

Literatuur

- 1 Knuistingh Neven A, Bartelink MEL, Jongh TOH de, Ongerling JEP, Oosterhuis WW, Weerd PCM van der, et al. NHG-standaard Hoofdpijn. Huisarts Wet. 2004;47:411-22.

Utrecht, februari 2006

M.H.Grol
A.Knuistingh Neven
L.Pijnenborg
A.N.Goudswaard

De reactie van collegae Grol et al. bevestigt mijn indruk dat de auteurs van de NHG-standaard 'Hoofdpijn' er niet in geslaagd zijn om een heldere omschrijving te geven van de plaats van het lichamelijk onderzoek. De samenvatting stelt hieromtrent immers: 'Niet geïndiceerd bij klachten die passen bij spanningshoofdpijn, migraine of middelengeïnduceerde hoofdpijn. Soms zinvol ter geruuststelling patiënt . . .' In mijn commentaar stel ik voor om bij alle nieuwe gevallen van hoofdpijn systematisch een aantal onderdelen van het lichamelijk onderzoek uit te voeren. Vervolgens schrijven de auteurs in hun reactie dat zij op geen enkele manier in de standaard suggereren dat het lichamelijk onderzoek niet tot het standaardpakket bij de diagnostiek van nieuwe gevallen van hoofdpijn gerekend wordt. Dit roept om meer duidelijkheid. Een groot aantal andere standaarden geeft die wel. Daarin geeft men een opsomming van de onderdelen van het lichamelijk onderzoek die passen bij een bepaalde klacht. Daarmee kan de praktiserend huisarts uit de voeten. De onderbouwing van het betreffende lichamelijk onderzoek is zelden van het hoogste niveau van evidence. Maar men is er wel in geslaagd om op grond van de beschikbare literatuur tot consensus te komen.

De onderdelen van het lichamelijk onderzoek bij hoofdpijn die ik voorstel, zijn gebaseerd op een aantal publicaties (richtlijnen en reviews) die niet in de huidige standaard vermeld zijn. Ik wil de auteurs daarom uitnodigen om de standaard in dit opzicht te verduidelijken (lichamelijk onderzoek bij alle nieuwe gevallen van hoofdpijn) en aan te vullen (specificeren welke onderdelen van het lichamelijk onderzoek).

Amsterdam, februari 2006

H.de Vries

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

De 5 gevalsbeschrijvingen van collega's Scholten en Selten (2005:2296-8) hebben de aandacht getrokken. Op hun waarschuwing met betrekking tot aripiprazol valt af te dingen.

In al hun casussen was sprake van opvallende slaapproblemen. Niet vermeld werd of deze behandeld werden en of aripiprazol 's ochtends werd ingenomen. Bij 2 patiënten (A en B) werd tijdens de overstap naar aripiprazol het voorgaande antipsychotische medicatiegebruik snel gestopt gezien het ziektebeloop en in één geval (patiënt A) werd de dosis aripiprazol ondanks klachten verhoogd. Aripiprazol is niet het antipsychoticum van eerste keuze bij de ziekte van Parkinson. Het ziektebeloop na 18 weken is niet zonder meer toe te schrijven aan aripiprazol (patiënt C). De promethazineoverdosis kan een delier hebben veroorzaakt en daarmee is de verbetering van het klinisch beeld niet een gevolg van het staken van het aripiprazolgebruik. Alhoewel citalopram (patiënt B) weinig interactie met antipsychotica geeft, was de dosering hiervan opvallend hoog. De vraag rijst of verandering van de depressiebehandeling niet op haar plaats was. Bij 3 patiënten (patiënten A, B en D) was weliswaar geen sprake van suïcidale ideatie, maar wel van depressie of angst of eetstoornis voordat zij werden ingesteld.

In ons bestand van 473 patiënten zijn nu 66 patiënten behandeld (geweest) met aripiprazol. Zo'n 50 patiënten zijn tevreden. Bij ruim een kwart van de patiënten is het aripiprazolgebruik gestaakt, maar bij geen van hen vanwege suïcidale ideatie. Wel speelden onrust, slaapproblemen en soms acathisie een rol. Dit leidde tot angst en betrekkingssideeën. Bij 10 patiënten probeerden wij over te stappen van clozapine naar aripiprazol, hetgeen bij 8 gepaard ging met een recidiefpsychose.

Wij adviseren bij een overstap naar aripiprazol om tenminste enkele weken met de combinatie met het oorspronkelijke middel door te gaan op geleide van het klinisch beeld en om slaapklachten tenminste 4 weken te behandelen. Dan nog zijn er reci-

dieven of verergeringen. Die waren er bij de overstap van de klassieke naar moderne antipsychotica ook, bij 20-30% van de patiënten. Of daar suïcidale ideaties bij voorkwamen, is slecht gedocumenteerd. In registraties en vergelijkende studies werden antidepressieve eigenschappen van aripiprazol gemeld. Voorts werd melding gemaakt van suïcidepogingen (0,6%) en suïcide (0,3%; n = 5000) tijdens de behandeling (www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/abilify/089304en6.pdf).¹ In de CATIE-studie bleken suïcidale overwegingen en suïcidepogingen tijdens behandeling met alle andere nieuwe antipsychotica in vergelijkbare frequentie voor te komen.² Verder moeten wij ons bewust zijn van negatieve selectie bij de toepassing van een nieuw middel en komen depressies frequent (25-30%) postpsychotisch voor.³ Veelal hebben deze depressies te maken met de bewustwording van de stoornis.⁴ Een louter psychofarmacologisch verband met aripiprazol is te eenzijdig causaal gepostuleerd door Scholten en Selten. Waakzaamheid blijft geboden bij alle overstapperikelen. Die interventie moet zorgvuldig begeleid worden met voorlichting, frequente controles en signaleringsplannen.⁵

Belangenconflict: Bristol-Myers Squibb ondersteunt financieel een onderzoek naar de effecten van aripiprazol op risicofactoren van een metabool syndroom. C.J.Slooff en J.Arends participeren in dit onderzoek.

Literatuur

- 1 Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, 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.
- 2 Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators.* *N Engl J Med.* 2005;353:1209-23.
- 3 Mulholland C, Cooper S. The symptom of depression in schizophrenia and its management. *Adv Psychiatr Treatment.* 2000; 6:169-77.
- 4 Vergouwen ACM, Bruijn C de, Been A. 'Awakening': een verwarrende verbetering tijdens behandeling met atypische antipsychotica. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149:1717-9.

5 Regterschot AHJ, Kroeze K, Slooff CJ, Hobus I, Withaar F, Gaag M van der. Handreiking bij de overstap van een klassiek antipsychoticum naar een tweede generatie antipsychoticum. In: Slooff CJ, Withaar F, Gaag M van der, redacteuren. Strategieën bij preventie van terugval bij mensen met een schizofrenie. Kenniscentrum Schizofrenie. Assen: Van Gorcum; 2005.

Assen, oktober 2005

C.J.Slooff
J.Arends

Uit de slotzin van collega's Slooff en Arends maken wij op dat zij het eens zijn met de strekking van ons betoog, namelijk dat instellen op en overzetten naar het nieuwe antipsychoticum aripiprazol voorzichtig dient plaats te vinden. Zij noemen echter ook verschillende argumenten waarmee zij de door ons geschetste risico's proberen te relativeren. Graag willen wij hier nader op ingaan.

Om te beginnen het punt van de selectie. De frequentie van suïcidepogingen en suïcides tijdens de behandeling met aripiprazol of andere antipsychotica is bestudeerd bij een positieve selectie van patiënten.^{1,2} Zij die eerder niet gunstig reageerden op een behandeling met een antipsychoticum werden van deze onderzoeken uitgesloten. Het is derhalve nog niet goed bekend hoe veilig aripiprazol is op dit gebied in de dagelijkse praktijk. Dit is ook het standpunt van de Cochrane Collaboration.³ Er is geen sprake geweest van een negatieve selectie van patiënten aan wie wij aripiprazol hebben voorgeschreven. Patiënten D en E hadden nooit eerder een antipsychoticum gebruikt en patiënt A was al lange tijd stabiel op olanzapine, maar wilde graag over op aripiprazol vanwege gewichtstoename. Het is waar dat patiënten A, B en D bekend waren wegens depressieve klachten, angstklachten of eetproblemen, maar dit had vóór het gebruik van aripiprazol nooit geleid tot suïcidale ideaties. Bij geen van de patiënten was sprake van een gebrekkig ziektebesef voordat met aripiprazol werd gestart en geen van hen zei dat toename van ziektebesef mee had gespeeld in de ontwikkeling van suïcidedgedachten. Patiënt C had geen delier toen hij de overdosis innam. Bij die patiënten bij wie omzetting plaatsvond van een ander antipsychoticum naar aripiprazol is dit uiterst

zorgvuldig en langzaam gebeurd. Aripiprazol werd eerst 2 tot 3 weken naast het oude middel gegeven, waarna het oude middel op geleide van het beeld voorzichtig in de loop van enkele weken werd afgebouwd. Voor de slaapproblemen werden benzodiazepinen voorgeschreven. Bij patiënt A werd op advies van de fabrikant de dosering aripiprazol verhoogd, met als argument dat de sedatieve werking van aripiprazol dan mogelijk tot vermindering van slaapklachten zou leiden. Overigens maakte de groep van 5 gerapporteerde patiënten deel uit van een nog grotere groep bij wie het gebruik van aripiprazol gestaakt moest worden vanwege te grote onrust of toename van de psychose.

Slooff en Arends betogen met nadruk dat bij hen inmiddels 50 patiënten naar tevredenheid zijn ingesteld op aripiprazol, maar wij hebben niet willen betwisten dat patiënten baat kunnen hebben bij dit middel. Wij hebben de aandacht gevraagd voor enkele belangrijke, potentiële bijwerkingen.

Literatuur

- 1 Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, 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.
- 2 Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. N Engl J Med.* 2005;353:1209-23.
- 3 El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD004578.

Utrecht, november 2005

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

Collega's Scholten en Selten (2005:2296-8) beschrijven 5 casussen van onrust of acathisie, slaapproblemen en (impulsief) suïcidaal gedrag als mogelijke bijwerkingen bij gebruik van het nieuwe antipsychoticum aripiprazol. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving in de periode tot en met 15 november 2005 39 meldingen van mogelijke bijwerkingen in verband met het gebruik van aripiprazol. Onrust of acathisie (5 meldingen), slaapproblemen (7 meldin-

gen) en suïcidaleit of geslaagde suïcide (7 meldingen, waarvan 4 door Scholten en Selten beschreven casussen) werden naar verhouding vaker gemeld als reactie op aripiprazol dan op de andere antipsychotica.

Volgens de auteurs is het mechanisme dat ten grondslag zou kunnen liggen aan deze klachten nog onduidelijk. Theoretisch gezien is er een verband mogelijk tussen de beschreven bijwerkingen en de farmacologische effecten van aripiprazol. Aripiprazol is een partiële dopamine-2(D₂)-receptoragonist en heeft daarnaast partiële agonistische activiteit op 5-hydroxytryptamine(HT)_{1A}- en antagonistische activiteit op 5HT_{2A}-receptoren (www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm).¹ Dit partiële D₂-agonisme betekent dat aripiprazol slechts een deel van de D₂-receptoren waaraan het zich bindt, zal stimuleren. Indien aripiprazol alle beschikbare dopaminereceptoren bezet, wordt slechts gemiddeld 30% hiervan geactiveerd.² Bij hoge concentraties aripiprazol wordt slechts 30% van het met dopamine bereikbare effect gehaald. De mate van activatie is per individu verschillend en kan lager of hoger zijn dan deze 30%. Aripiprazol heeft voor de D₂-receptoren een hogere affiniteit dan dopamine zelf. Als aripiprazol eenmaal gebonden is, zal dopamine nauwelijks meer kunnen binden aan deze receptoren. In gebieden met veel dopamineactiviteit werkt aripiprazol zo als een relatieve dopamineantagonist.²

Aripiprazol heeft, in tegenstelling tot andere antipsychotica, weinig affiniteit voor de postsynaptische D₁-receptoren in de prefrontale cortex. Het remt het effect van de 5HT_{2A}-receptoren, waardoor de afgifte van dopamine in de prefrontale cortex neemt dus toe en de postsynaptische D₁-receptoren zijn niet geblokkeerd. Dit resulteert in een verbetering van het cognitief en emotioneel functioneren. De motivatie tot gedrag en daadwerkelijk initiatief nemen toe (www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm).²⁻⁴ Hierdoor zouden de onrust, de slapeloosheid en de impulsieve suïcides of pogingen daartoe verklaard kunnen worden. De klassieke en de atypische antipsychotica, D₂-antagonisten, remmen

in alle gebieden de dopaminerge activiteit, wat tot een opregulatie van de dopamine-receptoren leidt.^{5,6} Indien iemand met deze stoffen behandeld is, voorafgaand aan behandeling met aripiprazol, bestaat de mogelijkheid dat aripiprazol in een dergelijke situatie agonistisch werkt. Juist vanwege het partiële agonistische werkingsmechanisme is het uiteindelijke effect moeilijk voorspelbaar. Bij patiënten A en B traden de klachten van slapeloosheid en onrust op na 4 dagen respectievelijk een week na de start van het aripiprazolgebruik. Patiënten D en E werden de novo ingesteld op aripiprazol, beiden vanwege een waanstoornis. Latentietijden werden bij deze patiënten niet vermeld; er wordt gesuggereerd dat deze kort waren. Het is mogelijk dat bovengenoemd mechanisme in deze casussen een rol heeft gespeeld. Patiënt C ondernam 18 weken na

start van het aripiprazolgebruik een suïcidopoging. In dit geval speelde mogelijk een complexere problematiek een rol. Een relatie met aripiprazol zou, op basis van het mogelijke mechanisme, minder waarschijnlijk zijn.

Belangenconflicten: E.Beers en A.C.van Grootheest: geen gemeld; A.J.M.Loonen ontving van Bristol-Myers Squibb, de producent van aripiprazol, betalingen voor het geven van lezingen en voor deelname aan adviesraadbijeenkomsten.

Literatuur

1 Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, 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.

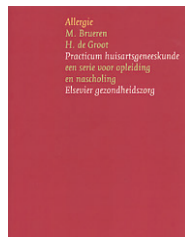
- 2 Loonen AJM. Effecten van atypische anti-psychoptica (II): werkingsmechanisme. *Patiënt Care Neuropsychiatrie & Gedragsneurologie.* 2005;(3):121-8.
- 3 Langen-Wouterse JJ, Grootheest AC van, Puijtenbroek EP van. Anticiperen op bijwerkingen aripiprazol. *Pro-actieve bewaking van geneesmiddelenveiligheid. Pharm Weekbl.* 2004;139:550-4.
- 4 Loonen AJM. Effecten van atypische anti-psychoptica (I): biologisch substraat. *Patiënt Care Neuropsychiatrie & Gedragsneurologie.* 2005;(2):79-84.
- 5 Stahl SM. *Essential psychopharmacology.* 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- 6 Jenner P, Marsden CD. Adaptive changes in brain dopamine function as a result of neuroleptic treatment. *Adv Neurol.* 1988;49:417-31.

's-Hertogenbosch, november 2005

E.Beers
A.J.M.Loonen
A.C.van Grootheest

BOEKAANKONDIGINGEN

M.M.Bruijnen en H.de Groot, *Allergie.* (Practicum huisartsgeneeskunde.) 68 bl., fig., tabellen. Elsevier gezondheidszorg, Maarssen 2005. ISBN 90-352-2775-1. Prijs: ingen. € 22,-.



In dit informatieve boekje worden aan de hand van casussen uit de huisartsenpraktijk de diagnostiek, pathofysiologie en behandeling van de meest voorkomende allergische ziektebeelden besproken. Wat betreft de diagnostiek blijken er diverse valkuilen te zijn. Zo hoeft er bij een zeer uitgebreide lokale reactie na een wespenteek geen sprake te zijn van een allergie en zijn positieve RAST-uitslagen voor diverse voedsel-allergenen bij een patiënt, die allergisch is voor graspollen, niet altijd klinisch relevant. Niet alleen het medicamenteuze deel van de behandeling komt aan bod – voor immuno-

therapie is zelfs een apart hoofdstuk gereserveerd – de schrijvers bespreken ook welke praktische adviezen gegeven kunnen worden en wanneer doorverwijzen zinvol is. Bij het schrijven van een compact boekje moeten er keuzen gemaakt worden. Voor degene die meer informatie wil, is er aan het einde van elk hoofdstuk een literatuurlijst met verwijzingen naar onder andere (inter-)nationale richtlijnen en (systematische) reviews.

Dit op de praktijk gerichte boekje is zeer geschikt voor zowel de beginnende als meer ervaren huisarts.

E.Röder

J.de Vries, W.T.A.van der Graaf, H.Hollema, B.G.Szabó, W.Bender en E.M.L.Haagedoorn. *Oncologie voor de algemene praktijk.* 392 bl., fig. Van Gorcum, Assen 2005. ISBN 90-232-4119-3. Prijs: ingen. € 48,50.

Dit boek is een bewerking van het boek dat in 1992 verscheen onder de titel *Oncologie voor de medicus practicus* van Haagedoorn et al. Aanleiding voor deze uitgave waren het nieuwe medische curriculum in Groningen en het ontbreken van een beknopt

Nederlands oncologieboek voor opleidingen in de algemene gezondheidszorg. Bijna alle auteurs, die specifieke expertise hebben in de oncologie, zijn verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Het boek is opgebouwd uit drie delen. In deel A komen algemene aspecten en principes van de oncologie aan bod, in deel B specifieke tumoren en in deel C worden enkele oefenvraagstukken gepresenteerd aan de hand waarvan oncologische kennis en inzicht getoetst kunnen worden. De indeling van de diverse hoofdstukken is zeer overzichtelijk met een eenduidige opmaak. In de kantlijn staan steeds trefwoorden vetgedrukt; de illustraties en tabellen zijn beperkt in aantal, maar duidelijk. Aan het eind van elk hoofdstuk wordt de belangrijkste informatie puntsgewijs samengevat. Hierdoor is het boek uitermate geschikt voor studenten geneeskunde of paramedische vakken. Sommige hoofdstukken in het deel over specifieke tumoren zijn wat globaal en summier, met name wat betreft de medicamenteuze behandeling van veelvoorkomende tumoren, zoals het mammacarcinoom en het colorectaal carcinoom. De aanbevolen oefenvraagstukken zijn geschreven