

# Antipsychotica: let op metabole bijwerkingen

Eelke Groen, Hans van der Wouden, Patrick Bindels

## Inleiding

Het gebruik van antipsychotica is de laatste jaren gestaag toegenomen. In 2007 telde Nederland ongeveer 225.000 gebruikers van antipsychotica.<sup>1</sup> Dat zijn er gemiddeld 32 per huisartsenpraktijk van 2350 patiënten. Antipsychotica zijn in Nederland geregistreerd voor psychosen, schizofrenie, manie, hevige agitatie en onrust, agressie en onrust bij dementie, delier, psychotische aandoeningen bij de ziekte van Parkinson, tics en choreatische bewegingen. Incidenteel worden sommige antipsychotica ook voorgeschreven bij ernstig braken, persistente hie en vertigo.<sup>2</sup>

Dat antipsychotica veel bijwerkingen hebben, is algemeen bekend. Dat zij ook kunnen leiden tot het ontstaan van diabetes mellitus type 2, obesitas en dyslipidemie is tot nog toe relatief onderbelicht, maar deze metabole bijwerkingen zijn minder zeldzaam dan men denkt. Omdat zij gepaard gaan met verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit,<sup>3</sup> verdienen deze bijwerkingen meer aandacht dan zij gewoonlijk krijgen.

## Samenvatting

Groen EJ, Van der Wouden JC, Bindels PJE. Antipsychotica: let op metabole bijwerkingen. *Huisarts Wet* 2010;53(9):504-7.

Een 38-jarige dame ontwikkelt, vijf maanden nadat zij is gestart met clozapine, klachten van een droge mond en vermoeidheid. De huisarts denkt in eerste instantie aan een voorbijgaande bijwerking van het antipsychoticum, maar later blijken de klachten samen te hangen met een diabetes mellitus die ontstaan is als gevolg van de medicatie.

Het is bekend dat atypische antipsychotica velerlei bijwerkingen hebben: cardiologische, neurologische, hematologische, gastro-intestinale en urologische. Minder bekend is dat vooral clozapine en olanzapine ook metabole aandoeningen kunnen veroorzaken, zoals type-2-diabetes, obesitas en dyslipidemie, en zo de kans op hart- en vaatziekten vergroten.

Omdat deze metabole bijwerkingen vaker voorkomen dan verwacht, is het belangrijk dat de voorschrijvend arts patiënten die antipsychotica gebruiken systematisch blijft monitoren.

Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 2040, 3000 AC Rotterdam: drs. E.J. Groen, aios Huisartsgeneeskunde; dr. J.C. van der Wouden, senior onderzoeker Huisartsgeneeskunde; prof.dr. P.J.E. Bindels, hoogleraar Huisartsgeneeskunde.

Correspondentie: e.j.groen@erasmusmc.nl.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

## Mevrouw Pieterse

Mevrouw Pieterse, 38 jaar oud, is voor schizofrenie onder behandeling bij de psychiater. Zij heeft al een aantal psychiatrische opnames achter de rug in verband met paranoïde psychoses, de laatste was vijf maanden geleden. Na eerdere behandelingen met verschillende antipsychotica, waarop zij onvoldoende reageerde, is tijdens haar laatste opname een behandeling met clozapine gestart. Sindsdien is de psychose in remissie gegaan, en zij woont inmiddels weer thuis met ondersteuning van gespecialiseerde thuiszorg.

Mevrouw Pieterse, die teruggetrokken leeft en haar huisarts niet vaak bezoekt, komt nu op het spreekuur met klachten van een droge mond en vermoeidheid. De huisarts merkt op dat haar gewicht zichtbaar is toegenomen. Het *Farmacotherapeutisch Kompas* vermeldt dat de klachten en het overgewicht bijwerkingen kunnen zijn van de clozapine, en in de ontslagbrief van de psychiater na de laatste klinische opname leest de huisarts dat bloedbeeld, schildklierfunctie, glucosegehalte en lipidenspectrum allemaal binnen de referentiewaarden vielen. De huisarts is gerustgesteld en bespreekt met patiënte dat de klachten een bijwerking zijn van de clozapine. Omdat de clozapine de psychische toestand van patiënte aanmerkelijk verbeterd heeft, besluiten zij gezamenlijk af te wachten in de hoop dat de klachten mettertijd afnemen.

Twee weken later komt mevrouw Pieterse echter terug op het spreekuur. De droge mond en de vermoeidheid zijn zozeer verergerd dat zij niet meer kan functioneren. Nu besluit de huisarts laboratoriumonderzoek te doen. Het glucosegehalte is 16 mmol/l, en daarna blijkt ook de nuchtere glucosebepaling te hoog, 9,1 mmol/l. Mevrouw Pieterse heeft bovendien een dyslipidemie ontwikkeld met een totaalcholesterol van 9,3 mmol/l, een triglyceridegehalte van 2,5 mmol/l en een HDL-cholesterol van 0,78 mmol/l.

In overleg met de behandelend psychiater besluit de huisarts dat overstappen op een ander antipsychoticum op dit moment niet wenselijk is, omdat de clozapine na vele vergeefse pogingen voor een stabiele remissie van de psychose heeft gezorgd. De huisarts behandelt daarom de diabetes mellitus en de dyslipidemie, om te beginnen met leefstijladviezen. Patiënte wijst begeleiding door een diëtiste af. Na drie maanden blijken de glucose en de lipiden onverminderd hoog, en daarop start de huisarts een medicamenteuze behandeling. Na een jaar zijn het HbA1c en het lipidenspectrum genormaliseerd. Mevrouw Pieterse heeft nog wel overgewicht, maar volgt inmiddels een sportprogramma via haar psychiater.

## Beschouwing

De klassieke antipsychotica deden hun intrede op de markt in de jaren vijftig. Veertig jaar later volgden de atypische antipsychotica, en deze zijn voor veel behandelingen de middelen van eer-

## De kern

- ▶ Dat antipsychotica ook metabole bijwerkingen hebben, heeft tot nog toe relatief weinig aandacht gekregen.
- ▶ Atypische antipsychotica, in het bijzonder clozapine en olanzapine, zijn geassocieerd met het ontstaan van type-2-diabetes, obesitas en dyslipidemie, en daardoor met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen.
- ▶ Het is dan ook noodzakelijk om patiënten die antipsychotica gebruiken systematisch te monitoren op metabole bijwerkingen.
- ▶ De voorschrijvend arts is verantwoordelijk voor deze monitoring.

ste keuze geworden. De atypische antipsychotica zijn effectiever dan klassieke antipsychotica bij negatieve symptomen, bij stemmingsstoornissen en bij cognitieve problematiek ten gevolge van een psychotische stoornis. Ook hebben zij minder extrapiramidale bijwerkingen.<sup>4</sup>

De atypische antipsychotica hebben echter ook bijwerkingen, op veel verschillende gebieden. Op cardiovasculair gebied zijn dat bijvoorbeeld ventriculaire ritmestoornissen ten gevolge van een verlengd QTc-interval. Ook neurologische complicaties komen voor, zoals parkinsonisme, acathisie, acute dystonie, tardieve dyskinesie en convulsies. Verder moet men bedacht zijn op hematologische complicaties zoals agranulocytose en anemie, op gastro-intestinale complicaties zoals droge mond, obstipatie of leverfunctiestoornissen, en op urogenitale en seksuele bijwerkingen zoals bemoeilijkt mictie en/of urineretentie, hyperprolactinemie en seksuele functiestoornissen. En dan is er nog het zeldzame maligne neurolepticasyndroom, dat optreedt bij 0,2% van de patiënten.<sup>5</sup>

Naarmate de atypische antipsychotica vaker werden voorgeschreven, kwamen er meer bijwerkingen aan het licht. Atypische antipsychotica worden tegenwoordig ook geassocieerd met het ontstaan van obesitas, diabetes mellitus type 2 en verstoring van het lipidspectrum. Aangezien deze bijwerkingen het risico op een cardiovasculaire aandoening verhogen, heeft men in tal van landen richtlijnen opgesteld voor de monitoring en preventie van cardiovasculaire risicofactoren bij antipsychoticagebruik.<sup>4-10</sup>

## Antipsychotica en cardiovasculaire risicofactoren

### Epidemiologie

Over het ontstaan van diabetes mellitus type 2, obesitas en dyslipidemie bij gebruikers van antipsychotica is tamelijk veel geschreven. De meeste onderzoeken zijn opgezet als case serie, cross-sectioneel of retrospectief onderzoek onder volwassen patiënten met schizofrenie.<sup>4</sup> De interpretatie wordt weliswaar bemoeilijkt doordat deze metabole aandoeningen bij schizofrene patiënten vaker voorkomen dan in de algemene bevolking (vermoedelijk vanwege de inactieve leefstijl, slechte voedingsgewoonten en rookgedrag), maar ze leveren toch consistente aanwijzingen dat antipsychoticagebruik het risico op deze metabole afwijkingen verhoogt.<sup>4-10</sup>

Er zijn geen cijfers gepubliceerd over de prevalentie van diabetes mellitus type 2, obesitas en dyslipidemie onder Nederlandse gebruikers van antipsychotica, maar wel over de prevalentie van het metabool syndroom, dat wil zeggen drie of meer van de volgende vijf risicofactoren: abdominale obesitas, te hoog triglyceridengehalte, te laag HDL-cholesterol, hypertensie en diabetes mellitus.<sup>11</sup> De prevalentie van het metabool syndroom onder Nederlandse volwassenen jonger dan 60 jaar is naar schatting 10 tot 19%.<sup>12</sup> In een cross-sectionele analyse van een groep Nederlandse patiënten met een psychotische stoornis had 32% het metabool syndroom.<sup>11</sup> Amerikaanse onderzoekers vonden een vergelijkbare prevalentie onder gebruikers van atypische antipsychotica, en concludeerden bovendien dat het metabool syndroom het tienjaarsrisico op een cardiovasculaire ziekte in deze populatie verdubbelde.<sup>13</sup> In het Nederlandse onderzoek onder patiënten met een psychotische stoornis gebruikte 97% van de patiënten mét metabool syndroom een antipsychoticum, tegenover 88% van de patiënten zónder metabool syndroom.<sup>11</sup>

Onderzoeken naar de afzonderlijke typen antipsychotica hebben uitgewezen dat diabetes mellitus type 2, obesitas, dyslipidemie en metabool syndroom vaker voorkomen bij clozapine en olanzapine dan bij andere antipsychotica.<sup>4-10</sup> Onder clozapinegebruikers is de prevalentie van het metabool syndroom het hoogst (53,8%).<sup>14,15</sup> In ander onderzoek bleek switchen van olanzapine naar risperidon deze prevalentie te reduceren van 53,3% naar 36,6%.<sup>16</sup>

Weliswaar treden de meeste bijwerkingen van atypische antipsychotica op tijdens de eerste zes maanden van de behandeling, maar er zijn aanwijzingen dat de cardiovasculaire risico's ook daarna verhoogd blijven, en dat daarbij wederom clozapine en olanzapine een slechtere invloed hebben dan andere antipsychotica.<sup>17</sup> Uit een recent cohortonderzoek onder kinderen en adolescenten die voor het eerst een atypisch antipsychoticum kregen, blijkt dat ook bij hen het gewicht toeneemt, de glucosewaarde stijgt en het lipidspectrum verandert. Na drie maanden waren de kinderen die olanzapine gebruikten gemiddeld 8,5 kg aangekomen en waren hun nuchtere glucosewaarde en lipidspectrum significant verslechterd. Bij de andere onderzochte middelen (risperidon, quetiapine en aripiprazol) nam het gewicht ook significant toe, maar verslechterden het lipidspectrum en de glucosewaarde niet.<sup>8</sup>

Al met al lijkt het er sterk op dat de atypische antipsychotica, en dan vooral olanzapine en clozapine, het risico op diabetes mellitus type 2, obesitas en dyslipidemie vergroten.

### Pathofysiologie

Er is geen eenduidige verklaring voor hoe de antipsychotica deze metabole stoornissen kunnen doen ontstaan. Waarschijnlijk spelen meerdere factoren een rol.

Ten eerste is er de abdominale obesitas die vaak optreedt bij antipsychoticagebruik. Dit zorgt ervoor dat er meer vrije vetzuren in de bloedsomloop terechtkomen, zodat 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. Vrije vetzuren veroorzaken bovendien insulineresistentie, die weer leidt tot hyperglykemie, hypertensie en verdere verhoging van de hoeveelheid vrije vetzuren, zodat er een vicieuze cirkel ontstaat.<sup>18</sup> De gewichtstoename en de abdominale obesitas lijken onder andere het gevolg van een stimulerend effect op de histamine-1-receptoren, waardoor het hongergevoel toeneemt.<sup>4,18</sup>

Andere verklaringen zijn dat atypische antipsychotica een direct effect hebben op insulinegevoelige weefsels dat deze weefsels resistent maakt voor insuline,<sup>6,18</sup> en dat ze de insulinesecretie verminderen, wat onder andere de hyperglykemie veroorzaakt.<sup>6,18</sup> Uit onderzoek blijkt dat diabetes mellitus, maar ook dyslipidemie, regelmatig voorkomt bij antipsychoticagebruikers zónder dat er sprake is van gewichtstoename. Dit zou dan het gevolg zijn van het directe effect op de insulinegevoelige weefsels.<sup>18,19</sup> Kortom, dat antipsychotica het risico op een metabole aandoening en daardoor ook het cardiovasculaire risico verhogen, is waarschijnlijk zowel een gevolg van de adipositas als van een direct effect op de insulinehuishouding.

### Monitoring

In Nederland heeft de multidisciplinaire Werkgroep Somatische Complicaties bij Antipsychoticagebruik, bestaande uit psychiaters, internisten en een apotheker, in navolging van bestaande richtlijnen uit onder andere de Verenigde Staten, een voorstel gepubliceerd voor het monitoren en behandelen van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik.<sup>5</sup> De werkgroep adviseert bij het starten van een antipsychoticum een nulmeting te verrichten van onder andere body mass index (BMI), middelomtrek, bloeddruk, pols, nuchtere glucose of HbA1c en nuchter lipiden-spectrum, om cardiovasculaire risicofactoren op te sporen. De meting van BMI en middelomtrek moet worden herhaald na één, twee, drie, zes en twaalf maanden, bloeddruk, pols en nuchtere glucose of HbA1c moeten opnieuw worden bepaald na drie, zes en twaalf maanden en het lipiden-spectrum na drie en twaalf maanden. Daarna worden alle bij de nulmeting verrichte metingen jaarlijks herhaald, of eerder op indicatie.<sup>5</sup>

In het voorstel van de werkgroep ligt de verantwoordelijkheid voor deze somatische monitoring bij de voorschrijvend arts. In veel gevallen zal dit de psychiater zijn, maar als een huisarts zelf (her)

### Boodschap voor de huisarts

De huisarts moet de bijwerkingen van antipsychotica kennen en daar alert op zijn. Men mag somatische klachten zoals een droge mond niet direct afdoen als een bijwerking van het antipsychoticum, maar zal eerst een eventuele somatische oorzaak, zoals diabetes mellitus, moeten uitsluiten.

Als u als huisarts (her)start met een antipsychoticum bent u ook nadien verantwoordelijk voor het monitoren van de patiënt. In andere gevallen is het raadzaam met de voorschrijvend arts (veelal een psychiater) te overleggen over wie de periodieke screenings uitvoert, als dit nog niet in regionale afspraken is vastgelegd.

### Abstract

Groen EJ, Van der Wouden JC, Bindels PJE. Antipsychotics: watch out for metabolic side effects. *Huisarts Wet* 2010;53(9):504-7.

Five months after starting clozapine, a 38-year-old woman developed symptoms of fatigue and dry mouth. Her general practitioner initially thought that the symptoms were a temporary side effect of the antipsychotic, but later the symptoms were found to be due to clozapine-induced diabetes mellitus.

Atypical antipsychotics are known to have multiple cardiological, neurological, haematological, gastrointestinal, and urological side effects. Less well known is the fact that clozapine and olanzapine, in particular, can cause metabolic disorders, such as type 2 diabetes, obesity, and dyslipidaemia, thereby increasing the risk of cardiovascular disease. Because these metabolic side effects are more common than expected, it is important that general practitioners systematically monitor patients who have been prescribed antipsychotics.

start met een antipsychoticum is deze dus ook verantwoordelijk voor de monitoring. De werkgroep stelt ook voor dat psychiaters, huisartsen, somatische artsen, internisten en apothekers in regionaal verband overleggen over wie deze systematische screenings uiteindelijk uitvoert.<sup>5</sup>

### Preventie en behandeling

De voorschrijvend arts moet de patiënt voor aanvang van de behandeling vertellen welke mogelijke bijwerkingen het antipsychoticum heeft, en extra aandacht besteden aan algemene leefregels met betrekking tot roken, dieet en beweging. Bij snelle gewichtstoename of reeds bestaande obesitas is verwijzing naar een diëtist geboden.<sup>5</sup> Patiënten die voor aanvang van de behandeling bekend zijn met of die een verhoogd risico hebben op cardiovasculaire aandoeningen, kunnen het best starten met een middel dat zo min mogelijk metabole en cardiovasculaire bijwerkingen geeft – bijvoorbeeld risperidon of een klassiek antipsychoticum.<sup>5</sup> Bij somatische complicaties moet men verandering van antipsychoticum overwegen; in de literatuur zijn hiermee goede resultaten beschreven.<sup>7,16</sup>

Bij dit alles moeten psychiater en huisarts nauw samenwerken om een goede afweging te kunnen maken tussen het belang van een stabiele psychische toestand en het risico op cardiovasculaire aandoeningen, zowel voor de korte als voor de lange termijn. Als er somatische complicaties zijn, moet de huisarts altijd worden geconsulteerd.

### Conclusie

De somatische bijwerkingen van antipsychotica verdienen meer aandacht. Doordat de consequenties van met name de metabole bijwerkingen onderbelicht blijven, is er een reëel gevaar voor onderdiagnostiek. Atypische antipsychotica, in het bijzonder clozapine en olanzapine, verhogen het risico op diabetes mellitus type 2, obesitas en dyslipidemie, aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.



Foto: Shutterstock/Knud Nielsen

Het is daarom belangrijk om patiënten die antipsychotica gebruiken periodiek te screenen op cardiovasculaire risicofactoren. De arts die het antipsychoticum voorschrijft, is daarbij verantwoordelijk voor de uitvoering van deze monitoring.

#### Literatuur

- 1 Stichting Farmaceutische Kengetallen. Gebruik antipsychotica groeit gestaag. *Pharmaceutisch Weekblad* 2008;143(1). [http://www.sfk.nl/sfk-site/publicaties/farmacie\\_in\\_cijfers/2008/2008-01.html](http://www.sfk.nl/sfk-site/publicaties/farmacie_in_cijfers/2008/2008-01.html), geraadpleegd juli 2010.
- 2 Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen. *Farmacotherapeutisch Kompas*. Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2010. <http://www.fk.cvz.nl>, geraadpleegd juli 2010.
- 3 Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CDA, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn study. *Circulation* 2005;112:666-73.
- 4 American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development confer-

ence on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:267-72.

- 5 Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, De Haan L, Scheepers FE, Van Soest MM, et al. Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik. *Tijdschr Psychiatr* 2008;50:579-90.
- 6 De Hert M, Van Eyck D, De Nayer A. Metabolic abnormalities associated with second generation antipsychotics: Fact or fiction? Development of guidelines for screening and monitoring. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:s11-5.
- 7 Hasnain M, Vieweg WVR, Fredrickson SK, Beatty-Brooks M, Fernandez A, Pandurangi AK. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving atypical antipsychotic medications. *Prim Care Diabetes* 2009;3:5-15.
- 8 Correll CU, Manu P, Olshansky V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765-73.
- 9 Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Management of schizophrenia with obesity, metabolic and endocrinological disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2009;32:775-94.
- 10 Scheepers-Hoeks AMJW, Wessels-Basten SJW, Scherders MJWT, Bra-venboer B, Loonen AJM, Kleppe RT, et al. Schizofrenie en antipsychotica: Samenhang met het metabool syndroom. *Tijdschr Psychiatr* 2008;50:645-54.
- 11 Schorr SG, Slooff CJ, Bruggeman R, Taxis K. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psychotic disorders in the Netherlands. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:399-402.
- 12 Bos MB, De Vries JHM, Wolffenbuttel BHR, Verhagen H, Hillege JL, Feskens EJM. De prevalentie van het metabool syndroom in Nederland: Verhoogd risico op hart- en vaatziekten en diabetes mellitus type 2 bij een kwart van de personen jonger dan 60 jaar. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:2382-8.
- 13 Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006;67:575-83.
- 14 Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, Olivares T, Williams GC, Tu X, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006;163:1273-6.
- 15 Hägg S, Lindblom Y, Mjörndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:93-8.
- 16 Meyer JM, Pandina G, Bossie CA, Turkoz I, Greenspan A. Effects of switching from olanzapine to risperidone on the prevalence of the metabolic syndrome in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: Analysis of a multicenter, rater-blinded, open-label study. *Clin Ther* 2005;27:1930-41.
- 17 De Hert M, Schreurs V, Smeets K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: A retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008;101:295-303.
- 18 Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: Atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-9.
- 19 Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther* 2004;26:1936-46.