

Bewegingsstoornissen bij moderne antidepressiva

R. COSTA, H.L. VAN

SAMENVATTING In dit artikel worden drie patiënten beschreven met bewegingsstoornissen bij het gebruik van citalopram. Aan de hand hiervan wordt ingegaan op het vóórkomen, de aard, symptomatologie en behandeling van bewegingsstoornissen bij de moderne antidepressiva. Er zijn meldingen bij al deze middelen gevonden, zowel bij lage als hogere doseringen en na kortdurend en langdurend gebruik. Er zijn aanwijzingen dat bewegingsstoornissen bij antidepressivagebruik in de praktijk worden ondergediagnosticeerd. De behandeling bestaat in eerste instantie uit het overgaan op een ander antidepressivum.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)8, 563-567]

TREFWOORDEN bewegingsstoornissen, moderne antidepressiva

Bewegingsstoornissen als bijwerking van medicatie zijn vooral bekend van antipsychotica. Ook bij andere medicijnen echter worden bewegingsstoornissen als bijwerking beschreven. Het gaat onder meer om antidepressiva, lithium, anticonvulsiva en calciumantagonisten (Jimenez-Jimenez 1997).

In dit artikel worden de bewegingsstoornissen beschreven die optraden bij drie patiënten die het antidepressivum citalopram, een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI), gebruikten. Aan de hand hiervan worden vóórkomen, aard van de symptomatologie en behandeling van bewegingsstoornissen bij de moderne antidepressiva besproken.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Mevrouw A

Een 27-jarige vrouw wordt in verband met depressieve klachten en suïcidaliteit behandeld met citalopram 20 mg/dag. Na 6 weken is een lich-

te verbetering van de stemming opgetreden. Wel rapporteert ze vooral na inspanning last te hebben van trillende handen en 'onrustige benen'. Dit wordt aanvankelijk opgevat als uiting van agitatie en gespannenheid en daarom wordt besloten de dosis te verhogen tot 30 mg/dag. De stemming klaart verder op en de spanningsklachten verminderen. De klachten over de trillende handen en de onrust in de benen nemen echter toe. Deze worden nu gediagnosticeerd als een iatrogene tremor en acathisie bij citalopram. Patiënte wil de medicatie voortzetten omdat er een goed effect op de stemming is. Dat blijkt mogelijk omdat de klachten na enkele weken spontaan weer wat verminderen en omdat zij er beter mee om kan gaan nadat zij heeft geleerd in welke situaties zij er het meeste last van heeft.

Mevrouw B

Een 21-jarige vrouw is op de polikliniek in behandeling wegens depressiviteit, angstklachten en een eetstoornis. Eerdere behandeling met ser-

traline, fluoxetine en venlafaxine hebben geen effect gehad. Zij wordt nu ingesteld op citalopram 20 mg/dag. Een maand later zijn de depressieve klachten en de angstklachten iets verminderd. De dosis wordt verhoogd naar 30 mg en 2 maanden later naar 40 mg. Als zij deze dosering 2 maanden gebruikt, ontstaat plotseling in het weekend een kaakklem en een 'dikke tong'. Dit maakt haar erg angstig en zij gaat naar de afdeling spoedeisende hulp (SEH) van een algemeen ziekenhuis. Via de SEH-arts krijgt ze een benzodiazepine. Daarmee verdwijnen de klachten grotendeels. Een dag later concludeert haar behandelend psychiater dat er sprake is geweest van een acute dystonie. De dosering van citalopram wordt verlaagd naar 30 mg/dag en de benzodiazepine kan worden gestopt. De symptomen treden daarna niet meer op.

Mevrouw C

Patiënte is een 25-jarige vrouw bij wie een dystymie, een paniekstoornis met agorafobie (deels in remissie), en een *borderline* persoonlijkheidsstoornis zijn gediagnosticeerd. Zij wordt behandeld met venlafaxine 75 mg. Na 3 weken ontstaat een dystonie van de spieren van hand, kaak en mond. De venlafaxine wordt verlaagd naar 37,5 mg en ze krijgt biperideen 3 x 2 mg voorgeschreven. Desondanks houden de klachten aan en wordt de venlafaxine gestaakt. Ze wordt vervolgens ingesteld op citalopram 10 mg/dag. Ze voelt zich hiermee helderder en minder snel angstig, maar houdt last van initiatiefgebrek. Er zijn geen bijwerkingen. De dosis wordt verhoogd naar 20 mg/dag. Na 4 dagen wordt patiënte duizelig, krijgt opnieuw last van een klauwachtige kramp van haar handen en kan moeilijk praten door kramp van spieren rond de mond. De diagnose wordt gesteld op een dystonie van de orofaciale musculatuur en de vingermusculatuur. De citalopram wordt verlaagd naar 10 mg en de dystonie verdwijnt. Door de citalopram daarna in druppelvorm voor te schrijven kan de dosering geleidelijk worden opgehoogd tot 16 mg/dag, zonder dat bijwerkingen optreden.

BESPREKING

Sinds de selectieve serotonineheropname-remmers (SSRI's) op de markt zijn, wordt melding gemaakt van het voorkomen van bewegingsstoornissen bij gebruik van deze middelen. Het farmacologische mechanisme hiervan is niet precies bekend. Een interactie tussen het serotonerge en dopaminerge systeem kan een rol spelen. Ook zou directe innervatie van het serotonerge systeem op motorische gebieden in de hersenen het optreden van de bewegingsstoornissen kunnen verklaren (Lane 1998).

Epidemiologie

Uit een overzicht van Leo (1996) blijkt dat tot 1996 in de literatuur bij 71 patiënten bewegingsstoornissen zijn gemeld bij SSRI-gebruik. Meestal ging het om acathisie (45,1%), gevolgd door dystonie (28,2%) en parkinsonisme (14,1%). Bij 11,3% werd tardieve dyskinesie beschreven. Fluoxetine was betrokken bij bijna driekwart van de meldingen. Dat heeft uiteraard ook te maken met het feit dat het in die periode erg veel werd voorgeschreven. In een patiënt-controleonderzoek op basis van spontaan gemelde bijwerkingen in Nederland, verzameld door de Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (Lareb) bleek dat de kans op bewegingsstoornissen bij SSRI's tweemaal zo hoog is als bij klassieke antidepressiva (Schillevoort & Van Puijenbroek 2002).

Literatuuronderzoek

Met een literatuuronderzoek met behulp van Medline werden de meldingen van bewegingsstoornissen als bijwerking tussen 1996 en 2003 nagegaan. Als zoektermen werden gebruikt: *extrapyramidal symptoms*, *drug-induced akathisia*, *dystonia*, *parkinsonism*, *drug-induced dyskinesia*, *antidepressants*, *serotonine re-uptake inhibitors*, *sertraline*, *fluoxetine*, *fluvoxamine*, *citalopram*, *paroxetine*, *venlafaxine* en *mirtazapine*. Tevens werden kruisreferenties geraadpleegd. Meldingen waarbij ook

TABEL 1 Overzicht meldingen bewegingsstoornissen bij moderne antidepressiva van 1996-2003

	Aantal patiënten	Leeftijd-spreiding	Aantal mannen	Aantal vrouwen	Acathisie	Dyskinesie	Dystonie	Parkinsonisme	Overige
Sertraline	24	21-90	10	14	11	2	6	10	0
Citalopram	2	33-60	0	2	2	0	0	1	0
Venlafaxine	1	32	0	1	0	0	1	0	0
Paroxetine	9	18-81	1	8	5	3	0	1	0
Fluoxetine	25	11-74	5	20	9	4	8	5	3
Fluvoxamine	5	14-71	3	2	2	0	2	1	1
Mirtazapine	3	52-73	2	1	2	0	1	0	0
Totaal	69	11-90	21	48	32	9	18	18	4

Sommige patiënten vertoonden meer soorten bewegingsstoornissen.

De volledige literatuurlijst van deze meldingen is bij de auteurs verkrijgbaar.

een antipsychoticum was betrokken, werden buiten beschouwing gelaten. Er werden geen prevalentieonderzoeken gevonden, wel werden er in 49 artikelen in totaal 69 gevalsbeschrijvingen gevonden.

In tabel 1 zijn de meldingen naar middel en naar symptoom weergegeven. Van alle middelen zijn meldingen gevonden, zowel bij lage als hogere doseringen. De duur van het gebruik van het antidepressivum wordt niet altijd gegeven. Wel is duidelijk dat de bijwerkingen zowel na enkele dagen, als pas na weken gebruik op kunnen treden. Het meest frequent gemelde symptoom was acathisie.

Ook de door ons beschreven patiënten gebruikten geen antipsychoticum. In alle gevallen was citalopram erbij betrokken. Gezien het geringe aantal meldingen bij dit middel in de literatuur nemen wij vooralsnog aan dat dit op toeval berust.

De aard van de bewegingsstoornissen bleek divers. Bij mevrouw A was er sprake van een tremor en acathisie. Het kan soms lastig zijn dit van agitatie te onderscheiden. Het feit dat de symptomen bleven bestaan terwijl de depressieve klachten en spanningsklachten verminderden, maakte duidelijk wat aan de hand was. Bij vermoeden van acathisie kan ook de Nederlandse versie van de Barnes Akathisia Rating Scale (Van Harten 2002) behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose. Bij

mevrouw B valt op dat de citalopram reeds geruime tijd werd gebruikt en dat ook na de verhoging van de dosering de dystonie pas na 2 maanden optrad. Bij mevrouw C was de bewegingsstoornis eerder ook bij venlafaxine opgetreden. Na het wisselen van antidepressivum verdwenen de klachten eerst, maar keerden zij terug na dosisverhoging.

De door ons beschreven patiënten zijn jonge vrouwen. Uit de literatuur blijkt dat deze bijwerkingen zich op elke leeftijd en bij zowel mannen als vrouwen voor kunnen doen. Voor een verhoogd risico bij jonge mannen, zoals het geval is bij bewegingsstoornissen door antipsychotica, werd geen duidelijke aanwijzing gevonden.

Diagnose

Voor het stellen van de diagnose is allereerst nodig dat men bij het gebruik van antidepressiva alert is op het voorkomen van bewegingsstoornissen. Bekend is dat deze niet altijd spontaan worden gemeld. Vooral de wat lichtere vormen van bijvoorbeeld uitsluitend acathisie kunnen gemakkelijk over het hoofd worden gezien of worden geïnterpreteerd als gevolg van angst, agitatie of dysforie, zoals ook bij de door ons beschreven patiënt A het geval was. Het is daarom niet onwaarschijnlijk dat bewegingsstoornissen door antidepressiva worden ondergediagnosticeerd (Leo 1996). Het is dus aan te raden om bij vermoeden op bewe-

gingsstoornissen deze op systematische wijze te onderzoeken. Door Van Harten (2000) is hiervoor een overzichtelijk onderzoeksschema opgesteld.

BEHANDELING

Het zal meestal nodig zijn de bewegingsstoornissen die optreden bij gebruik van antidepressiva te behandelen. Behalve dat de patiënten er veel last van kunnen ondervinden, kunnen zij leiden tot een verminderde medicatietrouw. Er zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar op basis waarvan een richtlijn te geven is hoe te handelen bij iatrogene bewegingsstoornissen ten gevolge van antidepressiva. Bij de 72 beschreven patiënten werd bij 49 de medicatie gestaakt, bij 15 van hen werd daarbij tevens een middel tegen de bewegingsstoornis verstrekt. Twaalf keer werd medicatie toegevoegd aan het antidepressivum. Dit betrof meestal buspiron of benzodiazepinen. Bij dystonieën werden anticholinergica voorgeschreven en bij acathisie propanolol. Andere interventies waren dosisverlaging en wijziging van het tijdstip van inname. Bij 22 patiënten werd na het stoppen een ander antidepressivum voorgeschreven. Dit kon zowel een klassiek als een modern zijn. Dat wisseling overigens niet altijd succesvol hoeft te zijn, laat de door ons beschreven patiënt C zien.


Aanbevelingen voor de praktijk

Op grond van deze meldingen in de literatuur en de eigen ervaring komen wij tot de volgende vier voorlopige aanbevelingen voor de praktijk: (1) Stoppen met het voorgeschreven antidepressivum. Indien de bewegingsstoornissen ernstig zijn of blijven aanhouden, kan tevens (tijdelijk) comediatie worden voorgeschreven; (2) Na het stoppen kan een ander antidepressivum worden voorgeschreven. Theoretisch zou een tricyclisch antidepressivum aangeraden moeten worden, aangezien daarbij minder bewegingsstoornissen zijn beschreven (Gill e.a. 1997). In de praktijk wordt echter ook gemeld dat wisseling naar een ander modern antidepressivum succesvol is (Bauer

e.a. 1996); (3) In situaties waarin het wisselen van antidepressivum niet wenselijk is, kan comediatie worden toegevoegd. Bij acathisie is propanolol het middel van eerste keuze (Akagi & Kumar 2002), bij dystonieën is dat een anticholinergicum (Van Harten e.a. 1999) en bij andere symptomen bupropion of een benzodiazepine; (4) In sommige gevallen accepteert de patiënt de bijwerking, of is het mogelijk de dosering iets te verlagen, zoals bij patiënt C, waardoor de bijwerking draaglijker wordt. Het beloop moet dan wel goed in de gaten worden gehouden.

CONCLUSIE

Bewegingsstoornissen kunnen bij alle moderne antidepressiva optreden, zowel bij normale als bij hoge doseringen, na korter of langer gebruik, en bij patiënten van elke leeftijd en geslacht. De precieze frequentie van voorkomen is niet bekend omdat er geen prevalentieonderzoeken beschikbaar zijn en de kennis grotendeels berust op gevalbeschrijvingen. Het is niet uitgesloten dat er sprake is van onderrapportage omdat patiënten het niet melden en artsen het over het hoofd zien. Van belang is dat ook bij lichte bewegingsstoornissen de patiënt er subjectief last van kan hebben en de dat dit kan leiden tot medicatieontrouw. Wij raden daarom aan alert te zijn op deze klachten. Bij vermoeden van bewegingsstoornissen is een systematisch onderzoek naar aard en ernst aangewezen. De behandeling bestaat in eerste instantie uit het wisselen van het antidepressivum en in tweede instantie uit dosisverlaging en/of toevoeging van een specifiek middel tegen de bewegingsstoornis.

 Onze dank gaat uit naar drs. A. Dercks, psychiater bij Mentrum GGZ Amsterdam-Noord, voor haar bijdrage in het verzamelen van patiëntengegevens.

LITERATUUR

(Een uitgebreide literatuurlijst is op aanvraag bij de auteurs verkrijgbaar)

- Akagi, H., & Kumar, T.M. (2002). Lesson of the week. Akathisia: overlooked at a cost. *British Journal of Medicine*, 324, 1506-1507.
- Bauer, M., Hellweg R., & Baumgartner, A. (1996). Fluoxetine-induced akathisia does not reappear after switch to paroxetine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 12, 593-594.
- Gill, H.S., Vane, C.L. de, & Rische, S.C. (1997). Extrapyramidal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17, 377-389.
- Harten, P.N. van. (2002). Acathisia als bijwerking van geneesmiddelen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 146, 110-114.
- Harten, P.N. van. (2000). *Bewegingstoornissen door antipsychotica*. Amsterdam: Boom.
- Harten, P.N. van, Hoek, H.W., & Kahn, R.S. (1999). Acute dystonia induced by drug treatment. *British Journal of Medicine*, 319, 623-626.
- Jimenez-Jimenez, F.J., Garcia-Ruiz, P.J., & Molina, J.A. (1997). Drug-induced movement disorders. *Drug Safety*, 16, 180-204.
- Lane, R.M. (1998). SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 12, 192-214.
- Leo, R.J. (1996). Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 449-454.
- Schillevoort, I., van Puijenbroek, E.P., de Boer, A., e.a. (2002). Extrapyramidal symptoms associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a case-control study using spontaneous reports. *International Clinical Psychopharmacology*, 17, 75-79.

AUTEURS

R. COSTA was ten tijde van het schrijven van dit artikel arts-assistent bij Mentrum GGZ te Amsterdam. Momenteel is zij arts-assistent in opleiding tot psychiater bij De Geestgronden te Amstelveen.

H.L. VAN is psychiater en werkzaam bij Mentrum GGZ Amsterdam.

Correspondentieadres: H.L. Van, Opleiding Psychiatrie, Mentrum GGZ Amsterdam, Postbus 75848, 1070 AV Amsterdam.

E-mail: rien.van@mentrum.nl.

Geen strijdige belangen meedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-4-2004.

SUMMARY

Movement disorders due to modern antidepressants – R. Costa, H.L. Van –

In this paper we describe the movement disorders which appeared in three patients using citalopram. On the basis of these cases we discuss the prevalence, nature, symptoms and treatment of the movement disorders that occur as side effects of modern antidepressants. Apparently, all modern antidepressants lead to movement disorders, irrespective of whether the drugs are administered in high or low dose or are used in the short or long term. There are indications that in clinical practice movement disorders linked to the use of antidepressants are more frequent than reported. In the first instance the treatment of choice is to switch to a different antidepressant.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)8, 563-567]

KEY WORDS antidepressive agents-second generation, movement disorders