

# Diabetes vergroot ook bij kind de kans op chronische ziekte

Kinderen met diabetes mellitus type 1 hebben meer kans op chronische ziekten – zoals schildklierafwijkingen, niet-infectieuze darmontstekingen en cardiovasculaire aandoeningen – dan kinderen zonder diabetes.

Bovendien gebruiken ze meer antimicrobiële middelen. Dat blijkt uit het promotieonderzoek van Soulmaz Fazeli Farsani.

18

Pharm weekbl 4 september 2015:150-36

Auteur **Soulmaz Fazeli Farsani** en **Aukje K. Mantel-Teeuwisse**

Diabetes mellitus bij kinderen is een belangrijk probleem binnen de gezondheidszorg: de ziekte heeft een grote invloed op de gezondheid, de kwaliteit van leven en het sociale functioneren. Bovendien brengt het gebruik van medische voorzieningen een grote economische last voor de samenleving met zich mee.

Diabetes mellitus type 1 (DM1) is de belangrijkste vorm van diabetes bij kinderen. Sinds 1980 is de wereldwijde incidentie van DM1 bij kinderen onder de 14 jaar toegenomen met 3% per jaar. Op basis van de recentste gegevens hebben we geschat dat in 2011 de incidentie van DM1 bij kinderen van 0-19 jaar in Nederland 25,2 (BI95 23,7-26,8) per 100.000 persoonsjaren bedroeg. In de periode 1999-2011 was de jaarlijkse toename in de incidentie van DM1 3,7% (figuur 1).

Patiënten met diabetes hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige complicaties als gevolg van hoge glucosespiegels. Micro- en macrovasculaire complicaties beïnvloeden het functioneren van het cardiovasculaire systeem, ogen, nieren en zenuwen. De meeste studies naar chronische comorbiditeiten bij diabetespatiënten werden uitgevoerd bij volwassenen en er is weinig bekend over chronische comorbiditeiten bij kinderen met DM1. Bovendien hebben patiënten met diabetes een verhoogd risico op bacteriële, virale en schimmelinfecties. Infecties komen frequent voor tijdens de kindertijd en antimicrobiële middelen behoren tot de meest gebruikte klassen van geneesmiddelen bij kinderen.

Tot op heden is er echter weinig aandacht besteed aan het kwantificeren van gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen bij kinderen met DM1 (zowel vóór als na het ontstaan van diabetes). Daarom hebben we twee cohortonderzoeken uitgevoerd om:

- het risico op verschillende chronische comorbiditeiten bij kinderen met DM1 te bepalen;
- het gebruik van antimicrobiële middelen verder in kaart te brengen.

In beide gevallen zijn kinderen met DM1 daarbij vergeleken met kinderen van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht zonder diabetes.

## Onderzoeksaanpak

Voor beide onderzoeken gebruikten we een bestaande database met gegevens over medicatiegebruik, het *PHARMO record linkage system*. Patiënten (<19 jaar) werden geselecteerd op basis van een ziekenhuisopname voor DM1 en/of ten minste twee insuline-uitgiftes tussen januari 1999 en december 2009 (DM1-cohort). Voor elke patiënt in dit DM1-cohort werden tot vier kinderen zonder diabetes en met hetzelfde geslacht, leeftijd en *follow up*-periode geselecteerd uit de PHARMO-database (referentiecohort) [1]. Alle chronische comorbiditeiten werden geïdentificeerd aan de hand van geneesmiddelengebruik en/of ziekenhuisopnamen. We bestudeerden de volgende aandoeningen: maligniteiten, anemie, psychische aandoeningen, epilepsie, migraine, (obstructieve) longaandoeningen, cardiovasculaire aan-

**DE INCIDENTIE  
VAN ZES  
CHRONISCHE  
ZIEKTEN WAS  
HOGER BIJ  
DM1-KINDEREN**

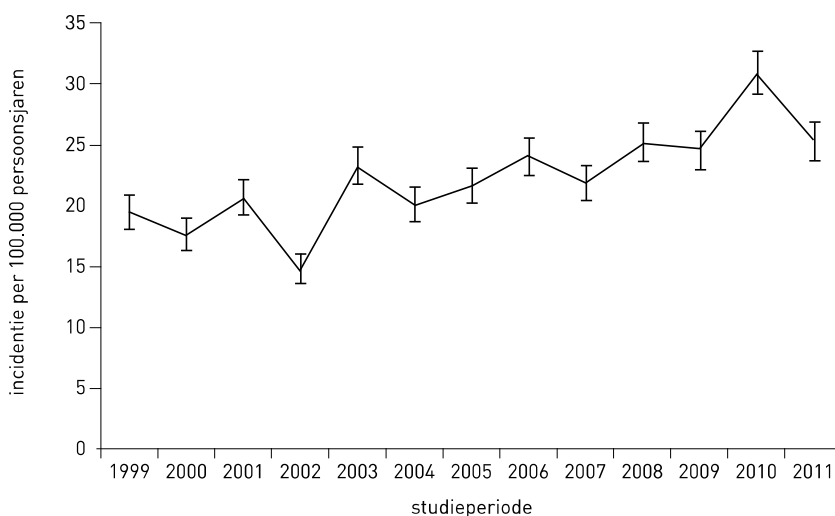
doeningen, schildklierafwijkingen en niet-infectieuze darmonststekingen [1]. Kinderen die tijdens de onderzoeksperiode ten minste één voorschrift voor een antimicrobieel geneesmiddel ontvingen werden gedefinieerd als gebruikers van dergelijke geneesmiddelen. De prevalentie van gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen werd in elk cohort bepaald door het aantal kinderen met ten minste één recept in een bepaald jaar (of jaren) te delen door het totale aantal kinderen in dat cohort tijdens de *follow up*-periode. De jaarlijkse prevalentie en het gemiddeld aantal recepten voor antimicrobiële middelen per kind per jaar werden bepaald voor een periode van acht jaar voor de diagnose van DM1 tot vier jaar na de diagnose. Daarbij werd tevens gekeken naar verschillende therapeutische subgroepen [3].

### Belangrijkste bevindingen

Het cohort bestond uit 915 patiënten met DM1 en 3590 kinderen zonder diabetes (51% jongens, gemiddelde leeftijd van 10,1 [SD 4,5] jaar). DM1 bleek bij deze kinderen geassocieerd met een verhoogd risico (*hazard ratio* (HR)) op ziekenhuisopname voor een chronische ziekte in het algemeen (HR 3,7; BI95 2,5-5,5), schildklierafwijkingen (HR 14,2; BI95 6,7-31,0), niet-infectieuze darmonststekingen (HR 5,9; BI95 3,0-11,5), cardiovasculaire aandoeningen (HR 3,1; BI95 2,3-4,2), psychische aandoeningen (HR 2,0;

BI95 1,4-3,1), epilepsie (HR 2,0; BI95 1,1-3,7) en (obstructieve) longaandoeningen (HR 1,5; BI95 1,2-2,0). Ook het risico op het optreden van een aantal andere comorbiditeiten waaronder maligniteiten, anemie en migraine leek verhoogd bij patiënten met DM1, maar dit was niet statistisch significant. We vonden dat het gebruik van antimicrobiële middelen verhoogd was onder kinderen en adolescenten in de periode nadat de diagnose DM1 was gesteld ten opzichte van een groep vergelijkbare kinderen zonder diabetes mellitus (62,6% versus 52,6%,  $p < 0,001$ ). Ook het gemiddelde aantal recepten voor

### De jaarlijkse toename van DM1 bedraagt naar schatting 3,7%



FIGUUR 1. TRENDS IN DE VOOR LEEFTIJD GECORRIGEERDE INCIDENTIE VAN DIABETES MELLITUS TYPE 1 (DM1) BIJ 0-19 JARIGE KINDEREN IN NEDERLAND [2].

## Apotheker belangrijk voor kind met diabetes

Apothekers kunnen een belangrijke rol spelen in de zorg voor kinderen met diabetes mellitus, in nauwe samenwerking met andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Daarbij kan worden gedacht aan:

- het screenen van patiënten met een hoog risico op diabetes;
- de beoordeling van de gezondheidstoestand van de patiënt;
- de naleving van de betreffende behandelrichtlijnen;
- het ondersteunen van patiënten bij het 'managen' van hun eigen ziekte;
- waar nodig het verwijzen van patiënten naar andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg;
- het toezicht houden op de resultaten van behandeling.

Apothekers kunnen artsen adviseren bij het voorschrijven van de juiste geneesmiddelen voor chronische aandoeningen die niet interfereren met de instelling van de bloedglucose-spiegels. Bovendien kunnen zij bijdragen aan de bevordering van de gezondheid door het verstrekken van voldoende informatie aan diabetespatiënten over hun medicatiegebruik, waaronder antibiotica, en het bevorderen van therapietrouw.

**KINDEREN MET  
DM1 GEBRUI-  
KEN MEER  
ANTIBIOTICA  
UIT DE  
TWEDE LIJN**

antimicrobiële middelen was verhoogd (2,71 versus 1,42 per kind,  $p < 0,001$ ). Dit patroon was onafhankelijk van leeftijd en geslacht. In de periode vanaf de diagnose tot vier jaar daarna kregen patiënten met DM1 vaker antibiotica (49,8% versus 40,0%,  $p < 0,001$ ), antimycotica (4,0% versus 1,3%,  $p < 0,001$ ) en antivirale middelen (2,5% versus 0,4%,  $p < 0,001$ ) dan kinderen en adolescenten zonder diabetes mellitus. Ook kregen ze vaker antibiotica uit de tweede lijn, zoals aminoglycosiden, chinolonen en derdegeneratiecefalosporines en carbapenems. Dit patroon werd reeds waargenomen in de jaren voor de diagnose van DM1 (figuur 2).

### Klinische implicaties

Onze longitudinale studie toonde aan dat de incidentie van zes chronische ziekten significant hoger was bij DM1-kinderen tijdens de beginjaren van de ontwikkeling van deze ziekte in vergelijking met kinderen zonder diabetes. Verschillende chronische comorbiditeiten en de geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van deze comorbiditeiten kunnen interfereren met de handhaving van normale glucosespiegels bij patiënten met diabetes. Hiermee moet bij de keuze voor een behandeling van de comorbiditeit(en) rekening worden gehouden. Bovendien is het bekend dat zorgvuldige controle van de bloedglucosespiegel chronische comorbiditeiten zoals cardiovasculaire aandoeningen, verminderde cognitieve functie, instabiele gemoedstoestand en epileptische aanvallen bij kinderen met DM1 kan uitstellen. Daarom worden voorlichtingsprogramma's voor patiënten, ouders en verzorgers over het belang van het handhaven van adequate bloedglucosespiegels sterk aanbevolen. Uit het onderzoek bleek tevens dat het gebruik van antimicrobiële middelen in het DM1-cohort verhoogd was in de periode voor en na het begin van DM1. Kinderen met DM1 gebruikten meer antibiotica uit de tweede lijn, zowel voor als na het begin van diabetes. Onze bevindingen ondersteunen de aanbevelingen van andere studies die oproepen tot de preventie en de zorgvuldige behandeling van verschillende soorten infecties bij patiënten met diabetes, omdat infecties de glykemische controle kunnen beïnvloeden.

De juiste keuze voor een antibioticum en efficiënte behandeling van de infectie zijn zowel nuttig voor een adequate controle van de bloedglucosespiegel als het voorkomen van bacteriële resistentie.

### Nauwe samenwerking

Diabetes mellitus bij kinderen is een belangrijk aandachtspunt binnen de gezondheidszorg, zowel in Nederland als over de gehele wereld. Nauwe samenwerking tussen alle partijen binnen de gezondheidszorg, waaronder apothekers en artsen, kan verbetering van de gezondheidszorg voor jonge patiënten met diabetes bewerkstelligen. ■

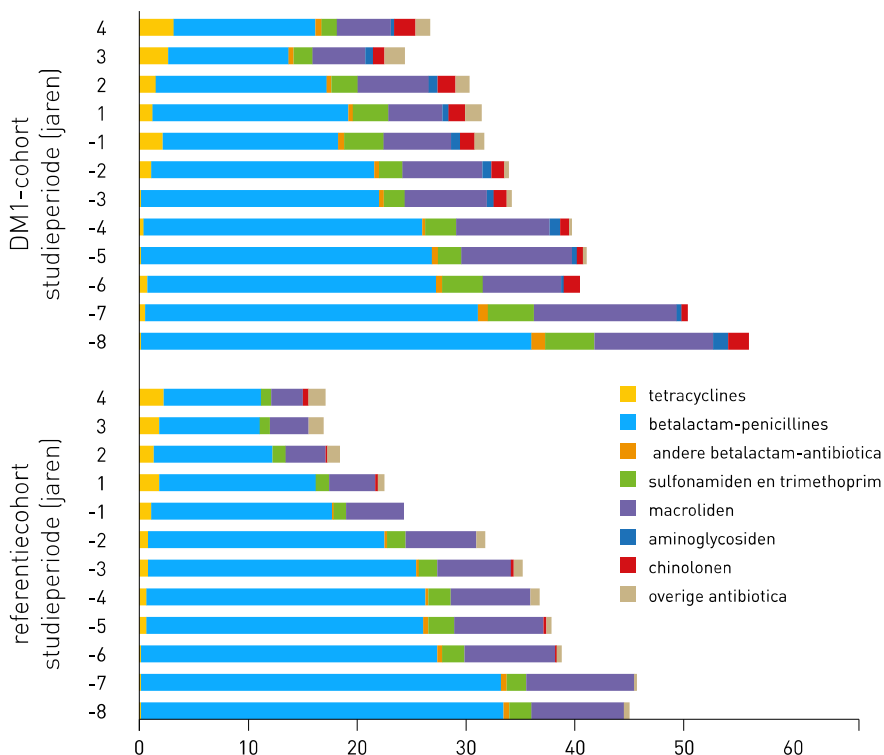
Dr. Soulmaz Fazeli Farsani promoveerde op 19 januari 2015 aan de Universiteit Utrecht bij de afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie op het proefschrift *Pediatric type 1 and 2 diabetes mellitus. Epidemiology, comorbidities, and medication utilization*. Dr. Aukje K. Mantel-Teeuwisse was een van haar copromotoren.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

## VERSCHILLENDE SOORTEN INFECTIES KUNNEN DE GLYKEMISCHE CONTROLE BEÏNVLOEDEN

FIGUUR 2. DE JAARLIJKE PREVALENTIE VAN SUBGROEPEN VAN ANTIBIOTICA IN HET DM1-COHORT EN HET REFERENTIECOHORT. MINTEKENS IN DE X-AS VERWIJZEN NAAR JAREN VÓÓR DE DIAGNOSE VAN DIABETES MELLITUS [3].

### Kinderen met DM1 gebruiken meer antimicrobiële middelen



## Literatuur

1. Fazeli Farsani S, Souverein PC, van der Vorst MM, Knibbe CA, de Boer A, Mantel-Teeuwisse AK (2015) Chronic comorbidities in children with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Arch Dis Child*. 2015 Aug;100(8):763-8. doi: 10.1136/archdischild-2014-307654. Epub 2015 Apr 15.
2. Fazeli Farsani S, Souverein PC, van der Vorst MM, et al. (2014) Increasing trends in the incidence and prevalence rates of type 1 diabetes among children and adolescents in the Netherlands. *Pediatr Diabetes*. 2014 Nov 7. doi: 10.1111/pedi.12232. [Epub ahead of print]
3. Fazeli Farsani S, Souverein PC, van der Vorst MM, Knibbe CA, de Boer A, Mantel-Teeuwisse AK (2014) Population-based cohort study of anti-infective medication use before and after the onset of type 1 diabetes in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Aug;58(8):4666-74. doi: 10.1128/AAC.03080-14. Epub 2014 Jun 2.