

Publisert: 7.6.2018

Antipsykotika og akutt hyperglykemi

Utvikling av akutt hyperglykemi er rapportert ved bruk av antipsykotika, særlig annengenerasjons antipsykotika. Vi har sett litt nærmere på mulig patofysiologi og risikofaktorer for slik reaksjon.

Antipsykotika, spesielt annengenerasjons antipsykotika, er kjent for å kunne gi metabolske bivirkninger over tid. Mindre kjent er kanskje akutt hyperglykemi. Vi ser i denne saken nærmere mulig patofysiologi og risikofaktorer for denne bivirkningen.

Budskap

- Akutt hyperglykemi er rapportert kort tid etter oppstart med antipsykotika
- Symptomer på dette kan være polyuri (økt vannlatning, polydipsi (økt tørste) generell svakhet
- Uoppdaget kan hyperglykemi utløse diabetisk ketoacidose (DKA), en potensiell fatal konsekvens av akutt forstyrrelse av glukosemetabolismen

Metabolske bivirkninger av antipsykotika

Annengenerasjons antipsykotika er assosiert med metabolsk syndrom, med bivirkninger som vektøstopp, diabetes/hyperglykemi og dyslipidemi. Dette gir igjen risiko for utvikling av kardiovaskulær sykdom, samt DKA. Mekanismen bak metabolsk syndrom er ikke fullt ut kartlagt, men det er i litteraturen evidens både for at økt appetitt og endringer i biokjemisk metabolsk kontroll medvirker. Pasienter med pre-eksisterende metabolske forstyrrelser slik overvekt, ugunstig lipidprofil, hyperglykemi eller diabetes er mer utsatt for slike bivirkninger. I tillegg er schizofrene pasienter mer sårbare for slike forstyrrelser. Ettersom antipsykotika ofte benyttes ved behandling av schizofreni, er tett oppfølging indisert (1, 2).

Nedsatt glukosetoleranse

Det er store forskjeller i risiko for metabolske bivirkninger innenfor gruppen annengenerasjons antipsykotika. Selv om ingen legemidler er helt uten risiko, er særlig olanzapin og klozapin assosiert med høyere risiko sammenlignet med andre enkeltsubstanser. Potensialet for morbiditet relatert til metabolske bivirkninger gjør at rutinemessig overvåkning av biokjemiske parametre, deriblant fastende blodsukker, på kort og lengre sikt er påkrevet. Dette bør gjøres både før og etter oppstart av behandling, spesielt hos dem med høyest risiko (1). Preparatomtalen til både olanzapin og klozapin angir at fastende blodsukker både ved baseline og under behandling bør måles (3 ab). For olanzapin er det foreslått måling før oppstart og etter 12 uker, deretter årlig. Pasienter bør observeres for tegn og symptomer som polydipsi, polyuri, polyfagi (økt sult) samt svakhet. Hos pasienter med diabetes eller risiko for diabetes er regelmessig (ikke nærmere spesifisert) overvåkning av blodglukose anbefalt både for både olanzapin og klozapin (3 ab)

Akutt hyperglykemi

Amerikanske Food and Drug Administration (FDA) påla i 2004 ulike produsenter av annengenerasjon antipsykotika å inkludere risiko for hyperglykemi og diabetes i preparatomtalen (4). Kato og medarbeidere publiserte i 2015 en artikkel basert på en gjennomgang av FDAs Adverse Event Reporting System (FAERS), et system for spontanrapportering av mistenkte legemiddelbivirkninger. Forfatterne innhentet data på 26 ulike antipsykotika knyttet mot bivirkningstermen hyperglykemi i perioden 2004 til 2013, hvorpå de analyserte hyppigheten av denne bivirkningstermen for det enkelte antipsykotikum. De beregnet ROR (reporting odds ratio), en etablert indeks for legemiddelovervåkning (signalgenerering) hvor en ser på hyppighet av en term for et legemiddel/legemiddelgruppe sammenlignet med hva som er rapportert. Selv om det er svakheter forbundet med å analysere slike data, for eksempel at diabetes og overvekt i seg selv gir risiko for akutt hyperglykemi, konkluderer forfatterne med at flere antipsykotika gir økt risiko for hyperglykemi. Samtidig bruk av flere antipsykotika hos enkeltpasienter (polyfarmasi) gir høyere ROR, noe som etter forfatterens syn indikerer økning i risiko. Interessant nok fant de også at

klozapin tilsynelatende ikke gir høy nok ROR-verdi til å indikere et mulig signal. Dette kan imidlertid komme av at klozapin generelt ikke er førstevalg, samt at behandlende leger i mindre grad forskriver legemidlet til pasienter med diabetes (eller risiko for diabetes) (4). Det er imidlertid viktig å huske på at analyse av ROR ikke gir grunnlag for å kvantifisere risiko, det gir imidlertid grov estimering av styrke på et signal. Likevel er det ifølge forfatterne slik at deres analyse peker på en mulig assosiasjon mellom antipsykotika og hyperglykemiske hendelser (4).

Mekanisme

I en oversiktsartikkel har forfatterne gjennomgått kasusrapporter (kasuistikker og kassuserier) publisert i Medline hvor annengenerasjons antipsykotika er assosiert med DKA. Totalt ble 83 hendelser inkludert, hvorav 25 av disse gjaldt monoterapi. Hos brorparten (N=72) var DKA første tegn på diabetes. Symptomer som polydipsi, polyuri og svakhet var rapportert hos 30 pasienter med varighet fra 1 til 4 uker før det akutte. I klinisk praksis 'oversetter' forfatterne funnene til at antipsykotika kan føre til DKA på tre måter (2):

- Som en komplikasjon til pre-eksisterende diabetes.
- Som en sekundær effekt til utviklet diabetes type II utløst av antipsykotika-indusert vektoppgang og insulinresistens.
- Som en fulminant presentasjon av DKA assosiert med en **akutt** antipsykotika-indusert insulinresistens som ikke er relatert til metabolsk effekt over tid.

Fulminant presentasjon kan muligens skyldes en akutt effekt på pankreas. Eksakt mekanisme er ikke kjent, men blokkade av serotonerge-, histaminerge-, og muskarine reseptorer, samt aktivering av alfaadrenerge reseptorer er foreslått. Det foreligger altså etter forfatternes syn en mulighet for at antipsykotika, kanskje særlig hos disponerte pasienter med overvekt og insulinresistens, kan gi en 'kunstig' insulinopeni som starter med hyperglykemi og etter hvert gir risiko for en DKA (4).

Bakgrunn

Bakgrunnen for en gjennomgang av litteraturen på temaet er en bivirkningsmelding der akutt hyperglykemi/diabetes oppstod kort tid etter behandlingsstart med klozapin hos en predisponert pasient.

KONKLUSJON

Enkelte annengenerasjons antipsykotika er kjent for over tid å kunne gi metabolske bivirkninger med økt risiko for utvikling av diabetes. Akutt hyperglykemi og diabetisk ketoacidose er en sjelden, men alvorlig bivirkning assosiert med bruk av antipsykotika. Risikoen synes å være større ved bruk av olanzapin og klozapin. Pasienter med høy risiko for metabolske forstyrrelser er trolig mer utsatte enn andre. Det er viktig å være oppmerksom på risikoen for akutt hyperglykemi ved bruk av antipsykotika, og pasienter som får økt vannlatningstrang, tørste samt opplever generell svakhet under behandlingen bør utredes for bivirkninger relatert til forstyrrelse av blodglukose.

Referanser

1. Jibson MD. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects. Version 27.0. In: UpToDate. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 15. mai 2017).
2. Vuk A, Kuzman MR et al. Diabetic ketoacidosis associated with antipsychotic drugs: case reports and a review of literature. *Psychiatr Danub*. 2017; 29(2): 121-35.
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) a) Olanzapin b) Klozapin]. <http://www.legemiddelsok.no/> (Lest: 25. april 2017).
4. Kato Y, Umetsu R et al. Hyperglycemic adverse events following antipsychotic drug administration in spontaneous adverse event reports. *Pharm Health Care Sci* 2015; 1: 15.