

## Bijwerkingen

A.M.H. Bijl

*Niet alleen door gewichtstoename*

# Diabetes door atypische antipsychotica

Van atypische antipsychotica word je dikker, maar ook los daarvan verhogen deze geneesmiddelen het risico op diabetes. Dit geldt met name voor clozapine en olanzapine.

**A**typische antipsychotica geven een verhoogde kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus, soms met ketoacidose. Het is niet geheel duidelijk of dit te wijten is aan de verhoogde kans op diabetes bij patiënten met schizofrenie, het ontwikkelen van overgewicht als gevolg van deze medicatie of een insulineresistentiebevorderend effect ervan. Hieronder wordt een overzicht gegeven van de verschillende factoren die een rol kunnen spelen. Het is belangrijk patiënten die atypische antipsychotica gaan gebruiken, vooral in het eerste jaar goed te instrueren en te volgen.

### Atypische antipsychotica

Sinds ongeveer vijftien jaar zijn naast de klassieke (of typische) antipsychotica, zoals haloperidol of chloorpromazine, ook nieuwere antipsychotica beschikbaar voor de behandeling van onder meer schizofrenie. Tot de atypische antipsychotica worden gerekend clozapine, risperidon, olanzapine, quetiapine en aripiprazol. In de literatuur komen als belangrijkste voordelen ten opzichte van de klassieke antipsychotica naar voren dat atypische antipsychotica minder extrapiramidale bijwerkingen zouden veroorzaken en dat ze een grotere werkzaamheid lijken te hebben op de negatieve symptomen van schizofrenie, zoals gebrek aan initiatief en beperking van emotionele vaardigheden. Een mogelijke bijwerking van de atypische antipsychotica is gewichtstoename. Recentelijk is in dit blad verslag gedaan van het promotieonderzoek van Gerard Hugenholtz, die heeft gekeken naar gebruikspatronen van antipsychotica in de praktijk. Hij vond onder andere dat bewegingsstoornissen vooral bij

de typische antipsychotica, en gewichtstoename vooral bij de atypische antipsychotica reden was om te switchen [1].

### Visceraal vet

In 2004 is een consensus opgesteld voor het voorschrijven van atypische antipsychotica met betrekking tot hun risico op diabetes mellitus, door de betrokken wetenschappelijke verenigingen in de Verenigde Staten. Alhoewel de beschikbare studies onvoldoende corrigeren voor andere risicofactoren voor overgewicht en diabetes – zoals minder lichamelijke activiteit, alcoholgebruik en slechte voedingsgewoonten – wordt gesteld dat patiënten met schizofrenie los van medicatiegebruik al een bijna tweemaal zo grote kans zouden hebben op overgewicht en diabetes. Bij overgewicht, vooral bij toename van visceraal vet (buikvet), bestaat een verhoogde kans op diabetes mellitus op basis van een verminderde werkzaamheid van circulerend insuline (insulineresistentie). Tevens wordt bij deze mensen vaak een afwijkend lipidenpectrum gezien. Hyperglykemie, insulineresistentie en afwijkende lipidenstofwisseling zijn belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire complicaties.

In de consensus wordt aangegeven dat clozapine en olanzapine een verhoogd en quetiapine en risperidon een matig verhoogd risico geven op gewichtstoename. Het risico op diabetes mellitus en/of een ongunstig lipidenprofiel is bij clozapine en olanzapine enigszins verhoogd; studies met quetiapine en risperidon laten voor deze stoornissen uiteenlopende resultaten zien. Voor aripiprazol zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar [2].

### Diabetes mellitus

Diabetes met hyperglykemie op basis van insulineresistentie wordt vaak aangeduid als ouderdomsdiabetes of type-2-diabetes. Deze vorm presenteert zich als hyperglykemie met hyperosmolariteit, zich uitend als dorst, veel drinken, veel plassen en malaise, in ernstige gevallen als hyperosmolair non-ketotisch coma. Opvallend is echter dat bij patiënten met nieuw ontdekte diabetes bij gebruik van atypische antipsychotica ook wel degelijk een risico bestaat op diabetische ketoacidose [3]. Dit is een potentieel levensbedreigende complicatie die voorbehouden leek te zijn aan de type-1-diabetes. Bij diabetes mellitus type 1 speelt overgewicht meestal geen rol, maar treedt destructie op van de bètacellen in de eilandjes van Langerhans in het pancreas, met verminderde insulineproductie als gevolg.

De laatste jaren zijn er aanwijzingen dat een strikte scheiding tussen type 1 en type 2 niet langer gemaakt kan worden, aangezien acute ketoacidotische ontregeling ook wordt gezien bij patiënten met een klinisch typische type-2-diabetes, op basis van hun ingestelde therapie, overgewicht en familieanamnese [4].

### Literatuur

In een overzicht van de beschikbare literatuur vanaf 1975, beschrijft Newcomer dat gebruik van quetiapine, van risperidon en vooral van olanzapine en clozapine geassocieerd bleek met gewichtstoename van enkele kilo's per jaar. Er zijn echter ook studies waar, bij schizofreniepatiënten zonder overgewicht die nog niet waren ingesteld op enig antipsychoticum, hogere

nuchtere bloedsuikerspiegels en hogere insulinespiegels werden gevonden, hetgeen wijst op een verhoogde kans op insulineresistentie bij deze patiëntengroep.

In een studie waarbij werd gecorrigeerd voor overgewicht en leeftijd, werden een significant hogere nuchtere glucosepiegel en berekende insulineresistentie aangetoond bij patiënten die met olanzapine en clozapine werden behandeld, in vergelijking met patiënten die waren behandeld met klassieke antipsychotica of placebo.

In een retrospectieve analyse van gevallen van *de novo* diabetes in de Medwatch-databank van de FDA bleek dat weliswaar het merendeel was geassocieerd met een substantiële gewichtstoename, maar bij ongeveer een kwart was dit niet het geval. Dit alles pleit voor andere verklaringen dan gewichtstoename alleen [5].

### Meldingen bij Lareb

In de Lareb-databank staan meerdere meldingen van diabetische ontregeling bij gebruik van olanzapine, clozapine, quetiapine en risperidon, waaronder ook enkele meldingen van *de novo* diabetes met ketotische ontregeling. Passier e.a. hebben in 2003 twee meldingen aan Lareb van verstoorde glucosetolerantie op risperidon beschreven; dit stond toen nog niet in de productinformatie [6].

Een analyse van de WHO-bijwerkingendatabank van het Uppsala Monitoring Centre uit 2002 laat zien dat clozapine, olanzapine en risperidon significant geassocieerd waren met glucose-intolerantie en diabetes mellitus. De latentietijd bedroeg dagen tot weken; in de meeste gevallen ontstonden de afwijkingen binnen het eerste jaar [7]. Ook in de review van Cohen wordt een latentie van een tot enkele weken genoemd, zelden langer dan een jaar [3].

Concluderend kan gesteld worden dat er sprake zou kunnen zijn van een gecombineerd effect van ten eerste verhoogde gevoeligheid voor overgewicht en diabetes bij schizofrenie, ten tweede gewichtstoename als gevolg van atypische antipsychotica, en mogelijk ook directe bevordering van insulineresistentie door deze geneesmiddelen, maar dat niet duidelijk is hoeveel elk afzonderlijk effect hieraan bijdraagt. Een goede screening voorafgaande aan en

*Atypische antipsychotica kunnen gewichtstoename en diabetes veroorzaken.*



### Wat is het risico voor mijn patiënt?

Vanwege het risico op diabetes zou een patiënt voor de start met atypische antipsychotica gescreend moeten worden op:

- diabetes mellitus;
- obesitas in de anamnese van patiënt en diens familie;
- dyslipidemie;
- hypertensie;
- risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (omvang taille, nuchtere serumglucosepiegel).

Tijdens behandeling met atypische antipsychotica dient het gewicht regelmatig te worden bepaald door de patiënt zelf. Verder moeten de bloeddruk en het nuchter serumglucosegehalte na twaalf weken worden gecontroleerd en daarna jaarlijks.

monitoring tijdens het gebruik van atypische antipsychotica is van groot belang, zeker als de patiënt al een of meer risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes heeft, zoals overgewicht, weinig lichaamsbeweging of een positieve familieanamnese. Daarnaast is een goede instructie van de patiënt en zijn directe omgeving geïndiceerd [2] ●

### VERANTWOORDING

A.M.H. Bijl is internist-allergoloog bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

### LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

**L**areb

Deze rubriek 'De Bijwerking' wordt geschreven in samenwerking met het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb en zal terugkomen in elke Special met een farmacotherapeutisch onderwerp. U weet na het lezen wat u een patiënt kunt adviseren wanneer hij last heeft van de besproken bijwerking. Het Lareb is afhankelijk van meldingen en roept de apothekers op om deze veel te blijven sturen. Dit kan via de website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

**LITERATUUR**

- 1 Croonen H. Kiest u maar: bewegingsstoornissen of diabetes. Promotie en symposium rond antipsychotica. Pharm Weekbl. 2005;140(50):1598-9.
- 2 American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care. 2004;27(2):596-601.
- 3 Cohen D. Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. Pharmacopsychiatry. 2004;37(1):1-11.
- 4 Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2004;164:1925-31.
- 5 Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. Clin Ther. 2004;26:1936-46.
- 6 Passier JLM, Ruigewaard NAM, Timmermans RBJ, et al. Risperidon en gestoorde glucose tolerantie. Tijdschr Psychiatrie. 2003;45(4):225-8.
- 7 Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, et al. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. Drug Saf. 2002;25(15):1107-16.