



Informatieblad atypische antipsychotica en carnitine

Bij gebruik van atypische antipsychotica wordt geadviseerd om het gewicht, bloedglucosewaarden en lipiden van de patiënt te monitoren. Mocht een patiënt metabole stoornissen ontwikkelen door het gebruik van atypische antipsychotica, dan kan een bepaling van de carnitineniveaus van nut zijn. Een behandeling met carnitine kan worden overwogen bij verlaagde waarden.

Het gebruik van atypische antipsychotica kan leiden tot metabole stoornissen en gewichtstoename. Er zijn aanwijzingen dat een interactie met carnitine een rol speelt bij het ontstaan van metabole bijwerkingen van atypische antipsychotica. Wat zijn atypische antipsychotica en waarom ontstaan bovengenoemde bijwerkingen? Wat is carnitine en waarom kan dit van belang zijn voor antipsychotica-gebruikers? En wat is het advies voor het gebruik van carnitinesupplementen? Dit informatieblad gaat daarop in.

Wat zijn atypische antipsychotica en hoe werken ze?

Het gebruik van antipsychotica is de laatste jaren toegenomen. In 2019 telde Nederland 342.276 gebruikers van antipsychotica. Quetiapine telde de meeste gebruikers (39%). Clozapine, olanzapine en risperidon hadden een aandeel van resp. 4%, 15% en 14% [1]. De atypische antipsychotica, zoals clozapine, zijn effectiever dan de klassieke (of typische) antipsychotica en hebben minder (motorische) bijwerkingen, maar veroorzaken vaker gewichtstoename dan de klassieke antipsychotica. De werking van atypische antipsychotica berust voornamelijk op blokkering van de dopamine-, serotonine- en histaminereceptoren.

Wat zijn mogelijke bijwerkingen van deze medicijnen?

De metabole bijwerkingen van atypische antipsychotica, met name clozapine en olanzapine, gevolgd door quetiapine en risperidon, kunnen leiden tot het ontstaan van diabetes type 2, obesitas en dyslipidemie [2]. Verondersteld wordt dat er bij het optreden van deze bijwerkingen meer mechanismen een rol spelen. Hieronder vallen een verhoogde eetlust, voornamelijk berustend op antihistaminerge en serotonerge effecten [2]. Recent *in vitro* en dieronderzoek suggereert dat ook een negatief effect op de belangrijkste carnitinetransporter een rol zou kunnen spelen bij de ontwikkeling van deze bijwerkingen [3]. Mogelijk kan een behandeling met carnitine de metabole bijwerkingen voorkomen.

Wat is carnitine en waarom kan het interessant zijn voor antipsychotica-gebruikers?

Carnitine is een voedingsstof die wordt beschouwd als halfvitamine. Het lichaam kan carnitine ook zelf produceren uit de aminozuren lysine en methionine. Daarnaast krijgen we ook kleine hoeveelheden carnitine, lysine en methionine binnen door de consumptie van dierlijke producten zoals vlees of vis [4,5].

Carnitine speelt een cruciale rol bij de productie van energie uit vetzuren door het transport van langketenige vetzuren over het binnenmembraan van de mitochondriën naar de mitochondriale matrix mogelijk te maken, waar de β -oxi-

Bronnen

- 1 GIP databank [21 maart 2020]
Zie: https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-to-taal&tabel=85_psy&geg=gebr&i-tem=bijlage
- 2 Farmacotherapeutisch kompas ; antipsychotica . Zie: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/antipsychotica__atypische#antipsychotica__atypische_typerende_bijwerkingen
- 3 Wang W, Bai M, Jiang T, et al. Clozapine-induced reduction of l-carnitine reabsorption via inhibition/down-regulation of renal carnitine/organic cation transporter 2 contributes to liver lipid metabolic disorder in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;363:47-56. doi:10.1016/j.taap.2018.11.007
- 4 Jolanta J Pekala. L-carnitine–metabolic functions and meaning in humans' life. *Current drug metabolism* 12(7); 2011-9; 1875-5453
- 5 K A KA Lombard. Carnitine status of lactoovovegetarians and strict vegetarian adults and children. *The American journal of clinical nutrition* 50(2); 1989-8; 0002-9165
- 6 Bene J, Hadzsiev K, Melegh B. Role of carnitine and its derivatives in the development and management of type 2 diabetes. *Nutr Diabetes.* 2018
- 7 Jiang T, Zhang Y, Bai M, Li P, Wang W, Chen M, Ma Z, Zeng S, Zhou H, Jiang H. Up-regulation of hepatic fatty acid transporters and inhibition/down-regulation of hepatic OCTN2 contribute to olanzapine-induced liver steatosis. *Toxicol Lett.* 2019 Nov;316:183-193.

datie plaatsvindt met als resultaat productie van ATP. Daarbij zorgt carnitine er tegelijkertijd voor dat er geen ophoping plaatsvindt in de mitochondriën van toxische bijproducten van de vetzuuroxidatie. Nog een andere cruciale functie van carnitine is de regulerende rol (via de acyl-CoA/CoA-ratio) voor mitochondriale enzymen die betrokken zijn bij de citroenzuurcyclus, vetzuuroxidatie, gluconeogenese en bij de ureumcyclus [6].

De belangrijkste deficiëntieverschijnselen van carnitine zijn verhoogde bloedlipiden, verstoorde glucose-homeostase, hyperammoniëmie, leververvetting, spierzwakte, myopathie, cardiomyopathie en gebrek aan energie. *In vitro* en dieronderzoeken suggereren dat een mogelijk mechanisme van verlaagde carnitinewaarden door antipsychotica gelinkt is aan de carnitinetransporters (OCTN2). OCTN2 komt in het lichaam wijdverspreid voor en zorgt in allerlei organen, inclusief de darmen, voor de actieve opname van carnitine. In de nieren zorgt OCTN2 voor de terugresorptie van carnitine uit de voorurine. Van clozapine en olanzapine is aangetoond in muizen dat ze OCTN2 blokkeren en/of downreguleren [3,7]. Blokkering van de carnitinetransporter leidt tot een tekort aan carnitine in spieren en organen en tot verlies van carnitine met de urine. Bij mensen komen diverse polymorfismen voor in OCTN2-genen waardoor zij minder goed werkende carnitinetransporters hebben. Theoretisch zullen zij daarom gevoeliger kunnen zijn voor een verlaging van carnitinespiegels door remming van OCTN2 door bijvoorbeeld olanzapine of clozapine. Remming van OCTN2 in combinatie met up-regulatie van vetzuurtransporters in de lever (FATP2 en FABP1), zoals aangetoond voor olanzapine, draagt bij tot vetophoping in de lever [7]. Bovendien zijn er diverse studies bij mensen met een verhoogd cardiovasculair risico die laten zien dat supplementie met carnitine bloedglucosewaarden en lipidengehaltes kan verbeteren [8]. Dit zou kunnen betekenen dat carnitine supplementie bij antipsychotica gebruikers die metabole bijwerkingen ondervinden (zoals dyslipidemie) mogelijk een verbetering van deze symptomen kan geven. Er is bovendien één casus bekend waarbij behandeling met L-carnitine bij een patient die onder andere antipsychotica gebruikte en metabole bijwerkingen had, een afname van het gewicht (13%) en lichaamsvet (8%) induceerde [9].

Wat is het advies voor het gebruik van carnitine?

Carnitine-niveaus worden beïnvloed door de hoeveelheid die men binnenkrijgt via voeding en door de eigen productie van het lichaam. Over het algemeen wordt het gebruik van carnitinesupplementen niet geadviseerd aangezien de lever en nieren voldoende carnitine produceren [10]. Bovendien is het advies in Nederland om alleen een behandeling met carnitine toe te passen onder medische supervisie bij lage carnitinewaarden (primaire carnitinedeficiëntie). Bij gebruik van atypische antipsychotica wordt daarom geadviseerd om het gewicht, bloedglucosewaarden en lipiden te monitoren. Mocht een patiënt metabole stoornissen ontwikkelen door het gebruik van atypische antipsychotica, dan kan een bepaling van de carnitineniveaus van nut zijn. Een behandeling met carnitine kan worden overwogen bij verlaagde waarden. De gebruikelijke dosering voor carnitine ligt tussen de 500 en 2.000 mg per dag. In acute situaties en als orale toediening niet mogelijk is geldt het volgende: Voor volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar kan maximaal 10 mg/kg lichaamsgewicht in 3 minuten langzaam intraveneus worden toegediend [11]. Een behandeling met carnitine kan soms bijwerkingen geven zoals misselijkheid, braken en diarree [11].

- 8 Maryam Asadi, Mehran Rahimlou, Farideh Shishehbor, Anahita Mansoori. The Effect of L-Carnitine Supplementation on Lipid Profile and Glycaemic Control in Adults With Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. Clin Nutr 2020 Jan;39(1):110-122.
- 9 Aliye Özenoğlu, Serdal Uğurlu, Engin Eker. Metabolic disturbances arising out pharmacotherapies of bipolar disorder: The role of carnitine deficiency? Case report. 2011; 26(1): 33-38
- 10 Carnitine: Fact Sheet for Health Professionals. Zie: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Carnitine-HealthProfessional/>
- 11 Farmacotherapeutisch Kompas; L-Carnitine. Zie: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/l_carnitine

Bijwerking melden?

Het is belangrijk dat patiënten, artsen en apothekers alle mogelijke interacties tussen geneesmiddelen en carnitine melden bij het Bijwerkingencentrum Lareb. Door het melden van interacties leveren zij een belangrijke bijdrage aan het veiliger gebruik van geneesmiddelen en supplementen (www.lareb.nl).

Dit informatieblad is opgesteld door dr. M.F. Vrolijk en drs. H.P. van Steenwijk, Universiteit Maastricht, in opdracht van NPN.

Een bijdrage is geleverd door: Mw. Drs. L.K. de Munck-Khoe, apotheker niet-praktiserend; Mw. Drs. A.H. Palsma, voedingswetenschapper; Mw. Dr. Alie de Boer, Universitair Docent bij Maastricht University en Mw. Drs. M.J. Bakker, orthomoleculair therapeut en apotheker.