

Risperidon en gestoorde glucosetolerantie

J.L.M. PASSIER, N.A.M. RUIGEWAARD, R.B.J. TIMMERMANS,
W.L. DIEMONT

SAMENVATTING Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb heeft enkele meldingen ontvangen van effecten op de glucosehuishouding tijdens gebruik van risperidon. De 1B-tekst van Risperdal[®] vermeldt deze bijwerking niet. In dit artikel worden de betreffende gevallen beschreven en wordt gezocht naar vergelijkbare casus in de literatuur en in de WHO-databank. Gezien de soortgelijke effecten van olanzapine en clozapine is een overeenkomstig werkingsmechanisme aannemelijk.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 4, 225-228]

TREFWOORDEN glucosetolerantie, risperidon, schizofrenie

Risperidon (Risperdal[®]) is sinds februari 1994 geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie en voor onderhoudstherapie van de klinische verbetering bij patiënten bij wie een respons op de initiële behandeling werd gezien. In de Nederlandse 1B-tekst wordt als mogelijke bijwerking van risperidon onder meer gewichtstoename genoemd, maar geen verstoring van de glucosehomeostase (Janssen-Cilag 2001).

Bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zijn inmiddels twee meldingen geregistreerd van verstoring van de glucosetolerantie in verdachte samenhang met gebruik van risperidon. Met onderstaande beschrijving van deze gevallen wordt aandacht gevraagd voor deze mogelijke associatie.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Bij een 51-jarige vrouw (geen overgewicht, niet familiair belast met diabetes mellitus, nooit eerder hyperglykemie geconstateerd) werd risperidon gestart voor gedragsregulering bij pre-seniele dementie. Als comedicatie werd gebruikt: rivastigmine en fenytoïne. Na 37 dagen werd tijdens een periodiek algemeen onderzoek een ver-

hoogde serumglucosewaarde gemeten. Bij het opnemen van een dagcurve werden de volgende glucosespiegels gemeten: 12,8; 17,8 en 5,4 mmol/l (respectievelijk om 11.30, 15.30 en 21.00 uur). De patiënte is - door haar medische historie - incontinent en was niet in staat om verbaal aan te geven of zij fysieke (diabetes)klachten ondervond. Het gebruik van risperidon werd gestaakt. Vier dagen na staken gaf de dagcurve nog steeds verhoogde waarden te zien. Elf dagen na staken was de dagcurve genormaliseerd (positieve dechallenge): de gemeten waarden waren respectievelijk 8,5; 4,8 en 6,7 mmol/l. Behandeling met orale bloedsuiker- verlagende middelen was daardoor niet nodig. Patiënte gebruikt nu zuclopentixol (zo nodig); zij heeft geen diabetes mellitus ontwikkeld.

Bij een 39-jarige man (met een lage body-mass-index (18,5 kg/m²), niet familiair belast met diabetes mellitus, nooit eerder hyperglykemie geconstateerd) werden, 6 weken na aanvang van risperidon (2 dd 2 mg) nuchtere glucosespiegels gemeten van 21,6; 17,0; 14,6 en 15,0 mmol/l ('s morgens om 8.00 uur op achtereenvolgende dagen). De patiënt vertoonde polyurie en polydipsie. Er was tevens sprake van glucosurie en mycose in de mond. Op grond van deze gegevens werd diabe-

tes mellitus gediagnosticeerd. De dosis risperidon werd verlaagd van 4 mg naar 3 mg dd, maar dit gaf geen verbetering. Twee maanden later gebruikt de patiënt (noodgedwongen) nog steeds 3 mg risperidon. De persisterende diabetes mellitus wordt behandeld met gliclazide, waarmee hij goed onder controle te houden is (nuchter glucose 4,4).

OVERIGE GEGEVENS

Literatuur Micromedex vermeldt dat in pre-marketing trials met Risperdal[®] diabetes mellitus voorkomt bij tussen de 1 op 100 en 1 op 1000 behandelde patiënten (Micromedex 2003).

In de Nederlandse 1B-tekst wordt beïnvloeding van de glucosehuishouding niet vermeld als mogelijke bijwerking van Risperdal[®] (Janssen-Cilag 2001).

In de Amerikaanse bijsluiter tekst (Medical Economics Company 2001) wordt diabetes mellitus beschreven als 'infrequent' adverse event tijdens de pre-marketing-evaluatie van Risperdal[®].

In de literatuur beschrijven verscheidene artikelen de relatie tussen atypische antipsychotica (risperidon, olanzapine en clozapine) en verstoring van de glucosehuishouding (Aronne 2001; Buse 2002; Croarkin e.a. 2000; Griffiths & Springuel 2001; Haupt & Newcomer 2001; Henderson 2001; Koro e.a. 2002; Lindenmayer e.a. 2001; Luna & Feinglos 2001; Newcomer e.a. 2002; Sernyak e.a. 2002; Wirshing 2001).

In verschillende onderzoeken (Buse 2002; Haupt & Newcomer 2001; Koro e.a. 2002; Newcomer e.a. 2002) bleek het gemeten effect van risperidon op de glucosehuishouding echter niet statistisch significant te zijn, in tegenstelling tot olanzapine en clozapine.

In het onderzoek van Sernyak e.a. (2002) werden de data van in totaal 38.632 patiënten - met diagnose schizofrenie - onderzocht om de prevalentie van diabetes mellitus bij gebruikers van atypische en typische antipsychotica te vergelijken. Een significant verhoogde prevalentie van diabetes mellitus werd aangetroffen bij de gebruikers van atypische antipsychotica (ten

opzichte van gebruikers van typische antipsychotica). Voor de (9.903) risperidongebruikers werd deze relatie uitsluitend aangetroffen bij patiënten in de leeftijdscategorie tot 40 jaar en 50-59 jaar.

Databanken Van de 124 meldingen die het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb heeft ontvangen op risperidon hebben - de hier besproken - 2 meldingen 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 58 betrekking op diabetes mellitus, 10 op verergering van diabetes mellitus, 4 op verstoorde glucosetolerantie en 72 op hyperglykemie. Uit berekeningen blijkt dat de bijwerkingen diabetes mellitus, verergering van diabetes mellitus en hyperglykemie statistisch significant vaker gemeld worden in samenhang met risperidon dan met andere producten. De odds-ratio en het 95%-betrouwbaarheidsinterval zijn respectievelijk 3,52 (2,73-4,53) voor diabetes mellitus; 2,29 (1,23-4,26) voor verergering van diabetes mellitus; en 1,37 (1,09-1,73) voor hyperglykemie. Op basis van deze gegevens kunnen echter geen conclusies getrokken worden over de precieze incidentie van de bijwerkingen in samenhang met risperidon. Bij het genereren en interpreteren van mogelijke signalen van bijwerkingen bij een spontaan meldingssysteem moet met een aantal factoren rekening worden gehouden. Het bestaan van onderrapportage is een bekend fenomeen bij vrijwillige meldingssystemen; niet alle bijwerkingen die optreden, worden ook daadwerkelijk gemeld. Daarnaast kunnen verschillende vormen van bias een rol spelen.

Mechanisme Risperidon behoort tot de zogenaamde atypische antipsychotica. Het is een antagonist met hoge affiniteit voor de 5-HT₂-receptoren en de D₂-receptoren, en met lagere affiniteit voor de α₁- en de α₂-adrenerge receptor en de H₁-receptor.

Het mechanisme van de mogelijke bijwerking is niet geheel bekend. De speculatieve mechanismen die beschreven worden voor het optreden van hyperglykemie of diabetes mellitus bij gebruik van clozapine (Brugman e.a. 2000), kunnen ook op risperidon van toepassing zijn. De atypische antipsychotica risperidon, olanzapine en clozapine vertonen namelijk overeenkomsten in de receptoren waarop ze aangrijpen. Lindenmayer postuleert de volgende hypothese: vermoedelijk is er sprake van een toegenomen insulineresistentie, mogelijk veroorzaakt door verschillende factoren, zoals de schizofrenie zelf, eventueel overgewicht en de effecten van atypische antipsychotica, waarbij serotonine-receptorblokkade mogelijk een rol speelt. Uit onderzoek is gebleken dat patiënten met schizofrenie een verhoogde kans hebben op diabetes mellitus en dat het gebruik van antipsychotica deze kans nog verder verhoogt (Lindenmayer e.a. 2001).

BESCHOUWING EN CONCLUSIE

Gestoorte glucosetolerantie wordt in verband gebracht met gebruik van risperidon. Het staat niet beschreven als mogelijke bijwerking in de 1B-tekst, maar wel in de Amerikaanse bijsluitertekst (Medical Economics Company 2001) en in verschillende publicaties. Het precieze mechanisme is nog niet bekend. Gezien de soortgelijke effecten van olanzapine en clozapine is een overeenkomstig werkingsmechanisme aannemelijk.

LITERATUUR

Aronne, L.J. (2001). Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(Suppl. 23), 13-22.

Brugman, N.J., Cohen, D., & de Vries, R.H. (2000). Diabetes mellitus ontstaan na behandeling met clozapine. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 144, 437-439.

Buse, J.B. (2002). Metabolic side effects of antipsychotics: focus on hyperglycemia and diabetes. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(Suppl. 4), 37-41.

Croarkin, P.E., Jacobs, K.M., & Bain, B.K. (2000). Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment? *Psychosomatics*, 41, 369-370.

Griffiths, J., & Springuel, P. (2001). Atypical antipsychotics: impaired glucose metabolism. *Canadian Medical Association Journal*, 165, 943-945, 947-949.

Haupt, D.W., & Newcomer, J.W. (2001). Hyperglycemia and antipsychotic medications. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(Suppl. 27), 15-26.

Henderson, D.C. (2001). Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(Suppl. 23), 39-44.

Janssen-Cilag (2001). Bijsluitertekst 1B Risperdal.

Koro, C.E., Fedder, D.O., L'Italien, G.J., e.a. (2002). Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *British Medical Journal*, 325, 243.

Lindenmayer, J.P., Nathan, A.M., & Smith, R.C. (2001). Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(Suppl. 23), 30-38.

Luna, B., & Feinglos, M.N. (2001). Drug-induced hyperglycemia. *The Journal of the American Medical Association*, 286, 1945-1948.

Medical Economics Company. (2001). Risperdal. In *Physicians Desk Reference* (pp. 1580-1584). Montvale: Medical Economics Company.

Micromedex. (Edition expires 03/2003). Micromedex Healthcare Series. Colorado: Englewood.

Newcomer, J.W., Haupt, D.W., Fucetola, R., e.a. (2002). Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59, 337-345.

Sernyak, M.J., Leslie, D.L., Alarcon, R.D., e.a. (2002). Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 561-566.

Wirshing, D.A. (2001). Adverse effects of atypical antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(Suppl. 21), 7-10.

AUTEURS

J.L.M. PASSIER is farmaceut en werkzaam als wetenschappelijk medewerker bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

N.A.M. RUIGEWAARD is als psychiater werkzaam bij RIAGG Midden-Kennemerland.

R.B.J. TIMMERMANS is als arts werkzaam bij verpleeghuis De Landrijt te Eindhoven.

W.L. DIEMONT is internist en werkzaam als hoofd meldingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Correspondentieadres: dr. J.L.M. Passier, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

E-mail: A.Passier@LAREB.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-12-2002.

SUMMARY

Risperidone and impaired glucose tolerance - J.L.M. Passier, N.A.M. Ruigewaard, R.B.J. Timmermans, W.L. Diemont -

The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb has received reports of cases in which risperidone has affected the glucose metabolism. The Dutch Summary of Product Characteristics of Risperdal® does not refer to this effect. This article describes the cases concerned and reports on comparable cases in the literature and in the WHO database. Since the effects reported for risperidone are similar to the effects of olanzapine and clozapine, it is assumed that the pharmacological mechanisms of all three drugs are associated.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 4, 225-228]

KEY WORDS glucose tolerance, risperidone, schizophrenia