

Bijlage Aandachtspunten bij de onderhoudsbehandeling met clozapine in de huisartsenpraktijk

Clozapine Plus Werkgroep

Behandeling met clozapine vereist kennis van mogelijke complicaties en hoe men daar alert op dient te zijn. De huisarts kan deze behandeling overnemen bij de onderhoudsbehandeling met clozapine. De aanbevelingen voor de huisarts zijn:

1. *Leucocytencontrole.*

Vanwege het verhoogde risico op agranulocytose is bij behandeling met clozapine in de eerste 18 weken wekelijkse en nadien vierwekelijkse controle van het totaal aantal leucocyten+differentiatie, tot 4 weken na definitief staken van de behandeling, verplicht. Als na 18 weken de behandeling om niet-hematologische redenen gedurende 3 of meer dagen, maar minder dan 4 weken, is gestaakt, moet bij opnieuw instellen het leukocyten- en granulocytenaantal gedurende 6 weken weer wekelijks bepaald worden; overigens moet dan ook de dosis opnieuw worden opgetitreerd vanwege mogelijk verloren tolerantie voor clozapine. Indien de behandeling meer dan 4 weken is gestaakt, moet opnieuw gedurende 18 weken wekelijkse controle plaatsvinden en de dosis opnieuw worden opgetitreerd.

De registratietekst clozapine zegt het volgende over controles bij afwijkingen:

- bij daling leucocyten tot $3,0-3,5 \times 10^9/l$ of neutrofiële granulocyten $1,5-2,0 \times 10^9/l$: controle 2x/week tot de tellingen stabiliseren of toenemen
- bij daling leucocyten onder $3,0 \times 10^9/l$ of neutrofiële granulocyten onder $1,5 \times 10^9/l$: onmiddellijk overleg met psychiater over eventuele stopzetting vanwege (kans op ontwikkeling van) agranulocytose.
- bij daling van leucocyten onder $2,0 \times 10^9/l$ of neutrofiële granulocyten onder $1,0 \times 10^9/l$: onmiddellijk clozapine stopzetten en ten minste gedurende 4 weken leukocytencontrole totdat leukocyten zijn genormaliseerd.

Omdat de kans op leukopenie en agranulocytose na het eerste jaar is gedaald van 1 op de 250 behandeljaar tot 1 op de 1000, wordt maandelijkse leukocyten controle zowel door de patiënt en familie als door de behandelend arts en verpleegkundige, vaak als belastend maar weinig zinvol beleefd. De ClozapinePlusWerkgroep vindt het gerechtvaardigd na het eerste jaar de frequentie van de controle te verminderen tot 3-4 keer/ jaar mits de patiënt

- a. trouw is in de controles
- b. daarvoor gemotiveerd is
- c. wilsbekwaam is
- d. adequaat over de risico's geïnformeerd is (Informed Consent) en weet hoe te handelen bij verschijnselen van agranulocytose.

Het verdient aanbeveling hiervan een aantekening in het behandeldossier te maken.

2. *Obstipatie.*

Clozapine kan obstipatie veroorzaken, die – indien onopgemerkt – levensbedreigende vormen kan aannemen (ileus en colonperforatie). Preventie en vroegsignalering van het ontstaan van obstipatie en/of verergering van bestaande obstipatie is daarom noodzakelijk.

Preventie bestaat uit de volgende onderdelen:

- a. Navraag naar defecatiepatroon is een vast onderdeel van elke controle; actief navragen is noodzakelijk omdat veel patiënten dit onderwerp niet uit zichzelf aan de orde stellen.
- b. Comedicatie: wees alert op andere, eveneens obstiperende (co-)medicatie, met name
 - aluminiumbevattende antacida
 - anticholinergica
 - anti-epileptica
 - bifosfonaten
 - calciumantagonisten
 - diuretica
 - NSAID's
 - opioïden
 - serotonineheropnameremmers
 - ijzer- en calciumpreparaten

Therapie

Eerste keus vanuit de Clozapine Plus Werkgroep is macrogol/electrolyten poeder. Het effect moet actief gemonitord worden tot de obstipatie is verdwenen. Soms zijn combinaties van laxantia nodig. In het algemeen is voortzetting van het laxans noodzakelijk.¹

¹ De werkgroep Antipsychotica van deze generieke module is van mening dat eerst geprobeerd dient te worden de obstipatie te verminderen door aanpassingen in de leefstijl (meer bewegen en een vezelrijk dieet gecombineerd met voldoende drinken).

3. Koorts.

- a. *Leukopenie of agranulocytose.* Bij koorts met clozapine is men geneigd om als eerste te denken aan *leukopenie of agranulocytose*. Als gezegd, is de kans hierop na het 1^e jaar behandeling erg laag. Desondanks blijft controle op leukopenie/ agranulocytose geboden om deze mogelijkheid uit te sluiten. De werkwijze is dan als volgt:
- Gedurende de eerste 18 weken van behandeling met clozapine of koorts bij een ernstig zieke patiënt, of koorts met ulcera in keel of anus: binnen 24 uur leukocytentelling + differentiatie.
 - Na de eerste 18 weken van behandeling met clozapine: koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$, keelpijn en/of griepverschijnselen: op eerstvolgende werkdag leukocytentelling + differentiatie.
- In beide gevallen wordt beoordeling van de uitslag door de arts op de dag van de uitslag, ook in het weekeind, aanbevolen.
- b. *Clozapine intoxicatie.* In de dagelijkse praktijk is het gevolg van de *ontstekingsreactie* op de clozapinespiegel ook belangrijk. De interleukines, die bij ontsteking en/of infectie extra worden aangemaakt, remmen de clozapinemetabolisatie door CYP-1A2 in de lever. Dit kan leiden tot aanzienlijke stijging van de clozapinespiegel en tot intoxicatieverschijnselen, zoals sedatie, orthostase, atactisch lopen en speekselvloed. Advies:
- a. halvering van de clozapinedosering voor de duur van de ontsteking/infectie
 - b. leucocytencontrole
 - c. bepaling clozapinedalspiegel (12 uur na inname) om te zien of bij de betreffende patiënt de clozapinespiegel is gestegen en zo ja, tot welk niveau (het effect op de spiegel is bij dezelfde patiënt een volgende keer doorgaans vergelijkbaar).

4. Roken.

De poly-aromatisch koolwaterstoffen van sigarettenrook induceren het CYP 1A2 enzym in de lever waardoor clozapine sneller wordt afgebroken en de spiegel daalt. Omgekeerd leidt stoppen met roken tot een stijging van de clozapine spiegel met gemiddeld 40%-50%. Het advies luidt daarom om een patiënt die rookt erop te wijzen dat hij/zij bij een poging tot stoppen met roken eerst langs de voorschrijvend arts gaat om

- a. de clozapinespiegel voorafgaande aan het stoppen met roken te bepalen
- b. vervolgens de dosis gedurende de eerste vier dagen van het stoppen met roken met 10% per dag te verlagen.
- c. de clozapinespiegel opnieuw te bepalen vanaf dag 4 na staken van roken en de laatste dosisverlaging om de clozapinedosis aan te passen tot de voor betreffende patiënt werkzame spiegel.

5. Cafeïne.

Net als clozapine wordt ook cafeïne door CYP-1A2 gemetaboliseerd (concurrentie op hetzelfde enzym). Forse toename van cafeïne inname – b.v. energydranken in de sportschool - kan tot aanzienlijke stijgingen van de clozapine spiegel leiden. Omgekeerd leidt overschakelen van cafeïnehoudende op cafeïnevrije koffie juist tot een clozapine spiegeldaling.

6. Interactie met medicatie.

Het gaat hierbij om de CYP-1A2 remmers fluvoxamine en ciprofloxacin en CYP-1A2 inductoren omeprazol en carbamazepine.

CYP-1A2 remmers.

fluvoxamine als antidepressivum. Fluvoxamine wordt als antidepressivum ontraden vanwege de remming van CYP-1A2: na instelling op de combinatie leidt het staken van de fluvoxamine namelijk tot een fors spiegeldaling van de clozapine.

fluvoxamine als additie bij clozapine. Soms voegt de psychiater opzettelijk 25-50 mg fluvoxamine toe aan de clozapine. De reden hiervoor is om een voor de patient hinderlijk (te) groot aantal clozapinetabletten te voorkomen.

ciprofloxacin. Bij prescriptie hiervan dient men alert te zijn om intoxicatie te voorkomen. Het beste is overleg met een deskundig psychiater, apotheker of het raadplegen van de Clozapine Plus Werkgroep. Is dat om wat voor reden niet mogelijk, dan wordt de volgende werkwijze aangeraden:

- halvering van de dosis clozapine
- controle van het beeld van de patient op intoxicatie verschijnselen
- controle van de clozapinespiegel na ten minste 3 etmalen (= vijfmaal de halfwaardetijd van 12 uur)

CYP-1A2 inductoren

Carbamazepine, oxcarbamazepine en omeprazol induceren CYP-1A2, wat resulteert in 40%-50% daling van de clozapine spiegel. Alternatieven voor oxcarbamazepine variëren per indicatie. Indien een alternatief niet mogelijk is, dient de clozapinespiegel voorafgaande aan de start gemeten te worden en na enkele weken herhaald te worden. Omdat pantoprazol geen CYP-1A2 induceert, verdient het om die reden bij clozapine de voorkeur boven omeprazol.

N.B. Op de website van de clozapinepluswerkgroep (<http://www.clozapinepluswerkgroep.nl/>) is een richtlijn met toelichting te vinden over alle ins en outs van de behandeling met clozapine.