



Diabetes mellitus: Disopyramide

4066

Afkortingen:

SPC = Summary of Product Characteristics.

HbA1C = Hemoglobine A1c

Datum literatuursearch: 08-08-2022

CONCLUSIE

Wel bewaken.

De fabrikant heeft in de SPC een waarschuwing (rubriek 4.4) opgenomen over het optreden van hypoglykemie. Er is in verschillende case-studies ontregeling van de bloedglucosespiegel waargenomen in de vorm van verlaging van bloedglucoseconcentratie. Ook is (ernstige) hypoglykemie gerapporteerd. De bloedglucoseconcentratie verlaging is voornamelijk beschreven bij oudere en ondervoede patiënten met een slechte nierfunctie. Op basis hiervan en de farmacologische werking van disopyramide is besloten om te bewaken.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Disopyramide kan zorgen voor hypoglykemie. De hypoglykemie komt doordat disopyramide en de metabolieten hiervan zorgen voor een verhoogde insuline uitscheiding vanuit de alveesklier.

Disopyramide remt de KATP-kanalen. Sterke remming van KATP-kanalen leidt tot depolarisatie van de β -celmembranen van de pancreas en stimulering van insulinesecretie. (1) (2)

1. Horie M, Mizuno N, Tsuji K, Haruna T, Ninomiya T, Ishida H, Seino Y, Sasayama S. Disopyramide and its metabolite enhance insulin release from clonal pancreatic β -cells by blocking KATP channels. *Cardiovasc Drugs Ther* (2001) 15, 31–9.
2. KNMP kennisbank geraadpleegd op 23 augustus 2022

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Disopyramide
C(omparison / Control)	Placebo of patiënt zonder diabetes mellitus
O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus*, toename micro- of macrovasculaire complicaties

* Verandering in glucosespiegel of HbA1c, wijziging in diabetesmedicatie, toename hyper- of hypoglykemieën

Zoektermen:

PUBMED: ((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms])) AND Disopyramide

EMBASE: ('diabetes mellitus'/mj OR 'hyperglycemia'/mj OR 'hypoglycemia'/mj) AND Disopyramide

Dit is een herziening van een rapport uit 2011, waarvoor literatuur is gezocht in het najaar van 2011. Er is daarom gezocht vanaf 2010. Er zijn geen nieuwe studies gevonden. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is opgenomen.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder is een studie opgenomen naar de invloed van disopyramide op hypoglykemie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Cacoub P et al. Disopyramideinduced hypoglycemia: case report and review of the literature. Fundam Clin Pharmacol 1989;3:527-35. Case-report	Een 76-jarige dialysepatiënt ontwikkelde hypoglykemisch coma (bloedglucoseconcentratie 0,31 mmol/l) 3 dagen na start van disopyramide (400 mg/dag gedurende 3 dagen, gevolgd door 200 mg/dag). Vijftien uur later was de patiënt nog verward en gedesoriëteerd en was de bloedglucoseconcentratie 2,22 mmol/l. Disopyramide werd een dag na optreden van de coma gestaakt. De eerste 15 dagen na het stoppen van disopyramide bleef de nuchtere glucoseconcentratie onder de normaalwaarde, waarbij de disopyramideconcentratie 9 dagen na stoppen nog 4,1 ng/ml was (therapeutische spiegel 1-4 ng/ml). 20 dagen na het stoppen van disopyramide waren de bloedglucose- en insulineconcentraties genormaliseerd. De patiënt had geen diabetes, maar wel dorst voorafgaand aan het starten van disopyramide. Na het hypoglykemisch coma bleken de insuline- en C-peptideconcentraties erg hoog in vergelijking met de bloedglucoseconcentratie. De auteurs bespreken nog 14 casus (waaronder die van Stapleton, 1983 en Taketa, 1980) waarin disopyramide 200-1200 mg/dag hypoglykemie induceert. Hieruit worden nierfalen, hoge doseringen disopyramide en een hoge leeftijd als risicofactor afgeleid. Ook wordt ondervoeding genoemd. Het mechanisme is onbekend. Mogelijke oorzaken zijn onvoldoende gluconeogenesesubstraten, een enzymatisch defect of een verminderde glycogenolyse.
Negishi M et al. Mechanism of disopyramideinduced hypoglycaemia in a patient with type 2 diabetes. Diabet Med 2009;26:76-8. Case-report	Resultaten Een 62-jarige patiënte met diabetes mellitus type II op glimepiride 0,5 mg/dag ontwikkelde ernstige hypoglykemie (bewusteloosheid; bloedglucoseconcentratie 1,1 mmol/l) twee weken na start van disopyramide 300 mg/dag. Herstel trad op na intraveneuze toediening van glucoseoplossing (50%). Disopyramide werd stopgezet. Er werd geen hypoglykemie waargenomen bij monotherapie met glimepiride. Voor het optreden van hypoglykemie verlaagde disopyramide de nuchtere bloedglucoseconcentratie van 6,6 naar 4,8 mmol/l en de postprandiale bloedglucoseconcentratie van 13,8 naar 6,5 mmol/l. Opmerking auteurs De auteurs geven aan dat mogelijk een interactie tussen disopyramide en het sulfonylureumderivaat, die beide KATP-kanalen remmen, een rol speelt. Vrijwel volledige blokkade van de KATP-kanalen leidt tot depolarisatie van de β-celmembranen van de pancreas en stimulering van de insulinesecretie
Taketa K et al. Hypoglycemic effect of disopyramide in a case of diabetes mellitus under insulin treatment. Acta Med Okayama 1980;34:289-92.	Resultaten Een patiënt (41 jaar, diabetes mellitus type I) ontwikkelde hypoglykemie twee dagen na starten van disopyramide 200 mg/dag. Lagere bloedglucosewaarden en kleinere hoeveelheden glucose in de urine werden waargenomen, zelfs met een vermindering van de insulinedosis (van 50 naar 20 IE/dag) totdat de behandeling met disopyramide werd gestaakt.

Case-report	
Stapleton JT et al. Hypoglycemic coma due to disopyramide toxicity. South Med J 1983;76:1453 Case-report	Resultaten Een patiënt (82 jaar, diabetes mellitus type II, chronische nierfunctiestoornis, ondervoed) ontwikkelde hypoglykemisch coma en obstructieve uropathie een week na start van disopyramide 150 mg 3x daags. De bloedglucosespiegel was 1,22 mmol/l. Herstel trad op binnen 2 dagen na behandeling met 4 ampullen glucoseoplossing en een infuus met glucoseoplossing (10%), opheffing van de urinaire obstructie en staken van disopyramide. Opmerkingen auteurs De auteurs vermelden twee artikelen met drie soortgelijke casus (Goldberg IJ et al., 1980 en Quevedo SF et al, 1981). In alle gevallen betrof het ondervoede patiënten ouder dan 70 jaar met licht verhoogde nuchtere glucoseconcentraties voor start van disopyramide. Bij een van de patiënten was een nierfunctiestoornis vastgesteld.
Reynolds RM et al. Hypoglycaemia induced by disopyramide in a patient with Type 2 diabetes mellitus. Diab Med 2001;18:1009 Case-report	Resultaten Een patiënte (70 jaar, diabetes mellitus type II, metformine, insuline) moest ondanks een vermindering van de insulinedosering van 62 naar 24 IE/dag en staken van metformine veel snacks eten om hypoglykemie tegen te gaan gedurende 3 maanden na start van disopyramide 250 mg 2x daags. Haar gewicht was met 5,4 kg toegenomen. De nuchtere bloedglucosespiegel was 4-5 mmol/l. De HbA1c-waarde was verbeterd van 7,8 naar 6,7%. Op advies van de arts werd de insulinedosering verder verlaagd naar 10 IE/dag.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
-	-

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Ritmoforine 30-10-2020	Rubriek 4.4 Hypoglykemie: Gezien het risico op hypoglykemie worden regelmatige bloedglucosecontroles aanbevolen bij ouderen of ondervoede patiënten en diabetici onder behandeling Rubriek 4.8. Bijwerkingen Zelden: • hypoglykemie, soms ernstig (zie rubriek 4.4). Niet bekend: • hypoglykemische coma.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	20 oktober 2022