

Suïcidale ideaties en suïcidepogingen na instelling op aripiprazol, een nieuw antipsychoticum

M.R.M.Scholten en J.P.Selten

Bij 5 patiënten, 3 vrouwen van 30, 32 en 41 jaar en 2 mannen van 36 en 56 jaar, ontstonden ernstige bijwerkingen nadat zij waren ingesteld op aripiprazol, een nieuw antipsychoticum. 2 van hen hadden nooit eerder een antipsychoticum gebruikt, bij de andere 3 werd de behandeling overgezet van een ander middel op aripiprazol. Deze bijwerkingen bestonden voornamelijk uit kwellende gevoelens van agitatie, acathisie, slapeloosheid en dysforie. Van de 5 patiënten deden 3 een suïcidepoging en 2 hadden suïcidegedachten. De patiënten waren niet bekend wegens eerdere suïcidepogingen en na het staken van de behandeling met aripiprazol verdwenen de suïcidale ideaties. Suïcidale neigingen zijn niet eerder gemeld als bijwerking van aripiprazol.

Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:2296-8

In november 2004 werd het antipsychoticum aripiprazol op de Nederlandse markt geïntroduceerd. Aripiprazol is een partiële D₂-receptoragonist en verschilt derhalve van de thans gangbare antipsychotica, die D₂-receptoren antagoniseren. Extrapiramidale bijwerkingen en gewichtstoename zouden nauwelijks optreden bij gebruik van het middel,¹ maar slapeloosheid, angst, acathisie en agitatie worden veel meer gemeld bij gebruikers van aripiprazol dan bij gebruikers van placebo of risperidon.² Wij rapporteren hier 5 casussen van patiënten die, nadat zij begonnen waren met aripiprazolgebruik, suïcidegedachten kregen of een, al dan niet ambivalente, suïcidepoging ondernamen.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een vrouw van 30 jaar, was sinds 4 jaar bekend wegens schizofrenie, waarvoor zij uitsluitend ambulante werd behandeld. Zij was al lange tijd psychosevrij en stabiel op olanzapine 10 mg/dag, woonde zelfstandig en werkte 4 dagen in de week in een administratieve functie. Wel was zij altijd zeer gespannen en durfde zij nauwelijks sociale contacten aan te gaan. Vanwege overgewicht, een bijwerking van olanzapine, en vermoeidheid wilde zij van olanzapine overstappen op aripiprazol. Omdat patiënte bij gebruik van aripiprazol in een dosis van 15 mg/dag last kreeg van slaapproblemen, werd de olanzapinemedicatie pas na 3 weken langzaam afgebouwd. De slaapproblemen hielden aan; in overleg met de producent van aripiprazol werd de dosering verhoogd naar 30 mg/dag, omdat dat mogelijk verbetering zou geven. Een week later bleek pa-

tiënte de inname van aripiprazol echter op eigen initiatief gestaakt te hebben vanwege hevige gevoelens van onrust en onlust. Zij had voortdurend de neiging om op haar leven terug te kijken en een negatieve balans op te maken. Zij nam 30 tabletten olanzapine in, werd een etmaal later wakker en zocht vervolgens hulp. Zij werd klinisch opgenomen en opnieuw ingesteld op olanzapine, tot 20 mg/dag. Na de auto-intoxicatie was zij op haar rechter arm in slaap gevallen en had zich bij haar een logesyndroom ontwikkeld, waarvoor behandeling met hoge doseringen pijnstillers noodzakelijk was. Het herstel verliep mogelijk mede hierdoor moeizaam.

Patiënt B, een vrouw van 41 jaar, was vanwege een schizofrene stoornis sinds een jaar ingesteld op risperidon 2 mg/dag; zij was psychosevrij. Vanwege depressieve klachten gebruikte zij sinds een halfjaar ook citalopram tot 60 mg/dag. Zij woonde zelfstandig en werkte als kunstenaar, maar kwam de laatste tijd steeds minder tot activiteiten. Omdat aripiprazol patiënte mogelijk zou kunnen activeren, werd besloten haar daarop in te stellen. Ook nu werd het middel eerst 2 weken gegeven naast de gebruikelijke dosering risperidon. Het citalopramgebruik werd eveneens gecontinueerd. Een week na het starten van de inname van aripiprazol kreeg patiënte slaapproblemen, waardoor zij zich erg vermoeid voelde. Na het volledig staken van het risperidongebruik rapporteerde zij in toenemende mate somberheid en onrust. Ook waren er suïcidale ideaties. Er leek geen toename te zijn van psychotische symptomen. Twee weken later nam zij een overdosis risperidon (onbekend aantal tabletten) en belde zij aansluitend haar zuster voor hulp. Op verzoek van patiënte werd de behandeling vervolgens in haar eigen regio voortgezet en werd het aripiprazolgebruik gecontinueerd. Daarnaast bleef zij citalopram gebruiken en werd lithium aan de behandeling toegevoegd,

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen, afd. Psychiatrie, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht. Mw.M.R.M.Scholten en hr.dr.J.P.Selten, psychiaters.
Correspondentieadres: mw.M.R.M.Scholten (m.r.m.scholten@cs.com).

maar hiermee stopte patiënte na enkele weken. Een tweede tentamen suïcidii met paracetamol volgde, waarna van citalopram werd overgegaan op venlafaxine en levomepromazine werd toegevoegd voor de nacht. Enkele maanden later was het beeld nog stabiel.

Patiënt C was een man van 56 jaar en sinds 32 jaar bekend wegens recidiverende psychosen en sinds 7 jaar met een idiopathische vorm van de ziekte van Parkinson, waarvoor 3 jaar eerder een thalamusstimulatie-elektrode in de nuclei subthalamici werd geplaatst. Patiënt was niet bekend wegens depressies of suïcidepogingen. Vanwege de invaliderende symptomen van de ziekte van Parkinson werd besloten patiënt over te zetten van olanzapine op aripiprazol, dat minder extrapyramidale bijwerkingen geeft. De motoriek verbeterde, maar patiënt kreeg slaapproblemen en na ongeveer 14 weken een heet, brandend gevoel in de voeten, waarvoor hij koude baden nam. 18 weken na het begin van de aripiprazolbehandeling nam patiënt een overdosis promethazine in en stapte hij in bad om zich te verdrinken. Hij werd gevonden en met spoed opgenomen. Nadat hij uit het coma was ontwaakt, maakte hij een pathologische roes door. Zijn bewustzijn was gestoord, hij was zeer agressief naar personen en goederen en deed een tweede suïcidepoging. De aripiprazol werd daarop vervangen door olanzapine en 12 dagen later werd lithiumcarbonaat aan de medicatie toegevoegd.

Ongeveer een week later was de toestand van patiënt duidelijk verbeterd. Hij was helder, rustig, sliep normaal en had geen brandend gevoel meer in de voeten. Hij vertelde dat hij bij de eerste suïcidepoging inderdaad dood wilde en dat hij er 'niet lang' over had nagedacht. Zijn echtgenote vertelde dat haar man in de weken vóór de poging niet depressief was en dat dit gedrag (de suïcidepoging, de agressie daarna) totaal niet bij hem paste. Bij follow-up gedurende 7 maanden bleef de toestand van patiënt stabiel.

Patiënt D was een huisvrouw van 32 jaar en moeder van 2 jonge kinderen. Zij werd opgenomen met een waanstoornis en had nooit eerder antipsychotica gebruikt. Vanwege haar grote angst voor gewichtstoename – zij had in het verleden een eetstoornis gehad – werd gekozen voor aripiprazol, dat slechts een gering risico op gewichtstoename geeft. Hierop verbleekte de psychose, maar al vrij snel na het starten van de medicatie kreeg patiënte klachten van slapeloosheid en onrust. Oxazepam, clonazepam, biperideen en propranolol konden deze klachten niet voldoende verhelpen. Toen patiënte in toenemende mate somber bleek te worden en zich zelfs suïcidaal begon te uiten, werd besloten te stoppen met aripiprazol en over te gaan op quetiapine. Hierop verdwenen de klachten snel en kon de comedatie zonder problemen worden afgebouwd.

Patiënt E, een 36-jarige man, meldde zich voor ambulante zorg. Hij was sinds 2 maanden in de ziektewet vanwege een waanstoornis en had nooit eerder antipsychotica gebruikt. Omdat hij bekend was wegens een, matig gereguleerde, diabetes mellitus werd ervoor gekozen hem in te stellen op aripiprazol, dat een relatief laag risico op glykemische bijwerkingen heeft. De psychotische klachten verdwenen hierop snel, maar tegelijkertijd kreeg hij last van slapeloosheid, onrust en somberheid. Toen die somberheid in ernst bleek toe te nemen en patiënt steeds meer het gevoel kreeg zo niet verder te willen leven, werd gestopt met aripiprazol en overgegaan op olanzapine. Hierop waren binnen enkele dagen de klachten van somberheid en onrust verdwenen.

BESCHOUWING

Aangezien een hoog percentage van de patiënten met schizofrenie ooit suïcidepogingen doet en 5% zelfs door zelfmoord overlijdt, meestal in de eerste jaren na het manifest worden van de stoornis,³ is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van de hier gepresenteerde casuïstische gegevens. Wij vermoeden echter bij deze patiënten een causaal verband tussen het starten met het aripiprazolgebruik en de (neiging tot) auto-intoxicatie, vooral omdat geen van deze patiënten eerder een suïcidepoging had gedaan en allen na het beëindigen van het aripiprazolgebruik herstelden.

Van acathisie, veroorzaakt door klassieke antipsychotica, is bekend dat deze zo kwellend kan zijn dat ze patiënten tot zelfmoord drijft.⁴ Acathisie, agitatie, angst en slapeloosheid zijn bekende bijwerkingen van aripiprazol en werden ook gemeld door de hier beschreven patiënten. Een studie uit 2003 rapporteerde hoge frequenties van deze bijwerkingen in de eerste 4 weken van het gebruik van aripiprazol 20 mg (agitatie: 27%, slapeloosheid: 31%, angst: 21% en acathisie: 20%), maar vermeldde geen gegevens over de ernst van de klachten.² Eén publicatie meldt suïcides bij het gebruik van aripiprazol, maar een causale relatie wordt daarin door de betreffende auteurs onwaarschijnlijk geacht.⁵ In deze studie ontbreken echter essentiële gegevens over voorgaande suïcidepogingen en over bijwerkingen ten tijde van de suïcides.

De databank voor bijwerkingen van de Wereldgezondheidsorganisatie, die meldingen verzamelt van circa 75 aangesloten landen, ontving gedurende de periode tot 20 april 2005 relatief vaak meldingen van de volgende bijwerkingen bij gebruik van aripiprazol: agressieve reactie, agitatie, angst, nervositeit, verergering van psychose, slaapproblemen en suïcidepoging (informatie mondeling verkregen van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb). Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving in de periode tot 17 februari 2005 2 meldingen van geslaagde suïcides bij aripiprazolgebruik (bijwerkingendatabank op www.lareb.nl). In een review van The Cochrane Database of Systematic

Reviews werd geconcludeerd, na bestudering van 10 gerandomiseerde studies van 4125 patiënten die behandeld waren met aripiprazol, dat het onmogelijk bleek hieruit bruikbare gegevens te destilleren met betrekking tot een groot aantal variabelen, waaronder sterfte.⁶ De studie-uitval was groot en de beschrijving van de data erg mager.

Het mechanisme dat ten grondslag zou kunnen liggen aan de hierboven beschreven bijwerkingen, waarvan acathisie (subjectieve of objectieve rusteloosheid) een belangrijk deel uitmaakt, is onbekend. Wel is geopperd dat acathisie bij gebruik van klassieke neuroleptica veroorzaakt wordt door een antagonistische werking op de mesocorticale en mesolimbische dopaminerge banen.⁷

CONCLUSIE

Op basis van de beperkte informatie uit de literatuur en de hierboven geschetste problemen lijkt het raadzaam voorzichtig te werk te gaan bij het starten van aripiprazolgebruik en de toestand van de patiënt goed te bewaken. Dit geldt zowel voor patiënten die nooit eerder een antipsychoticum gebruikt hebben als voor patiënten die worden overgezet van een ander middel op aripiprazol. Extra waakzaamheid lijkt geboden bij die patiënten die al bekend zijn wegens angstklachten of somberheid. De producent van aripiprazol stelt dat een initiële onrust meestal van voorbijgaande aard is en adviseert deze zo nodig te bestrijden met benzodiazepinen. Om een betere indruk te krijgen van de veiligheid van dit middel is het belangrijk dat bijwerkingen spoedig gemeld worden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

Dit artikel was niet mogelijk geweest zonder de nationale geneesmiddelenbewakingscentra die data aanleveren aan de WHO-databank voor bijwerkingen. De meningen en conclusies in dit artikel zijn niet noodzakelijk die van de nationale geneesmiddelenbewakingscentra of de WHO.

Belangenconflict: dr.J.P.Selten ontving van Bristol-Myers Squibb, de producent van aripiprazol, een bedrag voor een lezing.

Aanvaard op 8 augustus 2005

Literatuur

- 1 Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res.* 2003;61:123-36.
- 2 Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:681-90.
- 3 Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:247-53.
- 4 Drake RE, Ehrlich J. Suicide attempts associated with akathisia. *Am J Psychiatry.* 1985;142:499-501.
- 5 Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha AR, Carson WH, Ali M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6:325-37.
- 6 El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD004578.
- 7 Farde L, Nordstrom AL, Halldin C, Wiesel FA, Sedvall G. PET studies of dopamine receptors in relation to antipsychotic drug treatment. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15(Suppl 1 Pt A):468A-9A.

Abstract

Suicidal ideations and suicide attempts after starting with aripiprazole, a new antipsychotic drug. – In 5 patients, 3 women aged 30, 32 and 41 years and 2 men aged 36 and 56 years, serious side effects developed after starting aripiprazole, a new antipsychotic drug. 2 patients had not been treated with antipsychotic drugs before, while in 3 there was a switch in antipsychotic treatment. The side effects consisted primarily of troubling feelings of agitation, akathisia, insomnia and dysphoria. 3 of the patients made a suicide attempt and 2 developed suicidal thoughts. The patients had not previously attempted suicide and the suicidal thoughts disappeared after discontinuation of aripiprazole. Suicidal tendencies have not been reported before as a side effect of aripiprazole. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149:2296-8