



Diabetes Mellitus: dopamine-antagonisten (anti-emetica)

519

AP: antipsychotica
CPZ: chloorpromazine

Datum literatuursearch: 27-01-2022

CONCLUSIE

Niet bewaken. Er is onvoldoende bewijs in de literatuur dat de dopamine-antagonisten (anti-emetica) een klinisch relevant effect hebben op de ontregeling van diabetes. In een studie onder 6 patiënten met diabetes wordt een kleine stijging van de bloedglucosespiegel gezien na toediening van chloorpromazine, maar deze is niet significant (Erle et al). Enkele case-reports tonen geen overtuigend effect van chloorpromazine aan op de instelling van diabetes. Ook met metoclopramide wordt geen bewijs gezien voor de ontregeling van diabetes.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Er zijn geen resultaten in de literatuur met levomepromazine, domperidon en droperidol.

Chloorpromazine, levomepromazine en droperidol werden vroeger als antipsychoticum (AP) gebruikt, maar tegenwoordig als anti-emeticum. Dit is meestal in een lagere dosering dan gebruikelijk was als AP. Hierdoor wordt een kleiner effect verwacht dan gezien in oudere studies, maar er zijn geen nieuwe studies beschikbaar om dit te bevestigen.

Metoclopramide en domperidon worden gebruikt in de behandeling van diabetische gastroparese. De fabrikanten van deze middelen waarschuwen niet voor een effect op diabetes en ook gezien het gebruik bij diabetes wordt een effect niet verwacht. Deze middelen zijn in het rapport wel meegenomen om een compleet beeld van de groep dopamine-antagonisten te geven.

Chloorpromazine zou insuline secretie kunnen remmen en via stimulatie van de bijniere een hyperglykemie kunnen veroorzaken (Erle 1977). Antipsychotica in het algemeen kunnen mogelijk via verschillende manieren de glucosehuishouding beïnvloeden, maar het exacte mechanisme is nog niet opgehelderd.¹

In deze herziening is ook de literatuur uit de risicoanalyse van chloorpromazine uit 2004 meegenomen.

1. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacology & therapeutics*. 2010. 125(1), 169-179.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes
I(ntervention)	Chloorpromazine, levomepromazine, droperidol, metoclopramide, domperidon
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus, toename micro- of macrovasculaire complicaties

Zoektermen:**PUBMED:**

(((((("Metoclopramide"[Mesh]) OR "Domperidone"[Mesh]) OR "Methotrimeprazine"[Mesh]) OR "Chlorpromazine"[Mesh]) OR ("Droperidol"[Mesh]) AND (((("Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR "Hyperglycemia"[Mesh]) OR "Hypoglycemia"[Mesh])). Filter: abstract.

Embase:

(chlorpromazine OR levomepromazine OR droperidol OR domperidone OR metoclopramide) AND ('diabetes mellitus' OR hyperglycemia OR hypoglycemia). Filter: abstract + title

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
<p>Contreras F, Fouillieux C, Lares M. Bolívar H. Herna, R. Velasco, M. Bermu V. Effects of metoclopramide and metoclopramide/dopamine on blood pressure and insulin release in normotensive, hypertensive, and type 2 diabetic subjects. <i>American journal of therapeutics</i>. 2010. 17(3), 320-324.</p> <p>Prospectieve studie</p>	<p>N=15</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> 15 goed ingestelde diabetes type 2 patiënten kregen achtereenvolgens een infusie met zoutoplossing, een infusie met metoclopramide en een dopamine/ metoclopramide infusie gedurende 30 minuten. Allemaal gedurende 30 minuten. Metoclopramide had geen effect op het serum-insuline bij patiënten met diabetes type 2 tov infusie met zoutoplossing. <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Met dopamine werd bij diabetes type 2 patiënten tov patiënten zonder diabetes een verminderd effect gezien op de serum insuline spiegels, waarschijnlijk door een sympathische dysfunctie in diabetes type 2.
<p>Erle G et al. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 1977;11:15-8</p> <p>Prospectieve studie</p>	<p>N=6</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> Een groep van 6 patiënten met latente diabetes kreeg een zoutoplossing IV gevolgd door een glucose injectie 30 minuten later. Een paar dagen later kregen zijn chloorpromazine I.V. 50 mg, gevolgd door een glucose injectie. De bloedglucoseconcentratie tijdens de CPZ-infusie was verhoogd vergeleken met de zoutoplossing (+0,5 mmol/l), maar dit was niet significant. In 10 proefpersonen zonder latente diabetes zorgde een CPZ 50mg infusie voor een kleine maar significante stijging van de bloedglucosespiegel. In 5 proefpersonen zonder latente diabetes zorgde orale toediening van chloorpromazine 75mg gedurende 7 dagen niet voor een significante verhoging van de bloedglucosespiegel. <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> CPZ kan catecholaminen uit de bijnieren afgeven. De hyperglykemische respons op een enkele dosis CPZ alleen, is gedeeltelijk te wijten aan de stimulatie van de bijnieren. Zowel de hyperglykemie als de remming van de insulineafgifte kunnen het gevolg zijn van een verhoogde afgifte van catecholaminen. <p>Opmerkingen SHB</p> <ul style="list-style-type: none"> Kleine patiëntenaantallen.

OVERIG- voldoet niet aan PICO.

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van chloorpromazine op het ontstaan van diabetes/diabetische complicaties.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
<p>Gutiérrez-Hermosillo H, Taméz-Pérez HE. Metoclopramide as a risk factor for postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. <i>Nutricion hospitalaria</i>. 2012 27(4), 1267-1271.</p> <p>Prospectieve cohort studie</p> <p>Alleen abstract</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none">• 80 patiënten met diabetes type 2 kregen metoclopramide 10 mg iv. Zij werden vergeleken met 80 patiënten die niets hadden gekregen.• De postprandiale glycemische waarde werd gemeten op 30, 60 en 120 minuten na toediening en deze was verhoogd.• Op enkel 120 minuten was de glycemische waarde statisch significant verhoogd. <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none">• Metoclopramide IV is een risico voor postprandiale hyperglycemie. <p>Opmerkingen SHB</p> <ul style="list-style-type: none">• Er was vermoedelijk nog niet sprake van hyperglycemie omdat de auteurs het een risico daarvoor noemen.• Onduidelijk of patiënten last hadden van de hogere glycemische waarden.
<p>Amdisen A. Diabetes mellitus as a side effect of treatment with tricyclic neuroleptics. <i>Acta Psychiatrica Scandinavica</i>. 1964. 39(S180), 411-414.</p> <p>Prospectieve studie</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none">• Bij patiënten die glucosurie ontwikkelden na chloorpromazine behandeling werden verschillende glucosetolerantietests uitgevoerd.• De bloedsuikerspiegel was over het algemeen abnormaal hoog gedurende chloorpromazine behandeling, vergeleken met thioridazine of geen behandeling. Bij voorbeeldpatiënt was de bloedglucosepiek ongeveer 1,5x zo hoog.• Bij twee patiënten met glucosurie voor behandeling, was bij degene waarbij chloorpromazine behandeling werd gehandhaafd een verergering van diabetes, terwijl bij de patiënt die werd overgezet op perfenazine de diabetes verminderde.• Bij lange termijn behandeling met chloorpromazine (meer dan 3 maanden) had 40% van de patiënten verhoogde glucosewaarden, zonder dat ze verdere directe complicaties hiervan hadden. <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none">• Milde verergeringen van diabetes kan leiden tot latere vasculaire complicaties. <p>Opmerkingen SHB</p> <ul style="list-style-type: none">• Oude studie waarbij resultaten niet duidelijk zijn weergegeven.• Onduidelijk hoeveel patiënten van tevoren glucosurie hadden en of dit inhield dat ze daadwerkelijk (bevestigde) diabetes hadden of niet.• Onduidelijk hoeveel patiënten op de lange termijn zijn behandeld met chloorpromazine.
<p>Laghate VD, Gupta SB. Acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis in non-diabetic person while on treatment with sodium valproate, chlorpromazine</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none">• Een patiënt met een bipolaire stoornis werd behandeld met natriumvalproaat.• Na toevoeging van chloorpromazine en haloperidol ontwikkelde hij acute pancreatitis en diabetische keto-acidose.• Na 6 weken was zijn bloedsuiker weer normaal.

<p>and haloperidol. <i>The Journal of the Association of Physicians of India</i>. 2004. 52, 257-258.</p> <p>Case report</p> <p><i>Alleen abstract</i></p>	<p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Bloedglucose zou bij behandeling met genoemde geneesmiddelen periodiek gecontroleerd moeten worden. <p>Opmerkingen SHB</p> <ul style="list-style-type: none"> Onduidelijk of chloorpromazine en haloperidol werden gestopt of doorgebruikt. Combinatie van geneesmiddelen waardoor effect van chloorpromazine alleen op de bloedglucose, niet goed aan te wijzen is. Mogelijk is er sprake van een synergetisch effect van beide middelen op het ontwikkelen van de complicaties.
<p>Buckle RM, Guillebaud J. Hypoglycaemic coma occurring during treatment with chlorpromazine and orphenadrine. <i>British medical journal</i>. 1967. 4(5579), 599.</p> <p>Case report</p>	<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> Een 53-jarige vrouw die werd behandeld met chloorpromazine 4 dd 100mg en sinds 1 week orfenadrine 3 dd 50mg. Ze had een hypoglycemisch coma ontwikkeld. Na behandeling met o.a. glucose herstelde de patiënt, echter de volgende nacht had ze weer een hypoglycemisch coma. De geneesmiddelen werden doorgebruikt. Chloorpromazine werd gestopt en de glucosewaarden waren iets verbeterd maar nog niet goed. Na ook stoppen met orfenadrine herstelden de waarden volledig. <p>Opmerkingen auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Waarschijnlijk was er sprake van een cumulatief effect van beide middelen. Mogelijk heeft chloorpromazine een groter hypoglycemisch effect.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
<p>IKNL. Richtlijn Misselijkheid en braken. Versie 4.0. 2014.</p>	<p>Geen relevante vermelding</p>

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
<p>SPC chloorpromazine zepil 25 mg DMB*</p>	<p>Geen vermelding</p>
<p>SPC Nozinan inj 25 mg/ml (levomepromazine)</p>	<p>4.4 Hyperglykemie of glucose-intolerantie is gemeld in patiënten die werden behandeld met Nozinan. Bij patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes, die starten met het gebruik van Nozinan, dient de glucosehuishouding tijdens de behandeling op toepasselijke wijze gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.8)</p> <p>4.8 Niet bekend: glucosetolerantie aangetast, hyperglykemie (zie 4.4)</p>
<p>*eveneens SPC droperidol (dehydrobenzperidol) 13-11-2018, SPC domperidon tabl 10mg, SPC metoclopramide tabl 10mg.</p>	

	Contra-indicatie	Actie	Datum
<p>Beslissing</p>	<p>Nee</p>	<p>Nee</p>	<p>07-04-2022</p>