

Check regelmatig metabole waarden bij antipsychotica

De meeste meldingen over gewichtstoename bij atypische antipsychotica kreeg het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb bij het gebruik van olanzapine. Samen met clozapine hoort dit middel bij de antipsychotica die de meeste kans geven op diabetes.

22

Pharm weekbl 24 april 2015:150-17

Auteurs **Leàn Rolfes** en **Florence van Hunsel**

Atypische antipsychotica kunnen gewichtstoename geven. Omdat bij overgewicht het risico is verhoogd op ernstige aandoeningen zoals diabetes, coronaire hartziekten en kanker, is het belangrijk alert te zijn op deze bijwerking [1,2]. Daarbij komt dat de gebruikers van antipsychotica vaak toch al een verhoogd risico hebben op metabole en cardiale aandoeningen [2,3]. Deze aandoeningen kunnen zich bij patiënten met schizofrenie vijftien tot twintig jaar eerder manifesteren dan in de algemene bevolking [4].

Verschillende factoren

Via welk mechanisme antipsychotica gewichtstoename kunnen geven, is niet volledig bekend. Gedacht wordt aan een combinatie van verschillende factoren waaronder invloed op de energiehuishouding, verminderde lichamelijke activiteit, verhoogde eetlust en een verminderd verzadigingsgevoel, waardoor de calorie-inname hoger wordt [5]. Antipsychotica-geïnduceerde gewichtstoename komt vaker voor bij kinderen en jongeren dan bij volwassenen. Verder maakt het uit welk antipsychoticum wordt gebruikt. Olanzapine en clozapine geven het vaakst gewichtstoename, aripiprazol het minst [2,6-8]. Overige risicofactoren zijn etniciteit en genetische variabelen [8]. Gewichtstoename treedt over het algemeen vrij snel op na start van het antipsychoticum. De snelheid van toename van gewicht neemt gedurende de behandeling iets af [8]. On-

derzoek heeft echter wel aangetoond dat de *body mass index* (BMI) blijft toenemen met de duur van de behandeling [2].

Lareb ontving verschillende meldingen van (abnormale) gewichtstoename of overgewicht bij het gebruik van atypische antipsychotica. Bij 55 meldingen was het verdachte geneesmiddel olanzapine, bij 27 quetiapine, bij 12 aripiprazol, bij 12 risperidon, bij 10 clozapine en bij 4 paliperidon. De meldingen bij olanzapine worden nader toegelicht. Van olanzapine is bekend dat bij meer dan 10% van de gebruikers het gewicht toeneemt. Van deze groep neemt het gewicht bij 22% meer dan 7% toe, bij 4% meer dan 15% en bij 0,8% meer dan 25% [9]. Van de 55 meldingen bij Lareb was er bij 15 sprake van een gewichtstoename van meer dan 25% of meer dan 25 kg.

Extreme toename

De tijd tot ontstaan van de gewichtstoename varieerde van twee maanden tot één jaar na start van olanzapine. De meest extreme toename van gewicht betrof een patiënt die 50 kg woog bij start van de behandeling en 110 kg na zes maanden, een toename van 120%. Na stoppen van olanzapine, herstelde zij gedeeltelijk. Er is niet gemeld wat het gewicht was na staken. Bij 3 van de 55 meldingen is er naast gewichtstoename ook diabetes gemeld. Bij twee meldingen is specifiek gemeld dat het gaat om diabetes type 2. Antipsychoticagebruikers hebben een ver-

**GEWICHTS-
TOENAME
TREEDT VAAK
OP SNEL NA
STARTEN VAN
HET ANTI-
PSYCHOTICUM**

hoogd risico op het krijgen of verergeren van diabetes. Dit is het meest uitgesproken bij clozapine en olanzapine en ook, maar minder, bij quetiapine en risperidon [4]. Lareb heeft hierover eerder gepubliceerd in dit blad [10].

Via welk mechanisme antipsychotica diabetes induceren, is niet helemaal bekend. Enerzijds kan gewichtstoename meespelen. Dit zorgt voor een toename van vrije vetzuren in de bloedsomloop waardoor de triglyceridenconcentratie in het plasma en de glucoseproductie in de lever toenemen, de plasmaconcentratie van HDL-cholesterol daalt en die van het LDL-cholesterol stijgt. Diabetes komt echter ook voor bij antipsychoticagebruikers zonder dat er sprake is van gewichtstoename. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door het directe effect van antipsychotica op insulinegevoelige weefsels. De weefsels worden resistent voor insuline wat resulteert in een verminderde insulinesecretie en hyperglykemie [3].

Lareb ontving in totaal 49 meldingen van diabetes bij gebruik van atypische antipsychotica: 22 meldingen bij het gebruik van olanzapine, 16 bij clozapine, 8 bij quetiapine, 4 bij risperidon en 3 bij aripiprazol.

Metabole ontregeling

Bij behandeling met atypische antipsychotica is regelmatige screening van gewicht en metabole parameters zoals lengte en buikomtrek, nuchter glucose, cholesterol, HDL en LDL, triglyceriden, en bloeddruk en polsfrequentie belangrijk [4]. In de *GGZ Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie* wordt als uitgangspunt gegeven om te screenen bij instelling van de therapie en dit nog een keer te doen na zes weken en drie maanden. Vervolgens moet dit elk jaar worden gedaan [4]. Bij metabole ontregeling kan overstappen naar een ander antipsychoticum overwogen worden. Het is aannemelijk, maar niet voldoende aangetoond, dat aripiprazol minder ontregeling van metabole waarden veroorzaakt dan andere antipsychotica. Wanneer overzetten naar een ander antipsychoticum niet wenselijk, effectief of haalbaar is, moeten ook de metabole klachten behandeld worden [4].

Goede voorlichting voor de patiënt mag in de behandeling met antipsychotica niet



ontbreken. Het bespreken van het belang van gezonde voeding en regelmatig intensief bewegen zijn hierbij belangrijke aandachtspunten. ■

VAN OLANZAPINE IS BEKEND DAT BIJ MEER DAN 10% VAN DE GEBRUIKERS HET GEWICHT TOENEEMT.

Invloed TSH-spiegel

Mensen met een lage spiegel van *thyroidestimulerend hormoon* (TSH) komen veel in gewicht aan bij behandeling met olanzapine, terwijl individuen met een hoge TSH-spiegel nauwelijks gewichtstoename hadden. Dat blijkt uit promotieonderzoek van Simon Evers naar atypische effecten van olanzapine op gewichtsregulering en de mogelijke rol van topiramaat om gewichtstoename door olanzapine tegen te gaan (Rijksuniversiteit Groningen, 2015) [7]. Verder bleek dat mensen met een lage TSH-spiegel ook gevoelig zijn voor de gewichtsverlagende effecten van topiramaat.

Daarnaast kwam uit eerder onderzoek naar voren dat gewichtstoename door olanzapine samenhangt met een verbeterde uitkomst van de behandeling. Everts concludeerde daarom dat juist mensen voor wie olanzapine een effectief middel is om schizofrenie te behandelen, gebaat zijn bij de co-toediening van topiramaat om gewichtstoename tegen te gaan. Deze individuen kunnen herkend worden aan een lage TSH-spiegel, mits zij geen medicijnen gebruiken die deze spiegel beïnvloeden.

Leàn Rolfes werkt als apotheker en dr. Florence van Hunsel als apotheker/epidemioloog bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb in 's-Hertogenbosch.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

Literatuur

- 1 Van Woerden, P. Met béétje afvallen al veel gezonder. Pharm Weekblad 2008;143(49):14-9.
- 2 Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. PLoS One. 2014 Apr 24;9(4):e94112.
- 3 Groen EJ, van der Wouden H, and Bindels P. Antipsychotica: let op metabole bijwerkingen. Huisarts Wet 2010;53(9).
- 4 Trimbos instituut. Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie. [version date: 2012, access date: 18-3-2015] http://www.ggzrichtlijnen.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=1818&richtlijn_id=120.
- 5 Krill RA, Kumra S. Metabolic consequences of second-generation antipsychotics in youth: appropriate monitoring and clinical management. Adolesc Health Med Ther 2014;5:171-82.
- 6 Citrome L, Kalsekar I, Baker RA, Hebden T. A review of real-world data on the effects of aripiprazole on weight and metabolic outcomes in adults. Curr Med Res Opin 2014;30(8):1629-41.
- 7 Evers SS. The a-typical effect of olanzapine on body weight regulation 2015; Thesis, Rijksuniversiteit Groningen;
- 8 Musil R, Obermeier M, Russ P, Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(1):73-96.
- 9 Officiële productinformatie olanzapine. [version date: 2013, access date: 18-3-2015] <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h34649.pdf>.
- 10 Bijl AMH. Diabetes door atypische antipsychotica. Pharm Weekbl 2006;141(5):164-5.