

Bijwerkingen van antipsychotica herkennen en behandelen

Module 1
Metabole bijwerkingen
&
Bewegingsstoornissen

Fragment mevrouw M.

v.a. 2.48 tot 5.20

De invloed van bijwerkingen op een mensenleven

Speerpunten en noodzaak aandacht voor bijwerkingen

- Kwaliteit van leven
- Medicatietrouw
- Preventie en behandeling van bijwerkingen
- Somatische comorbiditeit
- Verkorte levensduur
- Eis van Inspectie (IGZ)



Antipsychotica

- Onderdrukken psychotische symptomen ongeacht de oorzaak
- Nauwelijks verschil in effectiviteit
- Niet alleen door dopamine (D2) receptor bezetting
- Positieve symptomen verminderen bij 41% vs 24% placebo
- Negatieve symptomen verergeren, vooral in hoge dosering
- Onderhoudsdosering aantal terugval na 1 jaar;
 - 27% met antipsychoticum
 - 64% met placebo

Antipsychotica

Klassiek

- Flupentixol – Fluanxol®
- Haloperidol - Haldol®
- Perfenazine - Trilafon®
- Pimozide - Orap®
- Penfluridol - Semap®
- Sulpride - Dogmatil®
- Zuclopentixol - Cisordinol®

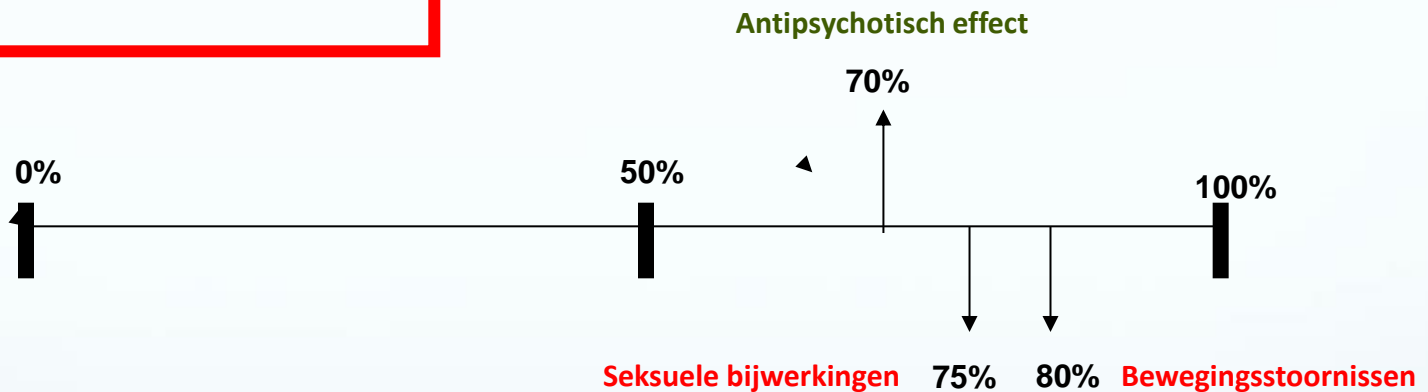
A-typisch

- Aripiprazol – Abilify®, Abilify Maintena®
- Clozapine - Leponex®
- Olanzapine – Zyprexa®, Zypadhera®
- Paliperidon – Invega®, Xeplion®, Trevicta®
- Quetiapine - Seroquel®
- Risperidon – Risperdal®, Risperdal Consta®

Antipsychotica

Dopamine beïnvloedt:

- stemming
- gevoel van eigenwaarde
- doelgerichtheid
- beweging



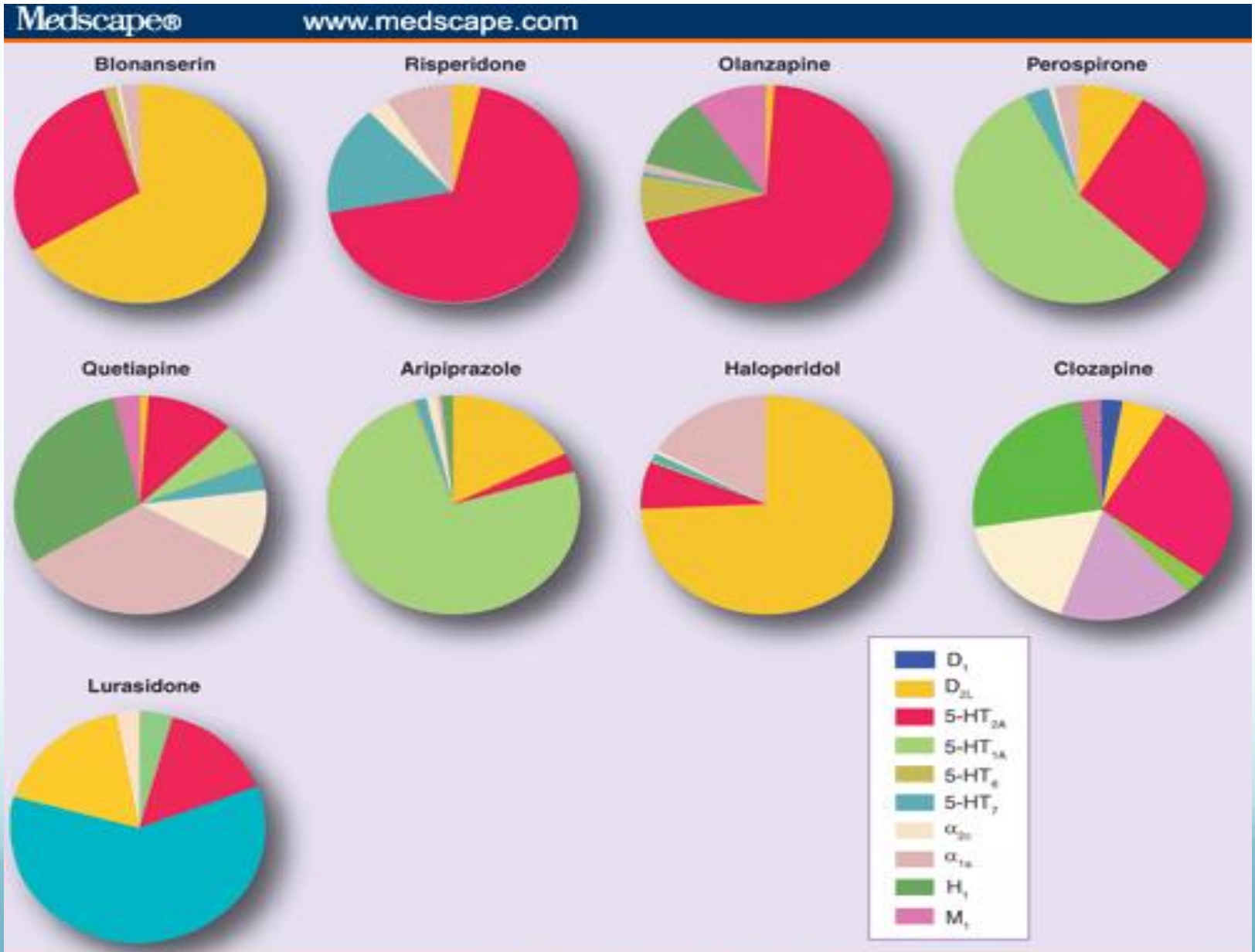
Groepen:

- eerste generatie / klassieke antipsychotica
- tweede generatie / atypische antipsychotica
- clozapine

Receptorbezetting

1. **Dopamine D2** Bewegingsstoornissen, seksuele functie
2. **Serotonine 5-HT** Eetlust, slaap, zweten,
3. **Histamine H1** Vermoeidheid, gewichtstoename
4. **Muscarine M1** Geheugen problemen, droge mond, obstipatie, tachycardie, wazig zien, urine retentie
5. **Noradrenaline α_1** Hypotensie

Antipsychotica: bindingsprofilen



Antipsychotica receptor-antagonisme antipsychotica

	Afnemende affiniteit (van links naar rechts)					
Aripiprazol	D2*	5HT1A*	5HT2A	α 1	H1	
Clozapine	H1	α 1 (nor)	5HT2A	M1	5HT2C	D2
Haloperidol	D2	α 1 (nor)	5HT2A			
Olanzapine	H1	5HT2A	5HT2C	M1	D2	α 1 (nor)
Quetiapine	H1	α 1 (nor)	5HT2A	5HT2C (nor)	M (nor)	D2
Risperidon	5HT2A	α 1 (nor)	D2	H1	5HT2C	

*Partieel agonisme

Klassieke antipsychotica

Werkingsmechanisme	Bijwerking
D₂ receptor antagonisme	• vermindering geluksgevoel, toename negatieve symptomen
	• bewegingsstoornissen
	• seksuele bijwerkingen
Additioneel effect	Bijwerking
cardiaal	verlengde QTc-interval → risicofactor hartritme stoornissen
anti-adrenerg	orthostatische hypotensie, duizeligheid, sedatie
verlaging prikeldrempel	insulten

Atypische antipsychotica

Werkingsmechanisme	Bijwerking
D₂ / 5-HT_{2a}receptor antagonistisme	• verminderd gelukgevoel, toename negatieve symptomen
	• bewegingsstoornissen
	• seksuele bijwerkingen
Additioneel effect	Bijwerking
metabole effecten	gewichtstoename, lipiden, suiker
anti-adrenerg	orthostatische hypotensie, duizeligheid, sedatie
anti-cholinerg	droge mond, urineretentie, wazig zien, obstipatie (ileus), kans op delier
anti-histaminerg	sedatie, gewichtstoename
cardiaal	verlengde QTc-interval → risicofactor hartritmestoornissen
verlaging prikkeldrempel	insulten

Clozapine

Werkingsmechanisme	Bijwerking
D₂ / 5-HT_{2a}receptor antagonisme	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotica syndroom bij acuut staken
Additioneel effect	Bijwerking
metabole effecten	gewicht, lipiden, suiker
anti-adrenerg	orthostatische hypotensie, duizeligheid, sedatie
anti-cholinerg	droge mond, urineretentie, wazig zien, obstipatie, ileus, delier
histaminerg	sedatie, gewichtstoename
cardiaal	verlengde QTc-interval → risicofactor hartritmestoornissen, myocarditis, cardiomyopathie
verlaging prikkeldrempel	insulten
beenmergonderdrukking	neutropenie/agranulocytose

Metabole bijwerkingen

“Buiten”

- Gewicht / buikomvang
- Bloeddruk

“Binnen”

- Suiker
- Vetten



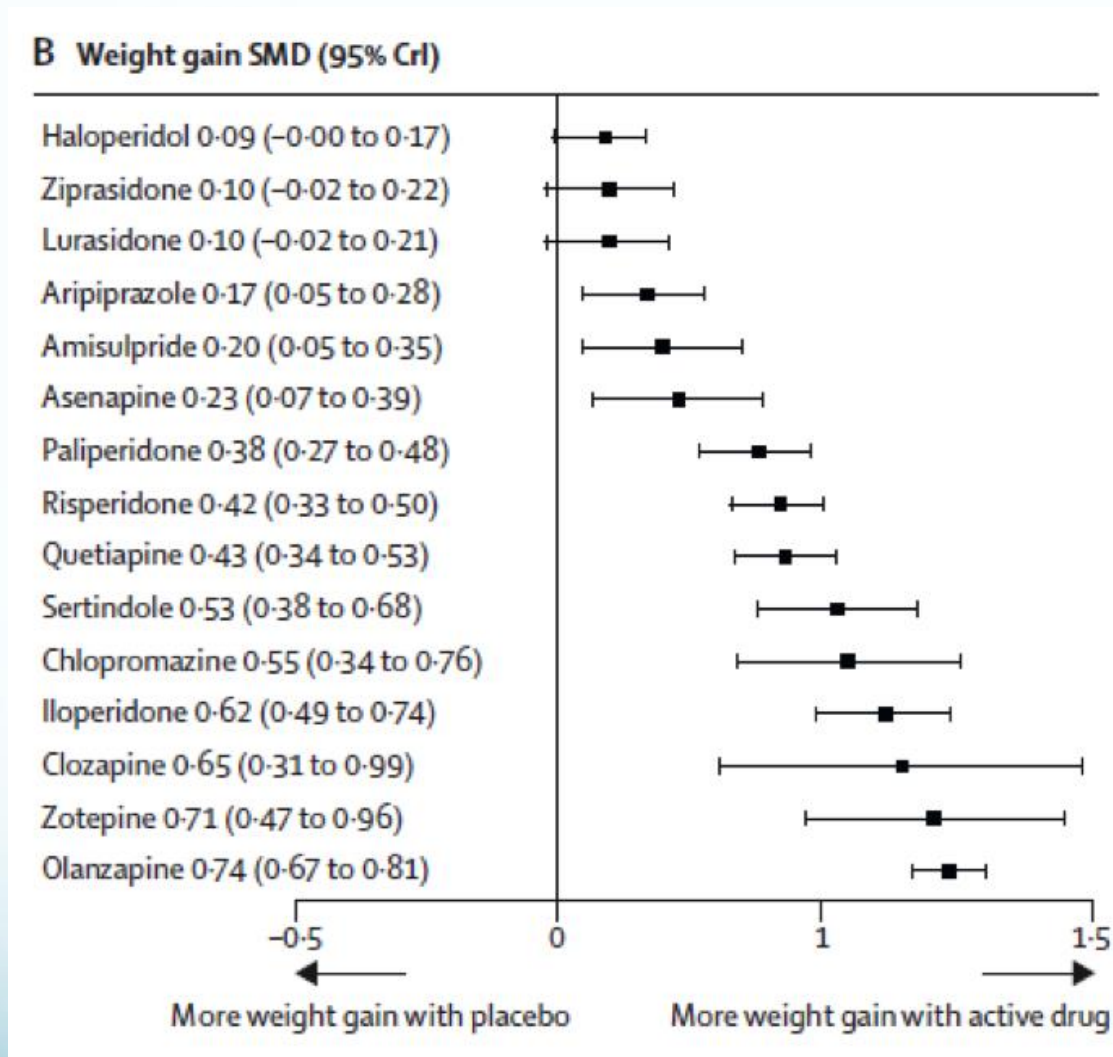
Metabool syndroom

Risico Factor	Man	Vrouw
Nuchter glucose	≥ 5.6 mmol/l	≥ 5.6 mmol/l
Buik-omvang	> 102 cm	> 88 cm
Triglyceriden	≥ 1.7 mmol/l	≥ 1.7 mmol/l
HDL-cholesterol	< 1.0 mmol/l	< 1.3 mmol/l
Bloeddruk	$\geq 130/85$ mm Hg	$\geq 130/85$ mm Hg

Het metabool syndroom in de GGZ

- Patiënten met schizofrenie hebben gemiddeld 15 jaar kortere levensverwachting
- Doodsoorzaak nr. 1: cardiovasculaire aandoeningen
- Prevalentie metabool syndroom
 - 32,5% schizofrenie
 - 37,3% bipolaire stoornissen
 - Percentage neemt toe met de leeftijd
- Overige risicofactoren: roken, lage levensstandaard, slechte voeding, minder contact met somatische zorg
- Gebruik psychofarmaca

Gewicht en buikomvang



Gewicht en buikomvang

- Welke maat voor gewichtstoename is klinisch het meest relevant? Waarom?

- A BMI > 25

- B Buikomvang

- C BMI > 30

- E > 7% gewichtstoename in eerste 6-8 weken

Gewicht en buikomvang

- Visceraal vet voorspeller voor cardiovasculaire eindpunten
- Buikomvang is onderdeel van de definitie voor het metabool syndroom
- 7% Gewichtstoename in eerste 6-8 weken is reden voor switch



Bloeddruk

Bloeddruk niveaus	systole	diastole
Optimaal	120	80
Normaal	120–129	80–84
Hoog normaal	130–139	85–89
Graad 1 hypertensie	140–159	90–99
Graad 2 hypertensie	160–179	100–109
Graad 3 hypertensie	≥180	≥110

Bloeddruk meten

In rust

Te hoog? Twee minuten rust, zonder praten. Tweede keer meten.

Orthostatische hypotensie:

Bloeddrukdaling (>20 mmHg systolisch of >10 mmHg diastolisch) bij opstaan

Symptomen: duizeligheid, hoofdpijn, verminderd zicht, flauwvallen.

Suiker Diabetes type 2

Normaal	glucose nuchter	< 5,6
	glucose niet nuchter	< 7,8
Diabetes mellitus	glucose nuchter	> 6,0
	glucose niet nuchter	> 11,0

Suiker Diabetes type 2

HYPO



*Wisselend
humeur*



Hoofdpijn



Moeheid



Blekheid



Honger



Zweten

Duizeligheid

Beven



Slecht zien



HYPER

Moeheid

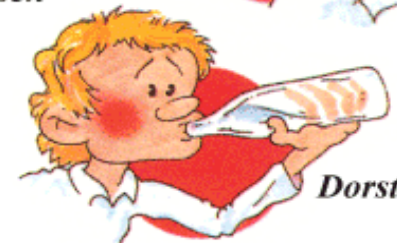


Slaperigheid

Droge tong

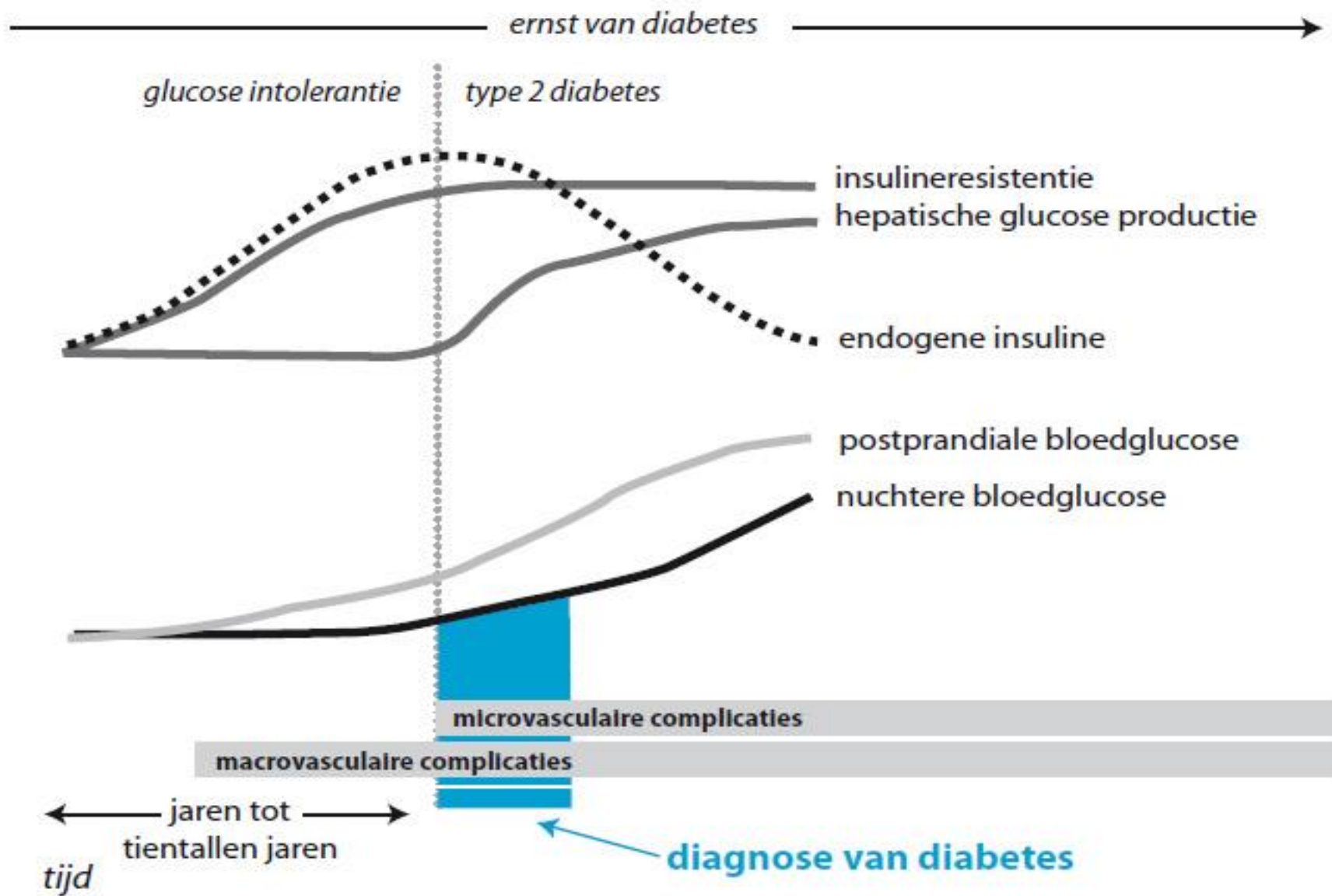


*Vaak
plassen*



Dorst



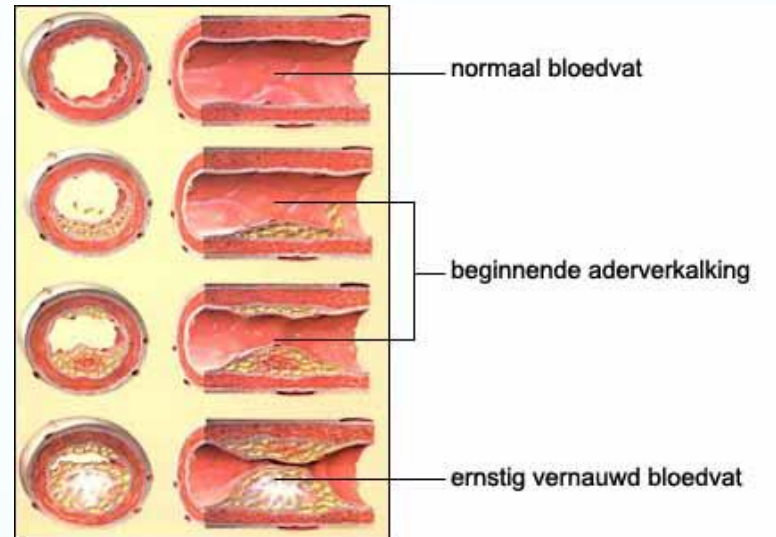


Vetten, lipiden

- Wat als het HDL cholesterol boven de referentie waarde is?

De patiënt feliciteren!!

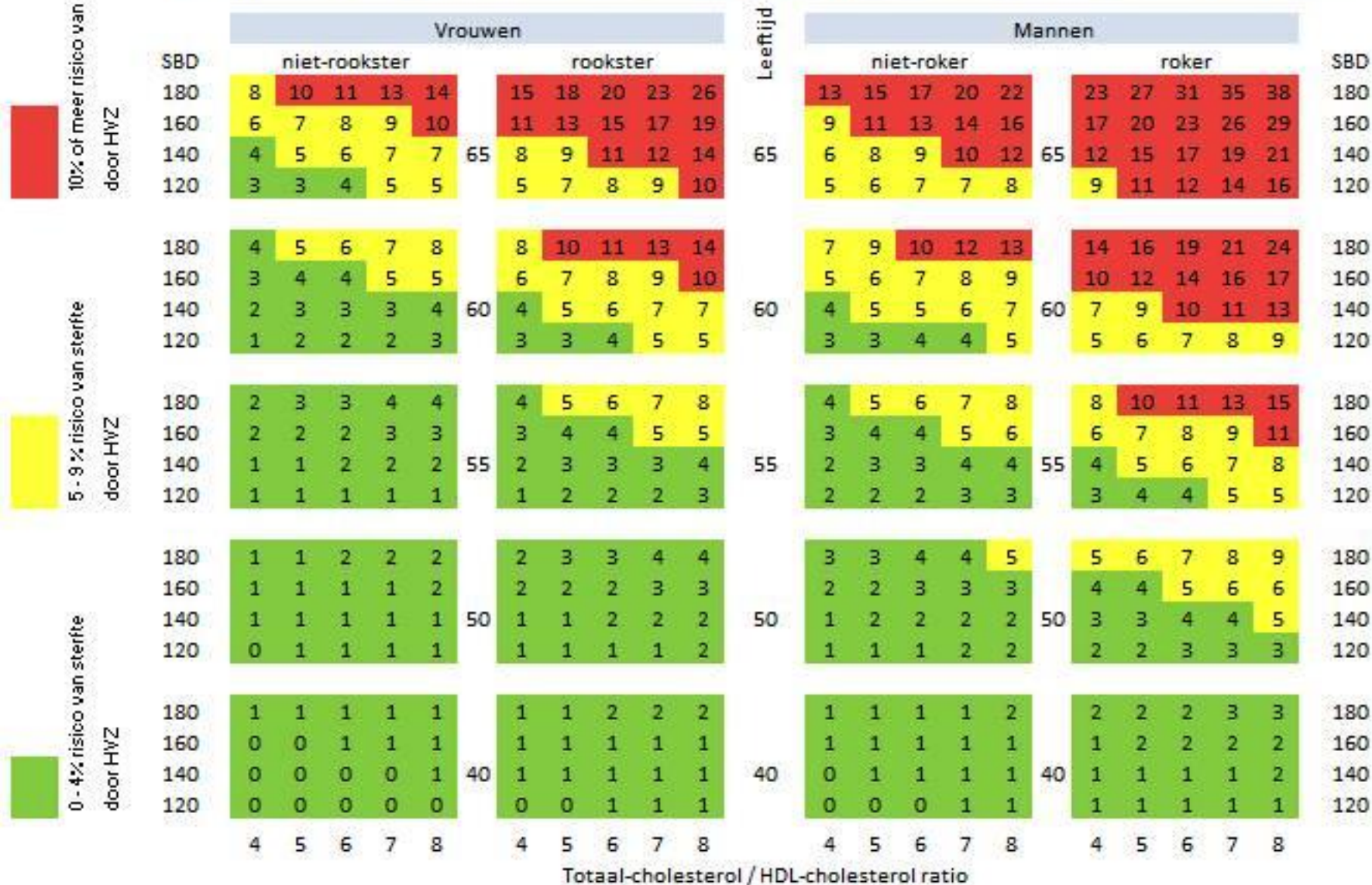
- HDL/LDL cholesterol
- Triglyceriden:
 - Voeding
 - Gemaakt in de lever



Het is vet in de bloedbaan voor energie voorziening. Te veel calorieën = hoger triglyceriden

- Insuline resistentie ontstaat → de lever produceert meer triglyceriden
Sterke voorspeller van diabetes type II

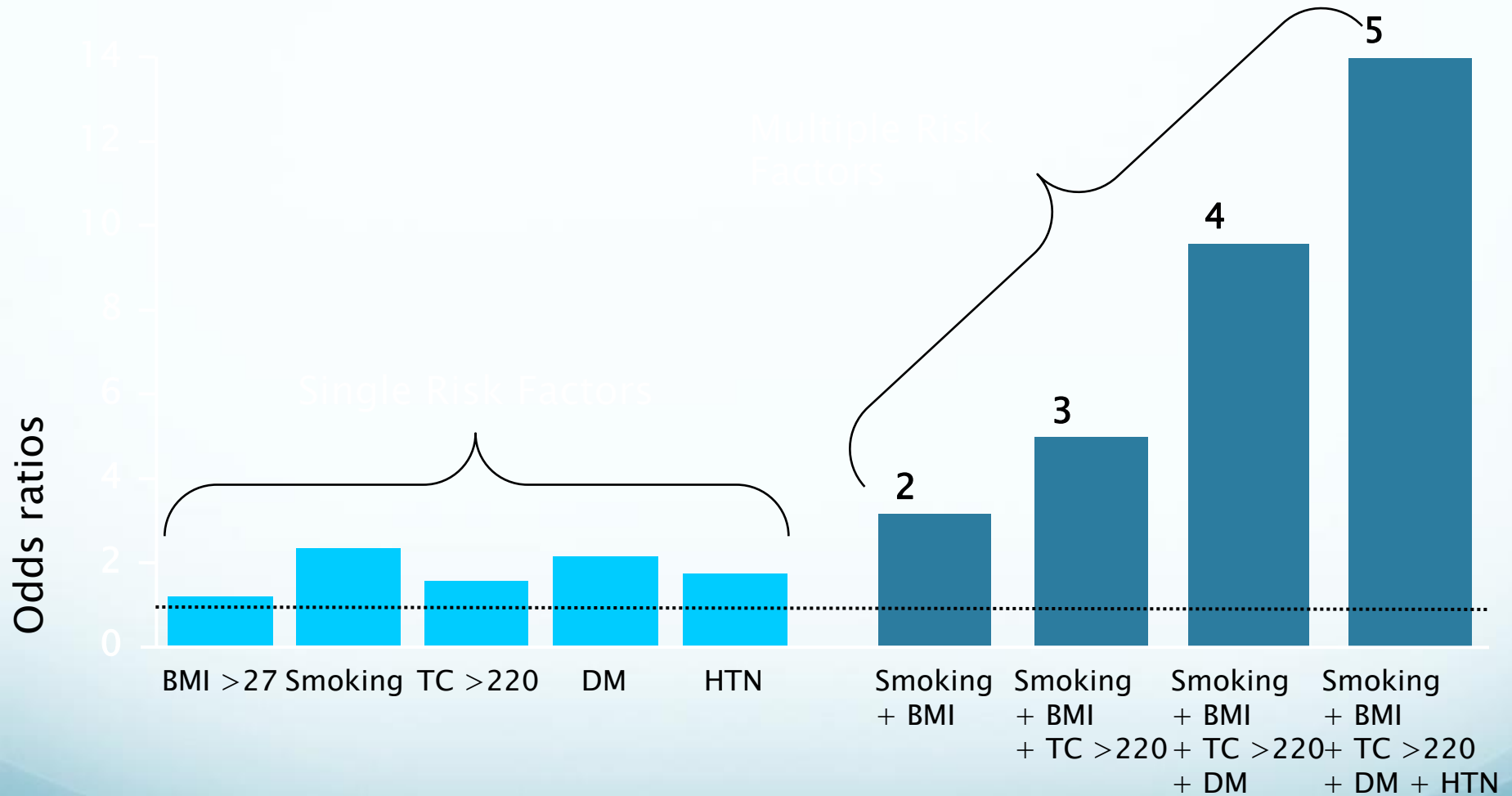
Sterfterisico (10-jaarsrisico in %) voor mensen zonder hart- en vaatziekten (HVZ) en zonder Diabetes Type 2 (DM2)



* De cijfers in deze tabel geven een schatting van het 10-jaarsrisico (%) van sterfte door hart- en vaatziekten in Nederland voor niet-rokende en rokende vrouwen en mannen van 65, 60, 55, 50 en 40 jaar; berekend op basis van de SCORE-risicofunctie

* Bron: Multidisciplinaire Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement 2006

Meer dan de som der delen



BMI = body mass index; TC = total cholesterol;
DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension.

Communicatie met de huisarts

anamnese:

- leeftijd
- geslacht
- roken
- Familieanamnese HVZ en diabetes in eerste lijn
- Voeding
 - Vet verhouding plantaardig / dierlijk
 - Suiker intake
- Alcoholgebruik
- lichamelijke activiteit

lichamelijk onderzoek:

- Bloeddruk
- BMI (eventueel aangevuld met buikomvang)

laboratoriumonderzoek:

- lipidspectrum (TC, HDL, TC/HDL-ratio, LDL, triglyceriden)
- glucosegehalte en GFR

Verzoek: medicamenteuze behandeling onderdelen metabool syndroom.
Met onderbouwing!

Casus

Patiënt van 45 jaar, BMI 28,5, Buikomvang 115 cm, Bloeddruk 155/94

Glucose nuchter 6.4 (<6.0), HDL cholesterol 0.94 (0.9-1.8), triglyceriden 5.75 (<2.0)

Hoe groot schat je de kans op ontwikkeling van diabetes mellitus type II binnen 5 jaar?

Diabetes type II: 30 – 40 % binnen 5 jaar

Hoe groot schat je de kans op een coronaire hartziekte binnen 10 jaar?

Coronaire hartziekte: 16 % binnen 10 jaar

Behandelen

- Leefstijlcoaching. Bij onvoldoende effect na drie maanden, verwijzen naar een diëtist
- Meer dan 7% gewichtstoename in eerste 8 weken van metabool belastende psychofarmaca is reden om een switch naar een middel met een lager metabool risico te overwegen
- Bij onvoldoende effect van bovenstaande interventies kan het toevoegen van metformine overwogen worden. Niet alleen ter behandeling van diabetes type II maar ook om de patiënt te helpen afvallen en ontstaan van diabetes te vertragen.
- Het vaststellen van diabetes type II en/of dyslipidemie kan na twee lab. onderzoeken. Het vaststellen van hypertensie na twee metingen. Daarna het verzoek aan de huisarts om te behandelen.

Cahn, W., Ramlal, D., Bruggeman, R., et al. (2008) Preventie en Behandeling van Somatische Complicaties bij Antipsychoticagebruik. *Tijdschrift voor de psychiatrie* 50 (9)
Richtlijn somatische screening bij EPA patienten, 2014

Li XM, Li Y, Zhang NN, Xie YH, Shi YQ. (2011) Combination therapy with metformin and fenofibrate for insulin resistance in obesity. *Department of Endocrinology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, China.* 2011;39(5):1876-82.

Holt, R.I.G. (2012) Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness: Causes, consequences and pragmatic management. *Primary Care Cardiovascular Journal.* 5 (2), 81-85

Casus

Door leefstijl interventie bereik je 10% gewichtsverlies in 1 jaar

Wat doet dit met de 30-40% kans op diabetes in 5 jaar?

70% minder kans op diabetes type II bij pre-diabetes

Diabetes type II: 5% binnen 5 jaar

Patiënt wordt daarnaast behandeld met een cholesterol verlagend middel

- HDL-cholesterol 1.01 mmol/L (0.94)
- Triglyceriden 1.25 mmol/L (5.75)

Wat doet dit met de 16 % kans op coronaire hartziekte binnen 10 jaar ?

Nu rond 5% binnen 10 jaar.

Bewegingsstoornissen komen veel voor en worden nog vaak niet gezien!



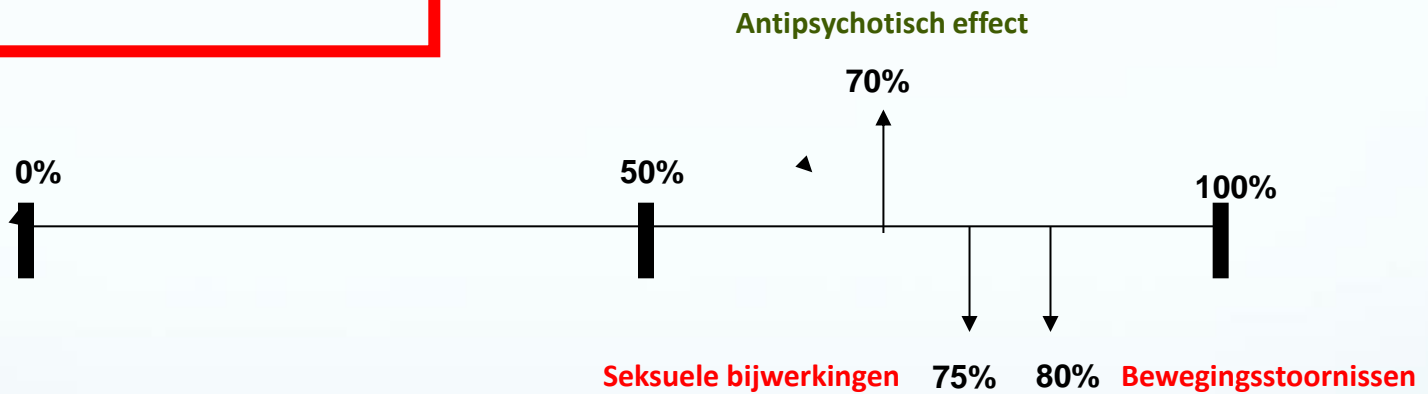
Bewegingsstoornissen

- Sociaal invaliderend
- Zeven maal meer kans op stoppen met medicatie
- Veel voorkomend (EPA 75%, eerste psychose 12%)
- Hoe later ontdekt hoe slechter de prognose
- Parkinsonisme is een belangrijke voorspellende factor voor het ontwikkelen van tardieve dyskinesie

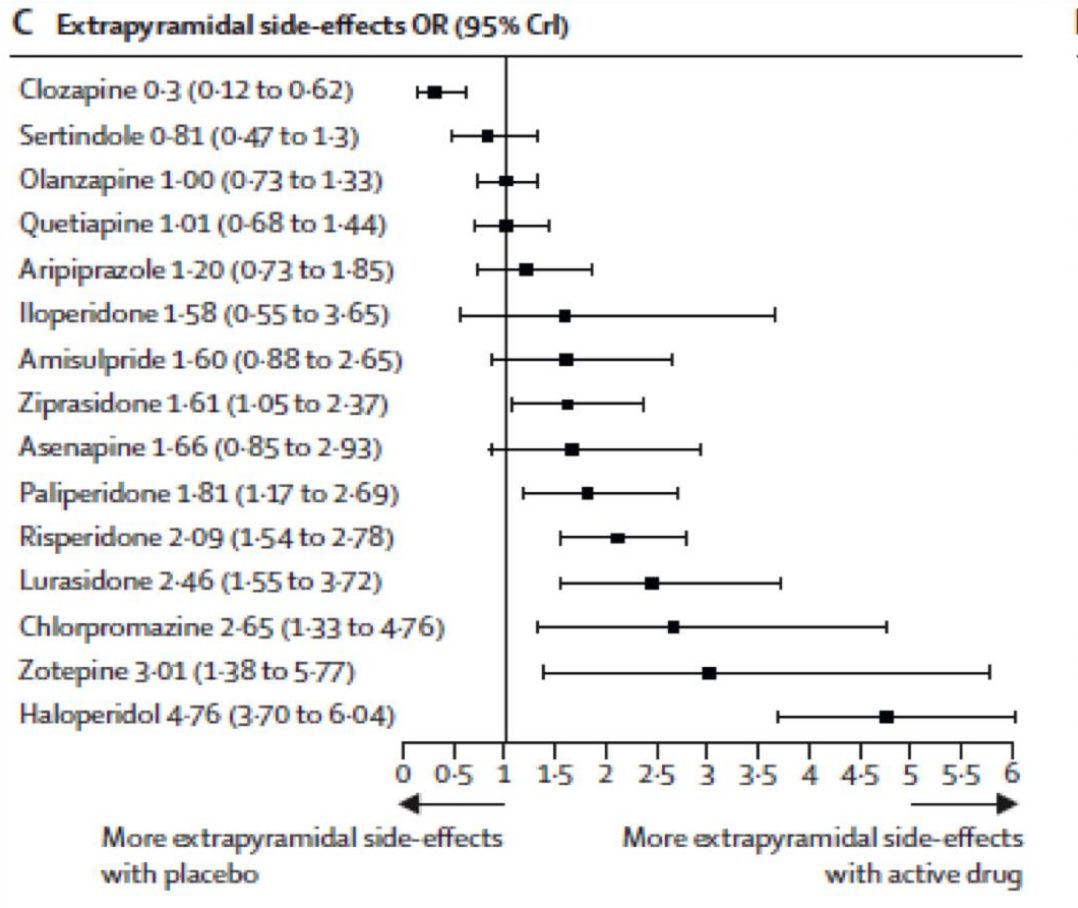
Antipsychotica

Dopamine beïnvloedt:

- stemming
- gevoel van eigenwaarde
- doelgerichtheid
- beweging



Bewegingsstoornissen



Bewegingsstoornissen

Acuut:

- dagen tot weken na het starten met antipsychotica (of verhogen van de dosering)

Tardief:

- maanden tot jaren van antipsychotica gebruik

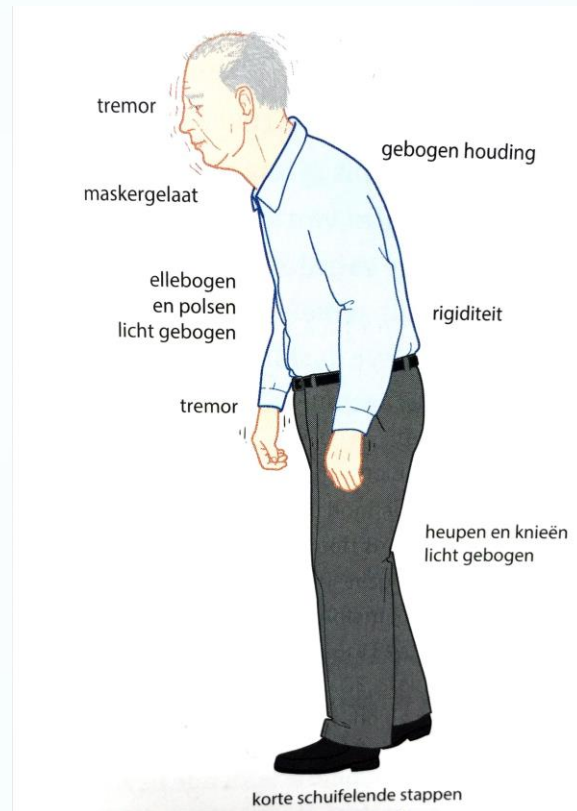
Parkinsonisme

- Vertraging
- Langzame tremor
- Spierstijfheid

Overige verschijnselen:

- energieverlies, speekselvloed,
- tranende ogen, zombie gevoel,
- onhandigheid, maskergelaat, spierpijn

Behandeling: verlagen dosering, toevoegen anticholinergica



Harten van P.N. (2000); Bewegingsstoornissen door antipsychotica diagnostiek en behandeling. *Uitgeverij Boom* 2000.



Bewegingsdrang

- Innerlijke rusteloosheid (subjectief)
- Onvermogen om stil te zitten, of stil te staan
- Ongedurige bewegingen (objectief)
 - van de ene op de andere voet staan
 - op de plaats lopen

- Behandeling: verlagen dosering, toevoegen bèta-blokker

Fragment: acute acathisie

Spier trekkingen / spasmen (dystonie)

- Abnormale houdingen of spasmen van de spieren van hoofd, ledematen of romp
- In 95%, binnen de eerste 96 uur
- Behandeling: toevoegen anticholinergica, verlagen dosering



Vraag



- Welke bewegingsstoornis zie je hier?
- Oculogyre crisis
Acute dystonie van de oogspieren
- Komt ook voor bij depot gebruik

Tardieve bewegingsstoornissen

- Tardief: maanden tot jaren van antipsychotica gebruik

[Fragment mw W](#)

Vanaf minuut 3.30

- Spiertrekkingen / spasmen (dystonie)
- Bewegingsdrang (acathisie)
- [Myoclonieën](#)
- [Blefarospasmen](#)
- [Dyskinesie 2 3](#)
- Ledenmaten / romp
- Respiratoire dyskinesie



Tardieve dyskinesie

- Vloeiende, onwillekeurige, doelloze beweging, continue aanwezig
- Toename bij stress- afname bij relaxatie
- Tijdens slaap verdwenen
- Meer risico bij ouderen
- Vroege diagnostiek geeft betere prognose
- Behandeling: verlagen dosering, switch naar clozapine, toevoegen tetrabenazine



Tardieve dystonie



- Abnormale houdingen of spasmen van de spieren
- Goed te zien tijdens lopen

Tardieve dystonie



Tardieve bewegingsstoornissen

- Tardieve acathisie:
 - minder subjectieve, meer objectieve verschijnselen
- Tardieve tremor:
 - tremor met lage frequentie
- Tardieve tics:
 - plotselinge, snelle, herhaalde, niet ritmische, motorische bewegingen/ vocale uitingen
- (Tardieve) myoclonieën:
 - plotselinge, schokachtige contractie spier/ groep spieren

Fragment; dhr B

Film 4 vanaf minuut 0.30

Harten van P.N. (2000); Bewegingsstoornissen door antipsychotica diagnostiek en behandeling. *Uitgeverij Boom* 2000.

Bewegingsonderzoek

Prof. P.N. van Harten

- Fragment;
- [D1 : 1.34](#)

Observeren algemeen

Rusttremor

- Handen laten hangen

Houdingstremor

- Armen strekken vingers spreiden, handpalmen naar beneden

Vertraging (bradykinesie)

- Hand openen sluiten
- Tik duim tegen wijsvinger snel opeenvolgend
- Pro-/ supinatiebewegingen van de hand (lampje in draaien)
- Til voet op en snel neerzetten, meerdere malen

Onwillekeurige bewegingen (dyskinesie, dystonie)

- Tong onderzoeken
- Tik met de duim tegen de toppen van de vingers van dezelfde hand

Bewegingsonderzoek

Prof. P.N. van Harten

Stijfheid (rigiditeit) onderzoeken aan armen en benen

Patiënt laten lopen 20 meter (alles observeren)

Bewegingsdrang (acathisie)

- patiënt laten staan, let op lopen op de plaats

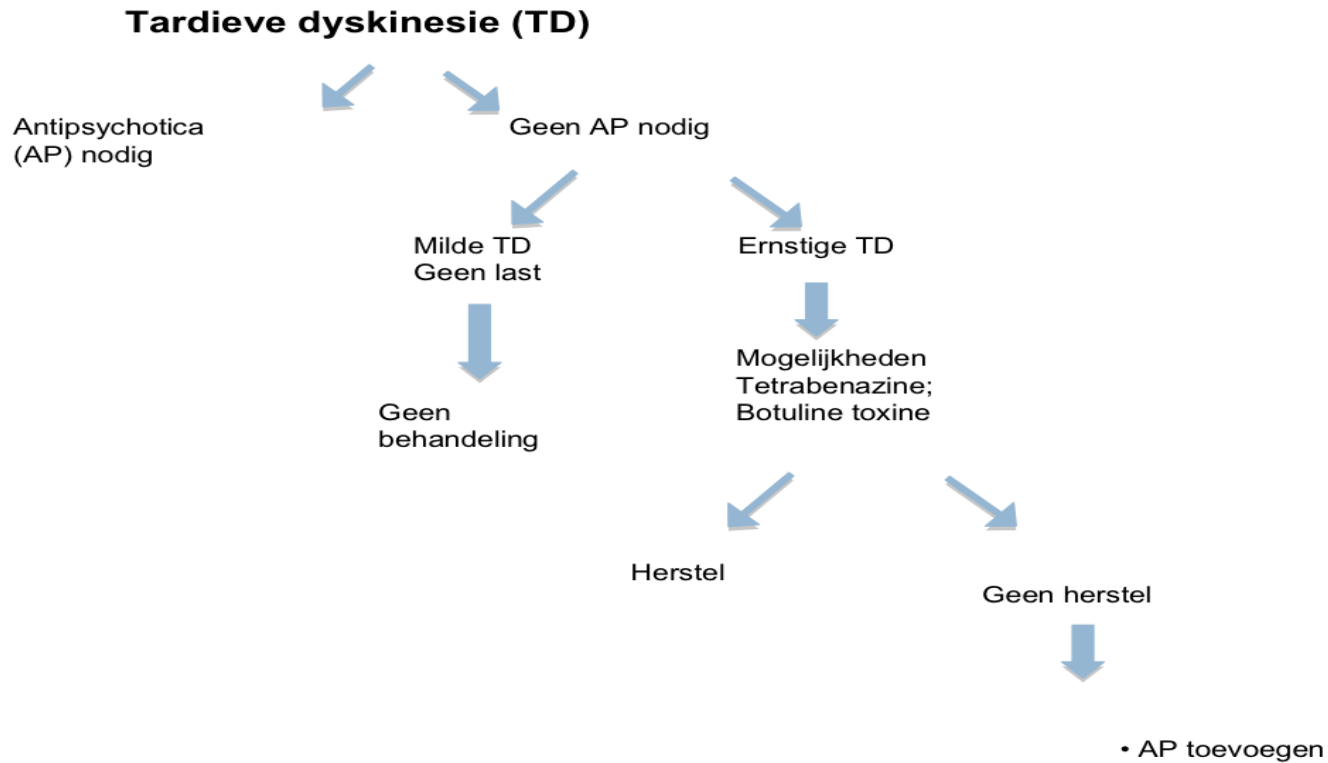


Bewegingsonderzoek na behandeling

- Fragment;

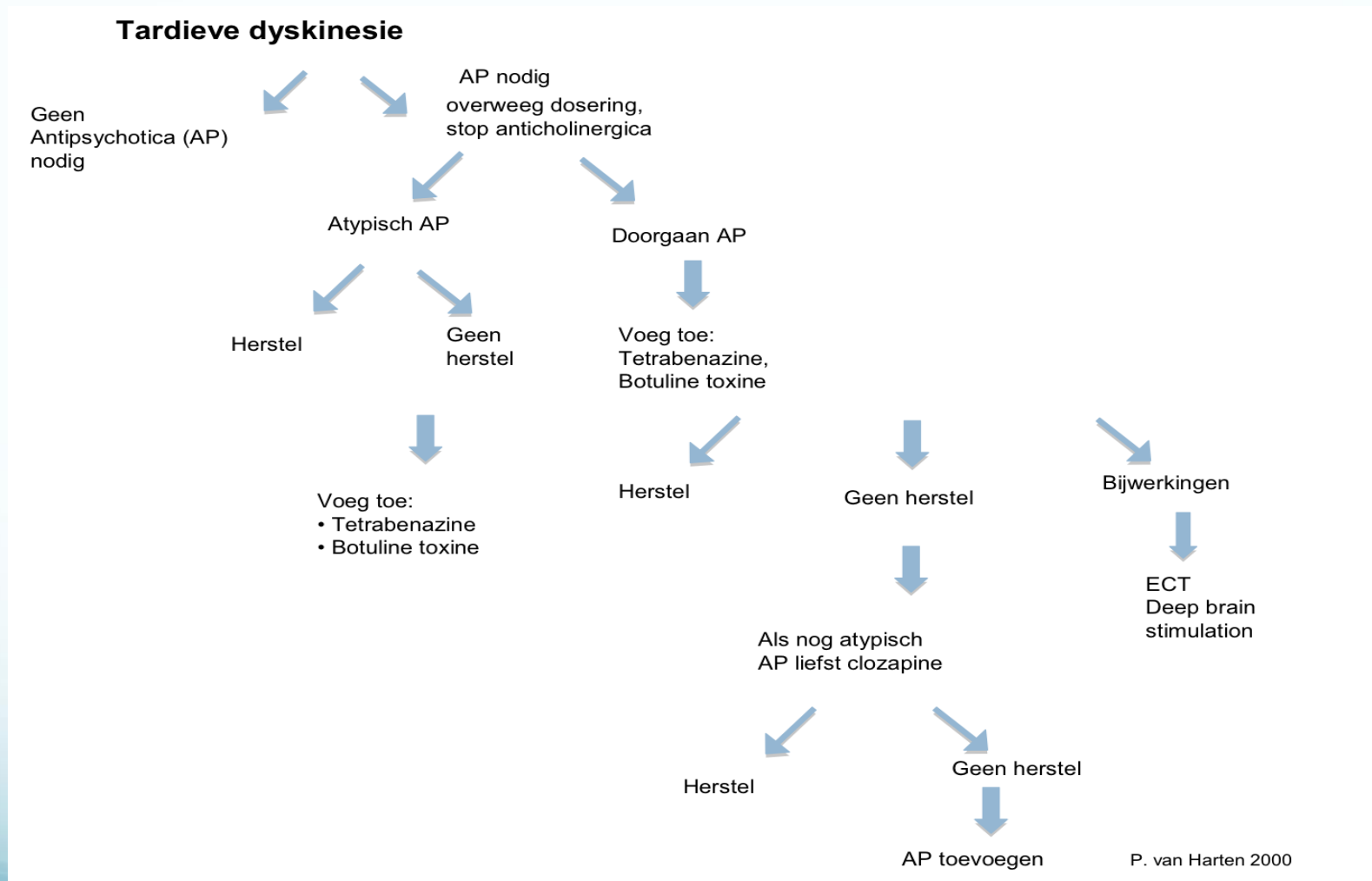
Mw D 5

Beslisboom behandeling tardieve bewegingsstoornissen



P. van Harten 2000

Beslisboom behandeling bewegingsstoornissen



Alternatieve behandeling tardieve bewegingsstoornissen

- Ginkgo biloba extract 240 mg
- Vitamine E 1600 IE: draagt bij tot de bescherming van cellen tegen oxidatieve stress

en/of

- BCAA supplementen 222mg/kg
- **CAVE:** effectiviteit bij tardieve bewegingsstoornissen is niet wetenschappelijk onderbouwd.

Informatie over behandeling bijwerkingen

- Polikliniekbijwerkingen@ggzcentraal.nl
- PsyNed.nl
- Psychofarmaca Expert Platform Nederland PEPNed.nl
 - Meetinstrumenten
 - Standaard behandelingen bijwerkingen
- Generieke Module Bijwerkingen van Geneesmiddelen voor Psychiatrische aandoeningen (GMBGP)



**KEEP
CALM
AND
ASK ME
ANYTHING**