

Glucosestoornissen bij een 14-jarige patiënt die behandeld werd met een tweede-generatie-antipsychoticum¹

K. LAUWERS, M. DE HERT, L. DE RIJDT, J. PEUSKENS

SAMENVATTING Terwijl het verhoogde risico op de ontwikkeling van diabetes mellitus bij volwassen patiënten behandeld met tweede-generatie-antipsychotica een veelbesproken onderwerp is, zijn er in de literatuur nog weinig gegevens beschikbaar over het gebruik en de mogelijke metabole risico's bij jongeren. In deze gevalsbeschrijving is sprake van ernstige afwijkingen van de glykemie bij een 14-jarige, niet-psychotische patiënt die behandeld werd met risperidon. De glucoseafwijkingen bleken omkeerbaar toen de behandeling met risperidon werd beëindigd. Deze gevalsbeschrijving benadrukt het belang van onderzoek naar en opsporing van metabole stoornissen bij kinderen en jongeren die tweede-generatie-antipsychotica gebruiken. Vooral kinderen met bijkomende risicofactoren moeten nauwkeurig in de gaten worden gehouden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)4, 331-335]

TREFWOORDEN antipsychotica, diabetes mellitus, glucosestoornissen, tweede generatie

Het verhoogde risico op de ontwikkeling van diabetes mellitus bij patiënten die worden behandeld met tweede-generatie-antipsychotica (atypische antipsychotica, TGA) is tegenwoordig een veelbesproken onderwerp. Er zijn nog geen grote gecontroleerde onderzoeken die het vóórkomen van neveneffecten op de glucose-insulinehomeostase en op het lipidenmetabolisme bij deze patiënten kwantificeren (Melkersson & Dahl 2004). Desondanks tonen verschillende gepubliceerde onderzoeken en gevalsbeschrijvingen een klinisch relevante verhoging aan van het risico op diabetes mellitus bij gebruik van TGA door volwassenen (Citrome & Jaffe 2003; Gianfrancesco e.a. 2003).

Literatuur over het gebruik van TGA door kinderen is beperkt. Deze antipsychotica lijken echter nuttig bij de behandeling van psychotische stoornissen bij kinderen, en bij de behandeling

van stemmingsstoornissen, ticstoornissen en kinderpsychiatrische pathologie met symptomen van storend gedrag, zoals de oppositioneel-opstandige gedragsstoornis, de antisociale gedragsstoornis en de pervasieve ontwikkelingsstoornis (Findling & McNamara 2004). Een literatuuronderzoek met de zoektermen metabole stoornissen, diabetes, glucoseafwijkingen en antipsychotica bij jongeren leert dat er actueel weinig gegevens beschikbaar zijn. Behalve een brief aan de redacteur (Koller e.a. 2004) werden maar twee publicaties gevonden (Koller e.a. 2003; Turgay e.a. 2002).

In deze gevalsbeschrijving is sprake van ernstig toegenomen glucoseafwijkingen bij een jonge patiënt zonder psychotische symptomen (Lauwers & De Hert 2005). Toestemming voor publicatie werd verkregen van zowel de patiënt als zijn ouders.

LITERATUUROVERZICHT

Recent verschenen in de literatuur enkele overzichtsartikelen over metabole stoornissen en TGA (American Diabetes Association 2004; Casey e. a. 2004; De Hert e.a. 2005; Lean & Pajonk 2003; Melkersson & Dahl 2004; De Nayer e.a. 2005). In Medline werd verder specifiek gezocht naar het gebruik van TGA en metabole stoornissen bij jongeren.

Gebaseerd op de hierboven vermelde beschikbare literatuur kan een vermoedelijke hiërarchie van de TGA, betreffende het relatieve risico op glucose-intolerantie/diabetes mellitus, opgesteld worden. Dit relatieve risico is het hoogst voor clozapine en olanzapine, gemiddeld voor quetiapine en risperidon en het laagst voor amisulpride, aripiprazol en ziprasidon.

In het overgrote deel van de vermelde onderzoeken wordt het betreffende antipsychoticum gebruikt voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen. Koller e.a. (2003) vonden in hun overzicht van spontaan gerapporteerde bijwerkingen bij psychotische patiënten die behandeld werden met risperidon, 131 meldingen van met risperidon geassocieerde hyperglykemie, waarvan er 12 betrekking hadden op patiënten jonger dan 19 jaar. Snyder e.a. (2002) en Turgay e.a. (2002) publiceerden gegevens over de behandeling met risperidon van kinderen met een benedengemiddeld IQ en gedragsstoornissen.

Turgay e.a. (2002) onderzochten de veiligheid op lange termijn en de werkzaamheid van risperidon. Ze toonden aan dat risperidon bruikbaar en veilig was voor de behandeling van kinderen gedurende een behandelperiode tot 48 weken en vonden een gemiddelde gewichtstoename van 8,5 kg. In hun onderzoek waren geen gevallen van diabetes ontstaan tijdens de behandeling. Voor zover nagegaan in de literatuur, zijn er voorlopig geen gepubliceerde gevallen van met risperidon geassocieerde diabetes bij kinderen. Desondanks waarschuwden andere auteurs al voor het risico op het ontstaan van diabetes bij jongeren tijdens de behandeling met risperidon, aangezien significante gewichtstoename kan leiden tot diabetes (Koller e.a. 2004).

GEVALSBESCHRIJVING

Een 14-jarige jongen wordt naar het ziekenhuis verwezen in 2003. Hij wordt aangemeld met gedragsstoornissen (aandachtvragend en grensoverschrijdend gedrag, chaotisch en agerend gedrag, gefragmenteerd functioneren, pestgedrag naar anderen). De diagnose van identiteitsprobleem 313.82 en persoonlijkheidsstoornis Niet Anderszins Omschreven in ontwikkeling 301.9 wordt gesteld bij het eind van de observatie.

Bij opname neemt hij sinds 1 maand dagelijks risperidon 1 mg and fluvoxamine 100 mg, gestart door de ambulante werkende kinderpsychiater. Zijn Body Mass Index (BMI) is 27,4 (voor een gewicht van 94 kg). Hij meldt een gewichtstoename van 15 kg sinds de inname van risperidon. In de familie is een geschiedenis van diabetes mellitus: zijn vader lijdt aan type-2-diabetes. Een routinecontrole bij opname toont normale laboratoriumresultaten: nuchtere glykemie van 88 mg/dl en normale waarden van de serumlipiden. Tijdens de opname wordt het gebruik van fluvoxamine voortgezet en de dosis risperidon wordt verhoogd tot 2 mg (2 maanden na opname).

Begin 2004 (7 maanden na opname) meldt de patiënt polydipsie en polyurie. Zijn gewicht is toegenomen tot 108,7 kg, wat resulteert in een BMI van 30,4 en een buikomtrek van 106 centimeter. Bij rapportage herkent de patiënt deze symptomen van zijn vader en hij vraagt zelf om een diabetesonderzoek. Op dat ogenblik is de nuchtere glykemie 113 mg/dl. Een orale glucosetolerantietest (OGTT, 75 gram glucosetoediening) toont extreme hyperinsulinemie; de patiënt voldoet aan de criteria voor diabetes laat in de OGTT (glucose 241 mg/dl na 120 minuten). Hemoglobine A1c bedraagt 6,3%, dus aan de bovengrens van de normale waarden. Dit toont aan dat de glucoseafwijkingen bij de patiënt van relatief recente oorsprong zijn. De insulineresistentie zoals berekend met HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) is hoog, namelijk 23,1.

Een controle-OGTT 10 dagen later bevestigt zowel de gestoorde nuchtere glykemie (102 mg/dl)

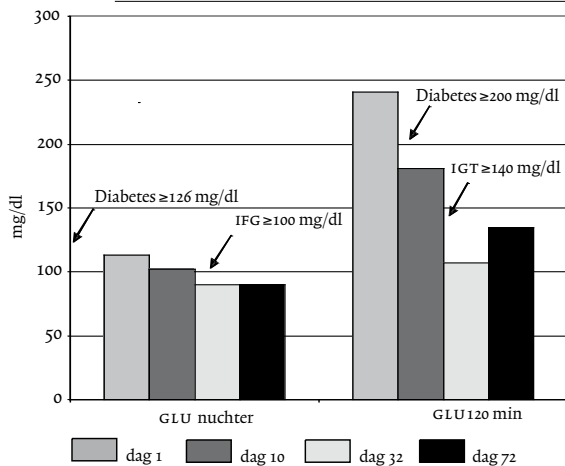
als de gestoorde glucosetolerantie (glucose 181 mg/dl na 120 minuten).

De behandeling met risperidon wordt afgebouwd en een maand later volledig beëindigd. Een controle-OGTT 4 dagen na de beëindiging van de inname van risperidon toont normale glucosewaarden, zowel nuchter als na 120 minuten. HOMA-IR daalt tot 7,5, en de insulineniveaus dalen, maar blijven verhoogd. Een OGTT 6 weken na de beëindiging van de inname van risperidon, bevestigt het verdwijnen van de glykemiestoornissen, terwijl het insulineniveau hoog blijft. Zijn gewicht is op dat moment niet veranderd.

De ontwikkeling van de glucosewaarden als functie van de tijd wordt getoond in figuur 1. De ontwikkeling van de insulineresistentie (HOMA-IR), en de oppervlakte onder de curve voor zowel glucose als insuline, worden getoond in figuur 2.

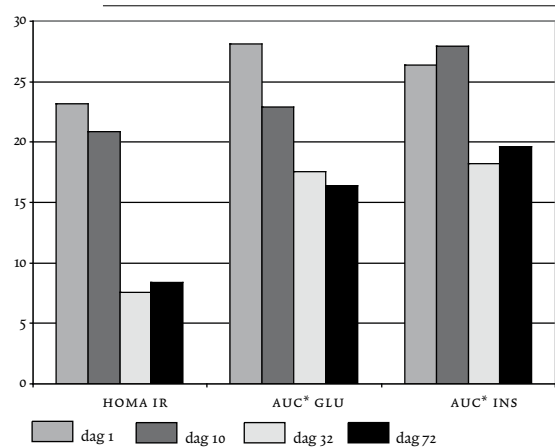
De patiënt kent een gunstige vooruitgang op psychiatrisch vlak en wordt nu verder ambulante met zijn familie psychiatrisch en psychotherapeutisch ondersteund.

FIGUUR 1 Glucosewaarden tijdens de orale glucosetolerantietest van een 14-jarige patiënt die behandeld werd met risperidon



Criteria voor glucoseafwijkingen volgens de American Diabetes Association: diagnose diabetes nuchter met een glykemie ≥ 126 mg/dl of op 120 minuten in een orale glucosetolerantietest ≥ 200 mg/dl; prediabetesafwijkingen IFG (impaired fasting glucose)-glykemie nuchter ≥ 100 mg/dl en < 126 mg/dl en IGT (impaired glucose tolerance)-glykemie op 120 minuten in een orale glucosetolerantietest ≥ 140 mg/dl en < 200 mg/dl.
GLU = glucose.

FIGUUR 2 De ontwikkeling van de insulineresistentie en de orale glucosetolerantietesten bij een 14-jarige patiënt die tijdens risperidongebruik glucosetoonissen ontwikkelt die verdwijnen na stoppen met risperidon



HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment- insulin resistance) is een maat voor de insulineresistentie.

AUC (area under the curve) is de oppervlakte onder de curve voor respectievelijk glucose en insuline tijdens een orale glucosetolerantietest.

*De AUC-waarden zijn gedeeld door 1000 om dezelfde schaal te hebben als de HOMA-IR

CONCLUSIE


Onderzoek naar metabole stoornissen bij kinderen en jongeren die TGA gebruiken, inclusief risperidon, is belangrijk. De recent voorgestelde richtlijnen voor het onderzoek naar metabole stoornissen bij behandeling met TGA (American Diabetes Association 2004; Casey e.a. 2004; De Hert e.a. 2005; De Nayer e.a. 2005) lijken dus niet alleen van toepassing te zijn op volwassenen die lijden aan psychotische stoornissen, maar zouden uitgebreid moeten worden naar alle patiënten die worden behandeld met TGA. En vooral jongeren met bijkomende risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes mellitus (obesitas, toegenomen buikomtrek, aanwezigheid van het metabole syndroom, significante gewichtstoename, een familiale geschiedenis van type-2-diabetes, roken, fysieke inactiviteit) moeten nauwkeurig in de gaten worden gehouden.

Aan behandeling gerelateerde glucoseafwij-

kingen kunnen omkeerbaar zijn als ze vroeg ontdekt worden en de behandeling met het betreffende TGA wordt beëindigd.

NOOT

1. Deze korte bijdrage is een uitgebreide bewerking van: Lauwers, K., & de Hert, M. (2005). Glucose abnormalities in a non-psychotic patient treated with risperidone. Letter to the editor. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 629-630; en wordt met toestemming gepubliceerd.

 De auteurs danken de artsen Dominique Van Eyck en Inge Willems voor de somatische onderzoeken en de follow-up van de patiënt.

LITERATUUR

- American Diabetes Association. (2004) Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 27, 596-601.
- Casey, D.E., Haupt, D.W., Newcomer, J.W., e.a. (2004). Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 4-18.
- Citrome, L.L., & Jaffe, A.B. (2003). Relationship of atypical antipsychotics with development of diabetes mellitus. *Annals of Pharmacotherapy*, 37, 1849-1857.
- Findling, R.L., & McNamara, N.K. (2004). Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents: clinical applications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 30-44.
- Gianfrancesco, F.D., White, R., Wang R.H., e.a. (2003). Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 328-335.
- Hert, M. de, de Nayer, A., Scheen A., e.a. (2005). Belgische consensus met betrekking tot metabole stoornissen geassocieerd met atypische antipsychotica. *Neuron*, 10(Suppl.), 20-24.
- Koller, E.A., Cross, J.T., Doraiswamy, P.M., e.a. (2003). Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy*, 23, 735-744.
- Koller, E.A., Cross, J.T., Schneider, B.S. (2004). Risperidone-associated diabetes mellitus in children. *Pediatrics*, 113, 421-422.
- Lauwers, K., & de Hert, M. (2005). Glucose abnormalities in a young non-psychotic patient treated with risperidone. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 629-630.

Lean, M.E., & Pajonk, F.G. (2003). Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26, 1597-1605.

Melkersson, K., & Dahl, M.L. (2004). Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs*, 64, 701-723.

Nayer, A. de, De Hert, M., Scheen, A., e.a. (2005). Conference report, Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 9, 130-137.

Snyder, R., Turgay, A., Aman, M., e.a. (2002). Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 1026-1036.

Turgay, A., Binder, C., Snyder, R., e.a. (2002). Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics*, 110, 1-12.

AUTEURS

K. LAUWERS is arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater.

M. DE HERT is psychiater en adjunct-kliniekhoofd Psychosezorg in het Universitair Centrum St. Jozef.

L. DE RIJDT is psychiater en kliniekhoofd Adolescentenafdeling in het Universitair Centrum St. Jozef.

J. PEUSKENS is psychiater, hoofdgeneesheer en medisch directeur van het Universitair Centrum St. Jozef, en als hoogleraar verbonden aan de Koninklijke Universiteit Leuven.

Correspondentieadres: M. de Hert, afdelingshoofd, U.C. St. Jozef, Leuvensesteenweg 517, B-3070 Kortenberg, België.

E-mail: Marc.De.Hert@uc-kortenberg.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-9-2005.

SUMMARY

Glucose abnormalities in a 14-year old patient treated with a second generation antipsychotic. A case study – K. Lauwers, M. de Hert, L. de Rijdt, J. Peuskens –
The increased risk of diabetes mellitus in adult patients treated with second generation antipsychotics is a topic that has been vigorously debated in recent years. However, a literature search indicates that only very limited information is available about the use and the potential metabolic risks of antipsychotics in children and adolescents. We present and discuss a case study in which severe glucose abnormalities were detected in a 14-year-old, non-psychotic patient who was being treated with risperidone. The glucose abnormalities were found to be reversible when risperidone was discontinued. The case-study highlights the importance of screening for and detection of metabolic abnormalities in children and adolescents who are being treated with second generation antipsychotics. It is particularly important that children with additional risk factors are closely monitored.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)4, 331-335]

KEY WORDS antipsychotic agents, blood glucose, diabetes mellitus, second generation