

Voorzorgen bij patiënten die clozapine gebruiken

Bijlage bij het NHG-Standpunt Herhalen gespecialiseerde ggz-medicatie

Kernboodschappen

- De huisarts herhaalt bij voorkeur geen clozapine.
- Ook voor de huisarts die geen clozapine herhaalt, is alertheid op bijwerkingen, interacties en complicaties (zoals obstipatie met risico op ileus) raadzaam.
- De huisarts die clozapinerecepten herhaalt, is verantwoordelijk voor de noodzakelijke controles en de medicamenteuze behandeling.
- De huisarts kan clozapine voor patiënten die minimaal twee jaar stabiel zijn herhalen als hij zich daartoe bekwaam acht, een overdracht met (controle)instructie van de behandelend psychiater ontvangt en de mogelijkheid heeft om op korte termijn laagdrempelig te overleggen en terug te verwijzen.
- CVRM-controle wordt in principe gedaan door de arts die clozapine voorschrijft.

Inleiding

Deze bijlage bevat aanbevelingen voor de huisarts als hij op zijn spreekuur patiënten ziet die behandeld worden met clozapine. Clozapine wordt gebruikt bij patiënten met schizofrenie als twee andere antipsychotica niet of onvoldoende effectief waren. Volgens de Stichting Farmaceutische Kengetallen gebruikten in 2016 ruim vijftienduizend patiënten clozapine. Van hen kregen ruim negenduizend het recept via de huisarts.

De huisarts is niet verplicht clozapine te herhalen. Huisartsen die zich bekwaam achten om clozapinerecepten te herhalen bij patiënten die minimaal twee jaar stabiel zijn, moeten hen periodiek controleren, omdat ernstige bijwerkingen en interacties met dodelijke afloop mogelijk zijn. Ook voor huisartsen die clozapine niet herhalen, is kennis over de voorzorgen bij clozapinegebruik belangrijk om de patiënten die dit geneesmiddel gebruiken en voor andere klachten de huisarts bezoeken, goed te kunnen begeleiden. Zie voor specifieke informatie over bijwerkingen en interacties de bijsluiter of <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl>.

Deze bijlage is opgesteld met de commissie medicatiebeleid van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) en de Clozapine Plus Werkgroep en sluit aan bij de Handreiking Substitutie van zorg, het NHG/LHV-Standpunt Geestelijke gezondheidszorg in de huisartsenzorg en bij de Handreiking Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg.

Voorzorgen bij patiënten die clozapine gebruiken

Bijwerkingen

Een belangrijke bijwerking die bij ongeveer een kwart van de clozapinegebruikers optreedt is obstipatie. De obstipatie kan dermate ernstig zijn dat die – indien onopgemerkt – kan leiden tot levensbedreigende paralytische ileus en colonperforatie (mortaliteit rond de 25%). Preventie en vroegsignalering van obstipatie is potentieel levensreddend. Vraag daarom actief naar veranderingen in het defecatiepatroon (veel patiënten komen daar zelf niet mee). Wees extra alert als de patiënt comedatie (vraag ook naar zelfzorg) gebruikt die obstipatie kan geven (zoals aluminiumbevattende antacida, anticholinergica, anti-epileptica, bisfosfonaten, calciumantagonisten, diuretica, NSAID's, opiaten, SSRI's, ijzer- en calciumpreparaten). Preventie, vroegsignalering en behandeling van obstipatieklachten is noodzakelijk. Behandel met bijvoorbeeld macrogol met elektrolyten. Lactulose geeft regelmatig flatulentie en heeft vanwege de mogelijk ongunstige invloed op therapietrouw geen voorkeur. Evalueer het effect van de laxerende behandeling regelmatig en verhoog zo nodig de dosering of voeg een ander laxans toe.

Intoxicatieverschijnselen

Beginnende intoxicatieverschijnselen zijn extreme speekselvloed, gestoorde slikreflex, dysartrie, evenwichtsstoornissen, ataxie, sufheid, aandachtsstoornis en tachycardie. Verwijs wanneer deze symptomen optreden met spoed naar de psychiater.

Stoppen met roken, relevante toename van coffeïnegebruik (koffie, energiedrank, pijnstillers) en interleukines die bij een infectie worden aangemaakt remmen de metabolisering van clozapine. Dit kan leiden tot een aanzienlijke stijging van de clozapinespiegel en tot intoxicatie. Verdubbeling tot vertienvoudiging van de spiegel zijn beschreven.

Verandering van rookgedrag of coffeïnegebruik

De plasmaconcentratie kan dalen door starten met roken, relevante afname van coffeïne-inname of gelijktijdig gebruik van comedicaatie.

Onttrekkingsverschijnselen bij abrupt staken

Geleidelijk afbouwen van clozapine heeft de voorkeur. Verwijs patiënten die abrupt clozapine moeten staken met spoed naar de psychiater voor controle en instructie op psychotische symptomen en op symptomen die gerelateerd zijn aan cholinerge *rebound*. Door chronische toediening van clozapine zijn de perifere en centrale muscarinereceptoren overgevoelig geworden. Hierdoor treedt bij abrupt staken kortdurend overmatige prikkeling van muscarinereceptoren op, resulterend in onttrekkingsverschijnselen die starten met zweten, misselijkheid met braken, hoofdpijn en diarree. Overleg met de psychiater of olanzapine of een ander middel gegeven kan worden om een onthoudingspsychose te voorkomen.

Patiëntenvoorlichting

Wijs patiënten op de noodzaak van de laboratoriumcontroles bij infecties. Laat patiënten bij koorts, keelpijn en/of andere griepachtige verschijnselen direct contact opnemen. Instrueer de patiënt op het spreekuur te komen bij klachten van obstipatie vanwege het risico op ileus. Wees alert op veranderingen in het defecatiepatroon, omdat veel patiënten dit onderwerp zelf niet ter sprake brengen. Ontraad het gebruik van (zelfzorg)medicatie die obstipatie kan geven. Wijs de patiënt erop dat bij veranderingen in rookgedrag en koffiegebruik de clozapinespiegel kan wijzigen.

Aangewezen controles bij het herhalen van clozapine door de huisarts

Cardiovasculair risicomanagement

Spreek af met de psychiater dat het cardiovasculair risicoprofiel van de patiënt jaarlijks gecontroleerd wordt door degene die clozapine voorschrijft in verband met het optreden van mogelijke bijwerkingen (gewichtstoename, bloeddrukveranderingen, zowel hypotensie als hypertensie, en diabetes mellitus). Reeds bestaande en goed ingestelde diabetes mellitus kan ontregeld raken bij starten met clozapine. Diabetische ketoacidose is een ernstige complicatie van ontregeling met hoge mortaliteit.

Laboratoriumcontroles

Regelmatige laboratoriumcontroles zijn noodzakelijk om clozapine veilig te kunnen gebruiken [tabel 1]. Er is een verhoogde kans op leukopenie en agranulocytose bij clozapinegebruik. Bij verandering van rookgedrag of in koffiegebruik en bij ontstekingsreacties kan de clozapinespiegel stijgen met het risico op intoxicatie. Er is een aantal interacterende geneesmiddelen waardoor de clozapinespiegel kan stijgen of dalen (zie <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl>).

Tabel 1. Laboratoriumcontrole bij clozapinegebruik (bij voorkeur dezelfde dag uitslagen beoordelen)

Controle	Frequentie	Normaal waarden	Beleid
Leukocytentelling met differentiatie	<p>Maandelijks, na 18 weken, tot en met 4 weken na staken. De eerste 18 weken frequenter (opbouw in ggz)</p> <p>Overweeg bij uitdrukkelijke wens van patiënt vanaf 2^e behandelingsjaar 1 x per kwartaal</p> <p>Bij koorts/keelpijn/griepachtige verschijnselen eerstvolgende werkdag na 18 weken (eerste 18 weken binnen 24 uur)</p> <p>Bij koorts met ulcera in keel/anus of bij ernstige ziekte binnen 24 uur</p>	<p>Leucocyten > $3,5 \times 10^9/l$</p> <p>Neutrofiële granulocyten > $2,0 \times 10^9/l$</p>	<p>Bij leucocyten tussen $3,0$ en $3,5 \times 10^9/l$ of bij neutrofiële granulocyten tussen $1,5$ en $2,0 \times 10^9/l$ controlefrequentie van bloedbeeld verhogen naar 2 x per week</p> <p>Bij leucocyten < $3,0 \times 10^9/l$ of granulocyten < $1,5 \times 10^9/l$: verwijs of overleg met spoed naar psychiater over stop clozapine</p>
Clozapinespiegel (= 12-uurs spiegel) **	Bij veranderingen in (of stoppen van) rookgedrag (voorafgaand aan stoppen en 4 dagen na stoppen met roken) of relevant meer of minder coffeinegebruik	Therapeutische spiegel 300-700 microg/l, toxiciteit > 1000 microg/l, snelle spiegelstijging leidt vaak tot klachten, ook bij lagere spiegels	<p>Verwijs of overleg met psychiater om de dosering aan te passen. De psychiater verlaagt bij plotseling stoppen met roken in de regel preventief de dosis gedurende de eerste vier dagen met 10% per dag</p> <p>Waarschuw voor intoxicatieverschijnselen, zoals sufheid, duizeligheid en toename speekselvloed</p> <p>Verwijs naar psychiater bij optreden van deze klachten</p>
Clozapinespiegel 12 uurs-spiegel inname**	Bij mogelijke tekenen van intoxicatie Bij infectie of ontstekingsreacties	Therapeutische spiegel 300-700 microg/l, toxiciteit > 1000 microg/l, snelle spiegelstijging leidt vaak tot klachten, ook bij lagere spiegels	Verwijs met spoed: actie afhankelijk van ernst van de intoxicatie

** Om de clozapinespiegel te kunnen interpreteren en vergelijken is het noodzakelijk om de spiegel 12 uur na inname te prikken. Bloedspiegels < 11 uur of > 13 uur na inname geven geen betrouwbare waarden.

Agranulocytose

Leukopenie kan de voorbode zijn van agranulocytose. Clozapine veroorzaakt na de risicovolle startperiode bij ongeveer 1 op de 250 patiënten agranulocytose. Het risico op agranulocytose is hoger bij ouderen en bij vrouwen. In ongeveer 70% van de gevallen waarbij agranulocytose door het gebruik van clozapine optreedt, start de agranulocytose in de eerste 18 weken van gebruik. Na de eerste 18 weken wordt maandelijks controle geadviseerd. De Clozapine Plus Werkgroep geeft in overweging om na het eerste gebruiksjaar de controlefrequentie te verlagen naar een keer per kwartaal. Dat kan alleen bij wilsbekwame patiënten die adequaat geïnformeerd zijn over de risico's ervan (informed consent), die zelf graag de controlefrequentie willen verminderen en die trouw hun controles uitvoeren. Controle blijft minimaal een keer per kwartaal noodzakelijk om langzame progressieve leucocytendalingen op te sporen. In geval van koorts, keelpijn en/of andere griepachtige verschijnselen moet zo snel mogelijk, maar uiterlijk de eerstvolgende werkdag, een leukocytentelling met differentiatie worden gedaan; als de patiënt ernstig ziek is of ulcera in keel of anus heeft moet de leukocytentelling met differentiatie binnen 24 uur worden verricht. Beoordeel de uitslag dezelfde dag en verwijs of overleg direct met psychiater bij afwijkende waarden.

Koorts

Wees alert bij koorts bij clozapinegebruikers en denk daarbij ook aan:

- een infectie als gevolg van leukopenie of agranulocytose
- benigne koorts passend bij een geactiveerd immuunsysteem (*drug fever*); vaak bij start clozapine
- maligne antipsychoticasyndroom (zeer zeldzaam)
- ontsteking van organen of orgaanvlieszen, zoals myocarditis (zeer zeldzaam)

De koorts kan ook een andere oorzaak hebben en niets met clozapinegebruik te maken hebben.

Infectie

Als er infecties of ontstekingen zijn (ook bijvoorbeeld bij een chirurgische ingreep of een decubitusplek) kan de clozapinespiegel stijgen en is er een verhoogde kans op intoxicatie (zie Intoxicatieverschijnselen).

Verwijs of overleg bij het optreden van een infectie met koorts, keelpijn of griepachtige verschijnselen met de behandelend psychiater. Vaak zal deze de clozapinedosering halveren tijdens de duur van de infectie, een extra leukocytentelling (laten) doen en de clozapinespiegel (12 uur na inname) bepalen.

Conclusies en adviezen voor de praktijk

De huisarts herhaalt bij voorkeur geen clozapine, maar is wel alert op bijwerkingen, interacties en complicaties (zoals obstipatie met risico op ileus). De huisarts is niet verplicht om clozapinerecepten te herhalen. Huisartsen die wel clozapinerecepten herhalen zijn verantwoordelijk voor de noodzakelijke controles en de medicamenteuze behandeling.

Literatuur

Cohen D, Bogers JPAM, Schulte PFJ, Bakker B. Clozapinemonitoring: praktische wenken bij de onderhoudsbehandeling. *Psyfar* 2015, 10-17.

<https://www.clozapinepluswerkgroep.nl>, geraadpleegd 31 maart 2017.

LHV en FMS 2017. Handreiking Substitutie van zorg.

http://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/Handreiking_Substitutie_DEF2_LR.pdf.

Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 3:3-7.

KNMG 2010. Handreiking verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg.

<https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/verantwoordelijkheidsverdeling.htm>.

KNMP. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2017.

NHG/LHV 2015. Standpunt Geestelijke gezondheidszorg in de huisartsenzorg.

https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/final_nhg_standpunt_ggz_2015_sk_web_book_marks1712.pdf.

Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK), mededeling via mail, 16 mei 2017.

Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGZ 2017. Zorgstandaard Psychose.

<https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/psychose>.