

Monitoring op metabole en endocriene bijwerkingen van antipsychotica

1. ALGEMEEN

Antipsychotica kunnen aanzienlijke metabole en endocrinologische bijwerkingen hebben, ook bij kinderen (Laita 2007, McIntyre 2008). De risico's van deze bijwerkingen zijn aanzienlijk gebleken. De meest bekende bijwerkingen zijn obesitas, het metabool syndroom en diabetes mellitus type II, elk op zich leidend tot oversterfte bij volwassenen. Er is ten tweede een zeldzame maar wel ernstige complicatie beschreven bij een volwassene met aanzienlijk overgewicht (BMI 29) van een acuut ontwikkelende insuline resistentie, die kan leiden tot ketoacidose en coma (Howes 2004). Dit kan bij overgewicht en een kortdurende blootstelling aan antipsychotica (enkele doses!) gebeuren. Ten derde kunnen antipsychotica verhoging van het serum prolactine geven met als gevolg bijwerkingen voor de groei (m.n. lengte- en botgroei) en de geslachtsrijping.

Monitoring door middel van lichamelijk onderzoek en anamnese op risicofactoren bij het gebruik van antipsychotica is daarom van groot belang. Monitoring met laboratoriumbepalingen kan leiden tot eerdere detectie en eventuele bijstelling van de antipsychotische behandeling (Cahn 2008). Er bestaan diverse richtlijnen, ook in Nederland, voor volwassenen. Voor kinderen is er wel een consensus in de Verenigde Staten, neergelegd in een aantal artikelen (Correll 2008), die echter maar ten dele op de Nederlandse situatie van toepassing lijkt te zijn; enerzijds door de veel hogere prevalentie van obesitas in de algemene populatie (hoewel Nederland op dit punt wel inhaalt) en anderzijds de neiging tot defensieve geneeskunde in de VS. In Nederland is er een aantal stukken die de consensus weergeven (Cahn 2008, Westerman 2013). Eén daarvan is de vorige versie van dit stuk die dient als interne richtlijn voor Accare, maar ook landelijke verspreiding kreeg via het landelijk Kenniscentrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie.

Het is bekend dat de verschillende antipsychotica zich van elkaar onderscheiden met betrekking tot deze bijwerkingen. Dit zal de keuze van middelen beïnvloeden, hoewel het formularium de keuze in middelen wel inperkt. In figuur 4 in appendix 1 zijn de verschillende bijwerkingen in mate van ernst van de verschillende atypische antipsychotica weergegeven.

In deze Accare-richtlijn worden adviezen gegeven ten aanzien van het monitoren door middel van lichamelijk en laboratorium onderzoek op metabole en endocriene bijwerkingen bij aanvang en gedurende het gebruik van antipsychotica. Deze richtlijn spreekt zich **niet** uit over andere bijwerkingen van antipsychotica, zoals verlengd QT-interval, extrapiramidale symptomen (EPS), tardieve dyskinesie en orthostase en ook niet over kinderen met een duidelijk ondergewicht (zoals bij eetstoornissen). Hoewel de atypische middelen het meest in het oog springen, komen deze effecten ook voor bij de klassieke antipsychotica. Deze richtlijn geldt dus voor de hele groep antipsychotica. De werkgroep heeft zich gerealiseerd dat frequente laboratoriumbepalingen kostenverhogend en belastend voor kwetsbare kinderen zijn en soms ook niet zinvol. Uitgangspunt bij het opstellen van de richtlijn is geweest dat een optimaal monitoringsprogramma niet moet leiden tot overdiagnostiek, overbodige verwijzingen of buitensporige kosten en dat het patiëntvriendelijk moet zijn.

Deze richtlijn is een interne richtlijn voor Accare en is derhalve gekoppeld aan de wijze van werken van Accare. Hij is wellicht van nut voor andere professionals, maar met inachtneming van mogelijke verschillen. Andere instellingen hebben mogelijk andere populaties of werkprocessen, die ander beleid noodzakelijk maken.

De revisie van deze richtlijn is gebeurd in een invitationale conference op 3 oktober 2014 waarvoor de navolgende deskundigen waren uitgenodigd, en die samen een tijdelijke werkgroep vormden: Annemieke Boot, kinderarts-endocrinoloog (UMCG), Gieneke Gonera, kinderarts-MDL (WZA), Yvette

Roke, psychiater (GGZ Centraal), Laurens-Jan Jellema, klinisch chemicus (Certe) Pieter Hoekstra, kinder- en jeugdpsychiater (Accare), Tom Scheers, kinder- en jeugdpsychiater (Accare), Luuk Kalverdijk, kinder- en jeugdpsychiater (Accare) en Elsbeth Helfrich, ziekenhuisapotheker (WZA). In deze bijeenkomst is aan de hand van discussievragen de vorige versie van de richtlijn geëvalueerd en zijn nieuwe gezichtspunten besproken. Deze evaluatie heeft geleid tot enkele aanpassingen in deze richtlijn.

2. ADVIEZEN BIJ START VAN DE BEHANDELING EN BIJ OVERGEWICHT

Advies bij start (ongeacht de verwachte gebruiksduur)
<i>Voorlichting over:</i>
Risico gewichtstoename en belang van voorkomen hiervan
Gezonde voeding (http://www.lekkerbelangrijk.nl en http://www.voedingscentrum.nl). Geef een folder van het voedingscentrum en verwijfs zo nodig naar de huisarts
Voldoende calciuminname (in de vorm van voldoende zuivelinname)
Voldoende beweging: dagelijks een uur matig intensieve beweging en tweewekelijks een uur gericht op verbeteren conditie (http://www.gezondbewegen.nl). Verwijs zo nodig naar het Centrum voor Jeugd en Gezin voor informatie over eventuele subsidieregelingen voor sport of bewegen.
In de winter extra vitamine D (aanbevolen hoeveelheid extra is 10 mcg per dag)
Signalen van hyperprolactinemie
Signalen van acute ketoacidose. Vertel ouders om meteen contact op te nemen bij veel dorst en veel plassen
Bespreek duur gebruik (3 maand, 1 jaar) en bespreek dat te zijner tijd bloedafname nodig kan zijn

Advies bij overgewicht
<i>Voorlichting over:</i>
Herhaal advies t.a.v. voeding en bewegen
<i>Beperking</i> intake. Uitvragen dieet(fouten)
Verwijzing voor meer bewegen (bv Fitkids – http://www.fitkids.nl)

3. ADVIEZEN T.A.V. MONITORING OP METABOLE EN ENDOCRIENE BIJWERKINGEN

Monitoring vindt primair plaats op basis van de body mass index (BMI). Hiervoor worden telkens lengte en gewicht gemeten. Bij het starten van een antipsychoticum worden bij ieder kind, zowel bij aanvang als bij ieder consult, maar minimaal op de momenten genoemd in schema's 0 en 1 (verderop in deze richtlijn), gewicht en lengte bepaald. Voor deze drie waarden worden door middel van -bij voorkeur- een site met een groeicalculator (zie <http://www.growthanalyser.org> of de TNO groeicalculator: <http://groeiweb.pgdata.nl/calculator.asp>) de standaarddeviaties bepaald en de waarden in een groeicurve of het EPD vastgelegd.

Voer bij aanvang van de medicatie alleen laboratoriumbepalingen (glucose en lipidspectrum) uit wanneer de patiënt tot één van de volgende risicogroepen behoort:

- Bij een kind van Kaukasische afkomst wanneer de absolute BMI > 2,0 SD¹ is.

DEFINITIEF

- Bij een kind van niet-Kaukasische afkomst wanneer de absolute BMI > 1,0 SD¹ is
- Er is sprake van een familiale hypercholesterolemie of er is bij ouders sprake van diabetes mellitus type II of van een hartinfarct onder de 45 jaar.

Dit is ongeacht de verwachte behandelduur. Volg hierbij het schema in figuur 1.

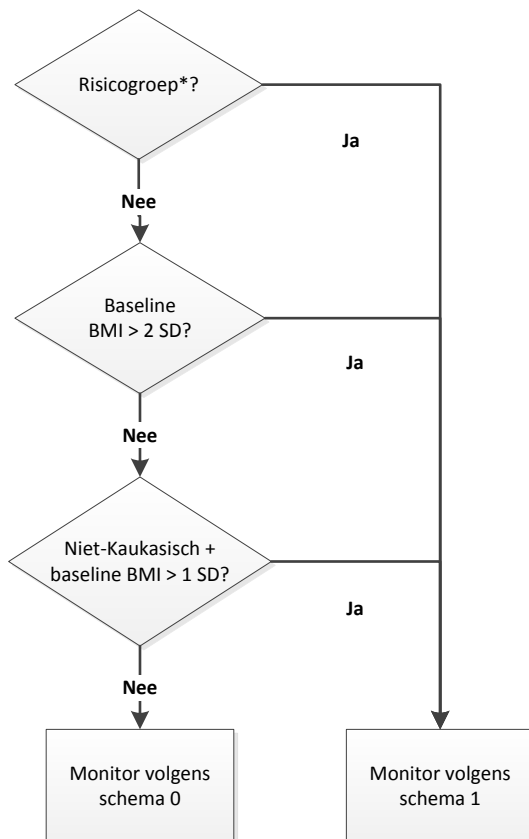


Fig. 1. Behandelingschema bij start van de behandeling

*familiaire hypercholesterolemie, ouder met diabetes mellitus type II of ouder met hartinfarct < 45 jaar

Volg verder het schema in figuur 2 om te bepalen wanneer een kind tijdens de behandeling in aanmerking komt voor monitoring met laboratoriumbepalingen.

¹ Bereken de standaarddeviatie of gebruik de figuur 5 in appendix 2, want bij kinderen gelden andere BMI normen

**Monitoring op metabole en
endocriene bijwerkingen van
antipsychotica**

DEFINITIEF

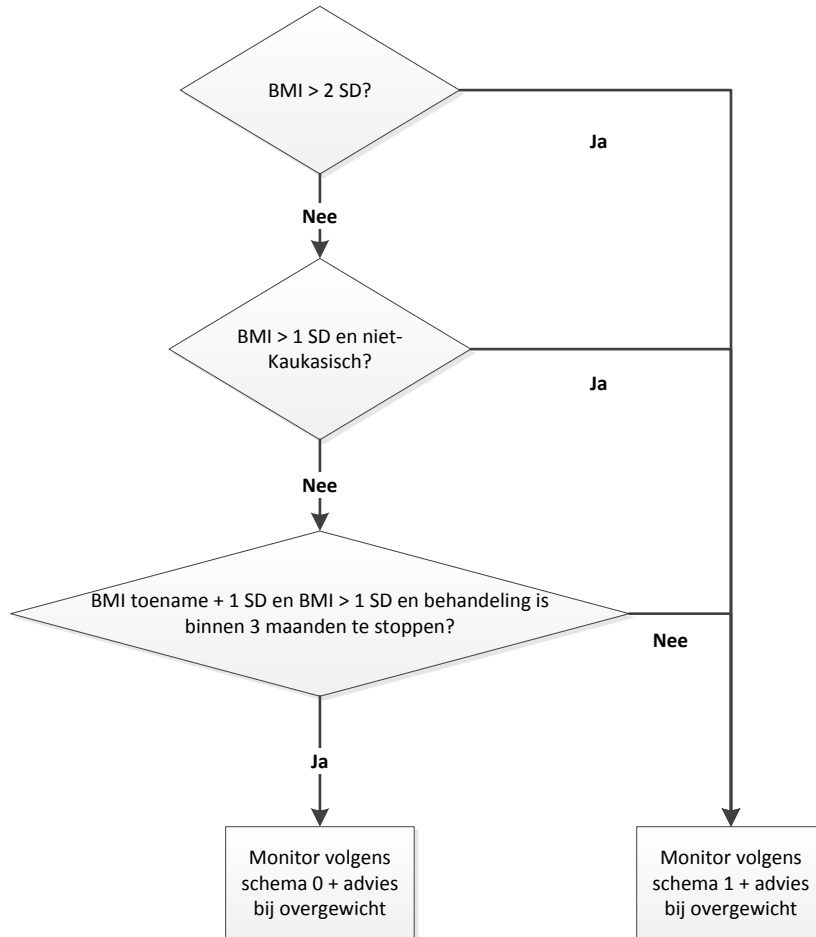


Fig. 2. Behandelschema tijdens de behandeling

DEFINITIEF

3.1 Monitoringsschema's

SCHEMA 0

	T=0	ledere controle	T=3 maand	T=6 maand	T=1 jaar	leder half jaar
Actie						
Bepaal risicogroep	✓					
Bepaal BMI	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Advies bij start	✓					
Vragenlijst Prolactine bijwerkingen	✓	✗	✓	✓	✓	✓
LAB Prolactine	✗	✓ bij klachten	✗		✓	☑
LAB Antipsychotica (glucose, HbA _{1c} , cholesterol, HDL, LDL en triglyceriden)	✗	✗	✗		✓	☑

SCHEMA 1

	T=0	ledere controle	T=3 maand	T=6 maand	T=1 jaar	leder half jaar
Actie						
Bepaal BMI	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Advies bij start	✓		✓			
Advies bij overgewicht	✓		✓			
Vragenlijst Prolactine bijwerkingen	✓		✓	✓	✓	✓
LAB Prolactine	✗	✓ bij klachten			✓	☑
LAB Antipsychotica (glucose, HbA _{1c} , cholesterol, HDL, LDL en triglyceriden)	✓		✓	✓	✓	✓

- ✗ niet doen
- ✓ wel doen
- ☑ afhankelijk van afwijkende waarden en verder beleid (→tekst)

Monitoring op metabole en endocriene bijwerkingen van antipsychotica

DEFINITIEF

Datum 1^e aanmaak: 24 april 2009
Datum laatste wijziging: 3 oktober 2014
Versie: 2

Pagina 6 van 9

1^e auteur: L.J. Kalverdijk
2^e auteur: E. Helfrich
Autorisatie: P. Dijkshoorn

Tabel 1. Referentiewaarden Certe lab en beleid

	Referentie waarde		Beleid
Glucose (nuchter)*	3,0-6,9 mmol/l		Overleg met kinderarts bij nuchter glucose > 6,9 mmol/l of niet-nuchter glucose > 7,8 mmol/l. Verwijs bij niet-nuchter glucose > 11 mmol/l direct naar de kinderarts
HbA1c	26-42 mmol/mol of 4,5-6,0%		Verwijs naar kinderarts bij > 42 mmol/mol of > 6,0%
	4-12 jaar	13-17 jaar	
Cholesterol	≤ 5,4 mmol/l	≤ 5,5 mmol/l	Verwijs naar kinderarts bij afwijkende waarde
HDL	≥ 1,9 mmol/l	≥ 1,9 mmol/l	„
LDL	≤ 3,4 mmol/l	≤ 3,8 mmol/l	„
Triglyceriden(nuchter)*	≤ 1,1 mmol/l		„
	4-18 jaar		
Prolactine	jongens	meisjes	Aanpassen dosis of middel (zie tekst) Verwijzen naar kinderarts bij aanhoudend verhoogde spiegels ondanks veranderd beleid, of persisteren klachten > 3 maanden
	< 300 mE/L	< 500 mE/L	
Lengte groei			Verwijzen naar kinderarts bij > 1 SD achterblijvende lengtegroei

* Labbepalingen van glucose en lipidenspectrum (vetspectrum) worden bij voorkeur nuchter uitgevoerd. Om praktische redenen mogen bloedmonsters ook niet-nuchter worden afgenomen. Herhaal de bepaling bij verhoogde waarden niet nuchter glucose en triglyceriden.

LDL = low-densitylipoproteïne; HDL = high-densitylipoproteïne; BMI = Body Mass Index. Voor de referentiewaarden wordt het Compendium voor Kindergeneeskunde en International Society Pediatric and Adolescent Diabetes Society aangehouden; waarbij verschillende normen per leeftijdsgroep. HbA_{1c} en glucose worden onafhankelijk van elkaar geïnterpreteerd.

Let wel: de referentiewaarden voor prolactine, maar ook de eenheid waarin de spiegel wordt uitgedrukt, kunnen per laboratorium verschillen, omdat deze kunnen afhangen van de analysemethode. In de literatuur wordt melding gemaakt van referentiewaarden voor jongens en meisjes.

Monitoring op metabole en endocriene bijwerkingen van antipsychotica

DEFINITIEF

3.2 Monitoring op prolactine-gerelateerde bijwerkingen

Bij overschrijding van een gebruikperiode van 1 jaar wordt aan het laboratoriumonderzoek prolactine toegevoegd en wordt standaard vanaf dat moment, zolang het antipsychoticum in gebruik is, de prolactinespiegel jaarlijks gemeten.

Uiteraard worden laboratoriumbepalingen eerder overwogen wanneer er klinische verschijnselen zijn. Verlaag bij een verhoogd prolactine tenminste de dosis. Probeer de prolactinespiegel binnen de referentiewaarden te krijgen. Bepaal na 1-3 maanden op het moment dat een stabiel effect van de medicatie verwacht mag worden opnieuw een spiegel. Zie ook het schema in figuur 3.

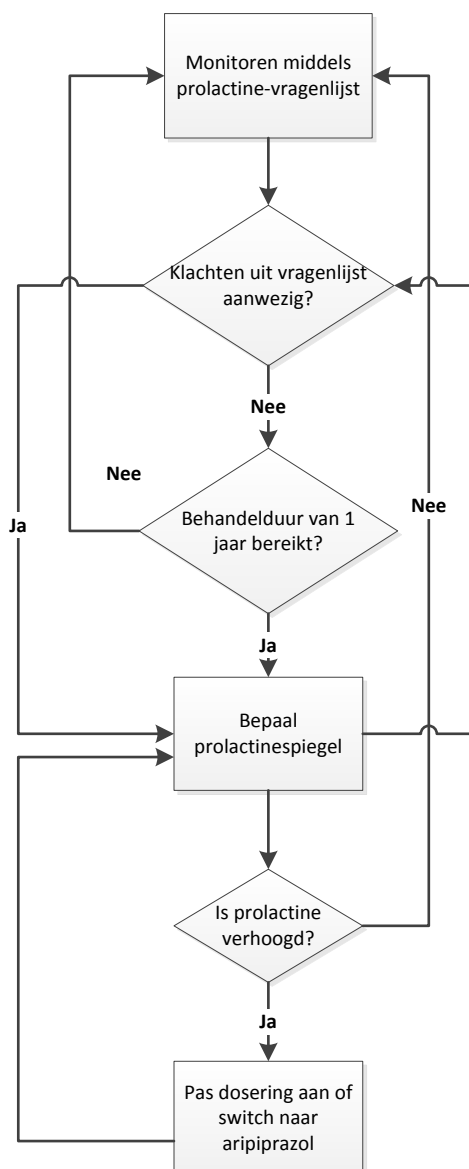


Fig. 3. Monitoring op prolactine-gerelateerde bijwerkingen

**Monitoring op metabole en
endocriene bijwerkingen van
antipsychotica**

DEFINITIEF

Vragenlijst t.a.v. prolactine gerelateerde bijwerkingen

- Heb je wel eens gemerkt dat er wat vocht uit de tepel komt? (M/V)
- Heb je last van opgezette borsten of tepels? (M/V)
- Heb je al regelmatig gemenstrueerd? (V)
- Is je menstruatie een tijd weggebleven (nadat die eerst regelmatig was)? (V)

Eventueel kunnen deze vragen ook worden gesteld, als ze van toepassing zijn (M/V):

Als je sex wilt hebben, heb je dan gemerkt dat je

- minder zin hebt in sex of vrijen?
- moeilijker opgewonden raakt?
- moeilijker klaar kunt komen?

M/V: vraag is van toepassing op zowel jongens als meisjes; V: vraag is alleen van toepassing op meisjes.

3.3 Doorverwijzing

Bij complexe vraagstelling, evidente complicaties van antipsychoticagebruik of afwijking van de referentiewaarden (zie tabel 1) wordt aanbevolen door te verwijzen naar of te overleggen met Gieneke Gonera, kinderarts WZA of Annemieke Boot, kinderarts UMCG. Voor obesitas zonder medicatiegebruik kan overwogen worden door te verwijzen naar de huisarts of het centrum voor eetstoornissen in Smilde.

4. OVERWEGINGEN EN ARGUMENTATIE

Uitgangspunten bij het formuleren van deze richtlijn zijn de Amerikaanse adviezen voor kinderen geweest, de Nederlandse richtlijn voor volwassenen (Cahn 2008) en de reactie op de vorige versie van G. Westermann (Psyfar 2013). Voortdurend is bekeken of hetgeen geadviseerd/geëist wordt ook van toepassing is op de Nederlandse situatie bij kinderen en jeugdigen. Bij de vorige versie (2009) van deze richtlijn was de prevalentie van obesitas en diabetes mellitus (DM) II in de Nederlandse populatie tot 18 jaar aanzienlijk minder hoog dan in de Verenigde Staten (VS). McIntyre rapporteert een prevalentie van 1,9% DM II in een controle groep kinderen. In Nederland is er in 2003-2004 in geheel Nederland sprake van 60 gevallen DM II per ca. 4 miljoen, dus aanzienlijk lager dan in de VS. In 2012 waren er 60-100 patiënten < 20 jaar bekend met diabetes mellitus type 2 bij de kinderarts in Nederland. Dit cijfer komt uit een diabetesregistratie die toen in Nederland is gedaan. Ongeveer 1-2 % van alle kinderen is bekend met diabetes mellitus (toen 5500).

**Monitoring op metabole en
endocriene bijwerkingen van
antipsychotica**

DEFINITIEF

In tegenstelling tot in de VS is daarom in Nederland gewichtstoename een goed en belangrijk monitoringsinstrument en vond de werkgroep het gerechtvaardigd om minder frequent glucosespiegels te meten dan in de VS aanbevolen wordt. In 2014 stellen we vast dat dit nog steeds geldt. Wel wordt nieuw beleid toegevoegd t.a.v. kinderen van niet-Kaukasische origine. Omdat bij hen sneller metabole ontregeling ontstaat, is er bij de start een lagere drempel aangenomen.

In tegenstelling tot bij volwassenen is het meten van de buikomvang geen goede maat. Gewichtstoename direct in het begin van de behandeling is voorspellend voor verdere gewichtstoename en een risico op metabole stoornissen. Daarom is het van belang eventuele gewichtstoename in het begin intensief te monitoren en hierop direct actie te nemen. Een toename van de BMI > 1 SD bij 3 maanden is als actiegrens gekozen, terwijl in de VS de grens om actie te ondernemen op een 0,5 SD ligt. In een reactie van Westermann (2013) is aangegeven dat er ook na 6 weken een besluitmoment kan zijn. Bij de overweging om dit over te nemen heeft gespeeld, dat weliswaar meestal in het begin een snelle gewichtstoename wordt gezien, maar dat deze daarna afvlakt (zie o.m. Martin, 2004). Dit zou betekenen dat van de groep die bij 6 weken het afkappunt van 0,5 SD groei heeft bereikt er toch nog een deel de > 1 SD na 3 maanden niet bereiken zal, en er dus meer kinderen zullen worden geprikt en verwezen, waar dat uiteindelijk niet nodig was. Dit laat onverlet dat bij snelle groei in de eerste 6 weken ook eerder al extra aandacht aan bovengenoemde adviezen moet worden geschonken.

In deze richtlijn is t.a.v. glucose en lipidspectrum ervoor gekozen om na de nulmeting (t = 0) op t = 3 en op t = 6 maanden te monitoren en daarna iedere 6 maanden. De meetfrequentie in deze richtlijn komt overeen met het advies van Correll (2008).

De referentiewaarden zijn in deze herziene richtlijn aangepast, waarbij zoveel mogelijk de referentiewaarden uit het Compendium Kindergeneeskunde zijn gevolgd.

Prolactine

Bij antipsychotica en met name bij risperidon kan er een acute stijging van de prolactinespiegel optreden met in ca. 60% van de gevallen een onvolledig terugkeren naar de norm dus een aanhoudende verhoogde spiegel van het prolactine.

De effecten hiervan zijn drieërlei: Bij ca. 5% van de gebruikers zijn er acute klachten (gynaecomastie, galactorroe, sexuele functiestoornissen en bij meisjes menstruatiestoornissen) (Roke, 2009). Hyperprolactinemie hoeft zich overigens niet te uiten met genoemde acute klachten. En de klachten kunnen ook gemist worden als er niet actief naar wordt gevraagd.

Verder kan een hypogonadotroop hypogonadisme ontstaan wat kan resulteren in uitblijvende puberteit en verminderde lengtegroei.

Tenslotte blijkt een langdurig verhoogd prolactine effect te hebben op de botvorming, zich uitend in een lagere botdichtheid en mogelijk later zelfs osteoporose (Roke, 2009).

Om deze redenen wordt bepaling van het prolactine bij een gebruiksduur langer dan 1 jaar aanbevolen. Ten opzichte van de richtlijn uit 2010 is dit herzien beleid. Het is dan ook te overwegen om tegelijk dan ook eenmalig het overige labonderzoek te laten doen, om onnodige belasting door twee maal prikken te voorkomen.

Wanneer de lengtegroei achterblijft, of al voor de start van medicatie is achtergebleven, kan dit te maken hebben met (andere) achterliggende oorzaken zoals een verstoorde hypofysefunctie die gepaard gaan met hyperprolactinemie. Een botdichtheidsmeting is pas relevant bij verdere kindergeneeskundige evaluatie en wordt dus niet als routine gedaan.

Hyperprolactinemie ten gevolge van antipsychotica is reversibel en de lichamelijke effecten zijn waarschijnlijk eveneens reversibel.

**Monitoring op metabole en
endocriene bijwerkingen van
antipsychotica**

DEFINITIEF

Het routinematig middels palperen beoordelen van de borstontwikkeling wordt niet wenselijk geacht, omdat dit onnodig stress kan veroorzaken bij het kind en je in de praktijk weinig kunt met de informatie.

5. LITERATUUR- OF REFERENTIELIJST

1. Cahn W e.a. Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik. Tijdsch Psych (2008) 50(9):579-591.
2. Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. J Clin Psychiatry (2008) 69 (suppl 4):26-36.
3. McIntyre RS e.a. Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents. Arc Pediatr Adolesc Med (2008) 162(10):929-935.
4. Laita P e.a. Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents. J of Child and Adolesc Psychopharm (2007) 17(4):487-501.
5. Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. J Child Adolesc Psychopharmacol (2009) 19(4):403-414.
6. Howes OD, Rifkin L. Diabetic keto-acidotic (DKA) coma following olanzapine initiation in a previously euglycaemic woman and successful continued therapy with olanzapine. J Psychopharmacol (2004) 18(3):435-7.
7. Zimmet P e.a. The metabolic syndrome in children and adolescents. Lancet (2007) 369:2059-2061.
8. Rosenbloom, AL e.a. Type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes (2009) 10(12):17-32.
9. Martin A, et al. Weight and leptin changes among risperidone-treated youths with autism: 6-month prospective data. Am J Psychiatry (2004) 161(6):1125-7.
10. Roke Y. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in boys with autism spectrum disorders and disruptive behavior disorders. Proefschrift. 2013.
11. Westermann GAM e.a. Antipsychotica, overgewicht en metabole afwijkingen bij kinderen en jeugdigen. Psyfar (2013) 2:10-18.
12. Almandil NB e.a. Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Drugs (2013) 15:139-150.
13. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. Pediatr Drugs (2013) 15:217-233.
14. Martínez-Ortega JM e.a. Weight gain and increase of body mass index among children and adolescents treated with antipsychotica: a critical review. Eur Child Adolesc Psychiatry (2013) 22:457-479.
15. Safer DJ e.a. Prolactin serum concentrations during aripiprazole treatment in youth. J Child Adolesc Psychopharm (2013) 23(4):282-289.
16. Compendium kindergeneeskunde, vierde herziene druk, 2011.

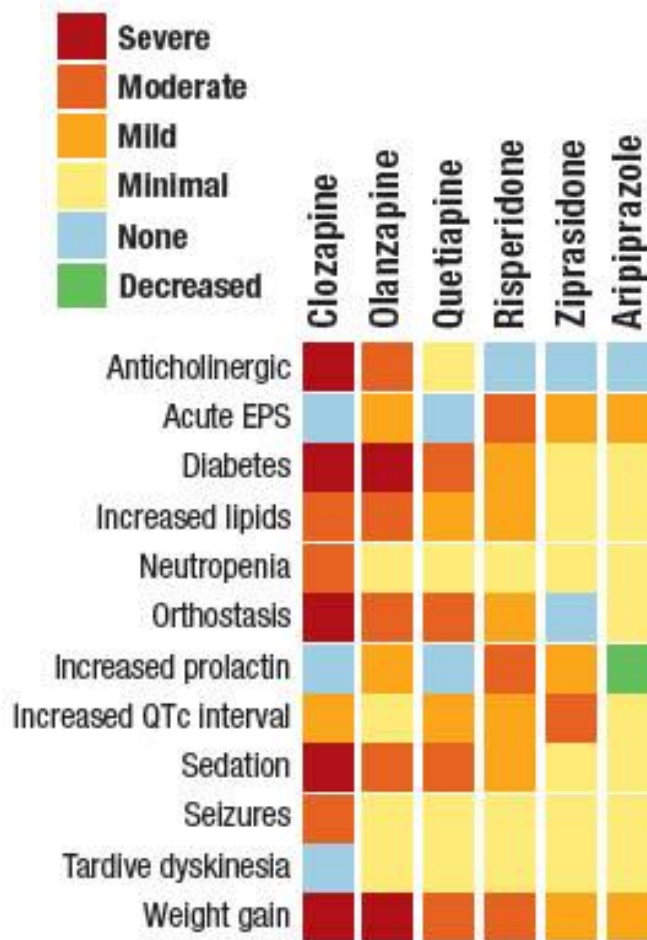
**Monitoring op metabole en
endocriene bijwerkingen van
antipsychotica**

DEFINITIEF

APPENDIX 1

Side Effects Vary

The side-effect profiles of antipsychotics in children and adolescents differ from drug to drug, with some having more serious side effects than others.



Source: Christoph Correll, M.D., et al., *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, January 2006

Fig. 4. Bijwerkingen van atypische antipsychotica (Correll 2006)

Monitoring op metabole en endocriene bijwerkingen van antipsychotica

Pagina 12 van 12

1^o auteur: L.J. Kalverdijk
2^o auteur: E. Helfrich
Autorisatie: P. Dijkshoorn

DEFINITIEF

APPENDIX 2

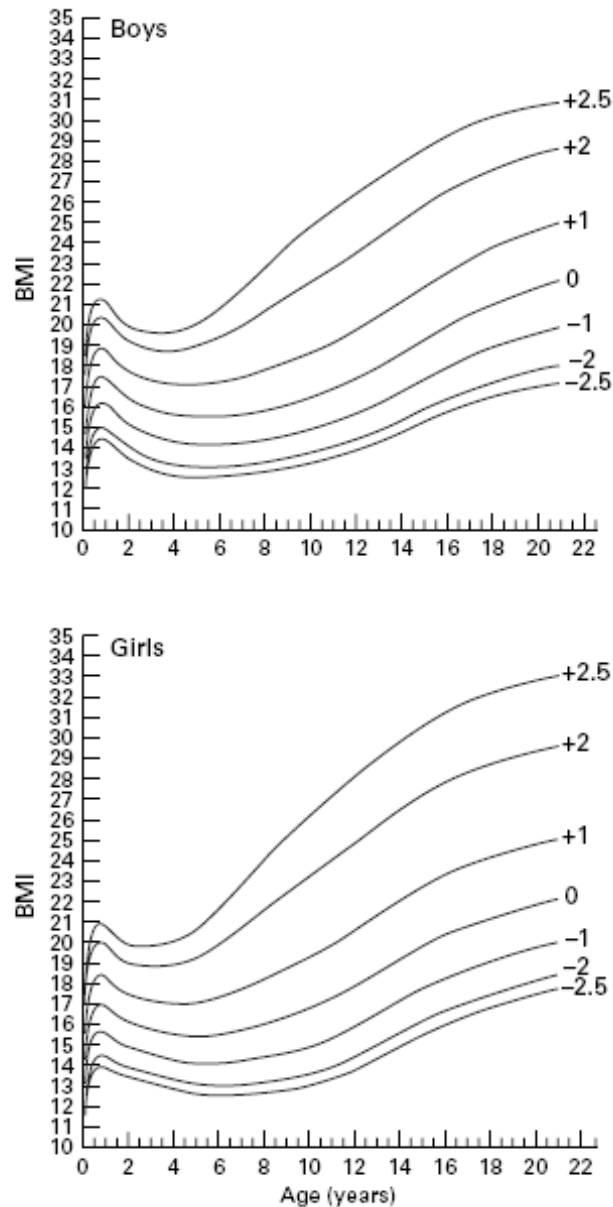


Figure 1 1997 body mass index (BMI) reference charts, for boys and girls 0–21 years, indicating –2.5 (0.6th), –2 (2nd), –1 (16th), 0 (50th), +1 (84th), +2 (98th), and +2.5 (99.4th) SD lines and their corresponding centile values.

Fig. 5. BMI referentiecurven bij jongens en meisjes van 0-21 jaar (Fredriks AM, van Buuren S, Wit JM, Verloove-Vanhorick SP. Body index measurements in 1996-7 compared with 1980. Arch Dis Child. 2000 Feb; 82(2):107-12).