

DIABETES ALS BIJWERKING: ALERTHEID IS GEBODEN

Verschillende geneesmiddelen kunnen hyperglykemie en diabetes mellitus (DM) veroorzaken; dit betreft meestal DM type 2. Deze bijwerkingen zijn vaak lastig te onderscheiden van spontaan ontstane DM. Inzicht in geneesmiddelen die hyperglykemie en DM als bijwerkingen kunnen geven, is belangrijk voor tijdige herkenning en behandeling. Dit verkleint de kans op complicaties.

Auteurs

Leàn Rolfes en
Annet van Erp-van Boekel

Foto's

iStock en Maarke Roelofs

HYPERGLYKEMIE DOOR MEDICATIE VAAK LASTIG TE ONDERSCHIEDEN VAN SPONTANE DIABETES TYPE 2

Diabetes mellitus (DM) is een aandoening die gepaard gaat met chronische hyperglykemie. Bij hyperglykemie is sprake van een plasmaglucosewaarde $\geq 11,1$ mmol/l. De diagnose DM wordt gesteld als tweemaal een nuchtere plasmaglucosewaarde $\geq 7,0$ mmol/l wordt gemeten op twee verschillende dagen. En ook bij een nuchtere plasmaglucosewaarde $\geq 7,0$ mmol/ of een willekeurige plasmaglucosewaarde $\geq 11,1$ mmol/l in combinatie met klachten passend bij hyperglykemie [1].

DM type 1 wordt gekenmerkt door insulinetekort als gevolg van afbraak van de insulineproducerende β -cellen van de eilandjes van Langerhans in

JONGETJE VAN 8 MAANDEN MET HYPERGLYKEMIE

Geneesmiddelgeïnduceerde hyperglykemie is ook een veelvoorkomend klinisch probleem bij kinderen [6]. Lareb ontving een melding over een jongen van 8 maanden oud die last kreeg van hyperglykemie twee dagen na start van salbutamolinalatie en prednison 20 mg (2dd1) voor een astma-exacerbatie.

De dosering salbutamol is verlaagd waarna de klachten verdwenen. Van beide geneesmiddelen is hyperglykemie een bekende bijwerking. Gelijktijdig gebruik kan het optreden van hyperglykemie hebben versterkt.

SNELLE ONTDEKKING VERKLEINT DE KANS OP COMPLICATIES

de alvleesklier. Deze afbraak wordt meestal veroorzaakt door een auto-immuunreactie. Erfelijkheid speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van DM type 1.

Bij DM type 2 is sprake van insulineresistentie in lever, spier- en vetweefsel en onvoldoende insulineafgifte door β -cel-disfunctie [2]. Risicofactoren zijn onder meer overgewicht, oudere leeftijd, genetische factoren, familiegeschiedenis van DM en roken.

Ook geneesmiddelen kunnen hyperglykemie en DM veroorzaken. Dit betreft meestal DM type 2. Een uitzondering hierop is interferon, dat is geassocieerd met het optreden van DM type 1 [3]. De tabel toont een overzicht van geneesmiddelen waarbij hyperglykemie of DM als bijwerking zijn beschreven in de literatuur [4].

Geneesmiddelgeïnduceerde hyperglykemie en DM kunnen binnen een paar uur of weken, tot zelfs jaren na start van een geneesmiddel optreden [3]. Meestal herstellen de klachten na staken van de therapie [3]. In sommige gevallen wegen de voordelen van het gebruik van het geneesmiddel op tegen de gezondheidsrisico's die hyperglykemie en DM met zich meebrengen. In deze gevallen moet een behandeling van de hyperglykemie en DM bestaan uit leefstijlwijzigingen, gewichtsafname en behandeling met antidiabetica.

MECHANISMEN

Er zijn verschillende mechanismen waarop geneesmiddelen hyperglykemie of DM kunnen veroorzaken. Zo kan een middel invloed hebben op de insuline-afgifte of de gevoeligheid van weefsels voor insuline. Binnen een geneesmiddelgroep kunnen variaties zijn in het risico en de ernst van de hyperglykemie of DM [3]. Voor statines geldt bijvoorbeeld dat het risico op DM groter is bij atorvastatine, rosuvastatine en simvastatine.

Risicofactoren voor het ontwikkelen van geneesmiddelgeïnduceerde hyperglykemie en DM zijn onder meer de dosering en duur van de behandeling en gebruikelijke risicofactoren voor diabetes zoals leeftijd, familiegeschiedenis van diabetes en een hoog *body mass index* (BMI) [3,4]. Verder moeten bij verdenking op geneesmiddelgeïnduceerde hyperglykemie of DM andere mogelijke factoren worden uitgesloten, zoals genees-

middelgeïnduceerde pancreatitis, levercirrose, nierfalen, hyperglykemie door stress of infectie en het syndroom van Cushing [4].

MELDINGEN LAREB

Bijwerkingencentrum Lareb ontving tot op heden 445 meldingen van nieuw ontstane DM. Voor 20% van de meldingen is bekend dat het ging om DM type 2, voor 10% om DM type 1 en voor 6% om diabetes tijdens de zwangerschap. Hyperglykemie is achthonderd keer gemeld. Dit betreft zowel patiënten met als zonder bestaande DM. De meeste meldingen van hyperglykemie en DM zijn gedaan op atypische antipsychotica, glucocorticosteroiden en somatropine-agonisten. Het optreden van hyperglykemie en DM is bekend bij het gebruik van glucocorticosteroiden. Dit kan optreden bij alle hooggedoseerde glucocorticosteroiden en het risico neemt toe naarmate de dosering hoger wordt [4]. Glucocorticosteroiden zorgen voor een verminderde productie van en gevoeligheid voor insuline [4]. De Lareb-meldingen van DM op glucocorticosteroiden (n=52) geven een mediane latentietijd van 37 dagen na start. Op het moment van melden zijn negen patiënten (17%) gestopt met het gebruik van het geneesmiddel, waarna vier patiënten (44%) herstelden. Bij elf patiënten (21%) is het gebruik onveranderd. Van hen waren er vier (36%) hersteld of herstellende van de DM.

Atypische antipsychotica zijn vaker in verband gebracht met verstoring van het glucosemetabolisme en



Voor statines geldt dat het risico op diabetes mellitus groter is bij atorvastatine, rosuvastatine en simvastatine.

BIJ BREDE RANGE AAN GENEESMIDDELEN

ademhalingsstelsel
• β2-sympathicomimetica
• theofylline
anti-infectiemiddelen
• antibiotica (hyperglykemie vaker bij fluorchinolonen dan andere antibiotica)
• antiprotozoïca
• antiretrovirale therapie (hiv-proteaseremmers, hiv-nucleoside-reversetranscriptaseremmers
• tuberculosemiddelen (isoniazide)
antineoplastische en immunomodulerende stoffen
• oncolytica(androgeen-deprivatietherapie, decitabine, bortezomib, , temsirolimus)
• calcineurineremmers
• interferonen (Interferon-α)
• TNF-alfablokkers (adalimumab)
• tyrosinekinaseremmers
cardiovasculair stelsel
• antiaritmica
• bètablokkers
• thiazidediuretica
• statines (groter risico bij atorvastatine, rosuvastatine, simvastatine)
hormonen
• anticonceptiva (bij hoge dosering oestrogeen)
• somatropine (groeihormoon)
• glucocorticosteroiden
zenuwstelsel
• anti-epileptica
• antidepressiva (TCA en SSRI)
• atypische antipsychotica
Overzicht geneesmiddelen waarbij hyperglykemie of diabetes mellitus is beschreven in de literatuur [3,4].

gewichtstoename dan de klassieke antipsychotica [4]. DM kan het gevolg zijn van gewichtstoename, maar komt ook voor bij patiënten bij wie hiervan geen sprake is. Het mogelijke mechanisme is een verminderde insulinesecretie en antagonisme van muscarinereceptoren [4]. In Lareb-meldingen van DM op atypische antipsychotica (n=53) is de mediane latentietijd 1,1 jaar na start. Op het moment van melden zijn 23 patiënten (43%) gestopt met het gebruik van het geneesmiddel. Van hen zijn er elf (48%) hersteld of herstellende van de klachten. Bij elf patiënten (21%) was het gebruik onveranderd. Bij geen van deze patiënten is herstel gemeld. Somatropine-agonisten stimuleren de afgifte van de insulineachtige groeifactor (IGF-1). Dit leidt tot bevordering van skelet-, orgaan- en celtgroei [5]. Ze kunnen hyperglykemie en DM veroorzaken door remming van de insuline- en glucagonsecretie [3]. De Lareb-meldingen van DM op somatropine-agonisten (n=28) geven een mediane latentietijd van vijf maanden na start. Op moment van melden zijn drie patiënten (11%) gestopt met het gebruik van het geneesmiddel. Twee patiënten (67%) herstelden of waren herstellende van de DM. Er is geen herstel gemeld voor de elf patiënten (39%) van wie het gebruik onveranderd is.

TIJDIG ACTIE NODIG

Hyperglykemie door geneesmiddelgebruik geeft vaak geen symptomen. Het kan zich echter ontwikkelen tot ernstige hyperglykemie en DM. Voor patiënten met bestaande DM kan geneesmiddelgeïnduceerde hyperglykemie ervoor zorgen dat zij anders moeten worden ingesteld op de diabetesmedicatie. Chronische hyperglykemie kan zorgen voor afwijkingen in de kleine bloedvaten. Dit kan leiden tot retinopathie, nefropathie en neuropathie [2] met soms blijvende klachten. Bovendien kunnen diabetische ketoacidose en een hyperglycemisch coma optreden. Dit is onder meer gezien bij typische antipsychotica [4]. Het is daarom belangrijk geneesmiddelgeïnduceerde hyperglykemie of DM tijdig te herkennen en te behandelen. ■

Leàn Rolfes is apotheker-epidemioloog en Annet van Erp-van Boekel is arts. Beiden zijn werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.