling met aripiprazol nochtans erg duidelijk. Mogelijk is de rapportering van

extrapiramidale nevenwerkingen in de literatuur onvolledig. In het kader van de post-marketing-surveillance blijft het daarom belangrijk om zulke gevallen te rapporteren.

## LITERATUUR

- Chan, H., Lin, W., Lin, S., e.a. (2007). Efficacy and safety of aripiprazole in the acute treatment of schizophrenia in Chinese patients with risperidone as an active control: a randomized trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 29-36.
- DeLeon, A., Patel, N., Crismon, M., e.a. (2004). Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability. *Clinical Therapeutics*, 26, 649-666.
- Desarkar, P., Thakur, A., & Sinha, V.K. (2006). Aripiprazole-induced acute dystonia. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1112-1113.
- El-Sayeh, H.G., Morganti, C., Adams, C. (2006). Aripiprazole for schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 189, 102-108.
- Harten, P.N. van, (2003). Acute bewegingsstoornissen door medicijnen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 45, 251-263.
- Kane, J., Meltzer, H., Carson, W., e.a. (2007). Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multi-center, randomised, double-blind, comparison study versus perphenazine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 213-223.
- Kasper, S., Lerman, N., McQuade, R., e.a. (2003). Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 6, 325-337.
- Kerwin, R., Millet, B., Herman, E., e.a. (2007). A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *European Psychiatry*, 22, 1-11.
- Mamo, D., Graff, A., Mizrahi, R., e.a. (2007). Differential effects of aripiprazole on D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, and 5-HT<sub>1a</sub> receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *The American Journal of Psychiatry*, 164, 1411-1417.
- Naber, D., & Lambert, M. (2004). Aripiprazole: a new atypical antipsychotic with a different pharmacological mechanism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, 1213-1219.
- Sanghania, M., & Pinninti, N. (2007). Aripiprazole-associated acute dystonia. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 19, 89-90.
- Tran-Johnson, T., Sack, D., Marcus, R., e.a. (2007). Efficacy and safety of intramuscular aripiprazole in patients with acute agitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 111-119.

## AUTEURS

G. KOMEN was, ten tijde van het schrijven van het artikel, arts in opleiding tot psychiater en werkzaam in het psychiatrisch centrum Broeders Alexianen te Boechout en is thans werkzaam als psychiater bij Emergis te Kloetinge, sector langdurige zorg en wonen.

F. VAN DEN EEDE is waarnemend medisch coördinator van de dienst Psychiatrie in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA), en is verbonden aan het Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Faculteit Geneeskunde, Universiteit Antwerpen.

G. DOM is psychiater en werkzaam in het psychiatrisch centrum Broeders Alexianen, Boechout, en als consulent in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA), dienst Gastroenterologie-Hepatology, Antwerpen.

Correspondentieadres: G. Komen, Emergis, LZW, Oostmolenweg 101, 4481 PM Kloetinge.

Strijdige belangen: G. Dom ontving een honorarium van Bristol-Myers Squibb voor een voordracht.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-2-2009.

SUMMARY

Aripiprazole and acute dystonia – G. Komen, F. Van Den Eede, G. Dom –  
The case of a patient who developed acute dystonia during treatment with aripiprazole prompted us to review the literature for reports on similar cases. From the literature we conclude that aripiprazole has a favourable profile as far as extrapyramidal side effects are concerned. However, the reports on extrapyramidal side effects in the literature may be incomplete. It is therefore still important that such cases are reported within the framework of post-marketing surveillance.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)10, 761-765]

KEY WORDS aripiprazole, dystonia, extrapyramidal side effects