

# Het risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus bij langdurig gebruik van clozapine bij patiënten met schizofrenie

J.T.H. Bocxe <sup>a\*</sup>, P.F.J. Schulte <sup>b</sup>, H.J. Doodeman <sup>c</sup>, D. Cohen <sup>b</sup> en I.M.M. van Haelst <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheker i.o., Ziekenhuisapotheek Medisch Centrum Alkmaar. Thans werkzaam bij de Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen.

<sup>b</sup> Psychiater, GGZ Noord-Holland-Noord, Heiloo.

<sup>c</sup> Onderzoeker, Ziekenhuisapotheek Medisch Centrum Alkmaar.

<sup>d</sup> Ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisapotheek Medisch Centrum Alkmaar.

\* Correspondentie: sbocxe@sahz.nl.

## Kernpunten

- Er zijn aanwijzingen dat clozapine diabetes mellitus kan veroorzaken.
- We vonden een hoger risico op de ontwikkeling van diabetes mellitus bij langdurig clozapinegebruik; het verschil met de controlegroep is echter niet significant.
- Frequentie controle van metabole parameters is aangewezen.

**N**aar schatting lijden in Nederland ongeveer 23.300 mensen aan schizofrenie, een chronisch psychiatrisch ziektebeeld [1]. Clozapine heeft bij de behandeling van schizofrenie een aparte plaats. Nadat het in Nederland van de markt was gehaald vanwege een verhoogd risico op agranulocytose, is het middel opnieuw toegelaten toen bleek dat het een laatste redmiddel vormt voor patiënten met therapieresistente schizofrenie [2]. Sinds de herintroductie krijgt de bijwerking agranulocytose extra aandacht. Agranulocytose is echter een zeldzame bijwerking [3]. Clozapine heeft diverse andere bijwerkingen, waaronder verstoring van metabole parameters. Ook zijn er aanwijzingen dat clozapine diabetes mellitus induceert [4]. Hiermee loopt een veel grotere groep patiënten gezondheidsrisico's. Dit onderzoek heeft als doel: vaststellen of diabetes mellitus vaker voorkomt onder patiënten met schizofrenie die clozapine langdurig gebruiken of gebruikt hebben, dan onder schizofreniepatiënten die geen clozapine gebruikt hebben.

## Methoden

We voerden een retrospectieve cohortstudie uit, waarbij is gebruikgemaakt van routinematig verkregen gegevens. Het onderzoek is goedgekeurd door de wetenschapscommissie van GGZ Noord-Holland-Noord.

De basispopulatie bestond uit patiënten met schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis die langdurig bij de GGZ-NHN in behandeling waren. Zowel klinische als ambulante patiënten van 18 jaar of ouder kwamen voor inclusie in aanmerking. Patiënten van wie geen status beschikbaar was of die al voor de start van clozapine diabetes mellitus hadden, zijn geëxcludeerd.

## Abstract

*The risk of developing diabetes mellitus during long-term clozapine use in patients with schizophrenia*

### Objective

To determine if long-term use of clozapine is associated with a higher incidence of diabetes mellitus compared to non-use.

### Design

Retrospective cohort study in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.

### Methods

The index group consisted of patients that used clozapine for more than five years. The reference group included patients who never used clozapine. Index patients were matched to reference patients on sex and age in a 1:1 ratio. Both index and reference patients were observed from the first clozapine prescription of the index patient. The primary outcome was the occurrence of diabetes mellitus. Diabetes mellitus was defined as two fasting glucose levels  $\geq 7.0$  mmol/l, two non-fasting glucose levels  $\geq 11.1$  mmol/l, diagnosis diabetes mellitus mentioned in the medical chart or the use of insulin or oral antidiabetics. We also recorded the date hyperglycaemia was reported first and the age on which diabetes was diagnosed.

### Results

The index and reference group included 94 patients each. The cumulative incidence of diabetes mellitus in the index group was 22% compared to 16% in the reference group ( $p = 0.27$ ). The median age at the diagnosis of diabetes was 48 (IQR 7.2) vs. 53 (IQR 11.7) years. Hyperglycaemia was seen in 67 of the index patients and in 39 of the control patients ( $p < 0.01$ ).

### Conclusion

The cumulative incidence of diabetes mellitus was higher in the index group than in the reference group. The difference was smaller than expected and not statistically significant. Research in a larger population is needed.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(7|8):121-124

De indexgroep werd gevormd door patiënten die vijf jaar of langer clozapine hebben gebruikt. Bij clozapinegebruik worden volgens protocol de leukocyten gecontroleerd: eenmaal per week gedurende de eerste achttien weken van de behandeling en daarna maandelijks. Voor de selectie van indexpatiënten uit de basispopulatie gebruikten we het laboratoriumsysteem van de GGZ, waarin sinds 1994 de leukocytenbepalingen geregistreerd zijn. De studieperiode liep van 1989 (herintroductie van clozapine) tot 1 januari 2010. De patiënten uit de referentiegroep zijn geselecteerd uit de basis-

populatie met behulp van het ziekenhuisinformatiesysteem van de GGZ op basis van dezelfde diagnose. Hierbij is gematcht (verhouding 1:1) op leeftijd (index  $\pm$  3 jaar) en geslacht. Voor de referentiepatiënten is het inclusiemoment gelijkgesteld aan het moment waarop de bijbehorende indexpatiënt met clozapine is gestart. De patiënten in de referentiegroep gebruikten nooit clozapine.

De primaire uitkomstmaat was het optreden van diabetes mellitus gedurende de totale observatieperiode vanaf de indexdatum. We classificeerden een patiënt als diabetespatiënt als aan minstens één van de volgende criteria was voldaan:

- twee nuchtere glucosespiegels  $\geq$ 7,0 mmol/l;
  - twee niet-nuchtere glucosespiegels  $\geq$ 11,1 mmol/l;
  - vermelding van de diagnose diabetes mellitus in de medische status;
  - gebruik van insuline en/of orale bloedglucoseverlagende middelen.
- We legden vast wanneer voor het eerst sprake was van hyperglykemie, op welke leeftijd de diagnose diabetes mellitus werd gesteld en of een klinische opname ten gevolge van een diabetische ketoacidose in de status stond vermeld.

Gebaseerd op de hypothese dat het langdurige gebruik van clozapine verantwoordelijk is voor een absolute toename van 15% in het optreden van diabetes mellitus, en rekening houdend met een significantieniveau van 0,05 en een onderscheidingsvermogen van 80%, is het benodigde aantal patiënten per groep 96 (uitgaande van een incidentie van 10% in de referentiegroep).

Uitkomsten worden weergegeven als gemiddelde, mediaan, cumulatieve incidentie, incidentiedichtheid en absoluut risicoverschil. De vergelijking van groepen met betrekking tot uitkomstvariabelen is uitgevoerd met behulp van de chikwadraattest voor nominale variabelen. Voor de vergelijking met betrekking tot de niet-normaal verdeelde continue variabelen is de niet-parametrische U-toets van Mann-Whitney gebruikt. Alle analyses zijn uitgevoerd met het softwareprogramma SPSS versie 14.0.

## Resultaten

In totaal zijn 188 patiënten in het onderzoek geïncludeerd. Voor de indexgroep zijn 101 patiënten geselecteerd op basis van de leukocytenbepalingen. Van hen zijn 7 patiënten geëxcludeerd vanwege: een gebruiksduur korter dan vijf jaar (3), het niet gebruiken van clozapine (leukocytenbepalingen werden in dit geval uitgevoerd in het kader van een hematologische maligniteit) (2), het gebruik van clozapine voor een andere indicatie (1) of het hebben van diabetes mellitus voor aanvang van de behandeling met clozapine (1). Tabel 1 geeft een overzicht van de karakteristieken van de totale onderzoekspopulatie.

In één geval was het niet mogelijk een referentiepatiënt van hetzelfde geslacht te selecteren en is een referentiepatiënt van het andere geslacht geïncludeerd.

De gemiddelde leeftijd waarop met clozapine werd gestart is 39 jaar

**Tabel 1**

Patiëntkarakteristieken (n=188)

Geslacht	
• man	147 (78%)
• vrouw	41 (22%)
Indicatie	
• schizofrenie	160 (85%)
• schizoaffectieve stoornis	28 (15%)
Behandelwijze bij eindpunt	
• ambulante	111 (59%)
• klinisch	77 (41%)

(standaarddeviatie 11 jaar). De mediane observatieperiode bedroeg 13,2 jaar voor de indexgroep en 14,6 jaar voor de referentiegroep. De groepen verschilden qua behandelwijze; in de indexgroep zijn 60 patiënten klinisch behandeld (64%), in de referentiegroep 17 (18%) ( $p < 0,001$ ).

De resultaten met betrekking tot het optreden van hyperglykemie en diabetes mellitus zijn weergegeven in tabel 2. De cumulatieve incidentie van diabetes mellitus is in de indexgroep hoger dan in de referentiegroep: 22% tegen 16%. Dit verschil is echter niet significant. Het absolute risicoverschil is 6% (95%-betrouwbaarheidsinterval -5-17%). De incidentiedichtheid is 1,9% voor de indexgroep en 1,2% voor de referentiegroep. Bij geen van de patiënten was in de status informatie terug te vinden over een ziekenhuisopname ten gevolge van een diabetische ketoacidose.

## Beschouwing en conclusie

We bestudeerden de associatie tussen langdurig clozapinegebruik en het optreden van diabetes mellitus in een gecontroleerd onderzoek met grote patiëntenaantallen en een langdurige follow-up. Om de betrouwbaarheid van de uitkomst te vergroten is tevens gematcht op essentiële factoren als geslacht, leeftijd en indicatie. We vonden bij schizofreniepatiënten die langer dan vijf jaar clozapine gebruikten, een hogere cumulatieve incidentie van diabetes mellitus dan bij schizofreniepatiënten die nooit met clozapine behandeld zijn. Dit verschil is echter niet significant en kleiner dan we hadden verwacht.

Het aantal diabetespatiënten onder clozapinegebruikers is lager dan in een Amerikaanse studie ( $n = 82$ ) waarbij 37% van de patiënten diabetes mellitus ontwikkelde binnen vijf jaar na de start van clozapine [4]. Mogelijk spelen verschillen in levensstijl een rol. Het percentage is echter hoger dan in eerder Nederlands onderzoek naar het optreden van diabetes mellitus onder patiënten met schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis ( $n = 266$ ) [5]. In de studie van Cohen is een totale prevalentie aangetoond van 9% voor het optreden van diabetes mellitus. Onder de clozapinegebruikers uit deze onderzoekspopulatie ( $n = 75$ ) heeft 9% diabetes mellitus [5]. Het gevonden verschil in percentage diabetespatiënten in de referentiegroep (16%) met onze aanname (10%) is mogelijk te verklaren door het feit dat onze onderzoekspopulatie bestond uit zowel klinische als ambulante patiënten. Onze aanname was

**Tabel 2****Diabetes mellitus, hyperglykemie, de leeftijd waarop de diagnose is gesteld en de duur tot het optreden van diabetes**

	Indexgroep (n = 94)	Referentiegroep (n = 94)	p-waarde
Diabetes mellitus <sup>□</sup>	21 (22,3%)	15 (16,0%)	0,27 <sup>◇</sup>
Hyperglykemie <sup>△ ▽</sup>	67 (71,3%)	39 (41,5%)	<0,01 <sup>◇</sup>
	(n = 21)	(n = 15)	
Leeftijd waarop diagnose diabetes mellitus is gesteld <sup>♣</sup>	48 (7,2)	53 (11,7)	0,07 <sup>♠</sup>
Duur tot optreden van diabetes mellitus (jaren)	5,6 (8,9)	10,0 (5,9)	0,13 <sup>♠</sup>

De gegevens zijn weergegeven als aantal (percentage) en mediaan (interkwartielafstand).

□ definitie: zie Methoden.

◇ chikwadaattest.

△ Van hyperglykemie is sprake als de nuchtere glucosewaarde  $\geq 6,1$  mmol/l of de niet-nuchtere glucosewaarde  $\geq 7,8$  mmol/l is. Metingen na 09.00 uur zijn als niet-nuchter beschouwd.

▽ Hierin is meegenomen het aantal patiënten dat op een later moment diabetes mellitus heeft ontwikkeld.

♣ Voor de berekening van de leeftijd waarop de diagnose diabetes mellitus is gesteld, is in eerste instantie uitgegaan van de datum waarop de diagnose in de status staat vermeld. Als die datum niet bekend is, wordt de datum van voorschrijven van bloedglucoseverlagende middelen gehanteerd. Indien die datum niet bekend is, wordt de datum gehanteerd waarop voor de tweede keer sprake is van een diabetisch verhoogde hyperglykemie (n = 3).

♠ U-toets van Mann-Whitney.

gebaseerd op een onderzoek van Cohen e.a. met alleen klinische patiënten [5]. Cohen vond in een andere studie een hoger percentage diabetespatiënten onder ambulante dan onder klinische patiënten [6].

De gevonden incidentiedichtheid voor zowel de index- als de referentiegroep is hoger dan voor de algemene Nederlandse bevolking (0,87% in 2007) [7].

Het ontstaansmechanisme van diabetes bij het gebruik van antipsychotica is nog niet geheel opgehelderd. Mogelijk spelen de volgende factoren een rol: gewichtstoename, een toxisch effect op de  $\beta$ -cel van de pancreas, of een direct effect op de dopamine- en serotoninereceptoren die betrokken zijn bij de centrale regulatie van de glucosespiegel [8].

Een punt van aandacht is de vergelijkbaarheid van de index- en de referentiegroep. Het psychiatrisch ziektebeeld is in de indexgroep waarschijnlijk ernstiger, enerzijds vanwege het feit dat meer patiënten klinisch worden behandeld en anderzijds omdat clozapine een laatste redmiddel is. Een ernstiger psychiatrisch ziektebeeld kan verbonden zijn aan een slechtere zelfzorg waaronder een slechter voedingspatroon. Anderzijds is er in een klinische setting meer toezicht op het voedingspatroon dan bij ambulante patiënten. Een ander punt is het verschil in de monitoringsfrequentie van de laboratoriumwaarden tussen de twee groepen. Van oudsher worden clozapinegebruikers nauwlettend gevolgd, zoals beschreven in de richtlijn van de Clozapine Plus Werkgroep, vanwege het risico op agranulocytose [9]. In deze richtlijn zijn ook adviezen opgenomen over de monitoring van de glucosespiegels en het lipidespectrum. In de referentiegroep zitten enkele zogenaamde zorgmijders en patiënten met prikangst (een van de redenen waarom zij geen clozapine gebruiken). Van deze patiënten zijn minder laboratorium-

gegevens beschikbaar. Daardoor bestaat de kans dat diabetes minder snel wordt gediagnosticeerd.

Voor somatische complicaties bij het gebruik van antipsychotica in het algemeen is toenemende aandacht. Eind 2008 heeft de multidisciplinaire Werkgroep Somatische Complicaties bij Antipsychoticagebruik een schema opgesteld voor de systematische monitoring ter preventie van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik [10]. Volgens dit schema moeten onder meer de nuchtere glucosespiegel en het cholesterolgehalte jaarlijks gecontroleerd worden. De resultaten van ons onderzoek ondersteunen het advies om metabole parameters regelmatig te controleren.

De conclusie van dit onderzoek is dat het verschil in het optreden van diabetes mellitus bij langdurig clozapinegebruik, in vergelijking met patiënten die geen clozapine hebben gebruikt, minder groot is dan we verwachtten. Maar ten opzichte van de gehele Nederlandse bevolking is het risico ongeveer tweemaal zo groot. Onderzoek in een grotere populatie is nodig.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van J.T.H. Bocxe.

P.F.J. Schulte is lid van de Clozapine Plus Werkgroep en ontving honoraria en vergoedingen van AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck en Wyeth.

#### LITERATUUR

- 1 Bijl RV. Schizofrenie samengevat. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM; 2003. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/psychische-stoornissen/schizofrenie/>.
- 2 Schulte PFJ. Een laatste redmiddel. Clozapine, toelichting bij een protocol. Pharm Weekbl 2002;137(29):1007-12.
- 3 Schulte PF. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. Ann Pharmacother 2006;40(4):683-8.

- 4 Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):975-81.
- 5 Cohen D, Dekker JJ, Peen J, et al. Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(3):187-94.
- 6 Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, et al. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006;29:786-91.
- 7 Poos MJJC. Prevalentie en incidentie naar leeftijd en geslacht. In: Volksgezondheid toekomst verkenning, nationaal kompas volksgezondheid. Bilthoven: RIVM; 2009. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/endocriene-voedings-en-stofwisselingsziekten-en-immuniteitsstoornissen/diabetes-mellitus/omvang/>.
- 8 Cohen D. Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:1-11.
- 9 Richtlijn voor het gebruik van clozapine. [http://www.clozapinepluswerkgroep.nl/pdf/SKMBT\\_C45110031809350.pdf](http://www.clozapinepluswerkgroep.nl/pdf/SKMBT_C45110031809350.pdf). Geraadpleegd 17 januari 2010.
- 10 Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, et al. Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik. *Tijdschr Psychiatrie* 2008;50(9):579-91.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

## Het polymorfisme 79A>C van cytidinedeaminase en de farmacokinetiek van gemcitabine

Jos Kosterink

In dit onderzoek is bestudeerd welke invloed het polymorfisme 79A>C in het gen voor cytidinedeaminase (CDA) heeft op de farmacokinetiek van gemcitabine en de metabooliet 2',2'-difluorodeoxyuridine (dFdU) bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). In vitro zijn er aanwijzingen dat een mogelijk polymorfisme van het CDA-gen invloed heeft op de snelheid waarmee gemcitabine – de actieve verbinding – wordt gedeamineerd naar zijn metabooliet, die inactief is. In vivo zou dit kunnen resulteren in een belangrijke invloed op de blootstelling aan gemcitabine.

In de studie zijn 20 patiënten behandeld met gemcitabine-infusies, als onderdeel van hun chemotherapie voor NSCLC. Gedurende 0-6 uur na de toediening zijn plasmamonsters verzameld. Gemcitabine- en dFdU-waarden zijn bepaald met HPLC met UV-detectie. Het genotype CDA 79A>C is bepaald met de polymeraseketting-reactie en DNA-sequencing.

In het onderzoek bleek gemcitabine snel uit het plasma te zijn

geklaard en na 3 uur niet meer aantoonbaar te zijn. De allelfrequentie van het polymorfisme 79A>C was 0,4. De diplotypes waren als volgt verdeeld: 8 A/A, 8 A/C en 4 C/C. Tussen de verschillende genotypes zijn geen significante verschillen in AUC, klaring en/of halfwaardetijd van gemcitabine en dFdU gevonden.

Dit leidde tot de conclusie dat polymorfisme in het CDA-gen geen grote en significante invloed heeft op de farmacokinetiek van en daarmee de blootstelling aan gemcitabine. Om het volledige en complexe farmacogenetische beeld van CDA in relatie tot de farmacokinetiek en de werking van gemcitabine te ontrafelen, zijn grotere klinische studies noodzakelijk.

Maring JG, Wachters FM, Slijfer M, Maurer JM, Boezen HM, Uges DR, de Vries EG, Groen HJ. Pharmacokinetics of gemcitabine in non-small-cell lung cancer patients: impact of the 79A>C cytidine deaminase polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(6):611-7.