

## University of Groningen

### Medicatie

Chrispijn, Melissa; Cath, Danielle; Quadackers, Davy; Doornbos, Bennard

*Published in:*  
 Leefstijlpsychiatrie

*DOI:*  
[10.1007/978-90-368-2705-8\\_6](https://doi.org/10.1007/978-90-368-2705-8_6)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2022

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Chrispijn, M., Cath, D., Quadackers, D., & Doornbos, B. (2022). Medicatie. In W. Cahn, J. Deenik, & J. Vermeulen (editors), *Leefstijlpsychiatrie* (blz. 161-204). Bohn, Stafleu, Van Loghum.  
[https://doi.org/10.1007/978-90-368-2705-8\\_6](https://doi.org/10.1007/978-90-368-2705-8_6)

#### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

#### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Medicatie

6

*Melissa Chrispijn, Daniëlle Cath,  
Davy Quadackers en Bennard Doornbos*

*De veelal ongezonde leefstijl van mensen met een psychiatrische aandoening is onlosmakelijk verbonden met de medicatie die wordt voorgeschreven in de psychiatrie. In dit hoofdstuk gaan we dan ook uitgebreid in op het psychofarmacagebruik en beschrijven we de lichamelijke gevolgen van deze medicijnen. Daarnaast gaan we in op de achtergrond en de werkingsmechanismen van medicatie. Per medicatiegroep wordt uitgelegd hoe bijwerkingen kunnen ontstaan vanuit receptor-niveau naar klinisch beeld. Lichamelijke screening wordt ingezet om verschillende lichamelijke klachten en risicofactoren systematisch in kaart te brengen. Indien deze aanwezig zijn is het van belang dit te bespreken met de patiënt en samen een beleid vast te stellen. Pas als het duidelijk is welke lichamelijke belemmeringen er zijn, kan een goed beleid worden gemaakt. De eerste stap is om te kijken welke medicijnen afgebouwd of omgezet kunnen worden om de bijwerkingen te verminderen. Daarna zou in samenspraak moeten worden bepaald welke niet-medicamenteuze opties er zijn om de bijwerkingen te doen afnemen. Indien dat ontoereikend is en/of de persoon voelt niets voor leefstijl-interventies, kan medicatie nodig zijn om de afwijkende waarden te behandelen, waarbij rekening moet worden gehouden met de bijwerkingen van die medicamenten. Leefstijladviezen vormen een rode draad door alle fasen van de behandeling, en er kunnen ook specifieke leefstijl-psychiatrische interventies worden ingezet om de psychische klachten te verminderen. Dit kan weer leiden tot minder medicatiegebruik. Tot slot is het van belang dat de zorg dusdanig wordt georganiseerd dat er voldoende oog is voor zowel psychische als lichamelijke gezondheid.*



## 6.1 – Inleiding: de lichamelijke gevolgen van psychiatrische aandoeningen en psychofarmaca

Meer dan 40% van de Nederlandse bevolking heeft ooit in zijn of haar leven een psychiatrische aandoening ([www.trimbos.nl](http://www.trimbos.nl)). Daarvan heeft ongeveer 1% een ernstige psychiatrische aandoening (EPA) [1]. Er wordt van een EPA gesproken wanneer de persoon aan de volgende vijf criteria voldoet: 1. hij/zij heeft een psychiatrische aandoening die zorg/behandeling noodzakelijk maakt; 2. de stoornis gaat gepaard met ernstige beperkingen in het sociaal en/of maatschappelijk functioneren; 3. de beperking is oorzaak en/of gevolg van de psychiatrische aandoening; 4. de aandoening bestaat ten minste enkele jaren; 5. de aandoening dient met hulp van professionele hulpverleners behandeld te worden [2]. Bijna twee derde van de EPA-populatie heeft een psychose doorgemaakt (schizofrenie, affectieve of organische psychose), 10% heeft primair een verslaving, en de rest van de groep (ca. 30%) heeft onder meer autisme, een angst- of obsessieve-compulsieve stoornis, een ernstige depressie of een persoonlijkheidsstoornis [3].



Mensen met een EPA hebben veel vaker lichamelijke comorbiditeit dan de gezonde populatie. Dat geldt niet alleen voor degenen met psychoses [4,5], maar ook voor degenen met affectieve en angststoornissen [6].

Het hebben van een EPA verkort de gemiddelde levensverwachting dan ook met meer dan tien jaar. In een recent grootschalig Deens bevolkingsonderzoek bij meer dan 6 miljoen mensen tussen 15 en 94 jaar, waarvan 500.000 mensen met psychiatrische aandoeningen, werden deze laatsten vergeleken met de groep zonder. Daaruit bleek dat mannen 10-20 jaar eerder sterven en vrouwen 7-34 jaar eerder [7]. De meest voorkomende doodsoorzaken bij mensen met een psychiatrische aandoening zijn: luchtwegaandoeningen, alcoholmisbruik, cardiovasculaire aandoeningen, diabetes mellitus type II, maag-darmaandoeningen en kanker. Ten slotte komen ook cognitieve achteruitgang en dementie vaker voor bij mensen met een psychiatrische aandoening [relatief risico = 1,96] [8].

Dit heeft tal van oorzaken, waarbij – naast het risico op een niet-natuurlijke dood, zoals suicide of een ongeluk – roken, psychofarmacagebruik, een zittend bestaan, ongezonde voeding, afgenomen toegang tot zorg en ten slotte ook het hebben van een psychiatrische aandoening zelf aan de afname in levensverwachting bijdragen [7].

Wanneer we specifiek kijken naar de frequentie van voorkomen van cardiovasculaire ziekten (CVZ), is het risico op hart- en vaatziekten aanzienlijk groter bij mensen met psychotische stoornissen, namelijk 53% voor cardiovasculaire aandoeningen, 71% voor cerebrovasculaire aandoeningen en 81% voor hartfalen [4]. De kans op een cardiovasculaire aandoening is eveneens 80-90% hoger bij mensen met een depressie [9], bij angststoornissen is die 50% hoger [Batelaan et al., 2016], en bij bipolaire stoornissen loopt die zelfs op tot 100% [10]. Deze cardiovasculaire risico's hangen samen met toegenomen atherosclerose door coronaire calcificatie, verminderde arteriële endotheelfunctie en toegenomen arteriële stijfheid [11, 12].

Binnen de psychiatrie worden de in potentie negatieve cardiovasculaire gevolgen van EPA vaak niet zozeer uitgedrukt in risicoscores, maar in aan- of afwezigheid van 'metabool syndroom' [13]. Metabool syndroom (MetS) is gebaseerd op de in 2005 geformuleerde ATP-III-criteria [13], namelijk aanwezigheid van drie of meer van de volgende kenmerken: verhoogd nuchter bloedsuiker, te grote buikomvang, verhoogde [systolische of diastolische] bloeddruk, verhoogd bloedtriglyceriden en verlaagde 'high density'-lipoproteïnen (HDL) -cholesterol. MetS is in de dagelijkse praktijk een zeer bruikbaar concept, maar heeft ook zijn beperkingen. Binnen de huisartsenpraktijk wordt gebruikgemaakt van risicoscores, waarbij cardiovasculair risico wordt uitgedrukt in percentages verhoogd risico op vervroegd overlijden binnen 10 jaar, en waarin ook geslacht, roken en familiale predispositie zijn mee-

genomen. Metabool syndroom is een van de risicofactoren binnen dit concept. Bij mensen met EPA, met name degenen die medicatie gebruiken, is de prevalentie van MetS fors hoger dan in de algemene populatie. Bijna 40% van de vijftigplussers en 35% van alle schizofreniepatiënten heeft MetS [14]. Zevenendertig procent van de mensen met een bipolaire stoornis heeft metabool syndroom, en 30-35% van de mensen met depressie [15]. Ter vergelijking: in 2009-2010 had 20% van de mannelijke en 10% van de vrouwelijke dertigers uit de algemene volwassen Nederlandse bevolking MetS. Hogere percentages MetS worden in de normale bevolking pas bij de zestigers gevonden; 48% van de mannen en 44% van de vrouwen in 2012 [16].

Het percentage MetS hangt direct en sterk samen met het cardiovasculair risico. Uit de hierboven gepresenteerde cijfers blijkt dat cardiovasculair risico leeftijdgebonden is: hoe ouder, hoe meer risico, en hoe hoger de percentages MetS. Wat betreft man-vrouwverschillen geldt dat mannen tot hun veertigste jaar meer risico lopen dan vrouwen. Dit hangt samen met de beschermende invloed van oestrogenen bij vrouwen ten aanzien van het ontwikkelen van cardiovasculaire aandoeningen. Na de menopauze halen vrouwen die voorsprong op mannen in negatieve zin in [6]. Ook is het belangrijk om te beseffen dat er een directe en lineaire relatie bestaat tussen de ernst van de psychiatrische aandoening en het cardiovasculair risico: hoe ernstiger de psychiatrische aandoening, hoe hoger het risico op een lichamelijke aandoening. Daar direct mee samenhangend wordt vaak gevonden dat hoe meer psychofarmaca mensen gebruiken, hoe hoger het cardiovasculaire risico is [17].

De bovengenoemde cijfers zijn redelijk dramatisch, zeker als we bedenken dat in de afgelopen jaren dood door suïcide en door ongelukken bij psychiatrische patiënten is afgenomen [18-20]. De notie dat EPA gepaard gaat met hoge risico's op lichamelijke problemen is de voornaamste reden om binnen de psychiatrie meer aandacht te hebben voor leefstijl en leefstijlprogramma's. Wij verwachten dat deze programma's niet alleen zullen helpen om de lichamelijke conditie van mensen te verbeteren, maar ook dat zij bijdragen aan een afname van psychische klachten en verbetering van de kwaliteit van leven in deze groep.

## 6.2 – De achtergrond van lichamelijke gevolgen van psychiatrische aandoeningen

De achtergrond van de samenhang van psychiatrische en lichamelijke aandoeningen is complex, waarbij een multifactorieel samenspel van genetische en omgevingsfactoren verantwoordelijk is voor de verhoogde comorbiditeit. Hieronder bespreken we de zes belangrijkste factoren wat uitgebreider.

In de eerste plaats zijn leefstijlfactoren een direct gevolg van of hangen nauw samen met de psychische aandoening zelf: mensen met psychotische of affectieve stoornissen leiden vaker een zittend bestaan ofwel bewegen minder dan mensen zonder deze aandoeningen [21]. Een gevolg is dat zij minder energie verbranden en daardoor in gewicht toenemen. Patiënten met psychiatrische aandoeningen roken vaker en meer, eten vaak meer koolhydraten en vetten, en gebruiken vaker alcohol en drugs [22]. Bij dit alles speelt ook een rol dat mensen met psychiatrische aandoeningen – direct samenhangend met hun psychiatrische aandoening – soms minder lang een opleiding hebben kunnen volgen, hun baan kwijtraken en minder sociaal zijn ingebed en er dus vaker alleen voor staan. Al deze factoren dragen bij tot een minder gezonde leefstijl.

In de tweede plaats kunnen de verschillende psychofarmaca, met ieder hun eigen sterk uiteenlopende receptorbindingsprofielen, fors bijdragen aan het ontstaan van zowel extrapiramidale als metabole bijwerkingen [23]. Door deze sterk verschillende receptorbindingsprofielen voor onder andere monoaminen, histamine en acetylcholine (zie tab. 6.2 en 6.3), lopen de risico's op (metabole) bijwerkingen per psychofarmacon sterk uiteen. Ook kunnen sommige psychofarmaca directe insuline-achtige effecten uitoefenen op omzetting van koolhydraten, verandering in vetmetabolisme en vertraging van de schildklierfunctie (lithium is hier berucht om).

Het onderliggende mechanisme van hoe psychofarmaca via antagonisme van de verschillende neurotransmitters bijdragen aan extrapiramidale symptomen (EPS) en metabole bijwerkingen is nog niet helemaal opgehelderd, maar de verschillende bijwerkingen zelf leiden ook tot een cascade aan negatieve effecten. Zo ontstaat door de gewichtstoename, geassocieerd met receptorbindingsblokkade van de histaminerge H1-receptoren, maar ook serotonerge 5-HT<sub>2</sub>- en dopamine-D<sub>2</sub>-receptoren [24], hormonale disregulatie van bijvoorbeeld leptine, ghreline en adiponectine. Dit zijn hormonen die de eetlust controleren, waardoor gewicht in stand kan blijven of kan toenemen [25].

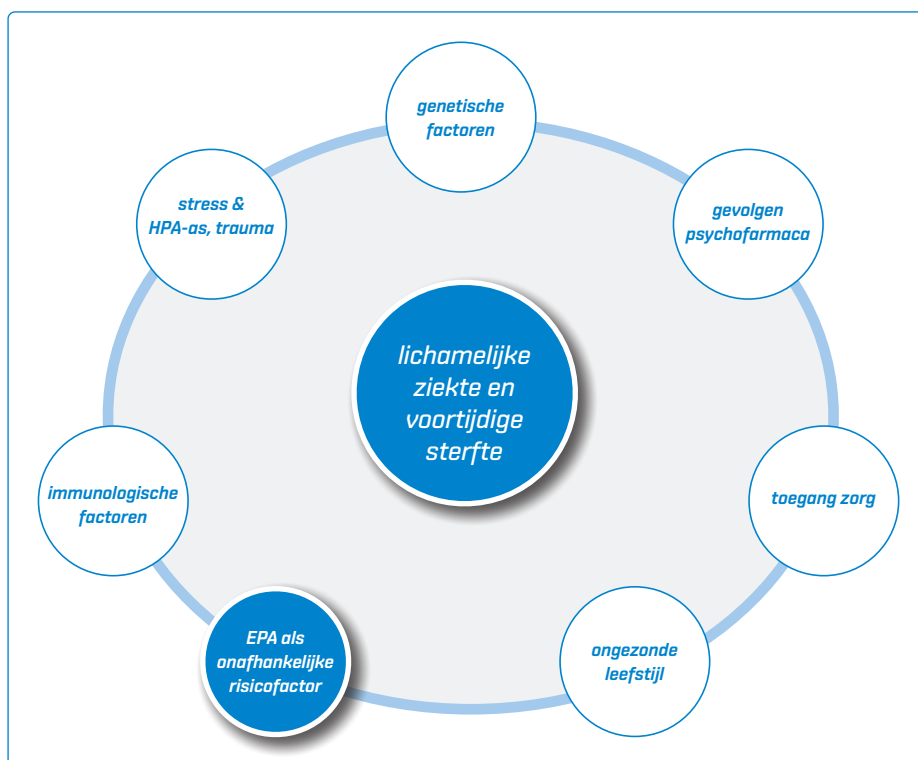
Ten derde spelen genetische factoren een rol in het ontstaan van zowel lichamelijke gevolgen als psychiatrische aandoeningen. Het is nog niet helemaal opgehelderd waarom sommige mensen veel sneller en ernstiger cardiovasculaire risicofactoren ontwikkelen dan anderen. Ten minste twee zeer verschillende factoren spelen hierin een rol. Allereerst lijkt pleiotropie een rol te spelen. Pleiotropie is het verschijnsel dat hetzelfde genetische polymorfisme verantwoordelijk kan zijn voor verschillende effecten of aandoeningen. Er zijn aanwijzingen dat pleiotropie een rol speelt bij zowel het ontstaan of de verergering van sommige psychiatrische aandoeningen als het ontstaan of de verergering van cardiovasculaire aandoeningen [26]. Ten tweede spelen genetische effecten een rol die verband houden met de metabolisering van psychofarmaca in de lever. Dit wordt verder beschreven in par. 6.4.

Ten vierde spelen ook ongunstige omgevingsfactoren een rol. Zo leidt vroeg-kinderlijk trauma onder andere via de ontwikkeling van een hyperactief, inflexibel en disfunctioneel HPA-as-stresssysteem tot een hoger risico op afwijkingen in het immuunsysteem en cardiovasculaire schade [27, 28] bij patiënten met psychiatrische aandoeningen, los van de vraag of zij psychofarmaca gebruiken.

Ten vijfde kunnen ook andere ongunstige factoren in de omgeving van de persoon een rol spelen. Psychiatrische patiënten hebben vaak minder toegang tot reguliere zorg en worden vaker onderbehandeld voor hun lichamelijke aandoeningen. Zij worden in de eerste lijn minder vaak gescreend op lichamelijke afwijkingen dan vergelijkbare mensen zonder psychiatrische aandoeningen [29], en worden ook minder vaak behandeld voor ernstige lichamelijke klachten [30]. Ook mijden zij, samenhangend met hun psychiatrische aandoening en/of met zelfstigmatisering, soms zorg.

Ten slotte, en niet onbelangrijk: wanneer gecorrigeerd wordt voor alle hierboven genoemde 'klassieke' risicofactoren, blijkt dat het hebben van een psychiatrische aandoening op zichzelf een onafhankelijke risicofactor vormt. Zie fig. 6.1 voor een overzicht van de risicofactoren.





Figuur 6.1 | Factoren die bijdragen tot lichamelijke gevolgen van psychiatrische aandoeningen

## 6.3 – Psychofarmaca: de randvoorwaarden voor gebruik

Bij de medicamenteuze behandeling van een psychiatrische aandoening wordt in eerste instantie een middel gekozen op basis van effectiviteit, zoals bekend is in de richtlijn en de daarbij behorende evidentie. Het is echter van belang om ook in gelijke mate rekening te houden met de verdraagbaarheid van het middel. Veel psychofarmaca hebben bijwerkingen die ervoor kunnen zorgen dat patiënten ofwel onacceptabele klachten krijgen ofwel – daar vaak mee samenhangend – stoppen met hun medicatie.

Hoe acceptabel een geneesmiddel is, wordt gedefinieerd als het algemeen vermogen en de wens van de patiënt om een medicijn te nemen en van de behandelaar om het medicijn zo voor te schrijven dat het past bij de wensen en waarden van het individu. Acceptabiliteit wordt in het algemeen bepaald door karakteristieken van de gebruiker (leeftijd, aandoening, lijdensdruk, geloof of

## CASUS JAN [1]

Jan is een 36-jarige man die opnieuw is aangemeld bij de ggz. Hij werd op zijn 26<sup>ste</sup> opgenomen op een gesloten afdeling met een heftige manie. Hij is destijds zes maanden opgenomen geweest, waarbij hij ook enkele malen werd gesepareerd. Aanvankelijk weigerde hij tijdens die eerste opname medicatie. Hij was ervan overtuigd dat mensen uit zijn omgeving jaloers op hem waren en hem daarom 'onder de medicatie wilden zetten', omdat hij een goede baan had (als financieel controller bij een technisch bedrijf). Uiteindelijk hadden behandelaren en ook zijn moeder hem ervan weten te overtuigen dat medicatie hem zou kunnen helpen om meer in evenwicht te komen. Hij is bij die opname ingesteld op lithiumcarbonaat 1000 mg per dag en valproïnezuur 500 mg per dag, in combinatie met een lage dosis risperidon (3 mg per dag). Hierop is zijn manie verdwenen, maar werd hij een tijdlang depressief. Hoewel hij altijd wat negativistisch en achterdochtig en cynisch ten aanzien van de medemens is gebleven, is zijn stemming gestabiliseerd en kon hij weer op zichzelf gaan wonen. Echter, hij kwam niet meer aan het werk. Daarvoor miste hij de motivatie en energie. Hij werd na tien jaar opnieuw bij de polikliniek aangemeld met een lichte recidive van zijn manie, met ook een zeer dysfore stemming, nadat hij zijn medicatie had afgebouwd. Dit had hij gedaan in verband met een voorgenomen huwelijk. Hij had een ernstige morbide obesitas ontwikkeld (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) en ervoer potentiële stoornissen die hij weet aan zijn medicatie. Verder had hij hypertensie (een bloeddruk van 170/100 mmHg, bij een pols van 90 per minuut) en was er sprake van een fors verhoogd LDL-cholesterol.

niet in of het medicijn effect gaat hebben), door de eigenschappen van het medicijn (effect dat snel of minder snel merkbaar is, gemak bij het innemen, bijmaak, bijwerkingen) én door karakteristieken van de voorschrijver (schrijft de persoon middelen voor in samenspraak met patiënt of meer vanuit de eigen kennis en waarden? Wat zijn de ervaringen met, de kennis van en het geloof in zowel effecten als bijwerkingen van de verschillende medicijnen?).

Een primaire voorwaarde om tot voldoende overeenstemming en samenwerking met de patiënt te komen is dat de samenwerking tussen patiënt en voorschrijver optimaal is en dat de patiënt en voorschrijver samen beslissen over het al dan niet innemen van het geneesmiddel. Daarbij past dat goede afspraken zijn gemaakt over het doel van het voorschrijven en over de tijdsperiode die afgesproken wordt om te bepalen of het middel werkt, en dat patiënt goed is voorgelicht



over bijwerkingen op korte en lange termijn en zelf een 'risico-baten'-analyse heeft kunnen maken (gezamenlijke besluitvorming of *shared decision making*). Hiervoor kan de website [www.pakwijzer.nl](http://www.pakwijzer.nl) worden gebruikt. Tevens zijn informatieve websites beschikbaar voor antidepressiva, benzodiazepines en antipsychotica, zoals [antidepressiva.nl](http://antidepressiva.nl), of worden deze ontwikkeld.



In zijn algemeenheid zijn er een aantal valkuilen bij het voorschrijven van psychofarmaca. Zo wordt de keuze te vaak bepaald door de persoonlijke voorkeuren van de voorschrijver. Voorschrijvers leggen vaak in hun keuze voor medicatie het zwaartepunt op het belang van het effect en minder op overwegingen rond bijwerkingen. Daarmee wordt de keuze vaker bepaald door een inschatting van het kortetermijneffect en minder door die van de langetermijneffecten. Bovendien worden patiënten en hun naasten niet altijd voldoende voorgelicht over bijwerkingen en effecten of meegenomen in de te maken keuzes. Verder worden soms de risicofactoren en de lichamelijke parameters die een gevolg kunnen zijn van medicatiegebruik niet *voorafgaand* aan het voorschrijven van medicatie in kaart gebracht, waardoor zij ook niet goed gevolgd kunnen worden in de tijd [31]. Tot slot ontstaan de meeste metabole bijwerkingen van psychofarmaca al direct in de eerste episode van de aandoening, en in het eerste halfjaar tot jaar van het instellen op het medicijn, en vaak zelfs al in de eerste weken [23]. Voorspellers zijn: een snelle initiële gewichtstoename en toename van de eetlust. Het is dus zaak om hier direct vanaf het begin veel aandacht aan te besteden, anders loop je als behandelaar direct al achter de feiten aan [32].

## 6.4 – Lichamelijke gevolgen van psychofarmaca, van neurotransmitterprofiel naar klinisch beeld

Er zijn grote individuele verschillen in het optreden van bijwerkingen van psychofarmaca. Op basis van twee factoren kan enigszins voorspeld worden welke bijwerkingen kunnen optreden: persoonlijke risicofactoren van de individu, en receptorbindingsprofielen van het geneesmiddel. Allereerst zijn er de kenmerken van het individu, zoals bijwerkingen die een patiënt in het verleden heeft ervaren, etniciteit, aanwezigheid van specifieke genetische kenmerken van het cytochroomstelsel oftewel metabolisatie van medicatie, comedatie, roken, geslacht, lichamelijke voorgeschiedenis en het huidige cardiovasculaire risicoprofiel [33]. Verder is het van belang om kennis te hebben van de receptorbindingsprofielen van de verschillende psychofarmaca.

Er is veel kennis over de relatie tussen verschillende receptor-(sub)systemen en het optreden van bijwerkingen. Deze patiënt- en medicijnkenmerken kunnen gebruikt worden om het optreden van bijwerkingen te voorspellen, en daarop te anticiperen met voorlichting, monitoring en leefstijladviezen, om zo gezondheidsschade door gebruik van psychofarmaca te beperken.

In de volgende subparagrafen wordt voor de vier belangrijkste medicijn groepen een kort overzicht gegeven van de receptorprofielen en/of de belangrijkste bijwerkingen. Veel informatie is samengevat in tabel 6.1. Verder wordt aandacht gegeven aan individuele verschillen die kunnen optreden door verschillen in farmacogenetische profielen.

### 6.4.1 Antidepressiva

De belangrijkste farmacologische effecten van antidepressiva zijn enerzijds serotonine-, dopamine- en noradrenalinepotentiëring en anderzijds blokkade van histamine-, noradrenaline-, acetylcholine- en muscarinereceptoren. De affiniteit voor binding aan een van deze receptorsystemen verschilt voor ieder geneesmiddel. Zie voor een samenvatting tab. 6.2 en 6.3. Potentiëring of remming van deze receptorsystemen geeft bijwerkingen, die sterk verschillen in frequentie van voorkomen [34]. De belangrijkste bijwerkingen zijn:

- serotoninepotentiëring: maag/darmkrampen, hoofdpijn (migraine), eetlustverlies, agitatie, slapeloosheid, bloedingen en serotonerg syndroom;
- noradrenalinepotentiëring: hypertensie, tachycardie en tremor.
- noradrenalineblokkade (alfa 1-receptoren): orthostatische hypotensie, reflex tachycardie, sedatie;
- dopaminepotentiëring: hypertensie, tachycardie, hartkloppingen en QT-verlenging, psychomotore onrust;
- histamineblokkade (histamine 1-receptor): sedatie, sufheid, gewichtstoename, hypotensie;
- acetylcholineblokkade (muscarinereceptor): (sinus)tachycardie, droge mond, constipatie, paralytische ileus, accommodatiestoornissen, glaucoom, mictieproblemen, urineretentie, orgasmeproblemen, erectieproblemen, cognitieve problemen, centraal anticholinerg syndroom.

In tab. 6.2 worden de bindingseigenschappen van de gangbaarste antidepressiva op de belangrijkste transporters en receptoren weergegeven. De affiniteit betreft de sterkte of mate waarin het middel deze binding aangaat [35].

**Tabel 6.1** | Behandeling van bijwerkingen van verschillende medicatiegroepen per tractus

	<i>centraal zenuwstelsel</i>	<i>maag-darm-lever</i>	<i>hart en vaten</i>
<i>antidepressiva</i>	<b>spierschokken</b> hydrofiële bètablokker	<b>misselijkheid</b> - eenmalige dosis, - inname met voedsel - eenmalige inname avond - vaak spontaan verbetering na 2 weken	hypertensie (specialistisch)
	<i>slapeloosheid</i> <i>MAD-remmer:</i> - slaaphygiëne - max. dosis 50 mg - verplaatsen dosis over de dag - zolpidem	- bij acenocoumarolgebruik meld SSRI-gebruik trombosedienst - bij NSAID-gebruik switch middel of h2-antagonist	<i>hypotensie:</i> - houdingsadvies - steunkousen - zoutinname - voldoende vocht - MAD-remmer fludrocortison
		<b>leverschade</b> bij alat 3 x bovengrens	
<i>antipsychotica</i>	<b>cognitieve problemen</b> - risico, m.n. bij ouderen - advies: verhoog dosis langzaam	<b>hypersalivatie</b> - m.n. clozapine: lage dosering voorschrijven - handdoek op kussen/ sliktraining/ kauwgum medicatie: - orale glycopyrronium- bromide 1 mg of 2 mg - scopolamine-pleister - atropinedruppels - metoclopramide (max 5 dagen) - ernstig: botoxbehandeling	<b>algemeen</b> - stoppen met roken - advies over voeding en beweging - advies om cardiovasculair risicoprofiel mee te nemen in keuze AP
	<b>convulsies</b> - m.n. bij hoge dosis clozapine; preventie: - langzaam opbouwen - toevoeging lamotrigine	<b>hyposalivatie</b> - switch naar minder anticholinerg middel - kleine hoeveelheden drinken - kauwgom of suikervrije zuigsnoepjes - kunstspeeksel - mondbevochtigingsgel	<b>verlenging QT-interval</b> [zie advies bij SSRI + QT- interval] - bij clozapine: aanwijzing cardiomyopathie, stop clozapine



**Tabel 6.1** | Behandeling van bijwerkingen van verschillende medicatiegroepen per tractus - vervolg

	<i>centraal zenuwstelsel</i>	<i>maag-darm-lever</i>	<i>hart en vaten</i>
	<b>bewegingsstoornissen</b>	<b>obstipatie</b>	<b>tachycardie</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- keuze voor middel met lage D2 en hoge 5-HT2A of cholinerge activiteit</li> <li>- schrijf hoge doseringen kort voor (vooral bij manie)</li> <li>- langzaam optitreren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vezelrijk dieet en voldoende beweging</li> <li>- overweeg macrogol/elektrolyten 1 dd1 tot max 3 dd1</li> <li>- psylliumvezels</li> <li>- lactulose</li> <li>- bij onvoldoende respons magnesiumoxide</li> <li>- bij clozapine: overleg met internist (richtlijn)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- verminder koffie en nicotine</li> <li>- verlaag dosis clozapine</li> <li>- bij blijven ECG en consult cardioloog (myocarditis)</li> <li>- langdurig: bètablokker metoprolol</li> </ul>
	<b>acathisie</b>	<b>tandheelkundige problemen</b>	<b>hypertensie</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- verlaag dosis of middel met lage D2-affiniteit</li> <li>- afwachten</li> <li>- dosisverlaging</li> <li>- bètablokker propranolol</li> <li>- overweeg benzodiazepine diazepam of clonazepam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- goede mondhygiëne + regelmatige controle</li> <li>- PM preventieve fluoridebehandeling</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>volg NHG-tabel + 20 jaar</li> </ul>
	<b>dyskinesie</b>	<b>misselijkheid of braken</b>	<b>myocarditis</b>
=	<ul style="list-style-type: none"> <li>vermindering:</li> <li>- laagste effectieve dosis</li> <li>- middel met lage D2-affiniteit</li> <li>- bij manie kort haloperidol-gebruik</li> <li>- als geen effect, vitamine E 400 tot 1600 ug</li> <li>- valproaat-additie of botox-behandeling (specialistisch)</li> <li>- deep brain stimulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pantoprazol 40 mg bij misselijkheid (na uitsluiten andere oorzaak)</li> <li>- misselijkheid: antacida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bij clozapine:</li> <li>- consult cardioloog</li> <li>- stop clozapine</li> </ul>
	<b>dystonie</b>		<b>orthostase</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>preventie:</li> <li>- lage dosering</li> <li>- toevoegen valproaat</li> <li>- preventief anticholinergica bij IM haloperidol toevoegen promethazine</li> <li>- bij oculogyre crisis: clonazepam</li> <li>- tardieve dystonie: switch clozapine</li> <li>- botox of rTMS</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- adviezen over houding (omhoogkomen)</li> <li>- ruim drinken</li> <li>- bouw andere medicatie af (alfablokkers)</li> <li>- switch naar minder anti-adrenerg middel</li> <li>- steunkousen</li> <li>- hoofdeinde bed verhogen</li> <li>- fludrocortison (specialistische behandeling)</li> </ul>

<i>seksueel en geslachtsorganen</i>	<i>stofwisseling en hormoon</i>	<i>bloed</i>	<i>overig</i>
<b>verminderd libido/opwinding/ erectie/orgasme</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lage dosering</li> <li>- middel met lage D2-affiniteit of aripiprazol</li> <li>- overweeg sildenafil en tadalafil</li> </ul>	<b>gewichtstoename/ buikomvang</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- olanzapine omzetten in aripiprazol</li> <li>- bij andere AP overweeg switch</li> <li>- dosisreductie helpt niet</li> <li>- overweeg toevoeging metformine</li> <li>- monitor vit b12 bij metformine</li> <li>- geen bewijs voor topiramaat</li> <li>- bij clozapine aripiprazol-additie</li> </ul>		<b>maligne neurolepti-casyndroom</b> zie richtlijn
<b>minder/afwezig ejaculaat</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- middel met minder alfa antagonistische binding</li> <li>- sertindol</li> </ul>	<b>dyslipidemie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- overweeg gebruik statine</li> <li>- bij hoge waardes: overweeg fibraten</li> <li>- bij clozapine: toevoegen fluvoxamine 50 mg geeft minder gewichtstoename</li> </ul>		
<b>minder orgasme</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- overweeg andere factoren dan medicatie</li> <li>- verlaag dosis AP</li> <li>- switch naar middel met minder D2-affiniteit</li> <li>- toevoegen aripiprazol</li> <li>- overweeg sildenafil/tadalafil</li> </ul>	<b>hyperglykemie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- behandeling afstemmen met somatisch arts, volgens huisartsenrichtlijn</li> <li>- toevoegen orale antidiabetica</li> </ul>		<b>pancreatitis</b> behandeling met specialist
<b>priapisme</b>  spoedverwijzing uroloog	<b>osteoporose</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- risico: hypogonadisme/ eerdere botbreuk/ roken/ ondergewicht/ immobiliteit/ hoge dosis corticosteroiden</li> <li>- gebalanceerd dieet met voldoende calcium/ voldoende zonlicht/ vitamine D</li> <li>- vermijd bij jonge vrouwen langdurige prolactineverhogende AP</li> <li>- zie NHG-standaard osteoporose</li> </ul>		<b>postinjectie-syndroom</b> opname somatisch ziekenhuis



**Tabel 6.1** | Behandeling van bijwerkingen van verschillende medicatiegroepen per tractus - vervolg

	<i>centraal zenuwstelsel</i>	<i>maag-darm-lever</i>	<i>hart en vaten</i>
<b>parkinsonisme</b>			
preventie:			
- laag doseren;			
- 2 <sup>e</sup> generatie AP			
- bij parkinson alleen clozapine of quetiapine voorschrijven			
- behandeling anticholi- nergicum (biperideen)			
<b>hyperthermie</b>			
stress + hoge dosering middel met sterke D2-affiniteit			
- sluit maligne neurolep- ticasyndroom uit			
- ontsteking leidt tot stijging clozapinespiegel			
<b>hypnosedatie</b>			
- laag doseren			
- kies middel met lage H2-affiniteit			
- bij clozapine: overweeg methylfenidaat			
<b>slapeloosheid</b>			
bij aripiprazol switch naar ander middel			

<i>seksueel en geslachtsorganen</i>	<i>stofwisseling en hormoon</i>	<i>bloed</i>	<i>overig</i>
<b>urineretentie</b>			<b>psychologische bijwerkingen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- acuut: katheteriseren</li> <li>- aanvullende diagnostiek</li> <li>- onderzoek comedicaatie</li> <li>- verlaag stapsgewijs anticholinerg werkende AP</li> <li>- 1-4 mg carbacholinium</li> </ul>			dwang/zombiegevoel
<hr/>			
<b>enuresis overdag</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- orale anticholinergica solifenacine</li> </ul>			
<b>nacht</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- beperkte vochtinname voor slapen</li> <li>- avond oxybutine 2,5 mg</li> <li>- 200 mg flavoxaat</li> <li>- desmopressine</li> </ul>			
<hr/>			
<b>nierfunctiestoornissen</b>			
verlaag dosis nefrogeen geklaarde AP			
<hr/>			
<b>amenorroe</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 maanden afwachten vanwege kans op spontaan herstel.</li> <li>- anders switch AP</li> </ul>			
<hr/>			
<b>galactorroe en gynaecomastie</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- overweeg of manipulatie borsten niet de oorzaak is</li> <li>- als geen herstel binnen 3 maanden, switch ander AP</li> <li>- bij niet-prolactineverhogend middel: bepaal prolactine en overleg met internist</li> </ul>			
<hr/>			

**Tabel 6.1** | Behandeling van bijwerkingen van verschillende medicatiegroepen per tractus - vervolg

	<i>centraal zenuwstelsel</i>	<i>maag-darm-lever</i>	<i>hart en vaten</i>
<i>lithium</i>	<b>anticholinerge bijwerkingen</b>	<b>misselijkheid</b>	
	concentratie en geheugenstoornissen: <ul style="list-style-type: none"><li>- verlaag dosering</li><li>- behandel schildklierfunctie</li><li>- overweeg cognitieve training</li><li>- leefstijladvies: aandacht focussen/ informatie herhalen/ visualisatie en geheugensteuntjes gebruiken</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- verlaag de dosis</li><li>- inname met voedsel</li><li>- vertraagde afgifte tabletten kortdurend gebruik histamine 2-antagonist</li></ul>	
	<b>tremor</b>		
	<ul style="list-style-type: none"><li>- onderzoek spiegel/ verlaag dosis</li><li>- beperkte koffie en nicotine</li><li>- breng cognities in kaart</li><li>- medicatie: bèta-adrenerge blokkers/ vitamine B6/ primidon/ gabapentine</li></ul>		

<i>seksueel en geslachtsorganen</i>	<i>stofwisseling en hormoon</i>	<i>bloed</i>	<i>overig</i>
<b>niercysten en tumoren</b>	<b>gewichtstoename</b>		
onduidelijke oorzaak geen behandeling	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vraag is of het van li komt, onderzoek andere oorzaken</li> <li>- schildklierproblemen</li> <li>- bij meer drinken, meer drinken van suikerhoudende dranken</li> <li>- stemming-gerelateerde gewichtsverandering</li> <li>- maak interventies beschikbaar gericht op bewegen en gezond eten</li> </ul>	verwijs voor alle bijwerkingen aan huid en haar door naar een huisarts of dermatoloog, afhankelijk van de ernst	
<b>nierfunctiestoornissen</b>	<b>hypothyreoïdie</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- GFR &lt; 60 of daling &gt; 5 per jaar verwijzing</li> <li>- behandel risicofactoren laagdrempelig: hoge bloeddruk/ roken zoutinname/ &gt; gewicht</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- behandel op basis van expertise</li> <li>- T4 afwijkend: internist</li> <li>- suppletie met levothyroxine bij hypothyreoïdie en subklinische hypothyreoïdie met een TSH (schildklier-stimulerend hormoon) &gt; 10 mU/l met of zonder thyroïdperoxidase (TPO)-antistoffen is geïndiceerd</li> </ul>	deskundigen zijn van mening dat de patiënt al bij een lithiumspiegel > 1,5 mmol/l moet worden doorverwezen naar de spoedeisende hulp; zorg bij ernstige intoxicatieverschijnselen of een bloedspiegel > 1,5 mmol/l voor een ziekenhuisopname waar infuusbehandeling en hemodialyse zal plaatsvinden	

**Tabel 6.1** | Behandeling van bijwerkingen van verschillende medicatiegroepen per tractus - vervolg

	<i>centraal zenuwstelsel</i>	<i>maag-darm-lever</i>	<i>hart en vaten</i>
<i>overige stemmingsstabilisatoren</i>	<p>cognitieve stoornissen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dosisverlaging/ behandel afwijkingen schildklier-functie</li> <li>- bij start na 2-4 weken persisteer cognitieve stoornis: dosisverlaging of staken middel</li> <li>- bij lang gebruik: evalueer of er andere oorzaken zijn die cognitieve stoornis verklaren</li> <li>- overweeg neuropsychologisch onderzoek en cognitieve training gecombineerd met leefstijladviezen: focussen van aandacht (minder afleiding), herhalen van informatie, gebruik van geheugensteuntjes, en visualisatie</li> </ul>	<p>stijging leverenzymen</p> <p>overweeg verlaging dosis van valproïnezuur</p>	<p>seksuele functiestoornissen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- overweeg overstappen andere stemmingsstabilisator</li> <li>- titreer naar laagst mogelijke dosering</li> <li>- medicamenteuze behandeling met PDE5-blokkers</li> </ul>

<i>seksueel en geslachtsorganen</i>	<i>stafwisseling en hormoon</i>	<i>bloed</i>	<i>overig</i>
<b>diabetes insipidus</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- deels omkeerbaar, maar niet op lange termijn</li> <li>- verwijs nefroloog</li> <li>- verlaging dosis</li> <li>- amiloride (in overleg) of thiazidediureticum</li> <li>- eiwit- en zoutbeperking</li> <li>- advies over water drinken</li> <li>- er is discussie over het staken van li bij eGFR van 40, omdat bij veel pte de nierfunctiestoornissen alsnog progressief zijn, zeker &lt; 25</li> </ul>	<b>hypercalciëmie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- verwijs bij symptomatische hypercalciëmie of stijging calcium &gt; 0,25 mmol/l boven de normaalgrens</li> <li>- controleer regelmatig calcium en PTH bij asymptomatische lichte hypercalciëmie (&lt; 0,25 mmol/l boven normaal)</li> <li>- en doorgebruiken van lithium</li> <li>- ouderen: overleg met een internist bij alle waarden boven de normaalbovengrens, vanwege vaak voorkomende neuropsychiatrische uitingen van hypercalciëmie en dehydratie</li> </ul>		
	<b>dyslipidemie</b>	<b>bloeddyscrasieën</b>	<b>haaruitval</b>
	schrijf lipidenverlagende geneesmiddelen voor volgens gepubliceerde aanbevelingen voor cardiovasculair risicomanagement NHG-standaard CVRM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- staak carbamazepine wanneer de leukocyten (witte bloedcellen) dalen tot onder 3000/mm<sup>3</sup>, de neutrofielen onder 1000/mm<sup>3</sup>, of bij een infectie</li> <li>- staak valproïnezuur onmiddellijk bij bloedafwijkingen tijdens het gebruik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- verlaag indien gewenst de dosis of staak de stemmingsstabilisator; haaruitval is bijna altijd omkeerbaar</li> <li>- er is geen bewezen effectieve behandeling die de haargroei stimuleert of verbetert (zie Bijlage Behandeling stemmingsstabilisatoren Huid en haar)</li> </ul>

**Tabel 6.1** | Behandeling van bijwerkingen van verschillende medicatiegroepen per tractus - vervolg

<i>centraal zenuwstelsel</i>	<i>maag-darm-lever</i>	<i>hart en vaten</i>
<p><b>tremor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- objectiveren van tremor</li> <li>- uitdagen van catastrofale gedachten</li> <li>- minderen met roken en cafeïnegebruik</li> <li>- verlaag de dosis</li> <li>- vertraagde afgifte preparaten</li> <li>- bètablokkers of vitamine B6</li> <li>- bij essentiële tremor: primidon en gabapentine</li> <li>- overweeg bij parkinsonisme met tremor en cognitieve achteruitgang om valproïnezuur te stoppen</li> </ul>	<p><b>hyperammoniëmische encefalopathie</b> (ernstig ammoniakoverschot in het bloed; VIHE)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- staak valproïnezuur onmiddellijk; behandeling met carnitje is mogelijk effectief</li> <li>- behandel verder symptomatisch: vocht, actieve kool, lactulose, eiwitbeperking en naloxon</li> </ul>	<p>misselijkheid:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- verlaag tijdelijk de dosering; bouw daarna de dosering weer langzaam op</li> <li>- schrijf bij voortdurende misselijkheid histamine-2-(H2-)receptorantagonisten voor</li> </ul>

## gewichtstoename

## huiduitslag

- het is te overwegen om bij gewichtstoename metformine voor te schrijven [cave beperkte nierfunctie]
- pas bij overgewicht interventies toe gericht op voldoende bewegen en gezond eten; voor de behandeling van obesitas
- overweeg om bij overgewicht topiramaat toe te voegen aan valproïnezuur

verwijs de patiënt bij huidafwijkingen bij het gebruik van lamotrigine door naar een dermatoloog; bij huiduitslag tijdens gebruik van lamotrigine, carbamazepine en valproïnezuur direct medisch advies vragen; bij ernstige huiduitslag moet de patiënt zelf de medicatie staken en een afspraak maken met de behandelaar in verband met de mogelijk levensbedreigende bijwerking

wanneer de huiduitslag onschuldig lijkt en verdwijnt na het stoppen met lamotrigine, kan lamotrigine opnieuw worden gestart, met een extra langzaam opbouwschema

hypothyreoïdie:  
behandel verminderde  
schildklierfunctie met  
met levothyroxine



**Tabel 6.2** | Affiniteit van antidepressiva voor belangrijkste transporters en receptoren

THERAPEUTISCHE EFFECTEN						BIJWERKINGEN			
<i>antidepressivum</i>	SERT	NRT	DRT	presyn. alfa 2- adrenerge hetero- receptoren	5-HT-1	alfa 1- receptor	muscarine 1-receptor	histamine 1-receptor	kinidine
<b>SSRI's</b>									
citalopram	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
escitalopram	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
fluoxetine	+++	+	-	-	-	-	-	-	-
fluvoxamine	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
paroxetine	+++	+	-	-	-	-	+	-	-
sertraline	+++	-	+	-	-	-	-	-	-
<b>tricyclische antidepressiva (TCA's)</b>									
amitriptyline	+++	+++	-	-	-	+++	+++	+++	+++
clomipramine	+++	++	-	-	-	+++	+++	++	+++
imipramine	+++	+++	-	-	-	+++	++	++	+++
maprotiline	-	+++	-	-	-	+++	+++	+++	+++
nortriptyline	++	+++	-	-	-	-	++	+++	+++
<b>tetracyclische antidepressiva</b>									
mianserine	-	+	-	+++	-	-/+	-	+++	?
mirtazapine	-	-	-	+++	+++	--	/+	+++	-
<b>niet-selectieve serotonineheropnameremmers</b>									
duloxetine	+++	+++	+	-	+++	-	-	-	-
trazodon	+++	+	-	-	+++	+	-/+	+	-
venlafaxine	+++	+++	+	-	-	-	-	-	-
<b>overige</b>									
bupropion	-	+++	+++	-	-	-	-	-	-
vortioxetine	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
agomelatine	-	-	-	?	++	-	-	-	-

Hoe meer kruisjes, hoe groter de affiniteit van het geneesmiddel voor de transporter of receptor.

'-': verwaarloosbare affiniteit voor de desbetreffende transporter/receptor.

'?': onbekende affiniteit voor desbetreffende transporter/receptor

NB Overige werkingsmechanismen van antidepressiva betreffen de (ir)reversibele remming van het monoamineoxidase-A- en/of B-enzym (zoals door de MAO-remmers tranylcypromine of fenelzine). Dit enzym is betrokken bij de afbraak van serotonine, noradrenaline en dopamine.

Agomelatine stimuleert de melatoninereceptoren en antageoneert de 5-HT-2C-receptor; daarnaast verhoogt zij de noradrenaline- en dopamineafgifte.

Het aantal plussen duidt op de sterkte van de binding en dus op affiniteit. Na binding van het antidepressivum wordt het therapeutische effect bewerkstelligd door *blokkade* van SERT [serotonineheropnametransporter], NRT [noradrenalineheropnametransporter], DRT [dopamineheropnametransporter] en/of presynaptische alfa 2-adrenerge heteroreceptoren of door selectieve *stimulatie* van een specifieke serotoninereceptor (5-HT-1-receptor).

Met name blokkade van specifieke alfa-, muscarine- en histaminereceptoren leidt tot bijwerkingen. Hoe groter de receptoraffiniteit, hoe sterker deze blokkade die leidt tot een toename van bijwerkingen[ernst] [34,36-39].

## 6.4.2 Antipsychotica

Antipsychotica hebben als belangrijkste farmacologische effecten blokkade van de dopamine 2-receptor, serotonine 2a- en serotonine 2c-receptor, histaminereceptor en muscarinereceptor. Deze zijn gerelateerd aan de volgende bijwerkingen:

- dopamine-2-receptor: extrapiramidale bijwerkingen [acuut en verlaat], zoals parkinsonisme, acathisie, tardieve dyskinesie en acute en tardieve dystonie, en choreatische bewegingen. Daarnaast is er een relatie met de bijwerkingen prikkelbaarheid, sedatie en het maligne neurolepticasyndroom, en prolactine-stijging (met eventueel galactorroe);
- histamineblokkade [histamine 1-receptor]: sedatie, sufheid, gewichtstoename en hypotensie;
- acetylcholineblokkade [muscarinereceptor]: sinustachycardie, droge mond, constipatie, paralytische ileus, accommodatiestoornissen, glaucoom, mictieproblemen, urineretentie, orgasmeproblemen, erectieproblemen, cognitieve problemen en centraal anticholinerg syndroom;
- serotonine-2a-receptor: sedatie;
- serotonine-2c-receptor: erectieproblemen, mictieproblemen / incontinentie.

In tab. 6.3 is de affiniteit van de meest gangbare antipsychotica voor de belangrijkste receptoren weergegeven. Antipsychotica sorteren hun antipsychotische en antimanische effect hoofdzakelijk via blokkade van dopamine-2-receptoren [D2].<sup>1</sup> Hoe groter de affiniteit van het antipsychoticum voor de receptor [hoe meer plusjes in de tabel], hoe sterker deze binding leidend tot receptorblokkade. D2-blokkade leidt echter eveneens tot bijwerkingen (met name extrapiramidale en hormonale bijwerkingen, evenals onderdrukking van de waakzaamheid voor onverwachte signalen uit de omgeving).

Verder binden de antipsychotica in wisselende mate aan diverse serotonine- [5-HT-1- en 2A-], alfa- [alfa 1- en 2-], muscarine- en histaminereceptoren. Wederom geldt dat het aantal plussen geassocieerd is met de sterkte van de binding. Het binden van het antipsychoticum leidt meestal tot een blokkade van de desbetreffende receptor<sup>2</sup> en veroorzaakt hierdoor anticholinerge, antihistaminerge, antinoradrenerge en/of antiserotonerge bijwerkingen [36,38-41].

1 Niet alle antipsychotica sorteren hun therapeutische effect via dopamine 2-antagonisme. Zo zijn aripiprazol, brexpiprazol en cariprazine onder andere partiële dopamine-2-agonisten. Zij kunnen de dopamine-2-receptor dus zowel stimuleren als remmen.

2 Onder andere aripiprazol, brexpiprazol en cariprazine agoneren de serotonerge 5-HT-1A-receptor partieel; dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld paliperidon en risperidon, die deze receptor antagoniseren.

**Tabel 6.3** | Affiniteit van antipsychotica voor belangrijkste receptoren

THERAPEUTISCHE EFFECT					BIJWERKINGEN		
<i>antipsychoticum</i>	<i>D2-receptor</i>	<i>5-HT-2A</i>	<i>presyn. alfa 2-adrenerge heterorecept.</i>	<i>5-HT-1</i>	<i>alfa 1-receptor</i>	<i>muscarine 1-receptor</i>	<i>histamine 1-receptor</i>
<i>klassieke antipsychotica</i>							
amisulpride	++++	-	-	-	-	-	-
bromperidol	++++	++	-	-	+	-	-
haloperidol	+++	++	-	-	++	-	-
flupentixol	++++	is afhankelijk van de cis- of trans-vorm van de flupentixol					
pimozide	++++	++	+	-	+	+/-	+
pipamperon	++	+++	-	-	+	-	-
tiapride	++	?	?	?	?	?	?
zuclopentixol	+++	-	?	?	+	-	-
<i>atypische antipsychotica</i>							
aripiprazol	///	+++	+	///	++	+	++
brexpiprazol	///	++++	++++	///	+++	++	++
cariprazine	///	++	?	///	+	-	++
clozapine	+	+++	+	/	+++	++/+++	+++
lurasidon	+++	++++	++	/	++	-	-
olanzapine	++	+++	+	-	++	++/+++	+++
paliperidon	+++	++++	++	+	+++	+	+++
quetiapine	+	+	-	/	++	+	+++
risperidon	+++	++++	+++	+	+++	-	++
sertindol	+++	++++	+	+	+++	-	++

Hoe meer kruisjes, hoe groter de affiniteit van het geneesmiddel voor de receptor. Hierbij is: ++++ = zeer sterke binding ( $K_i < 1 \text{ nM}$ ); +++ = sterke binding ( $1 \text{ nM} \leq K_i < 10 \text{ nM}$ ); ++ = matige binding ( $10 \text{ nM} \leq K_i < 100 \text{ nM}$ ); + = zwakke binding ( $100 \text{ nM} \leq K_i < 1000 \text{ nM}$ ).

"/": symbool i.p.v. kruisje voor affiniteit van partiële agonisten

“-": verwaarloosbare affiniteit voor de desbetreffende receptor

“?": onbekende affiniteit voor desbetreffende receptor

### 6.4.3 Stemningsstabilisatoren

Lithium en de anti-epileptica valproïnezuur, lamotrigine en carbamazepine zijn de belangrijkste stemningsstabilisatoren, naast atypische antipsychotica en benzodiazepines, die verderop worden besproken. Lithium en anti-epileptica worden vanwege het verschil in werkingsmechanismen los van elkaar besproken.

#### Lithium

Lithium is een niet-competitieve remmer van inositol-monofosfatase, waardoor de inositol-trifosfaatconcentratie (een second messenger die in de cel de calciumspiegels verhoogt en zo in de cel calciumgerelateerde signaalsystemen beïnvloedt) daalt. Daarnaast is het een niet-competitieve remmer van inositol-polyfosfatase, hetgeen een onvoldoende opgehelderde cascade in gang zet. Het reguleert eveneens de fosforylering van GSK-3 (glycogeen synthase-kinase-3). De bijwerkingen van lithium zijn niet alleen terug te voeren op een specifiek centraal receptorsysteem, maar zijn mede het gevolg van een direct effect van lithium op diverse orgaansystemen. De gebruikelijke ordening van de bijwerkingen bij stemningsstabilisatoren is dus een weergave per orgaansysteem:

- nieren: polyurie, polydipsie, verminderd concentratievermogen / afgenomen glomerulaire filtratie, nierinsufficiëntie;
- endocriene bijwerkingen: hypothyreoïdie (zowel op korte als op lange termijn), hyperparathyreoïdie en zelden diabetes mellitus;
- centrale bijwerkingen: vermoeidheid, fijne tremor, parkinsonisme, EEG-veranderingen, spierzwakte en soms fasciculaties, geheugen- en concentratiestoornissen, emotionele afvlakking;
- hart en vaten: geleidingsstoornissen en aritmieën.
- bloed: voorbijgaande leukocytose, incidenteel anemie;
- huid: verergering psoriasis en acne (reversibel);
- gastro-intestinaal: vaak tijdelijk buikpijn, diarree, misselijkheid, gewichtstoename (waarbij inname calorierijken dranken, hypothyreoïdie en veranderd glucosemetabolisme een rol spelen).

#### Anti-epileptica

De meest voorgeschreven anti-epileptica zijn valproïnezuur, lamotrigine en in minder mate carbamazepine, dat vanwege vele interacties en bijwerkingen minder wordt voorgeschreven. Valproïnezuur inhibeert het succinyl-semialdehyde dehydrogenase, waardoor het succinyl-semialdehyde toeneemt, hetgeen het GABA-transaminase remt, waardoor de GABA-transmissie toeneemt. Dat laatste

betekent dat de remmende werking van GABA toeneemt [42]. Lamotrigine bindt aan niet-actieve natriumkanalen, waardoor de afgifte van het exciterend glutamaat-aminozuur wordt onderdrukt. Daarnaast bindt het [zwak] aan diverse receptoren (adenosine, adrenerge, dopamine, GABA, histamine, kappa-en sigma-opioïde, muscarinerge en serotonerge receptoren) [43]. Carbamazepine inhibeert het vuren van de natriumkanalen, waardoor actiepotentialen worden voorkomen. Daarnaast zorgt het voor een toename van de dopamine-turnover en stimuleert het de GABA-transmissie (waardoor manische en depressieve symptomen zouden verbeteren) [44].

Ook bij anti-epileptica worden bijwerkingen per orgaansysteem beschreven, samengevat in tabel 6.1. De belangrijkste zijn de centrale bijwerkingen, onder andere sedatie en vermoeidheid. Klachten met betrekking tot het spijsverteringsstelsel (misselijkheid, droge mond), gewichtstoename (valproïnezuur) of afvallen (lamotrigine, carbamazepine) en huidklachten (haaruitval, voorbijgaande rash en, zeer zelden, Stevens-Johnson-syndroom).

#### **6.4.4 Slaapmedicatie**

De bijwerkingen van benzodiazepines hangen rechtstreeks samen met de effecten van deze middelen op het GABA-A-systeem en hangen sterk samen met de bedoelde effecten, sedatie, angstremming en spierverslapping. De belangrijkste bijwerkingen zijn dan ook sedatie (sufheid, slaperigheid, vermindering intellectuele en motorische prestaties). Daarbij is het van belang om aandacht te hebben voor effecten op de motoriek (vooral bij ouderen kan dit leiden tot vallen) en effecten op de mogelijkheid van verkeersdeelname. Daarnaast zijn er subtiele effecten op het cognitief functioneren, amnesie en spierverslapping, wat ook kan leiden tot ademhalingsdepressie. Daarnaast zijn er paradoxaal reacties vermeld, zoals toegenomen onrust of een opwindingsstoestand.

#### **Tijdspectief op bijwerkingen**

Vaak is er bij de start van de behandeling veel aandacht voor bijwerkingen. Er is dan frequent contact met de behandelaar om effecten op psychiatrische problematiek te monitoren. Zoals hierboven beschreven is dit op zich verstandig. De meeste bijwerkingen van psychofarmaca ontstaan al direct in het begin van de behandeling. Het is zeer raadzaam om hier direct vanaf het begin aandacht voor te hebben en ook telkens weer samen met de patiënt de afweging te maken of de optredende bijwerkingen (bijvoorbeeld met betrekking tot gewichtstoename en seksualiteit, die vaak blijvend zijn) de medicatie-instelling rechtvaardigen of dat

geswitcht moet worden. Als de psychiatrische klachten zijn gestabiliseerd neemt de frequentie van het behandelcontact af of worden patiënten ontslagen uit zorg. Toch is het van groot belang om aandacht voor bijwerkingen te behouden.

- 1 Sommige bijwerkingen ontstaan in de loop van de behandeling, zoals tardieve bewegingsstoornissen, metabool syndroom en nierinsufficiëntie.
- 2 Bijwerkingen die bij de start van de behandeling acceptabel zijn voor de patiënt zijn dat op langere termijn vaak niet, zoals gewichtstoename en seksuele bijwerkingen. Vaak zijn patiënten aanvankelijk opgelucht dat de klachten herstellen en nemen zij de bijwerkingen voor lief, maar bij verder herstel en deelname aan het maatschappelijk leven kunnen bijwerkingen het functioneren flink beperken, zoals sedatie die werk in de weg staat, of gewichtstoename en seksuele bijwerkingen die meer last geven bij het aangaan van een relatie.
- 3 De lichamelijke gevolgen van bijwerkingen op de lange termijn, zoals gewichtstoename, kunnen niet te onderschatten negatieve sociale gevolgen hebben (bijvoorbeeld diabetes mellitus type II, hypertensie en dislipidemie). Deze worden soms na jaren behandeling pas zichtbaar in bijvoorbeeld hart- en vaatziekten.
- 4 Met het ouder worden neemt de gevoeligheid voor een aantal bijwerkingen toe of hebben bijwerkingen, zoals bewegingsstoornissen of sedatie, ernstiger consequenties (vallen, afname mobiliteit).

### *Aandacht voor interacties*

Veel patiënten, zeker in de EPA-doelgroep, gebruiken meerdere medicijnen naast elkaar, wat kan leiden tot interacties, waardoor bijwerkingen versterkt kunnen worden. Zo geven lithium of valproïnezuur apart vaak in beperkte mate extrapiramidale bijwerkingen, maar in combinatie met elkaar of antipsychotica neemt de kans hierop flink toe. Niet alleen psychofarmaca kunnen elkaars bijwerkingen versterken, ook lichamelijke medicatie speelt hier vanzelfsprekend een rol. Het is daarom van belang om bij het voorschrijven goed geïnformeerd te zijn over het actuele medicatiegebruik en op de hoogte te zijn van de mechanismen en leefstijlfactoren (zoals roken, voeding en supplementgebruik) die voor interacties kunnen zorgen. De belangrijkste mechanismen zijn:

- 1 versterking van het effect door hetzelfde werkingsmechanisme, of parallelle effecten via verschillende mechanismen;
- 2 invloed op de bloedspiegel van medicatie doordat medicijnen elkaars afbraak of omzetting versterken of verminderen; hiervoor is kennis noodzakelijk over de enzymsystemen in de lever die verantwoordelijk zijn voor de afbraak [cytochroomstelsel];
- 3 invloed op uitscheiding van medicatie.

### *Farmacogenetische effecten*

Hierboven is al het een en ander beschreven over de lichamelijke risico's van geneesmiddelenomzetting, inclusief van medicatie-interactie. De meeste psychofarmaca worden in de lever gemetaboliseerd door vooral twee van de cytochroom-P450-enzymen: CYP2D6 en CYP2C19. Mensen kunnen ingedeeld worden naar de snelheid en efficiëntie van de werking van deze enzymen: trage, gemiddelde, snelle en ultrasnelle metaboliseerders. Deze profielen zijn genetisch bepaald, en de genotypen kunnen bepaald worden door een bloedafname. In Nederland is 5-9% van de mensen een trage, 35-45% een intermediaire, 42-58% een normale en 2-3% een zeer snelle metaboliseerder van het CYP2D6 enzym. Van het CYP2C19 enzym is 2-3% een trage, 20-30% een intermediaire, 60-75% een normale en 3-7% een ultrasnelle metaboliseerder. Wat betreft de ultrasnelle metaboliseerders: dit betekent niet dat deze groep geen baat bij medicatie zal hebben, maar dat dit effect bij lagere doseringen achter kan blijven bij de verwachtingen, of dat hoger gedoseerd moet worden om een optimaal effect te hebben.

Theoretisch speelt de snelheid van metabolisering een belangrijke rol, zowel in het effect van de farmacotherapie als in de mate waarin bijwerkingen optreden, en dus heeft die een belangrijke invloed op de vraag of de persoon doorgaat of stopt met medicatie of switcht naar een ander middel. Snelle metaboliseerders zullen theoretisch weinig effect merken van de medicatie (ook weinig bijwerkingen), ook al worden zij binnen de therapeutische 'range' gedoseerd. Trage metaboliseerders zullen theoretisch veel bijwerkingen ervaren, ook al worden zij binnen de therapeutische 'range' gedoseerd.

Een belangrijke vraag is of het genetisch profileren van CYP-enzymen bij individuen voordat ze starten met psychofarmaca, kan helpen om mensen optimaal te doseren en hun bijwerkingen te besparen. De literatuur hierover is niet eenduidig. Sommige studies wijzen uit dat het bepalen van het genotype niet of nauwelijks predictieve waarde heeft wat betreft bijwerkingen, maar andere wijzen uit dat het doseren op basis van genotype een gunstig effect kan hebben op het voortzetten van de medicatie en de last van bijwerkingen kan verminderen [45-49]. In hoeverre farmacogenetische bepalingen voordat met behandeling

wordt gestart uiteindelijk het risico op bijwerkingen doen verminderen en daarmee het cardiovasculaire risico op de langere termijn indammen is dus nog geen uitgemaakte zaak. Wel kan het in individuele gevallen, bijvoorbeeld bij het zeer snel ontstaan van veel bijwerkingen of forse gewichtstoename, van belang zijn om een CYP-genetisch profiel te laten bepalen, om na te gaan of iemand een trage metaboliseerder is van het CYP-enzym van het betreffende geneesmiddel (zie tabel 6.4) [50]. Een eerste inschatting van welk type metaboliseerder iemand is, kan plaatsvinden op basis van de proportie aanwezig geneesmiddel in het bloed ten opzichte van haar metaboliet. Wanneer het percentage metaboliet sterk verhoogd is, doet dit vermoeden dat iemand snel metaboliseert en kan desgewenst alsnog een genotype-bepaling volgen.

**Tabel 6.4** | CYP-enzym waardoor psychofarmaca gemetaboliseerd worden

<i>metabolisering via CYP2C19</i>	<i>metabolisering via CYP2D6</i>
<i>antidepressiva</i>	
agomelatine	amitriptyline, nortriptyline
amitriptyline	duloxetine
(es)citalopram	(es)citalopram
clomipramine, imipramine	clomipramine, desipramine
moclobemide	moclobemide
sertraline	fluvoxamine
	imipramine
	paroxetine
	fluoxetine
	venlafaxine
	mirtazapine
<i>antipsychotica</i>	
	aripiprazol
	flufenazine
	haloperidol
	risperidon
	pimozide
	perfenazine
	zuclopentixol
	olanzapine

Bron: KNMP CYP2D6 en CYP2C19



## 6.5 – Monitoring lichamelijke gevolgen van medicatie

Hoewel al in 2017 de *Generieke module bijwerkingen* is verschenen in het licht van de zorgstandaarden psychiatrie [51], is het monitoren hierop nog geen vanzelfsprekendheid binnen de zorg voor psychiatrische patiënten. Bij veel poliklinieken binnen en buiten de ggz wordt het monitoren van de lichamelijke bijwerkingen van psychofarmaca overgelaten aan de psychiater, verpleegkundig specialist of arts-assistent. Hierdoor gebeurt dit vaak niet routinematig, tenzij het uitdrukkelijk in een protocol is vastgelegd, zoals dat gebeurt voor lithium of clozapine. Überhaupt wordt vaak pas gedacht aan lichamelijke monitoring wanneer patiënten ouder dan veertig jaar zijn. Hierdoor worden bij de jongere patiënten nogal eens lichamelijke gevolgen gemist. Ook worden bijwerkingen vaak niet systematisch of gestandaardiseerd uitgevraagd, en weet de behandelend psychiater of verpleegkundig specialist lang niet altijd wanneer de patiënt bijvoorbeeld via de huisarts of een andere specialist andere medicatie voorgeschreven krijgt of zelf comedatie koopt bij de drogist. Dit is geen triviaal probleem; Simoons et al. [52] onderzochten bij 367 patiënten op psychiatrische poliklinieken hoeveel discrepanties er bestonden tussen de dossierinformatie en wat de patiënt daadwerkelijk slikte. Er werden in 95% van de dossiers ten minste één discrepantie en gemiddeld drie discrepanties per patiënt gevonden. De meeste discrepanties [74,5%] betroffen medicatie die de patiënt slikte, maar die niet genoteerd stond in het dossier. Van de niet-genoteerde medicatie gaf 23% risico op matig tot ernstig ongemak bij 49% van de patiënten. Om deze problemen in de behandeling te voorkomen zijn bij GGZ Drenthe binnen de alledaagse klinische praktijk twee nauw verwante gestandaardiseerde monitoringsprogramma's ontwikkeld: MOPHAR (Monitoring Outcomes of psychiatric Pharmacotherapy) [53, 54] en de Pharmacotherapy Outcome Survey (PHAMOUS) [22]. MOPHAR is ontwikkeld voor patiënten met stemmings- en angstklachten en PHAMOUS voor patiënten met een psychotische aandoening. Dit programma wordt op dit moment uitgerold binnen andere bij RoQua aangesloten instellingen.

Speciaal vrijgestelde en opgeleide verpleegkundigen voeren de screenings uit. Deze meting omvat een aantal onderdelen (zie ook figuur 6.2):

- 1 de patiënt vult een Routine Outcome Monitoring (ROM)-meting in, om behandel­effect en kwaliteit van leven in kaart te brengen en te kunnen volgen;
- 2 de verpleegkundige doet een medicatieverificatie, zowel met patiënt zelf als aan de hand van de apotheekgegevens;
- 3 de monitoring van bijwerkingen, medicatie-compliance, afhankelijkheid en misbruik van alcohol en drugs, een screening op leefstijl en slaap, en lichamelijke parameters die zowel objectieve lichamelijke bijwerkingen en risicofactoren meten (waaronder bloeddruk, bloedsuiker, lipidenspectra, BMI, buikomvang, schildklier, nier -en leverfuncties) als subjectieve bijwerkingen zoals sufheid, seksuele bijwerkingen en extrapiramidale bijwerkingen (zie tab. 6.1). De uitkomsten worden ingevoerd door de verpleegkundigen en komen terecht in een rapport binnen het EPD;
- 4 een cruciale stap is dat de uitkomsten aan de behandelaar worden teruggekoppeld, liefst als vast onderdeel van de behandelbespreking;
- 5 de behandelaar bespreekt de uitkomsten met zijn/haar patiënt;
- 6 en – al net zo cruciaal – onderneemt actie bij eventuele afwijkingen.

Zoals gezegd is ook het volgen van het beloop van bijwerkingen cruciaal, waarbij van meet af aan met de patiënt afspraken gemaakt worden over de frequentie van het herhalen van lichamelijke metingen, en over wat te doen bij bijwerkingen zoals gewichtstoename, verhoogde bloeddruk of van seksuele aard. Wat vindt de patiënt nog acceptabel in de verhouding tussen effect en bijwerkingen? Deze screening wordt routinematig jaarlijks herhaald, en liefst eerder bij significante medicatiewijzigingen. Een overzicht van MOPHAR wordt gepresenteerd in fig. 6.2.

### **VERPLEEGKUNDIG CONSULT = REGULIER**

- 1 medicatieverificatie
- 2 lichamelijk onderzoek:  
RR/gewicht/buikomvang, pols
- 3 controle labuitslagen
- 4 vragenlijsten m.b.v. interview:  
→ BAL middelen  
→ BAL somatiek  
→ BAL medicatie/behandeling  
→ leefstijl  
→ SMS  
→ Mars 6  
→ OQ45, HSDQ (zelf-Invul)

### **ONDERZOEK:**

- 1 verpleegkundig consult
- 2 extra vragenlijsten:  
→ Informed consent  
→ BAL demografie  
→ BAL familie  
→ DSM-5-screener  
→ WHO-DAS  
→ ASRM  
→ CDS2  
→ JTV-SV  
→ PCL-5

**DATAVERZAMELING:** 1 labgegevens: standaard MOPHAR-prikformulier, via Certe komen uitslagen direct in het EPD. 2 Vragenlijsten: via RoQua in EPD

### **ORGANISATIE MOPHAR-CONSULT**

- 1 **secretaresse:**  
→ plant het MOPHAR-consult in bij de MOPHAR-verpleegkundigen conform afspraak (voor intake en/of voor jaarlijkse evaluatie)  
→ verstuurt uitnodiging MOPHAR en het labformulier
- 2 **MOPHAR-verpleegkundige**  
→ belt één week voor het consult de patiënt ter voorbereiding  
→ voert het MOPHAR-consult uit  
→ kopieert de MOPHAR-rapportage naar het EPD  
→ overlegt met de RB bij afwijkende bevindingen
- 3 **regiebehandelaar**  
→ bespreekt het MOPHAR-rapport met de patiënt

Artikel over opzet: Simoons M, Ruhé HG, van Roon EN, Schoevers RA, Bruggeman R, Cath DC, Muis D, Arends J, Doornbos B, Mulder H. (2019): Design and methods of the 'Monitoring Outcomes of psychiatric PHARmacotherapy' (MOPHAR) monitoring program - a study protocol. *BMC Health Serv Res.* 19(1):125.

**Figuur 6.2** | MOPHAR lichamelijke monitoring

Een eerste analyse bij 1.942 patiënten met overwegend affectieve, angst-, persoonlijkheids- of ontwikkelingsstoornissen op de poliklinieken van GGZ Drenthe (gemiddelde leeftijd: 46 jaar, 60% vrouw) wezen uit dat tussen 31% (vrouwen) en 38% (mannen) metabool syndroom had, waarbij een verhoogde bloeddruk bij > 70% van de groep voorkwam en een verhoogde buikomvang bij 47%, 21% had een verhoogde bloedsuiker, 45% een verstoord lipidenpectrum en 11% een

vertraagde schildklierfunctie (met name bij vrouwen). Deze cijfers maken duidelijk waarom lichamelijke monitoring bij psychiatrische patiënten op specialistische poliklinieken geen overbodige luxe is.

## CASUS JAN [2]

Doordat Jan door zijn overgewicht veel last heeft van gewrichtspijn en ook in zijn dagelijks leven (met lopen, autorijden, maar ook seksueel) veel hinder ervaart van zijn overgewicht, besluit hij mee te doen aan een leefstijlprogramma bij de polikliniek. Voorafgaand hieraan wordt een MOPHAR-meting gedaan door de verpleegkundige. Tijdens alle stappen van de monitoring fungeert de verpleegkundige als spin in het web, omdat zij in de gaten houdt in hoeverre de verschillende stappen ook daadwerkelijk doorlopen worden. Eerst vult Jan ROM-vragenlijsten over klachten, slaappatroon, traumagerelateerde klachten (JTV en PCL-5) en kwaliteit van leven (HSDQ) in die door het secretariaat klaargezet zijn. Dan wordt een bezoek bij de verpleegkundige gepland. Zij interviewt Jan over eventueel alcohol- en drugsgebruik met behulp van onderdelen van de MATE. Verder neemt zij de al door Jan ingevulde Somatische mini Screen (SmS; een bijwerkingenlijst van 18 items) [55] met hem door, ze stelt 6 vragen met behulp van de Medication Adherence Rating Scale (MARS) [56, 57] naar medicatie-compliance, en zij doet een uitvoerige medicatieverificatie. Ten slotte meet ze bloeddruk, hartfrequentie, BMI, temperatuur en buikomvang. Dan gaat Jan naar het plaatselijke laboratorium waar bloed wordt afgenomen (zie fig. 6.2). Wanneer de laboratoriumuitslagen ook bekend zijn, voert de verpleegkundige deze in in het EPD. Op grond van alle vragenlijsten en interviews, het lichamelijk onderzoek en het laboratoriumonderzoek wordt ten slotte een rapport gegenereerd in samenwerking met RoQua van het UMCG en dit verschijnt in het EPD.

De verpleegkundige constateert bij Jan zowel een verhoogde bloeddruk als een BMI > 30, een sterk vergrote buikomvang en verhoogd cholesterol. Zij informeert de regiebehandelaar, en deze informeert zowel Jan als de huisarts over de verhoogde bloeddruk en het afwijkende lipidspectrum. Ook stelt zij (de regiebehandelaar) Jan voor om mee te doen aan een intensieve leefstijltraining bij de polikliniek.

Ten slotte bespreekt zij met Jan dat het, gezien het verhoogde risico op cardiovasculaire schade, wellicht de moeite waard is om de medicatie te herzien. Jan gaat akkoord. In goed overleg wordt als eerste stap de carbamazepine afgebouwd en vervangen door lamotrigine, vanwege het gunstiger bijwerkingenprofiel van lamotrigine, met name met betrekking tot sedatie en inactiviteit, die bij Jan hebben bijgedragen aan zijn forse overgewicht.

## 6.6 – Behandeling van lichamelijke gevolgen van medicatie

De behandeling van lichamelijke bijwerkingen is meerledig en omvat meer dan alleen de medicamenteuze behandeling van klachten die voortvloeien uit de behandeling met psychofarmaca. Alvorens hiermee te beginnen is het van belang om uitgebreid stil te staan bij de niet-medicamenteuze behandelopties. In de praktijk wordt hier niet altijd tijd voor genomen, terwijl er veel winst te behalen is.

In tab. 6.1 wordt per geneesmiddelengroep aangegeven welke bijwerkingen bij het gebruik daarvan kunnen voorkomen. Deze zijn geclusterd in orgaansystemen, waarbij de indeling wordt aangehouden van de *Generieke module bijwerkingen* [51]. De volgende systemen komen daarbij aan de orde: centraal zenuwstelsel, maag-darmstelsel en lever, hart- en vaatstelsel, voortplantings- en urinestelsel, bloed en overig. Hoewel het niet haalbaar is om alle adviezen samen te vatten in een enkele tabel, hebben we hiermee getracht een overzicht te geven van de behandeling van de meest voorkomende bijwerkingen. Een aantal interventies zullen we nader toelichten, enerzijds omdat deze bijwerkingen frequent voorkomen, anderzijds omdat de interventies goed in de eigen praktijk toe te passen zijn. Het vraagstuk bij wie de verantwoordelijkheid voor het uitvoeren van deze behandeling ligt, zal verder worden besproken in par. 6.7.

### 6.6.1 Niet-medicamenteuze behandeling

#### *Voorlichting*

De behandeling van bijwerkingen begint al voor aanvang van het voorschrijven van psychofarmaca. Bij het stellen van de diagnose en het bespreken van de voorgestelde medicatie is het van belang dat de patiënt wordt voorgelicht over de lichamelijke risico's van deze medicatie, wordt besproken welke verwachtingen de patiënt heeft bij het gebruik van de medicatie en de patiënt lichamelijk in kaart wordt gebracht [zie fig. 6.2]. Daarnaast is het belangrijk om de patiënt op de hoogte te brengen van het feit dat de psychiatrische aandoening zelf al een verhoogd risico geeft op lichamelijke comorbiditeit en dat het om die reden nodig is om gedurende de behandeling de lichamelijke gezondheid goed te blijven volgen. Eventuele psychofarmaca kunnen daarop ook van invloed zijn en kunnen bijvoorbeeld cardiovasculaire risicofactoren die reeds aanwezig zijn verder verstoren. Dit kan gedaan worden tijdens psycho-educatie door de behandelaar, maar kan ook onderdeel zijn van bijvoorbeeld een bijwerkingenpoli of lichamelijke screening. Het is goed om deze factoren mee te wegen in de keuze van een

middel. Indien de patiënt op de hoogte is van de mogelijke bijwerkingen van het middel is de kans op compliance groter.

Indien de patiënt reeds is gestart met het middel en daar bijwerkingen van ervaart, is de eerste stap dat dit bekend wordt bij de behandelaar. Dat kan doordat de patiënt zelf aan de bel trekt om te overleggen, maar het kan worden ondervangen door bij het voorschrijven van het middel op korte termijn een vervolgspraak te plannen met als doel de potentiële bijwerkingen te bespreken. Aangezien het ook mogelijk is dat bijwerkingen op langere termijn worden opgemerkt, is het van belang om het bij elk contact dat de behandelaar met de patiënt heeft aan de orde te stellen. De *Generieke module bijwerkingen* adviseert ook om van bijwerkingen in elk consult een vast gespreksonderwerp te maken en de uitkomsten te noteren in het dossier [51].

### *Leefstijladviezen*

Er wordt steeds meer bekend over de gunstige effecten van de gezonde leefstijl op zowel de psychische als de lichamelijke gezondheid van mensen. Hoewel de effecten bescheiden zijn, zeker bij patiënten met psychiatrische aandoeningen, lijken specifiek toegepaste interventies uiteindelijk veelbelovend. Elders in het boek worden de leefstijladviezen inhoudelijk verder besproken. Het is echter ook van belang om bij de preventie en behandeling van lichamelijke bijwerkingen van psychofarmaca rekening te houden met leefstijl. Zoals gezegd kunnen psychofarmaca een scala aan lichamelijke bijwerkingen hebben, en leefstijladviezen kunnen daarbij gericht worden ingezet. Daarbij kun je denken aan adviezen gericht op gewichtstoename bij het gebruik van olanzapine of mondhygiëneadviezen bij een verhoogd risico op gebitsproblemen bij lithiumgebruik. Deze adviezen staan genoemd in tab. 6.1, waarin deels op de bijwerking gerichte adviezen en deels algemene leefstijladviezen worden genoemd, de laatste met name bij het voorkomen van metabole bijwerkingen. Leefstijladviezen zijn door de bijwerkingen van psychofarmaca echter vaak moeilijk uit te voeren; daarom wordt geadviseerd om direct bij aanvang van de behandeling leefstijladviezen te geven en die als een rode draad door de behandeling heen te laten lopen.

### CASUS JAN [3]

Op basis van de uitkomsten van de lichamelijke screening blijkt Jan een metabool syndroom te hebben. In eerste instantie wordt met Jan besproken wat dat inhoudt, dat er een verhoogd risico is op hart- en vaatziekten en wat de verschillende mogelijkheden zijn om daar wat aan te doen. Er is winst te behalen in zijn voedings- en bewegingspatroon. Hij voelt er wel wat voor om met een leefstijlgroep mee te doen; hij heeft het weleens zelf geprobeerd, maar alleen lukt het hem niet goed om zich aan de adviezen te houden. Hij wordt verwezen naar een diëtiste die hem dieetadviezen geeft en zijn gewicht en eetpatroon monitort. Verder gaat hij tweemaal per week wandelen met een groep medepatiënten, een initiatief georganiseerd vanuit de polikliniek. Voor medicamenteuze behandeling van hypertensie en hyperlipidemie wordt hij verwezen naar zijn huisarts. Na een aantal maanden is zijn gewicht echter minimaal afgenomen, wat hem demotiveert om verder te gaan met het opvolgen van de leefstijladviezen en waardoor hij er toch ook weer over denkt om met zijn medicatie te stoppen.

## 6.6.2 Medicamenteuze behandeling

### *Aanpassing medicatie*

De eerste stap van de medicamenteuze behandeling van lichamelijke bijwerkingen van medicatie bestaat in veel gevallen uit aanpassing van de dosis. Er kan ook worden overwogen om het gebruikte middel dat hinderlijke bijwerkingen veroorzaakt te vervangen door een ander middel met vergelijkbare werkzaamheid, op basis van een ander en gunstiger receptorbindingsprofiel [tab. 6.1, 6.2 en 6.3]. Het is van belang om dit in goed overleg met de patiënt te doen, aangezien dit ook kan betekenen dat de klachten, al dan niet tijdelijk, toenemen [51]. Verder is het van belang om voorafgaand aan het voorschrijven van medicatie een aantal vuistregels paraat te hebben om over na te denken, dan wel met patiënt te bespreken, en die te betrekken in de overweging of überhaupt voor dit middel gekozen wordt. Zo veroorzaken olanzapine, clozapine en mirtazapine (de laatste wordt offlabel vaak als slaapmiddel voorgeschreven) op basis van onder meer H1-blokkerende effecten vaak een forse gewichtstoename.

### *Medicamenteuze behandeling*

Indien de bijwerkingen dusdanig hinderlijk zijn of een cardiovasculair risico veroorzaken kan men overwegen ze te behandelen middels medicatie. Voorbeelden van veelvoorkomende bijwerkingen waarvoor medicamenteuze behandeling nodig

is, zijn hypertensie, hyperlipidemie, bewegingsstoornissen en overgewicht. Het is hierbij van belang om af te stemmen met de huisarts wie deze behandeling uitvoert en controleert, en wie hier de regie over heeft. De laatste tijd is er een discussie gaande of artsen en verpleegkundig specialisten niet meer zelf de metabole gevolgen van de door hen voorgeschreven psychofarmaca moeten behandelen.

Bij antipsychotica-geïnduceerde gewichtstoename hebben voornamelijk de additie van metformine en topiramaat een bewezen gunstig effect op het gewicht [58, 59], evenals het switchen van het bewuste antipsychoticum naar aripiprazol [60]. Een RCT laat zien dat het gebruik van liraglutide samen met een leefstijlgroep meer afname van de BMI gaf dan placebo naast een leefstijlgroep [61]. In een groep patiënten met schizofreniespectrumstoornis die ingesteld waren op clozapine of olanzapine en ook metabole afwijkingen hadden, werd eveneens een gunstig effect gevonden op het gewicht, de glucosetolerantie en cardiometabole parameters zoals buikomvang en bloeddruk [62]. Uit recent onderzoek is ook gebleken dat de combinatie van de opioïd-receptorantagonist samidorphan en olanzapine significant minder gewichtstoename geeft dan het gebruik van olanzapine alleen [63]. Dit eerste middel is in Nederland echter nog niet geregistreerd voor dit gebruik. Gezien de risico's van gewichtstoename door het gebruik van psychofarmaca wordt geadviseerd om te overwegen bloedglucoseverlagende medicatie voor te schrijven die gewichtsverlies bevordert [64]. Bij het voorschrijven van medicatie die gericht is op de bijwerkingen van psychofarmaca is het altijd van belang om met de patiënt te bespreken dat deze medicatie ook weer bijwerkingen kan veroorzaken en wat de afweging voor de patiënt is om die al dan niet te accepteren. Een voorbeeld hiervan is metformine, dat geïndiceerd kan zijn na gewichtstoename bij antipsychoticagebruik, maar ook maag-darmklachten zoals misselijkheid kan veroorzaken.



## CASUS JAN [4]

Jan gaat naar de huisarts om de uitkomsten van de lichamelijke screening te bespreken en welke andere opties er zijn om wat aan zijn overgewicht te doen. Aangezien hij op basis van de richtlijn *Cardiovasculaire risicomanagement* niet voldoet aan een verhoogd risicoprofiel krijgt hij van de huisarts alleen leefstijladviezen. Nadat Jans behandelend psychiater overleg heeft gehad met de huisarts blijkt dat zijn ernstige psychiatrische aandoening een extra risicofactor is voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, wat de huisarts doet besluiten dat er ook een indicatie is voor de behandeling van zijn cardiovasculaire risicofactoren. Jan krijgt een antihypertensivum en een statine voorgeschreven, waardoor zijn bloeddruk en cholesterol normaliseren, wat gunstig is voor zijn kans op hart- en vaatziekten. Jan zit er echter nog steeds mee dat hij zijn gewicht niet omlaag krijgt. In overleg met zijn huisarts krijgt hij een verwijzing naar een fysiotherapeut. De fysiotherapeut begeleidt Jan met het opstellen van een beweegprogramma en het adviseren bij sporten.

## 6.7 – Organisatie van zorg

Er is nog geen duidelijke consensus over de verantwoordelijkheid voor de uitvoering van lichamelijke screening, voor de behandeling van afwijkende waarden en voor de opvolging daarvan. De richtlijn *Somatische screening bij patiënten met een ernstige psychische aandoening* schrijft voor dat er minimaal eenmaal per jaar een lichamelijke screening dient plaats te vinden [65]. Het verschilt per instelling of zelfs binnen instellingen hoe die wordt vormgegeven. In de praktijk wordt lichamelijke screening steeds vaker belegd in zogenoemde somatische poli's of bijwerkingenpoli's die verwant zijn aan de psychiatrische behandelpoliklinieken. Volgens de genoemde richtlijn is het beleid om bij afwijkende waarden te verwijzen naar de huisarts voor eventuele behandeling [65]. Er zijn echter ook behandelaren in de ggz die ervoor kiezen om afwijkende cardiovasculaire risicofactoren zelf te behandelen. Dit resulteert in een grote variatie in werkwijzen.

Landelijk is de zorg rondom de lichamelijke gezondheid bij psychiatrische aandoeningen nog onvoldoende geharmoniseerd [66]. Het blijkt dat de afkappwaarde voor behandeling van cardiovasculaire risicofactoren verschilt tussen de ggz en de huisartsenpraktijk. In de ggz wordt meestal het metabool syndroom

of onderdelen daarvan aangehouden als reden voor verwijzing dan wel behandeling [65]. In de huisartsenpraktijk wordt de richtlijn *Cardiovasculair risicomanagement* [67] aangehouden als leidraad voor diagnostiek en behandeling van cardiovasculaire risicofactoren. Volgens deze richtlijn worden patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen niet meegenomen als risicogroep [67], terwijl wel bekend is dat de levensverwachting van deze groep wel 10–15 jaar lager ligt dan die van de gemiddelde populatie. Een nauwere samenwerking en beter op elkaar aansluitende richtlijnen zouden deze kloof kunnen overbruggen [68].

Zoals de casus die in dit hoofdstuk wordt besproken illustreert, is de zorg voor patiënten met EPA vaak versnipperd. Aangezien lichamelijke comorbiditeit en met name metabole afwijkingen vaak voorkomen bij deze doelgroep wordt aangeraden om in de ggz naast lichamelijke screening meer interventies te bieden die gericht zijn op verbetering van de lichamelijke gezondheid. Daarbij is het van belang dat er nauwe samenwerking is tussen verschillende disciplines, zoals psychiater, huisarts, fysiotherapeut en diëtist. Dit kan door in de ggz een meer integrale behandeling te bieden, door bijvoorbeeld transmurale samenwerkingsverbanden of het aanbieden van een multidisciplinaire groepsbehandeling. Het is echter ook goed om te investeren in meer kennis en kunde over somatisch-psychiatrische comorbiditeit buiten de ggz, in de huisartsenpraktijk en in de andere medische specialismen [66].

## 6.8 – Klinische implicaties

Op basis van de voorgaande uiteenzetting willen we graag een aantal algemene adviezen meegeven voor de klinische praktijk.

- Voorafgaand aan start medicatie: kijk naar tolerantie en naar risicofactoren op basis van onder andere familieanamnese en premorbide lichamelijke conditie.
- In het geval van bijwerkingen geldt allereerst het algemene principe van dosis verlagen of switchen.
- Indien met conservatieve maatregelen geen of onvoldoende effect wordt bereikt, kan worden overgegaan op medicamenteuze behandeling van bijwerkingen.
- Combineer in alle gevallen de behandeling zo veel mogelijk met leefstijl-principes.
- Vermijd zo veel mogelijk tweedegeneratiemiddelen zoals quetiapine en mirtazapine voor te schrijven als slaapmiddel, gezien het forse metabole effect van deze middelen en het geringe bewijs voor deze indicatie [69].

- Het is de bedoeling om in de toekomst uiteindelijk te komen tot een stroomdiagram voor de behandeling van bijwerkingen dat je in de spreekkamer samen met de patiënt kunt doornemen.



## LEES/GEbruIKSTIPS

---

- [www.pakwijzer.nl](http://www.pakwijzer.nl).

Dit betreft de Persoonlijke Antipsychotica Keuzewijzer, een initiatief van Arkin met de afdeling psychiatrie van het AMC.



- [www.psychosenet.nl/medicatie/antipsychotica/antipsychotica-bijwerkingen-keuzetool/](http://www.psychosenet.nl/medicatie/antipsychotica/antipsychotica-bijwerkingen-keuzetool/)

Dit betreft een website, een initiatief van psychosenet.nl. Dit is een website opgericht door ervaringsdeskundigen met professionals, waarop je de meest voorkomende bijwerkingen van verschillende antipsychotica met elkaar kunt vergelijken.



- De GGZ Standaard-Generieke module bijwerkingen
-

# Slotkader Medicatie



*Zowel psychiatrische aandoeningen als psychofarmaca hebben een scala aan lichamelijke gevolgen.*

*Het is van belang om alert te zijn op veranderingen in de lichamelijke gezondheid en zo veel mogelijk systematisch te screenen op afwijkende lichamelijke parameters. MOPHAR en Phamous zijn voorbeelden van systematische screeningsprogramma's waarbij in ieder geval jaarlijks metingen worden gedaan bij patiënten met psychiatrische aandoeningen die daarvoor in behandeling zijn.*

*Indien er afwijkingen worden gevonden kan er een behandeling worden ingezet, maar de eerste stap is om ook de niet-medicamenteuze behandeling goed te verkennen.*

*Een eerste stap is vaak het afbouwen van psychofarmaca, wat kan leiden tot een reductie van hinderlijke bijwerkingen. Daarmee vermijd je het voorschrijven van weer een nieuw middel dat ook zijn eigen bijwerkingen heeft.*

*Er bestaat een hiaat tussen de verschillende richtlijnen in de huisartsenzorg en de psychiatrie die dit onderwerp betreffen.*

*Ons advies luidt om uiteindelijk deze kloof te dichten, zodat deze kwetsbare doelgroep niet tussen wal en schip valt, omdat zij recht heeft op volwaardige zorg, waarbij lichamelijke en psychische zorg geïntegreerd zijn.*