

Nationale klinische beslisregel

Clozapine

10 december 2009

Mevr. H. Chao, BSc, onderzoeksstagiaire
Mevr. E. Meuwese, BSc, onderzoeksstagiaire

Dr. R.J.E. Grouls, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog
A.M. Scheepers-Hoeks MSc, apotheker/onderzoeker
Drs. S.J.W. Wessels-Basten, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog

Voorwoord

Klinische beslisregels vormen de basis voor de inhoud van beslissingsondersteunende systemen. Dit document bevat de nationaal ontwikkelde klinische beslisregel 'Clozapine'. Deze geeft een overzicht van de benodigde afwegingen en onderzoeken bij gebruik van clozapine, met de referentiewaarden behorende bij de controles. Bij de invoering van een beslissingsondersteunend systeem kan dit document de basis vormen voor de inhoud en een houvast bieden naar een technische vertaling in het systeem. De basis voor deze klinische beslisregel is de richtlijn voor het gebruik van clozapine, opgesteld door de ClozapinePlusWerkGroep. De ontwikkeling van deze regel heeft plaats gevonden in samenwerking met een nationaal expertteam, bestaande uit psychiaters, ziekenhuisapothekers (SIG Psychiatrie van de NVZA) en de ClozapinePlusWerkGroep. Het expertteam is dusdanig samengesteld dat alle relevante invalshoeken van de clozapinetherapie door experts belicht konden worden. Tijdens de ontwikkeling van de klinische beslisregel 'Clozapine' heeft uitvoerige discussie vanuit de verschillende invalshoeken plaatsgevonden. Hiermee is getracht een breed draagvlak te creëren en de inhoud toepasbaar te maken voor verschillende zorgverleners die betrokken zijn bij de clozapinetherapie. Hierbij is steeds de afweging gemaakt tussen relevantie, literatuur en praktijk.

De beslisregel 'Clozapine' bestaat vanwege de complexiteit en grootte uit verschillende stroomdiagrammen. De eerste stroomdiagrammen betreffen de afwegingen die van belang zijn voordat wordt gestart met de clozapinetherapie. Hieronder vallen de contra-indicaties, indicaties voor een langzamere titratie en het in gebruik zijn van inter-acterende geneesmiddelen. Vervolgens worden de benodigde onderzoeken weergegeven, waarbij wordt begonnen met de controles die plaats dienen te vinden voor het starten met clozapine. Hierna volgen de stroomdiagrammen met de grenswaarden van de betreffende onderzoeken. Hierbij is ook een invulling gegeven aan de benodigde acties bij het overschrijden ervan. Tenslotte worden de geneesmiddeleninteracties tijdens het gebruik van clozapine weergegeven.

In de stroomdiagrammen is duidelijk gemaakt welke onderdelen gelden voor alle (atypische) antipsychotica en welke onderdelen een aanvulling zijn op de richtlijn. De wijze waarop dit is aangegeven staat weergegeven in de legenda in hoofdstuk 1. Van de aanvullingen op de richtlijn is in het hoofdstuk 6 de argumentatie voor opname in de beslisregel weergegeven. De beslissingen en meldingen in een stroomdiagram zijn genummerd. Bij de argumentatie wordt verwezen naar het stroomdiagram en het betreffende nummer van de beslissing of melding.

Onderzoekers

Drs. H. Chao, onderzoeksstagiaire Catharina-ziekenhuis
E. Meuwese BSc, onderzoeksstagiaire Catharina-ziekenhuis

Dr. R.J.E. Grouls, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog Catharina-ziekenhuis;
A.M. Scheepers-Hoeks MSc, apotheker/onderzoeker Catharina-ziekenhuis
Drs. S.J.W. Wessels-Basten, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog Catharina-ziekenhuis;

Contactpersonen

Dr. R.J.E. Grouls ; e-mail: rene.grouls@catharina-ziekenhuis.nl
S.J.W. Wessels-Basten; e-mail: sonja.basten@catharina-ziekenhuis.nl

Expertteam




Drs. P. Bavelaar, psychiater i.o. Catharina-ziekenhuis
Drs. P. Dekkers, ziekenhuisapotheker Atrium Medisch Centrum Parkstad
Drs. R. Kleppe, psychiater GGzE
Dr. M.J.W.T. Scherders, psychiater Catharina-ziekenhuis
Dr. P.F.J. Schulte, psychiater GGZ NHN
Drs. M.S.S. Sjak Shie, ziekenhuisapotheker Apotheek Haagse Ziekenhuizen
Drs. L.J. Stoker, ziekenhuisapotheker Altrecht
Drs. G. van Weringh, ziekenhuisapotheker Sint Lucas Andreas Ziekenhuis
Dr. I. Wilting, ziekenhuisapotheker UMC Utrecht

Met dank aan P. Schulte, D. van Dijk, B. Bakker en de overige leden van de ClozapinePlusWerkGroep

Inhoud

1. Legenda bij de stroomdiagrammen	4
2. Afwegingen voorafgaande aan het starten met clozapine	5
2.1. Contra-indicaties voor starten clozapine.....	5
2.2. Indicaties voor een langzamere titratie van clozapine	6
2.3. Farmacodynamische interacties voor starten met clozapine	6
3. Benodigde onderzoeken bij gebruik van clozapine.....	7
3.1. Benodigde onderzoeken voor starten clozapine.....	7
3.2. ECG controle op indicatie.....	7
3.3. Uitvoeren van laboratorium- en lichamelijk onderzoek tijdens het gebruik van clozapine ...	8
3.4. Koorts tijdens het gebruik van clozapine	9
3.5. Leukocytendifferentieatie na stoppen met clozapine	9
3.6. Leukocytendifferentieatie na herstarten van clozapine	9
4. Resultaten en acties naar aanleiding van de onderzoeken.....	10
4.1. Resultaten en acties n.a.v. de onderzoeken die uitgevoerd worden bij starten clozapine .	10
4.2. Resultaten en acties n.a.v. controle leukocyten differentiatie	11
4.3. Actie n.a.v. controle clozapinespiegel	11
4.4. Resultaten en acties n.a.v. controles somatische complicaties	12
4.5. Diagnose metabool syndroom.....	13
5. Interacties tijdens het gebruik van clozapine	14
5.1. Farmacokinetische interacties tijdens het gebruik van clozapine*	14
5.2. Farmacodynamische interacties tijdens gebruik van clozapine	15
6. Argumentatie voor aanvullingen op de richtlijn	16
6.1. Afwegingen en benodigde onderzoeken bij gebruik van clozapine.....	16
6.2. Resultaten en benodigde acties n.a.v. de onderzoeken en interacties	17
7. Referenties	18

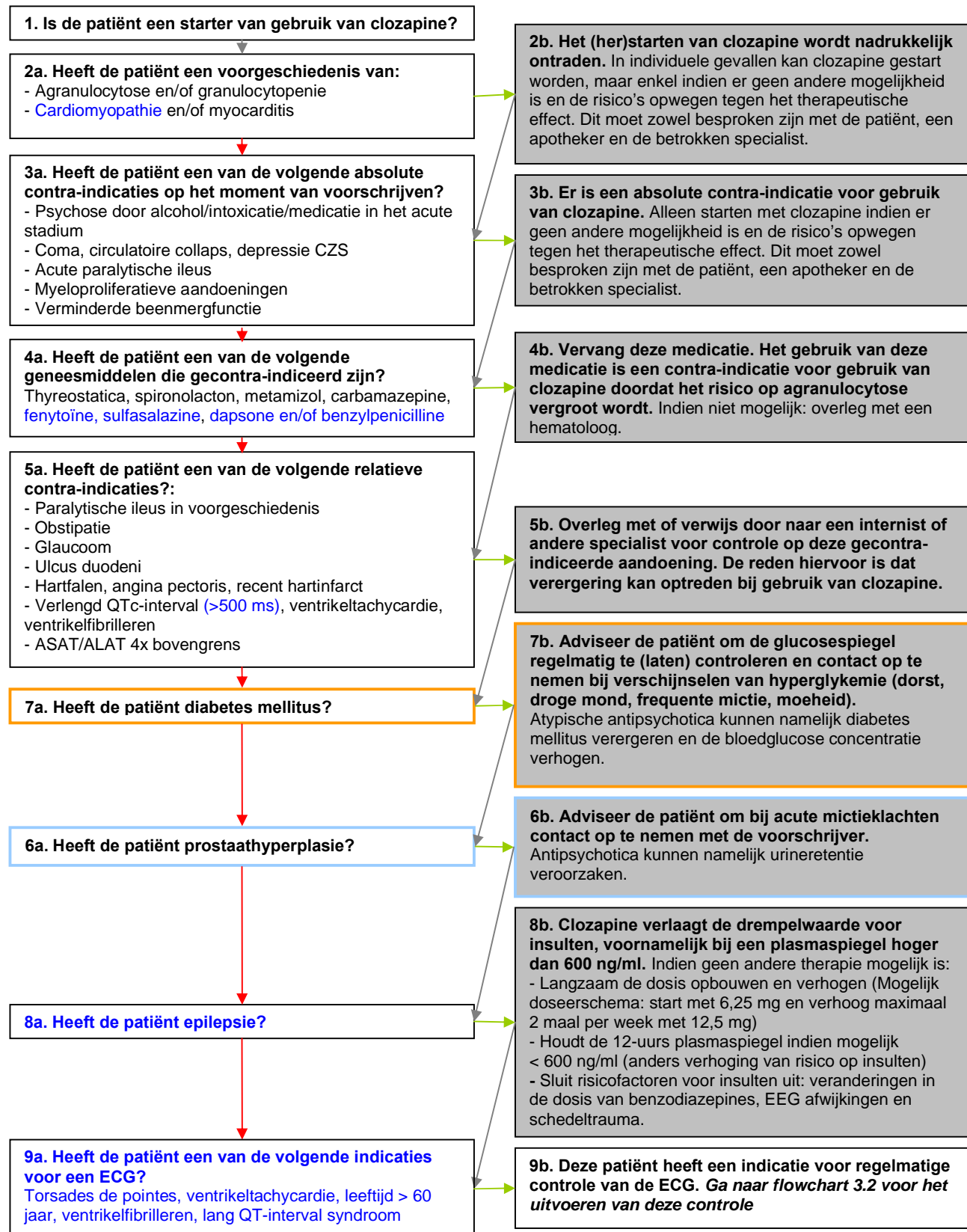
1. Legenda bij de stroomdiagrammen

-  **Antwoord is ja of bevestiging**
-  **Antwoord is nee of niet bevestigd**
-  **Naar volgende beslissing (ongeacht antwoord)**

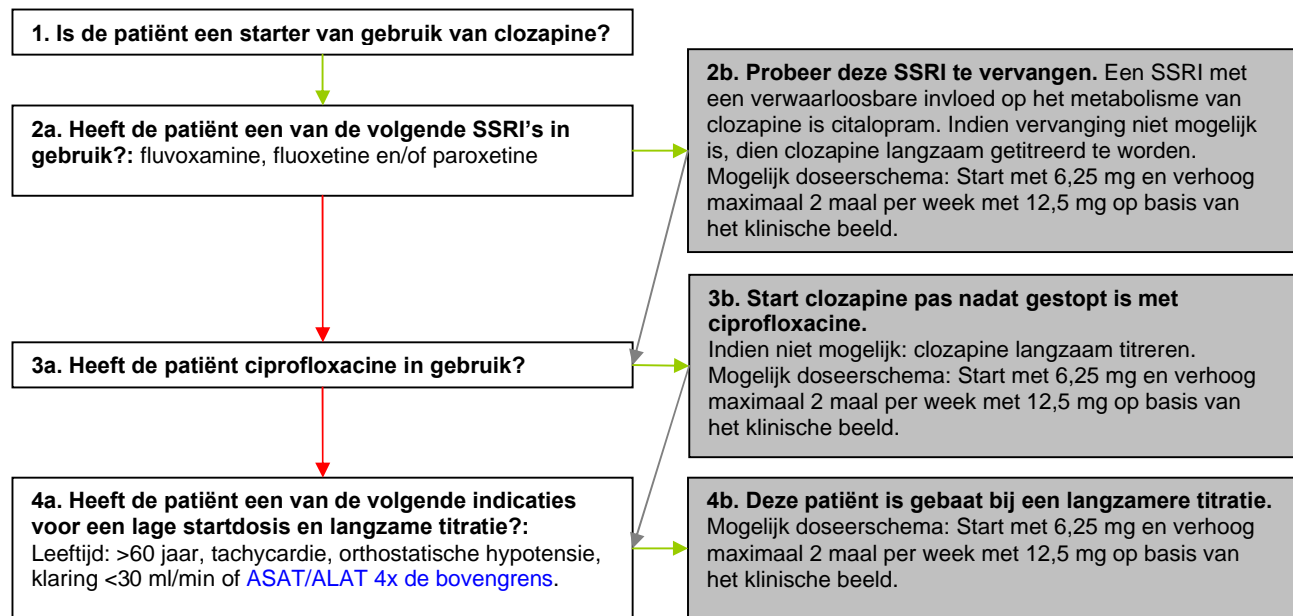


2. Afwegingen voorafgaande aan het starten met clozapine

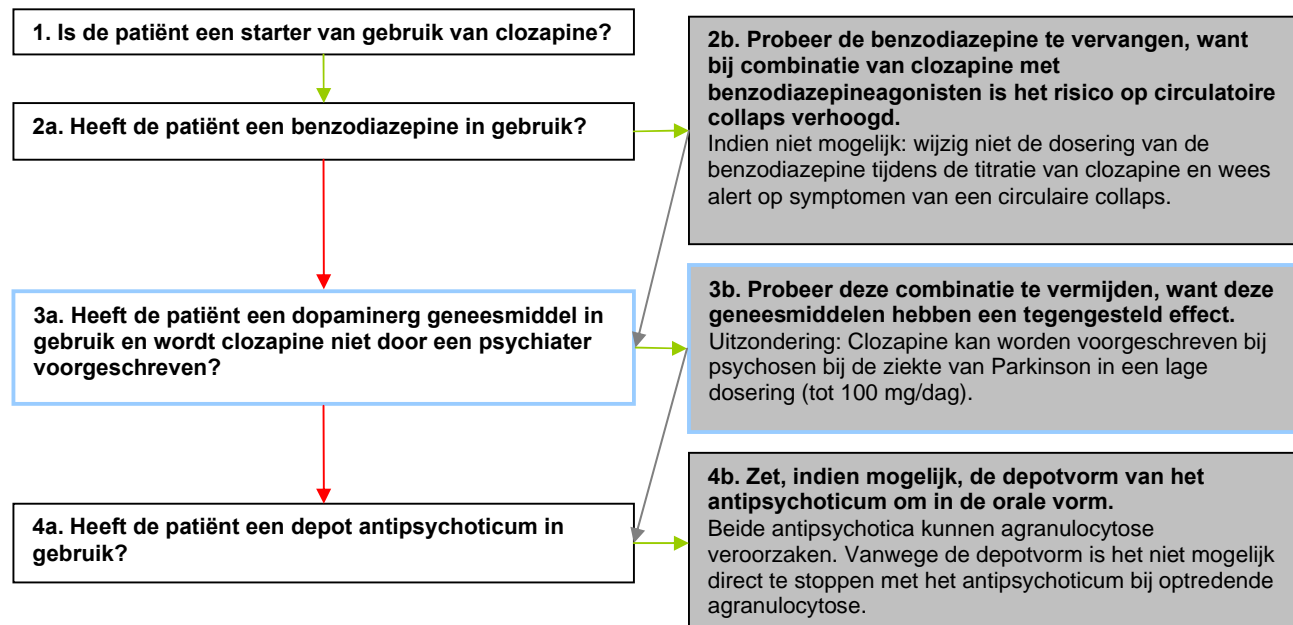
2.1. Contra-indicaties voor starten clozapine



2.2. Indicaties voor een langzamere titratie van clozapine

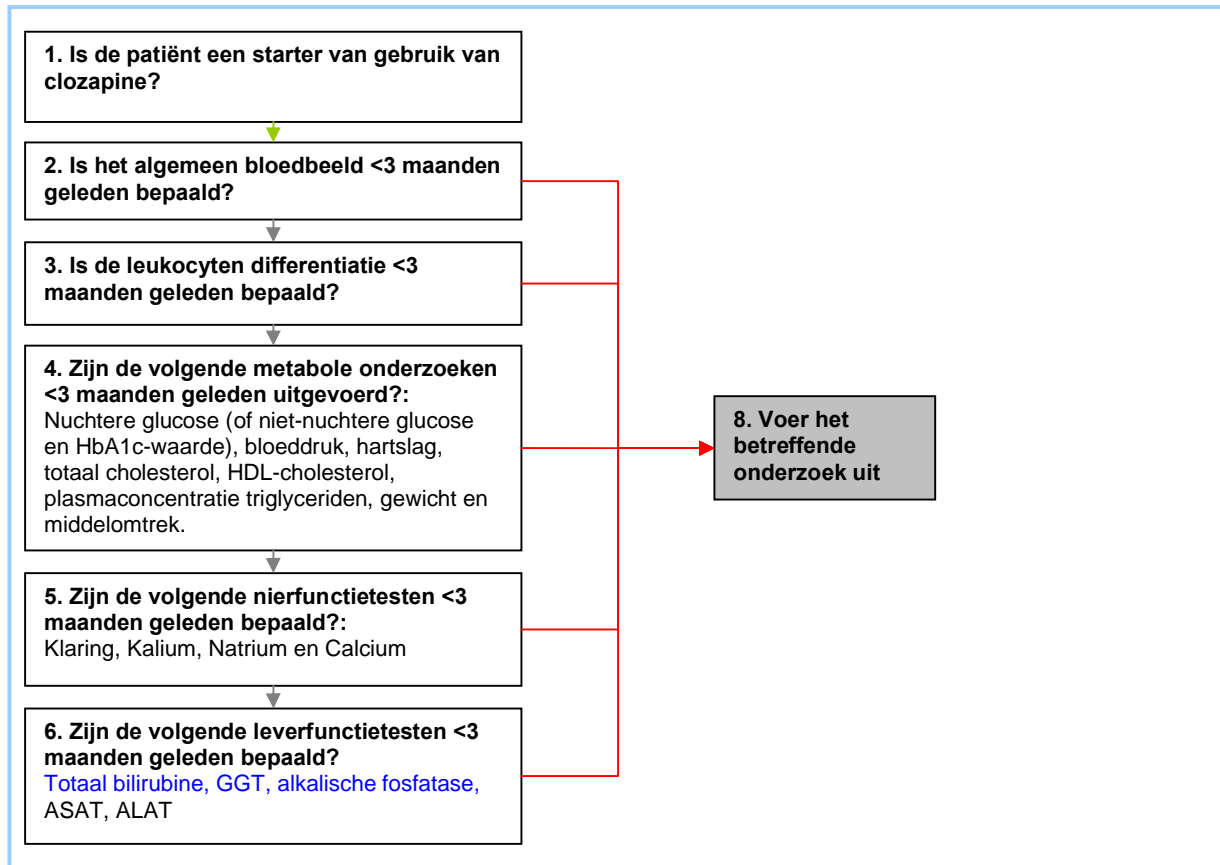


2.3. Farmacodynamische interacties voor starten met clozapine

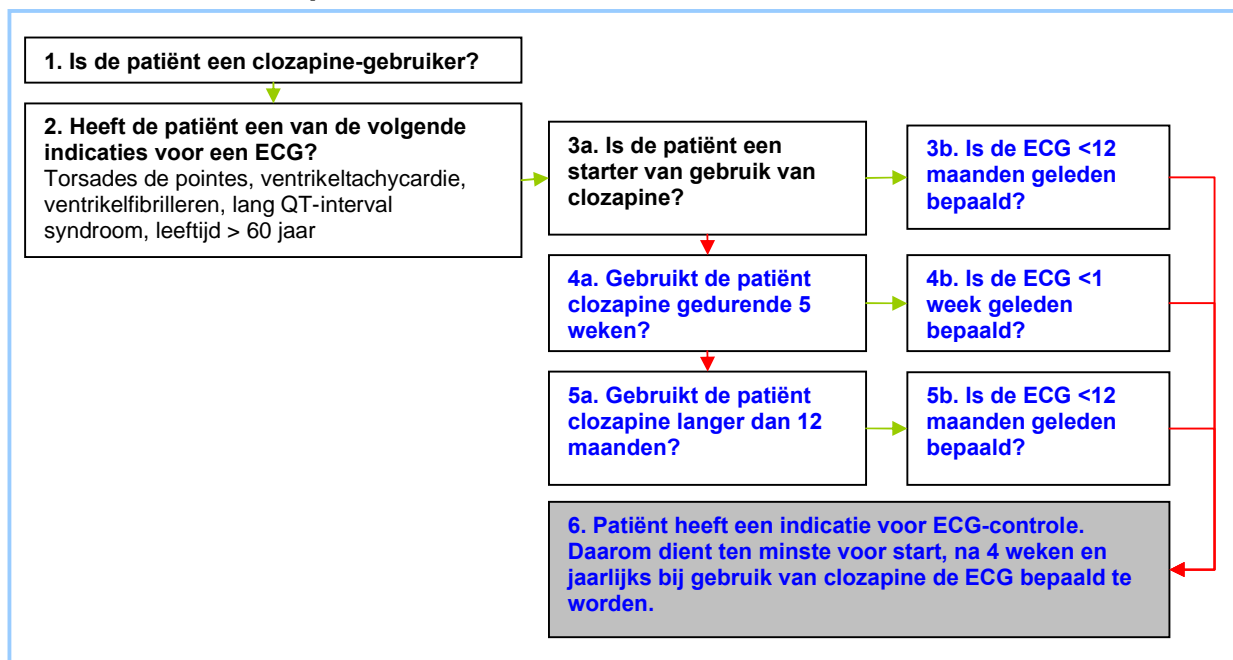


3. Benodigde onderzoeken bij gebruik van clozapine

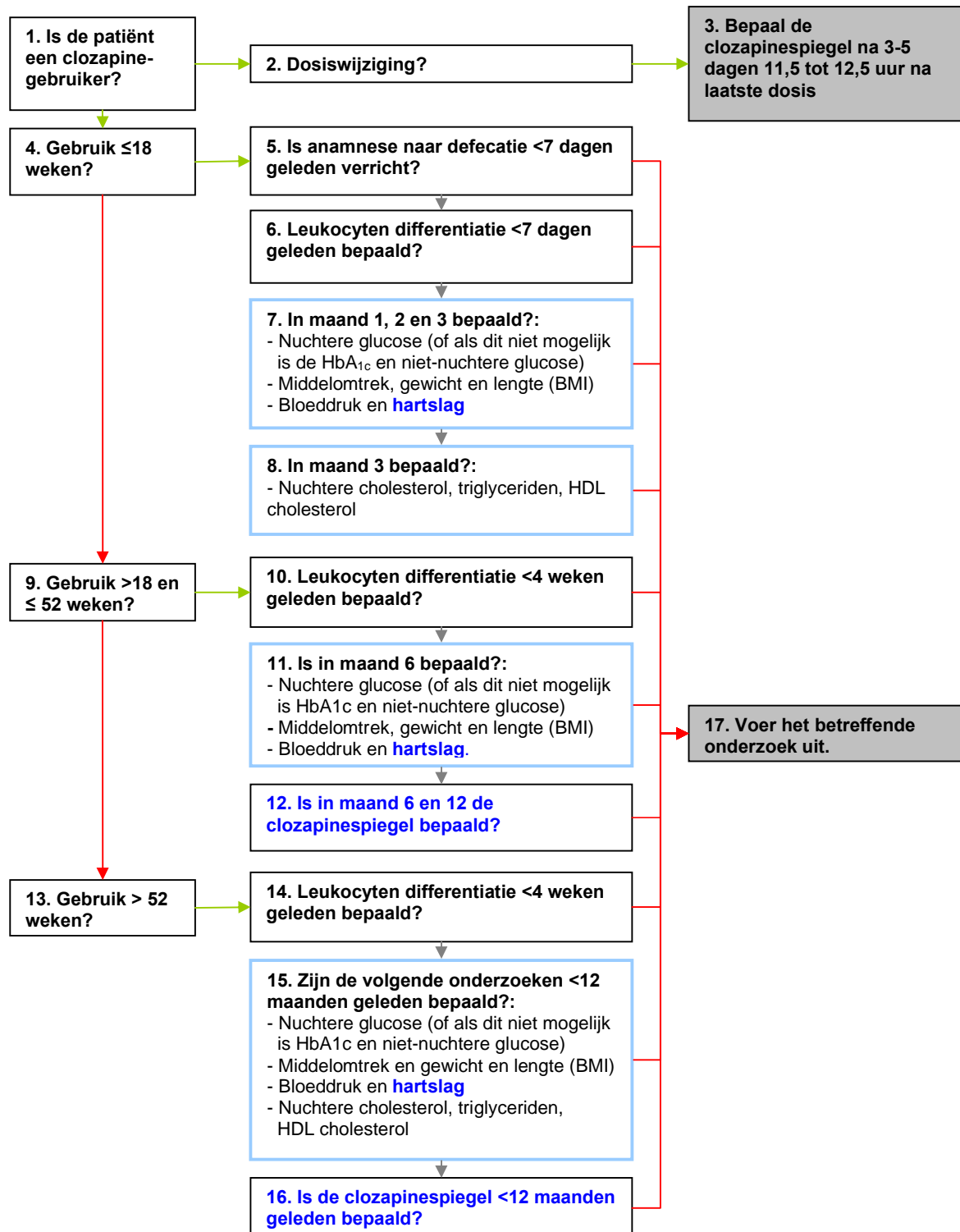
3.1. Benodigde onderzoeken voor starten clozapine



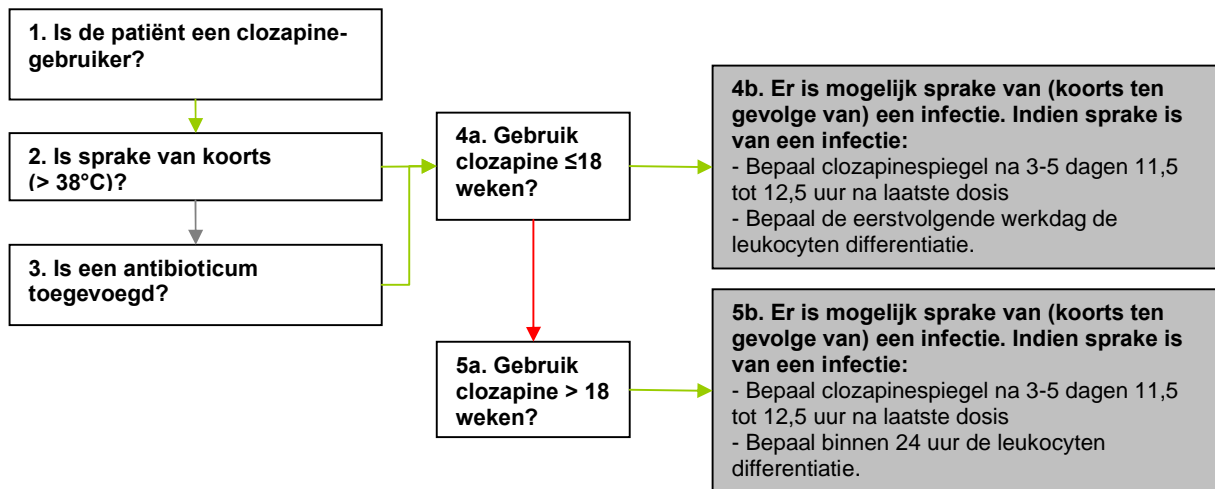
3.2. ECG controle op indicatie



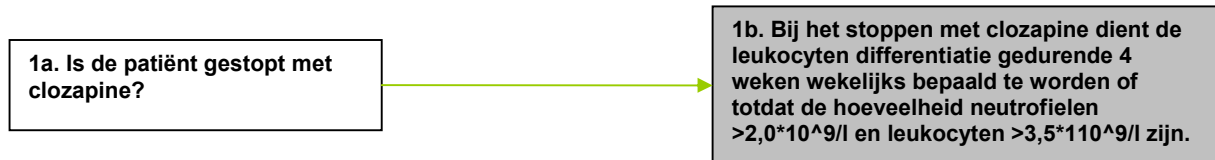
3.3. Uitvoeren van laboratorium- en lichamelijk onderzoek tijdens het gebruik van clozapine



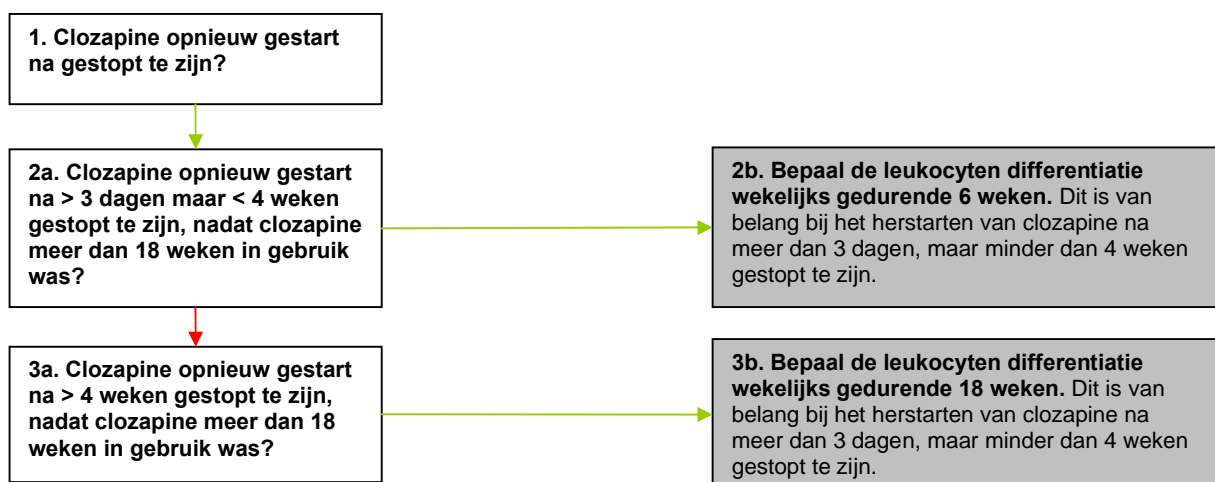
3.4. Koorts tijdens het gebruik van clozapine



3.5. Leukocytdifferentiatie na stoppen met clozapine

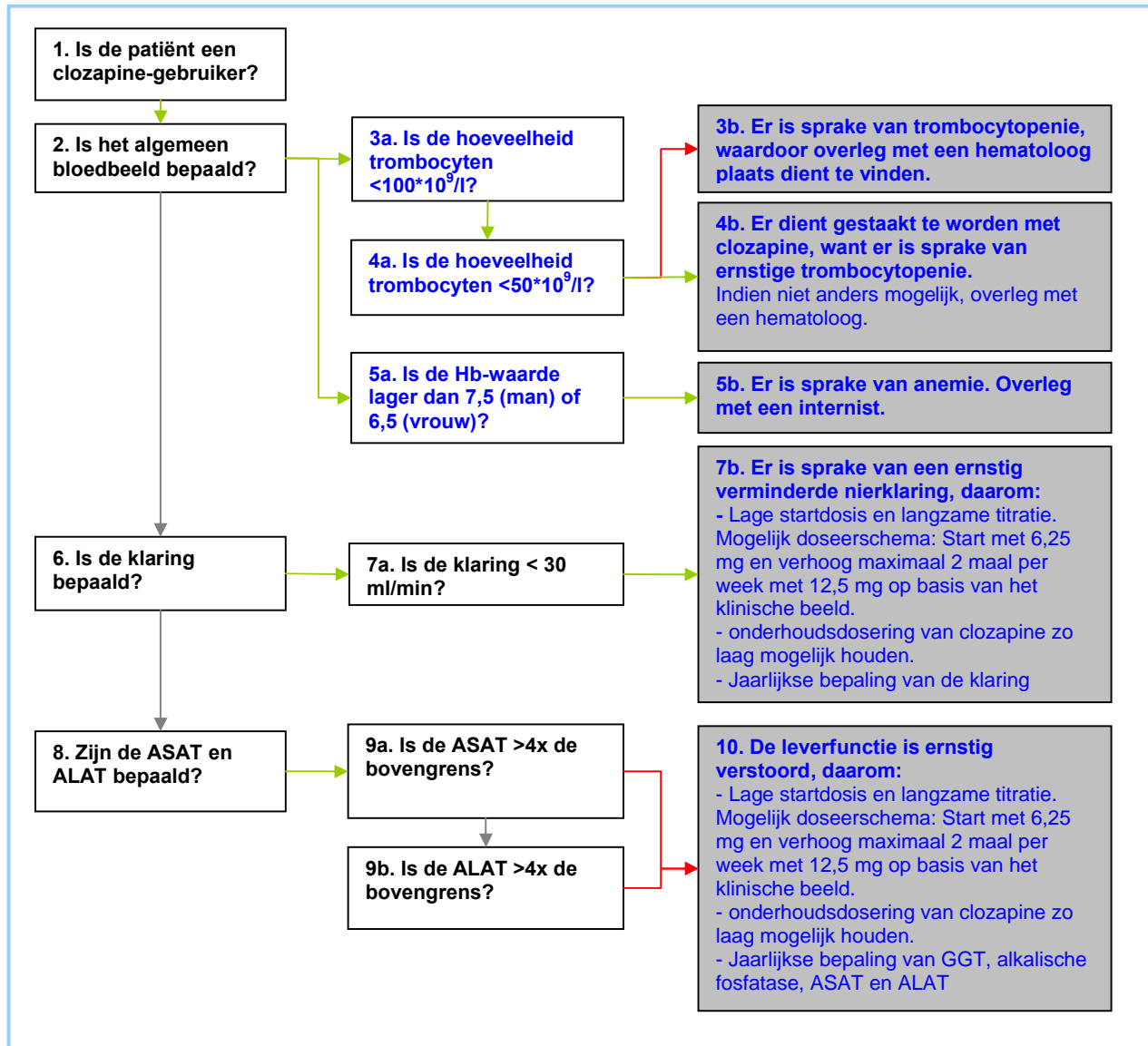


3.6. Leukocytdifferentiatie na herstarten van clozapine

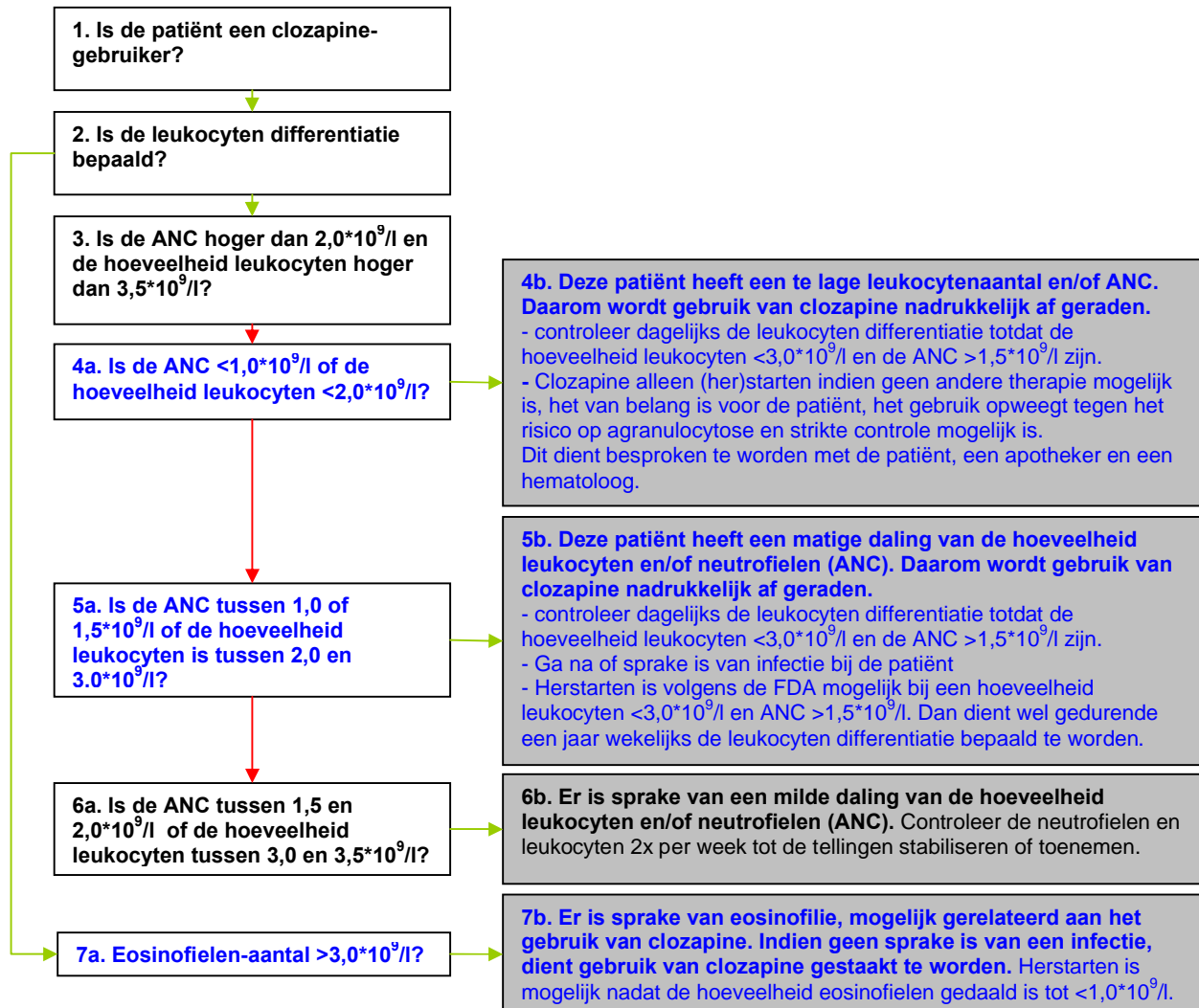


4. Resultaten en acties naar aanleiding van de onderzoeken

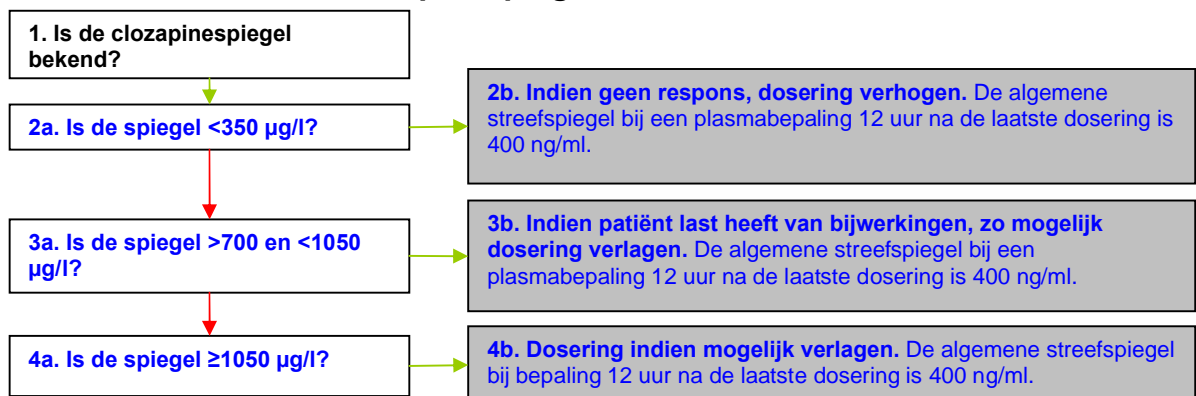
4.1. Resultaten en acties n.a.v. de onderzoeken die uitgevoerd worden bij starten clozapine



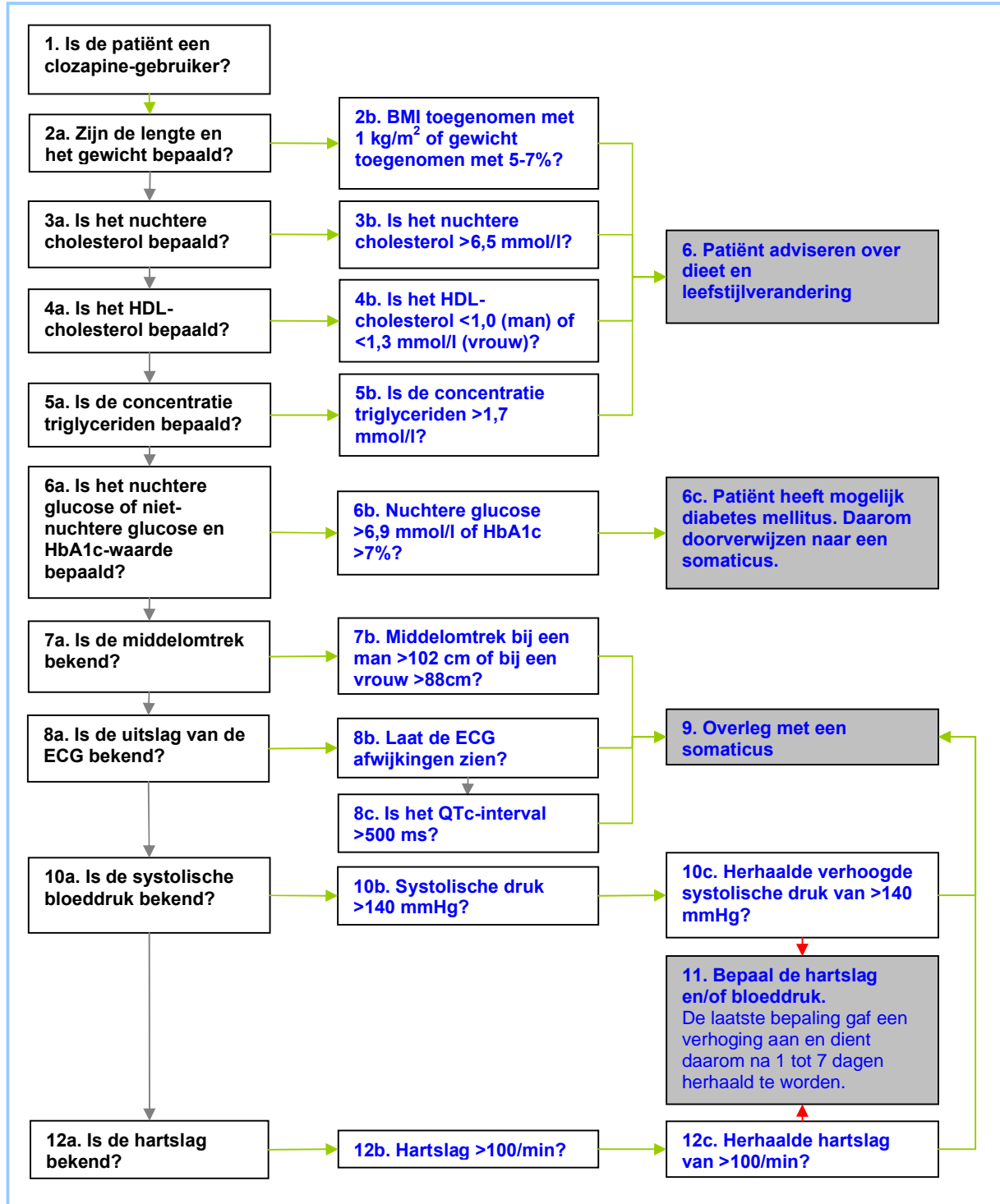
4.2. Resultaten en acties n.a.v. controle leukocyten differentiatie



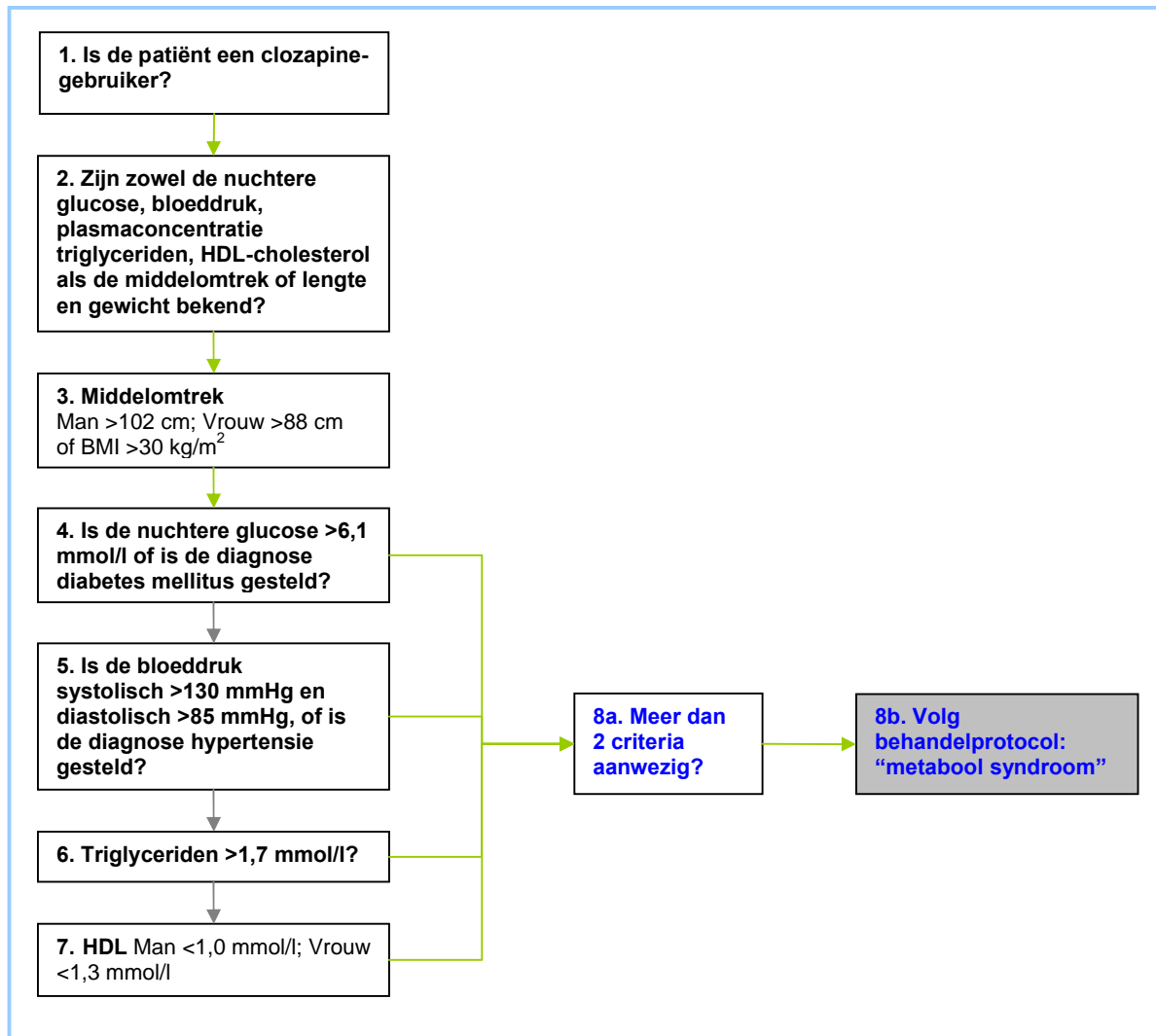
4.3. Actie n.a.v. controle clozapinespiegel



4.4. Resultaten en acties n.a.v. controles somatische complicaties

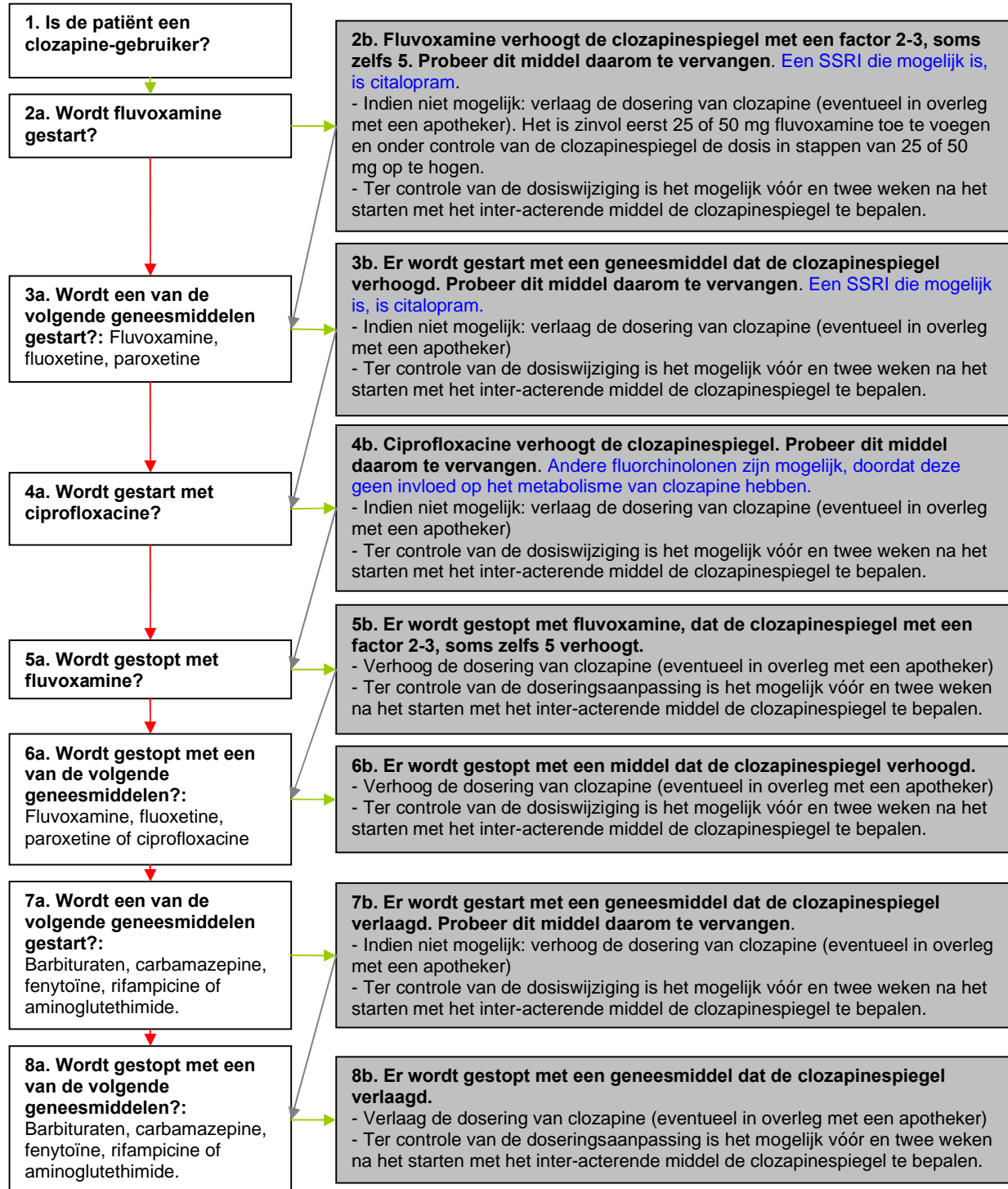


4.5. Diagnose metabool syndroom



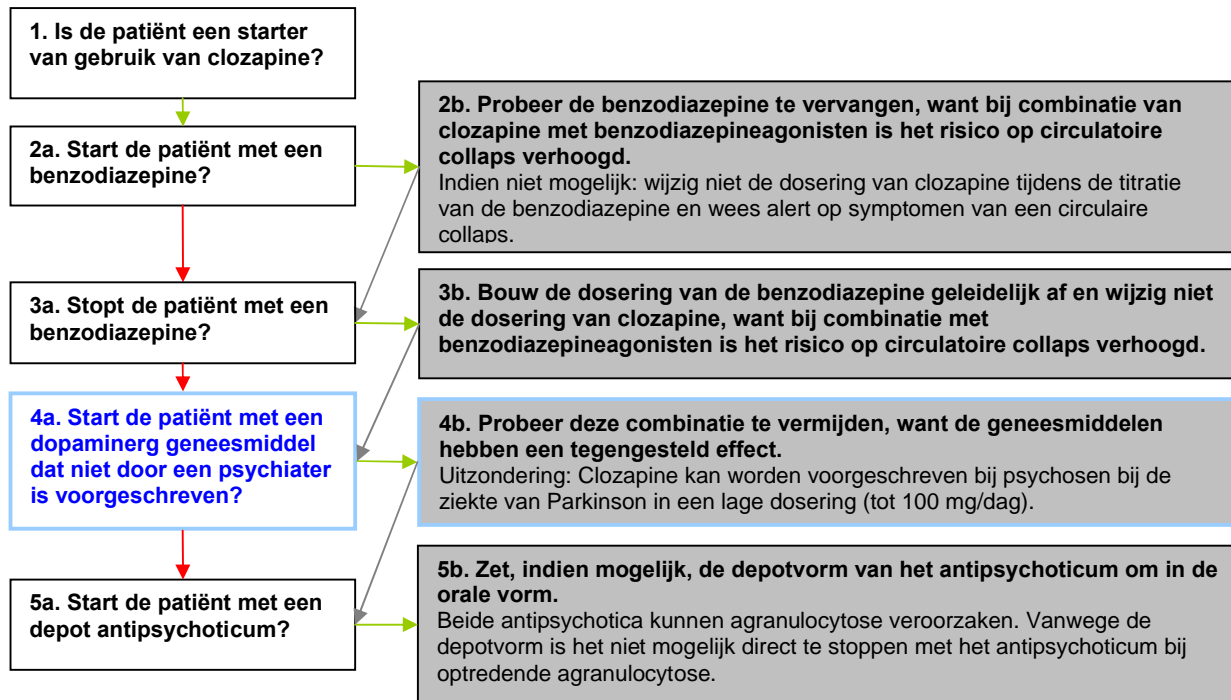
5. Interacties tijdens het gebruik van clozapine

5.1. Farmacokinetische interacties tijdens het gebruik van clozapine*



*Het reeds in gebruik zijn van geneesmiddelen die de clozapinespiegel verhogen voor het starten met clozapine staan in flowchart 2.2. Het reeds in gebruik zijn van geneesmiddelen die de clozapinespiegel verlagen voor het starten met clozapine zijn niet opgenomen in de beslisregels, omdat geen gevaar voor de patiënt bestaat en de instelling van de dosering op basis van de plasmaspiegel van clozapine plaats vindt.

5.2. Farmacodynamische interacties tijdens gebruik van clozapine



6. Argumentatie voor aanvullingen op de richtlijn

6.1. Afwegingen en benodigde onderzoeken bij gebruik van clozapine

Flowchart	Nummer	Argumentatie
2.1	2	Cardiomyopathie staat in de richtlijn niet opgenomen als contra-indicatie, maar als indicatie van 'voorzichtigheid bij'. Echter, het is net als myocarditis opgenomen in de waarschuwingsbox van de 1B-tekst van clozapine als absolute contra-indicatie. Het is overgenomen zoals in de 1B-tekst vermeld.
	4	In de richtlijn staan enkel de agranulocytose-bevorderende geneesmiddelen waarvoor vervanging mogelijk is. De reden hiervoor is dat geen onderzoek bestaat dat aantoont dat het effect op agranulocytose sterker wordt bij het combineren van clozapine met andere agranulocytose-bevorderende geneesmiddelen. In de 1B-tekst staat echter beschreven dat clozapine niet gecombineerd mag worden met een ander geneesmiddel dat agranulocytose bevordert. Fenytoïne, sulfasalazine, dapsone en benzylpenicilline zijn toegevoegd doordat deze in meerdere bronnen als agranulocytose-bevorderend zijn opgenomen. ¹⁻³
	5	Verlengd QTc-interval is gedefinieerd als >500 ms, doordat hierbij het risico op torsade de pointes verhoogd is. ⁴
	8	Epilepsie is toegevoegd als relatieve contra-indicatie. In de richtlijn is enkel ongecontroleerde epilepsie opgenomen als contra-indicatie. De contra-indicatie epilepsie is echter opgenomen in de G-Standaard. Ook is de melding (de noodzaak voor langzame titratie en een spiegel lager dan 600 mg/ml) ook van belang voor de voorschrijver in het geval van gecontroleerde epilepsie.
	9	Er zijn met het expertteam indicaties ingevuld voor controle van de ECG. Hierbij is besloten de ritmestoornissen die verband hebben met een verlengd QT-interval op te nemen. Deze stoornissen zijn ventrikel tachycardie, ventrikel fibrilleren, lang QT-interval syndroom en torsade de pointes. Daarbij beschrijft het artikel van Cahn et al een leeftijd >60 jaar als indicatie voor een ECG. ⁵
2.2	4	Bij de indicaties voor een langzamere titratie is door het expertteam besloten ook een verminderde leverfunctie, zoals gedefinieerd in de richtlijn, toe te voegen.
3.1	6	De leverfunctietesten zijn niet beschreven in de richtlijn of het artikel van Cahn. Wel zijn voor een verminderde leverfunctie in de richtlijn grenzen gesteld aan de ASAT en ALAT. Daarnaast zijn aanvullende leverfunctietesten toegevoegd die informatie geven over het functioneren van de lever.
3.2	3-6	Indien een ECG op indicatie bepaald dient te worden, staat in het artikel van Cahn et al ⁵ dat de bepaling voor start, na 1 maand en daarna op indicatie dient plaats te vinden. Tijdens het overleg met de ClozapinePlusWerkGroep is hierbij op indicatie ingevuld als ten minste 1 maal per jaar. Hierbij is ook besloten een meting voor start als recent te zien als deze minder dan 12 maanden geleden bepaald is.
3.3	7, 11, 15	Het bepalen van de hartslag is toegevoegd volgens het artikel van Cahn et al, met als aanvulling (net als bij de bloeddruk in de richtlijn is gedaan) een bepaling na 1 en 2 maanden.
	12, 16	Door het expertteam is besloten dat ten minste in maand 6 en jaarlijks de clozapinespiegel bepaald dient te worden. Dit ter controle van de therapietrouw, maar ook in verband met de intra-individuele verschillen die ontstaan door de vele factoren (waaronder nicotine en cafeïne inname) die de spiegel kunnen beïnvloeden.

6.2. Resultaten en benodigde acties n.a.v. de onderzoeken en interacties

Flowchart	Nummer	Argumentatie
4.1	3, 4	De eis betreffende de hoeveelheid trombocyten is overgenomen van de 1B-tekst.
	5, 7b	Anemie als resultaat van het algemeen bloed onderzoek is opgenomen, omdat dit een myeloproliferatieve aandoening is die een bijwerking kan zijn van clozapine. Het is dus een contra-indicatie. De referentiewaarden voor de Hb zijn overgenomen van het artikel van Cahn et al. ⁵
	7b,10	Indien sprake is van een verminderde lever- of nierfunctie, zoals gedefinieerd in de richtlijn, is door het expertteam besloten ten minste 1 maal per jaar de functies te controleren. Zoals bij flowchart 2.2 beslissing 4 is genoemd, is een verminderde leverfunctie ook toegevoegd als indicatie voor een langzame titratie.
4.2	4, 5	De eisen aan de leukocytenhoeveelheid en ANC zijn overgenomen zoals in 2005 is bepaald door de FDA. ⁶ Hierbij is herstarten van clozapine mogelijk indien sprake is geweest van een matige granulocytopenie en/of leukocytopenie.
	7	De eis betreffende de hoeveelheid eosinofielen is overgenomen van de 1B-tekst.
4.3	2-4	In de richtlijn is de streefspiegel van 400 ng/ml en een maximale spiegel van 700 ng/ml beschreven. Ook staat hierin dat bij een spiegel hoger dan 1050 ng/ml de bijwerkingen sterk toenemen. Er staat echter geen advies indien de spiegel hoger is dan 700 of 1050. De inhoud van de melding is vastgesteld door het expertteam en gebaseerd op bovenstaande informatie uit de richtlijn.
4.4	2-7	De richtlijn geeft geen invulling voor de referentiewaarden van de verschillende somatische controles. Deze zijn overgenomen van het artikel van Cahn et al. ⁵ .
	8	Verlengd QTc-interval is gedefinieerd als >500 ms, doordat hierbij het risico op torsade de pointes verhoogd is. ⁴
	10-12	De referentiewaarden zijn overgenomen van het artikel van Cahn et al. ⁵ . Er is echter door het expertteam besloten dat de uitkomsten herhaaldelijk te hoog moeten zijn voordat actie ondernomen dient te worden. Hierbij is besloten dat de herhaling van de controle plaats dient te vinden na 1 tot 7 dagen.
4.5	8	Als toevoeging op de referentiewaarden van het artikel van Cahn et al betreffende de individuele somatische controles, is de diagnose voor het metabool syndroom toegevoegd. Dit in verband met het verhoogde risico op dit syndroom bij gebruik van clozapine, de complicaties die ermee gepaard gaan en het mogelijk maken van het samenvoegen van de verschillende somatische controles. ⁷ De referentiewaarden zijn opgenomen conform de International Diabetes Foundation.
5.1	2b, 3b	Citalopram is opgenomen in de beslisregels als SSRI met een verwaarloosbare invloed op het metabolisme van clozapine. Dit komt overeen met de informatie uit de G-Standaard. Citalopram is echter als mogelijke interactie opgenomen in de richtlijn, mede doordat in 2005 de FDA een waarschuwing heeft afgegeven voor deze interactie en de onderzoeken hiernaar beperkt zijn. De waarschuwing van de FDA berust op een case-report. Recent wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat de spiegel van clozapine niet significant verschilt bij het toevoegen van citalopram. ⁸ Hieruit is ook gebleken dat sertraline de spiegel van clozapine niet significant beïnvloedt, waardoor deze niet opgenomen is als interactie. Omdat verschillende bronnen (waaronder de G-standaard) dit geneesmiddel wel toegevoegd hebben, wordt het niet genoemd als mogelijke vervanger. Paroxetine is opgenomen als inter-acterende geneesmiddel, in tegenstelling tot de G-Standaard, omdat deze de spiegel van clozapine met 30% deed stijgen. Door de ClozapinePlusWerkGroep is besloten dat dit klinisch relevant is en een melding van belang maakt.
	4b	In de melding is opgenomen dat vervanging door een andere fluorchinolon mogelijk is, omdat ciprofloxacine de enige fluorchinolon is die invloed heeft op clozapine. ⁹
5.2	4	Dopaminerge geneesmiddelen zijn in de G-Standaard als interactie opgenomen, vanwege het tegengestelde effect van clozapine. Hierbij geldt dat gewaakt moet worden voor een overvloed aan meldingen. Daarom is besloten in overleg met de ClozapinePlusWerkGroep dat de voorschriften die afkomstig zijn van een psychiater niet opgenomen worden. Hierbij kan namelijk aangenomen worden dat deze de afweging al gemaakt is.

7. Referenties

1. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005 Apr 25;165(8):869-74.
2. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007 May 1;146(9):657-65.
3. Wolters Kluwer Health. Clozapine: Drug information. Up To Date. <http://www.uptodate.com>. Geraadpleegd op 14-10-09.
4. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP). clozapine. *Informatorium Medicamentorum* 2009 Aug 24
5. Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, de Haan L, Scheepers E, van Soest M, et al. Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik. *Tijdschrift voor psychiatrie* 2008;50(9):579-91.
6. Novartis Pharma B.V. Clozaril®. Prescribing Information 2009 Jul.
7. Scheepers-Hoeks A, Wessels-Basten S, Scherders M, Bravenboer B, Loonen A, Kleppe R, et al. Schizofrenie en antipsychotica: samenhang met het metabool syndroom. *Tijdschrift voor psychiatrie* 2008;50(10):645-54.
8. Diaz F, Santoro V, Spina E, Cogollo M, Rivera TE, Botts S, et al. Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry* 2008 May;41(3):81-91.
9. Schalelamp T, Brink van den G, Touw D, Hooijer C, Jonghe de F, Kahn R. Interacties met psychofarmaca. 1 ed. Houten: Stichting Health Base; 2002.