

November 2001

## Risperdal<sup>®</sup> en gestoorde glucose tolerantie

### Inleiding

Risperidon (Risperdal<sup>®</sup>) is sinds februari 1994 geregistreerd voor *behandeling van schizofrenie en als onderhoudstherapie van de klinische verbetering bij patiënten bij wie een respons op de initiële behandeling werd gezien*. Risperidon behoort, chemisch gezien, niet tot de huidige klassen van antipsychotica. Het is een antagonist met hoge affiniteit voor de 5HT<sub>2</sub> en de D<sub>2</sub>-receptoren, en met lagere affiniteit voor de α<sub>1</sub> en de α<sub>2</sub>-adrenerge receptor en de H<sub>1</sub>-receptor. Als bijwerking wordt onder andere gewichtstoename genoemd[1], maar geen verstoring van de glucose homeostase.

### Meldingen

Lareb heeft twee meldingen ontvangen van effecten op de glucosehuishouding tijdens gebruik van risperidon.

Bij een 51-jarige vrouw werden verhoogde glucosewaarden gemeten, 37 dagen na start van risperidongebruik. Bij het opnemen van een dagcurve bleek de maximaal gemeten waarde 18 mmol/l te bedragen. Gebruik van risperidon werd gestaakt, waarna zij herstelde (positieve dechallenge). Behandeling met orale bloedsuikerverlagende middelen was daardoor niet nodig. Bij een 39-jarige man werd diabetes mellitus geconstateerd, 6 weken na aanvang van risperidon (2 dd 2mg). De dosis risperidon werd verlaagd van 4 mg naar 3 mg dd, dit gaf geen verbetering. Twee maanden later gebruikt patiënt (noodgedwongen) nog steeds 3 mg risperidon; de persisterende diabetes mellitus wordt behandeld met glibenclamide.

### Overige gegevens

#### Literatuur

Micromedex vermeldt dat in pre-marketing trials met Risperdal<sup>®</sup>, diabetes mellitus optrad bij tussen 1 op 100 en 1 op 1000 behandelde patiënten[2].

In de Physicians Desk Reference wordt diabetes mellitus beschreven als "infrequent" adverse event tijdens de pre-marketing evaluatie van Risperdal<sup>®</sup>[3].

In de literatuur beschrijven verscheidene artikelen de relatie tussen atypische antipsychotica (risperidon, olanzepine en clozapine) en verstoring van de glucosehuishouding[4-7], waarbij recent de vermelding in [8] en [9].

#### Databanken

Van de 124 meldingen die de stichting Lareb heeft ontvangen op risperidon hebben 2 betrekking op de glucosehuishouding.

Naast de Lareb-meldingen heeft de WHO-databank ook meldingen ontvangen van bijwerkingen die duiden op een verstoorde glucosehuishouding. Van de in totaal 23.906 meldingen in de databank op risperidon, hadden er 57 betrekking op diabetes mellitus, 10 op verergering van diabetes mellitus, 4 op verstoorde glucosetolerantie en 72 op hyperglycemie.

#### Mechanisme

Het mechanisme van de mogelijke bijwerking is niet geheel bekend. De speculatieve mechanismen die beschreven worden voor het optreden van hyperglycemie of diabetes mellitus bij gebruik van clozapine[10], kunnen ook op risperidon van toepassing zijn. De atypische antipsychotica risperidon, olanzepine en clozapine grijpen namelijk op dezelfde receptoren aan: het zijn antagonisten van de dopamine- en serotoninereceptoren, met tevens een α<sub>1</sub>-adrenerg-blokkerende en antihistaminerge werking. Uit de literatuur blijkt dat patiënten met schizofrenie een verhoogde kans hebben op diabetes mellitus en dat het gebruik van antipsychotica deze

kans nog verder verhoogt[5]. Vermoedelijk is er sprake van een toegenomen insuline resistentie, mogelijk veroorzaakt door verschillende factoren: de schizofrenie zelf, eventueel overgewicht, en de effecten van atypische antipsychotica, waarbij serotonine receptorblokkade mogelijk een rol speelt[5].

### **Beschouwing en conclusie**

Gestoorde glucosetolerantie wordt in verband gebracht met gebruik van risperidon. Het staat niet beschreven als mogelijke bijwerking in de 1B-tekst, maar wel in de Physicians Desk Reference en [8] en [9]. De registratiehouder van Risperdal<sup>®</sup> heeft ons mondeling laten weten over aanvullende meldingen van een gestoorde GTT te beschikken. Het precieze mechanisme is nog niet bekend. Gezien de soortgelijke effecten van olanzepine en clozapine is een overeenkomstig werkingsmechanisme aannemelijk.

#### Referenties

- 1B-tekst Risperdal<sup>®</sup>, 27-9-2000.  
Micromedex Healthcare Series: MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (Edition expires [12/2001]).  
Physicians Desk Reference 2001.  
Henderson DC. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 23:39-44. Review.  
Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 23:30-8. Review.  
Aronne LJ. Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 23:13-22. Review.  
Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 21:7-10. Review.  
Griffiths J, Springuel P. Atypical antipsychotics: impaired glucose metabolism. Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter Oct 2001,11:2-4.  
Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. JAMA 2001,286,16,1945-8.  
Brugman NJ, Cohen D, De Vries RH. Diabetes mellitus ontstaan na behandeling met clozapine. NTVG 2000, 144, 437-9.

