

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: clozapine

8373

BI = betrouwbaarheidsinterval, BMI = body mass index; NVZA = Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, RR = relatief risico, SmPC = Summary of Product Characteristics, TDM = therapeutic drug monitoring

CONCLUSIE

Er zijn aanwijzingen voor een lagere dosisbehoefte en dus hogere plasmaconcentratie clozapine bij obese patiënten. Er is echter onvoldoende onderbouwing dat dit leidt tot een verhoogd risico op bijwerkingen. In het algemeen wordt clozapine gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen en/of therapeutic drug monitoring (TDM). Dit is bij obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² niet anders.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Clozapine heeft een smal therapeutisch gebied (350-700 µg/l). De toxische grens ligt boven de 1000 µg/l. Volgens de TDM-monografie van de NVZA moet clozapine worden gedoseerd op geleide van effect en moet bij onvoldoende effect de dosering worden verhoogd tot > 350 µg/l (dus op geleide van TDM).

Een richtlijn voor clozapinetitratie (de Leon et al. 2022) en een retrospectieve studie met 455 patiënten (Kuzin et al. 2021) geven aan dat de dosisgecorrigeerde plasmaconcentratie van clozapine is verhoogd in patiënten met obesitas, maar een veel kleinere retrospectieve studie (Warrings et al. 2021, 71 patiënten op clozapine) vond geen verband tussen de clozapineserumconcentraties en BMI. Een modelling studie vond een toename van de plasmaconcentratie van clozapine+norclozapine bij toename van het gewicht en (bij vrouwen) bij toename van het percentage lichaamsvet tijdens behandeling met clozapine (Diaz et al. 2018). Er was echter maar één studie die een toename van een bijwerking vermeldde en dit betrof een zeldzame bijwerking, die bovendien in Nederland veel minder vaak voorkomt dan in de onderzochte (Australische) patiëntengroep (Ronaldson et al. 2011).

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Warrings B et al. Impact of body mass index on serum concentrations of antidepressants and antipsychotics. Ther Drug Monit 2021;43:286-291. retrospectieve studie	2	Obese groep: BMI ≥ 30 kg/m ² Overgewicht-groep: BMI 25-30 kg/m ² Normaal gewicht-groep: BMI < 25 kg/m ²	In een retrospectieve studie werd voor steady state clozapinedalconcentraties in 71 patiënten op een dosering van 25-700 mg/dag (gemiddeld 297,0 $\pm$ 154,5 mg/dag) het verband met BMI onderzocht. De BMI van de patiënten bedroeg 19,7-41,9 kg/m ² (gemiddeld 28,5 $\pm$ 4,9 kg/m ²). Er werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en roken en voor meerdere vergelijkingen (zowel de serumconcentratie als de dosisgecorrigeerde serumconcentratie werden bepaald). Resultaten De dosisgecorrigeerde serumconcentratie van clozapine was niet significant geassocieerd met BMI (p = 0,234) en verschilde niet tussen de drie BMI-groepen (p = 0,235). <u>Conclusie auteurs</u> Er is geen verband gevonden tussen de serumconcentratie van clozapine en BMI. Opmerkingen auteurs Het kleine aantal patiënten is mogelijk de oorzaak van het ontbreken van een significant effect in deze studie.	Deze studie kijkt naar het effect van obesitas (BMI ≥ 30 kg/m ²), niet naar het effect van obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² . Er wordt niet aangegeven hoe groot de obese, overgewicht- en normaalgewicht-groep zijn. Daarnaast wordt niet aangegeven hoeveel van de obese patiënten BMI ≥ 40 kg/m ² hebben. Wel kan vanwege het gerapporteerde BMI-gebied worden geconcludeerd dat er minimaal 1 patiënt is met BMI ≥ 40 kg/m ² (BMI 41,9 kg/m ²).
Kuzin M et al. Body mass index as a	2	Obese groep:	In een retrospectieve studie werd voor met TDM bepaalde steady state	Deze studie kijkt naar het effect van obesitas (BMI $\geq$

determinant of clozapine plasma concentrations: A pharmacokinetic-based hypothesis. J Psychopharmacol 2021;35:273-278. retrospectieve studie		BMI ≥ 30 kg/m² (n=162) Normaal- en overgewicht groep: BMI 20-30 kg/m² (n=266) Ondergewicht groep: BMI < 20 kg/m² (n=27)	clozapinedalconcentraties in 455 patiënten op een dosering van 50-800 mg/dag (mediaan per BMI-groep 225-300 mg/dag) het verband met BMI onderzocht. 162 patiënten waren obees (BMI ≥ 30 kg/m²), 266 hadden een normaal gewicht of overgewicht (BMI 20-30 kg/m²) en 27 patiënten hadden ondergewicht (BMI < 20 kg/m²). Patiënten die gelijktijdig CYP1A2-remmers of CYP2C19- of CYP3A4-remmers of -inductoren gebruikten, werden uitgesloten. Resultaten - Er was geen significant verschil in de mediane dagdosis clozapine tussen de drie BMI-groepen (p = 0,52). - De plasmaconcentratie en dosisgecorrigeerde plasmaconcentratie van clozapine namen toe met de BMI (p = 0,022 en p = 0,001) en verschilden tussen de drie BMI-groepen (p = 0,031 en p = 0,029). - Obese patiënten hadden een gemiddeld 21% hogere plasmaconcentratie (p = 0,014) en een 18% hogere dosisgecorrigeerde plasmaconcentratie clozapine (p = 0,007) dan patiënten met normaal of overgewicht. Voor de dosisgecorrigeerde plasmaconcentratie bleef het resultaat significant (p = 0,02) na covariantie-analyse (robuuste bootstrapping ANCOVA). Conclusie auteurs In obese patiënten is de biologische beschikbaarheid, verdeling of eliminatie van clozapine mogelijk gewijzigd door toegenomen clozapinehoeveelheden in vetweefsel en wijzigingen in leverenzymactiviteit.	30 kg/m²), niet naar het effect van obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². Het is niet bekend of en hoeveel patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² in de obese groep zaten. Als controlegroep wordt een groep met normaal gewicht/overgewicht als gebruikt in plaats van een groep met enkel normaal gewicht. Dit leidt tot een onderschatting van het effect van obesitas.
Diaz FJ et al. The effect of body weight changes on total plasma clozapine concentrations determined by applying a statistical model to the data from a double-blind trial. J Clin Psychopharmacol 2018;38:442-446. PK modelling	4	<i>Gewicht voor:</i> Mannen: 79,8±6,3 kg Vrouwen: 68,6±10,5kg <i>Gewicht na</i> Mannen: 81,6±12,6 kg Vrouwen: 71,6±17,0kg <i>Percentage lichaamsvet voor:</i>	Een random intercept lineair model van steady-state concentraties van clozapine + norclozapine werd passend gemaakt voor 424 eerder gepubliceerde steady-state plasmaconcentraties van 47 patiënten die in een dubbel-blinde, gerandomiseerde klinische trial meerdere doses clozapine (100, 300 of 600 mg/dag) kregen. Het model keek naar het effect van gewichtstoename vanaf start van clozapine en een ander model naar het effect van toename in het percentage lichaamsvet vanaf start van clozapine. De modellen corrigeerden voor geslacht, roken en het logaritme van de dagdosis. De gemiddelde gewichtstoename tijdens behandeling met clozapine was 1,8±6,3 kg voor mannen	De studie kijkt naar de totale concentratie van clozapine+norclozapine, terwijl volgens de TDM-monografie van de NVZA norclozapine minder actief is dan clozapine en norclozapine niet standaard wordt meegenomen in de concentratiebepaling. De studie kijkt wel naar een effect van toename van gewicht en percentage lichaamsvet, maar vergelijkt geen groep/situatie met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² met een groep/situatie zonder obesitas.

		Mannen: 23,4±6,0 % Vrouwen: 37,1±5,6% <i>Percentage lichaamsvet na:</i> Mannen: 24,33±8,9% Vrouwen: 38,6±8,6%	en 3,0±6,5 kg voor vrouwen. Het percentage lichaamsvet werd berekend met de vergelijking van Gomez-Ambrosi (1). De gemiddelde toename van het percentage lichaamsvet tijdens behandeling met clozapine was 0,93±2,9% voor mannen en 1,5±3,0% voor vrouwen. Resultaten Een toename van lichaamsgewicht met 1 kg tijdens behandeling met clozapine was geassocieerd met een toename van de plasmaconcentratie clozapine+ norclozapine met 1,4% (95% BI: 0,55-2,3). Dit komt overeen met een afname van de dosisbehoefte met 13,2% bij een gewichtstoename met 10 kg. Een toename van het percentage lichaamsvet met 1 procentpunt tijdens behandeling met clozapine was geassocieerd met een toename in de plasmaconcentratie van clozapine+ norclozapine met 3,2% (95% BI: 1,3-5,1). Er was een significant verschil in toename tussen de geslachten: 5,4% (95% BI: 2,5-8,3) in vrouwen en 1,4% (95% BI: -1,1-4,0) in mannen. Voor vrouwen zou dit overeenkomen met een afname van de dosisbehoefte met 40,8% bij een toename van het vetpercentage met 10%. Conclusie auteurs In overeenstemming met de hypothese was gewichtstoename tijdens behandeling met clozapine, die waarschijnlijk een toename van vetweefsel weergeeft, geassocieerd met een toename van de plasmaconcentratie van clozapine+ norclozapine. In afwachting van verdere replicatie in andere patiëntengroepen, lijkt het waarschijnlijk dat clozapine wordt opgeslagen in vetweefsel en dit leidt mogelijk tot een verminderde klaring van clozapine. Deze verandering is mogelijk klein in de meeste patiënten, maar kan klinisch relevant zijn in vrouwen met grote toenames in lichaamsvet. Literatuur: 1. Gómez-Ambrosi J et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. Diabetes Care 2012;35:383-388.	Alle patiënten in de studie hadden waarschijnlijk een normaal gewicht.
Ronaldson KJ et al. Clinical course and analysis of ten fatal cases of clozapine-induced myocarditis and comparison with	2	<i>Obese patiënten BMI > 30 kg/m²</i>	In een casus-controlestudie werden 10 gevallen van fatale clozapine-geïnduceerde myocarditis vergeleken met 66 gevallen van niet-fatale clozapine-geïnduceerde myocarditis.	Deze studie kijkt naar het effect van obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²), niet naar het effect van obesitas met BMI ≥ 40 kg/m².

66 surviving cases. Schizophr Res 2011;128:161-165. casus-controle- studie		<i>Niet- obese patiënten</i> BMI ≤ 30 kg/m ²	Resultaten: - Obesitas (BMI > 30 kg/m²) kwam significant vaker voor bij fatale dan bij niet fatale gevallen (60% vs. 26%; relatief risico (RR) 3,5 (95% BI 1,1-10,9); p<0.03)). Twee van de 6 obese fatale gevallen hadden een BMI > 40 kg/m² (44,3 en 45,8 kg/m²). - 6 van de 10 fatale gevallen hadden een post-mortem clozapineconcentratie < 1000 ug/L en 7 van de 10 een post-mortem clozapineconcentratie < 700 ug/L. Clozapinetoxiciteit lijkt daarom geen rol te spelen bij het overlijden. - Gevallen met BMI > 30 kg/m² waren gelijk verdeeld over de groep met significante atherosclerose en de groep zonder atherosclerose. Het autopsierapport voor het fatale geval met BMI 44,3 kg/m², die de ernstigste atherosclerotische vernauwing had, vermeldde dat ischemische hartziekte en hypertensie als onafhankelijke oorzaken bijdroegen aan het overlijden (naast myocarditis). - De gebruiksduur van clozapine was significant langer voor de fatale gevallen vergeleken met de niet-fatale gevallen, zelfs na verwijdering van de outlier (een patiënt die 136 dagen na start van clozapine stierf aan myocarditis) (gemiddeld 20,8 (14-33) dagen vs 17,0 (10-26) dagen); p<0.006). De langere duur van de clozapinebehandeling voor de 9 fatale gevallen in de eerste 5 weken na start van clozapine suggereert dat eerder stoppen van clozapine mogelijk het overlijden had voorkomen. Conclusie auteurs: Obesitas kan het risico van overlijden verhogen. Obesitas kan mogelijk het vermogen van het hart om te herstellen van myocarditis negatief beïnvloeden. Hiernaar is echter nader onderzoek nodig.	Van de 10 fatale gevallen hadden er 2 obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². Post-mortemconcentraties zijn mogelijk minder betrouwbaar, omdat ze afhankelijk zijn van het tijdstip van afname.
--	--	---	--	---

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP												
de Leon J et al. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels. Pharmacopsychiatry 2022;55:73-86. Internationale richtlijn voor clozapinetitratie	Obese groep: BMI ≥ 29 kg/m² Niet-obese groep: BMI < 29 kg/m²	De auteurs geven aan dat obesitas leidt tot langzame metabolisering van clozapine. De auteurs geven aan dat naar de volgende minimale therapeutische doses moet worden getitreerd: <table><tr><td>afkomst</td><td>niet-obees</td><td>obees</td></tr><tr><td>Aziatisch/ Inheems- Amerikaans</td><td>175-300 mg/dag</td><td>75-150 mg/dag</td></tr><tr><td>Europees/ West-Aziatisch</td><td>250-400 mg/dag</td><td>100-200 mg/dag</td></tr><tr><td>Amerikaans (niet inheems)</td><td>300-600 mg/dag</td><td>150-300 mg/dag</td></tr></table>	afkomst	niet-obees	obees	Aziatisch/ Inheems- Amerikaans	175-300 mg/dag	75-150 mg/dag	Europees/ West-Aziatisch	250-400 mg/dag	100-200 mg/dag	Amerikaans (niet inheems)	300-600 mg/dag	150-300 mg/dag	Deze richtlijn gaat over het effect van obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²), niet over het effect van obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²), Er wordt ook niet aangegeven of er patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² in de besproken studies zitten.
afkomst	niet-obees	obees													
Aziatisch/ Inheems- Amerikaans	175-300 mg/dag	75-150 mg/dag													
Europees/ West-Aziatisch	250-400 mg/dag	100-200 mg/dag													
Amerikaans (niet inheems)	300-600 mg/dag	150-300 mg/dag													

	en niet Aziatisch) Omdat een te snelle titratie van clozapine tot bijwerkingen, zoals myocarditis, kan leiden, geven de auteurs aan dat bij obesen langzamer omhoog moet worden getitreerd dan bij niet-obesen. De auteurs geven echter ook aan dat veel landen van het Europese vasteland al langzame clozapinetitratie gebruiken en heel lage incidenties van myocarditis hebben (1). Zij noemen Nederland als beste voorbeeld hiervan met een richtlijn die zeer langzame titratie adviseert bij niet opgenomen patiënten (2). De auteurs geven aan dat clozapine lipofiel is en accumuleert in vetweefsel en dat dit de associatie tussen obesitas en een afname van het clozapinemetabolisme kan verklaren (Diaz et al. 2018 (zie elders in deze risicoanalyse)). In 586 patiënten van Aziatische afkomst uit 5 patiëntengroepen, hadden vier langzame metaboliseerders van clozapine (0,7% van 586) een BMI ≥ 29 kg/m² (3, 4). Deze langzame metaboliseerders van clozapine, die werden verklaard door de obesitas, hadden in vergelijking tot patiënten met hetzelfde geslacht en rookgedrag veel lagere clozapinedoses nodig (67-121 mg/dag; ongeveer de helft van de normale dosisbehoefte) (3). Cross-sectionele TDM-studies suggereren dat hogere gewichten zijn geassocieerd met hogere clozapineconcentraties (3, 5) en dat obesitas het metabolisme van andere door CYP1A2 gemetaboliseerde geneesmiddelen vermindert (6). Referenties: 1. Cohen D et al. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. J Clin Psychiatry 2012;73:1307-1312. 2. Netherlands clozapine collaboration group. Guideline for the use of clozapine http://www.clozapinepluswerkgroep.nl/wp-content/uploads/2013/07/Guideline-for-the-use-of-Clozapine-2013.pdf. 3. Ruan CJ et al. Exploring the prevalence of clozapine phenotypic poor metabolizers in 4 Asian samples: they ranged between 2 % and 13. J Clin Psychopharmacol 2019; 39:644–648. Niet opgenomen in risicoanalyse: alleen hypothese genoemd als reden om obesitas te zien als oorzaak langzaam metabolisme clozapine. 4. de Leon J et al. Using therapeutic drug monitoring to personalize clozapine dosing in Asians. Asia Pac Psychiatry 2020;12:e12384. 5. Zarezadeh M et al. The effect of obesity, macronutrients, fasting and nutritional status on drug-metabolizing cytochrome P450s: a systematic review of current evidence on human studies. Eur J Nutr 2021;60:2905-2921. Niet opgenomen in risicoanalyse: laat alleen zien dat de activiteit van CYP1A2 (belangrijkste metaboliserende enzym voor clozapine) is afgenomen bij obesitas. Bestudeert resultaten over clozapine zelf niet. 6. Moschny N et al. Therapeutic drug monitoring of second- and third-generation antipsychotic drugs -	De resultaten voor obesitas waarop de richtlijn zich baseert, zijn grotendeels indirect (zie opmerkingen bij referentie 3 en 5).
--	---	---

		influence of smoking behavior and inflammation on pharmacokinetics. Pharmaceuticals (Basel) 2021; 14:514.	
SmPC Leponex 14-08-2019		Geen informatie over obesitas en obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² .	

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Nee	27-3-2024