



Kernpunten uit de Richtlijn voor het gebruik van Clozapine

17 maart 2022
Oranjewoud

Dr. Selene Veerman
Psychiater
GGZ Noord-Holland Noord

Disclosure

(Potentiële) belangenverstrengeling	Nee
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Nee
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	Nee



Visie

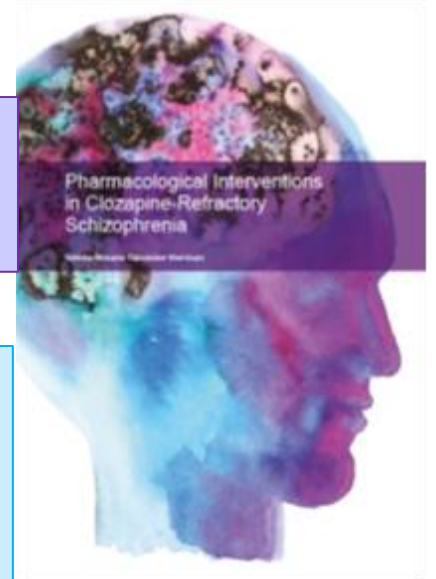
- Zelfregie met een gezonde en actieve leefstijl en zo min mogelijk medicatie staan centraal

GGZ NHN

- PhD thesis Pharmacological Interventions in Clozapine-Refractory Schizophrenia (UvA)
- Voorzitter geneesmiddelencommissie
- Leadexpert psychose en wetenschappelijk onderzoek

Landelijke activiteiten

- Bestuurslid Commissie medicatiebeleid NVvP (amisulpride vergoed in NL, esketamine neusspray)
- Bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep (o.a. consultatie, herziening richtlijn)
- Werkgroep richtlijn psychose
- Werkgroep schrijven van modules voor de APO-opleiding (EPA, basiskennis en psychotische stoornissen)

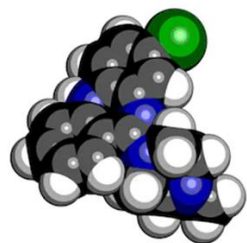


Inhoud

- Indicaties voor clozapine
- Voordelen van clozapine
- Belangrijkste bijwerkingen en preventie/behandeling hiervan
- Interventies als clozapine onvoldoende helpt



Indicaties voor clozapine



Geregistreerd

1. Schizofrenie en schizoaffectieve stoornis
 - a. Therapieresistentie
 - b. Onbehandelbare extrapiramidale symptomen op antipsychotica
 - c. Suïcidaliteit (alleen in de VS)
2. Psychose bij M. Parkinson (bij falen standaardbehandeling)

Niet geregistreerd

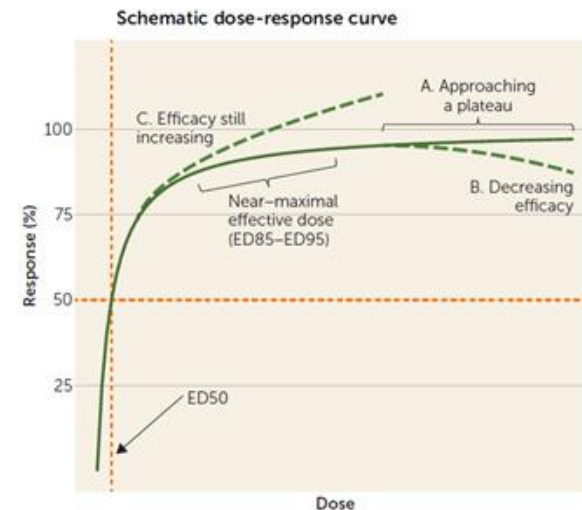
1. Schizofrenie en schizoaffectieve stoornis met:
 - a. Agressie
 - b. Stoornis in het gebruik van middelen
2. Therapieresistente borderline persoonlijkheidsstoornis
3. Therapieresistente bipolaire stoornis met psychotische kenmerken
4. Therapieresistente depressieve stoornis met psychotische kenmerken



Voorkom hoge doseringen en polyfarmacie

- Dosis voorbij optimum vermindering van effectiviteit
- Secundaire negatieve symptomen bij > 80% D2-R bezetting

- Klinische praktijk: 13% – 35% van pten met schizofrenie ≥ 2 AP
- Behandelrichtlijn: AP monotherapie bij 1^{ste} psychose en in chronische fase
- Beperkte bewijskracht voor antipsychotische polyfarmacie t.a.v. werking en veiligheid
- Combi van AP met verschillende farmacodynamische acties mogelijk zinvol:
 1. volledige dopamine antagonist + partiële agonist (aripiprazol)
 2. AP met sterke en zwakkere affiniteit voor D2-R (quetiapine / clozapine)
- Dikwijls clozapine onderprescriptie bij therapieresistente schizofrenie



"We combined all your medications into ONE convenient dose."



Redenen voor clozapine onderprescriptie

Patiënt

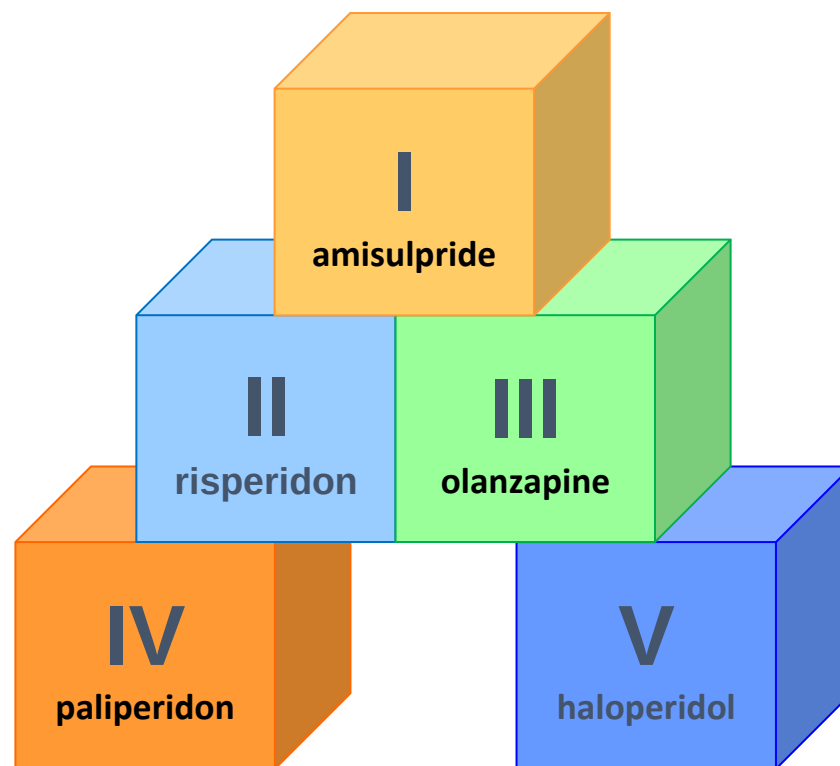
- Clozapine werd bij een eerdere poging niet goed verdragen
- Weigering van de leukocytencontroles
- Zombie
- Kwijlen
- Doodsvonnissen zonder toekomstperspectief

Behandelaar

- Ontstaan van of verergering van bestaande obesitas en/of diabetes
- Angst voor optreden van agranulocytose
- Bezorgdheid voor therapie-ontrouw (coma bij herstart na staken, agranulocytose bij weigering monitoring)
- Onvoldoende kennis van geleidelijk opbouwschema, detectie en behandeling van bijwerkingen
- Onvoldoende tijd, inzet en / of bereidheid om kennis eigen te maken



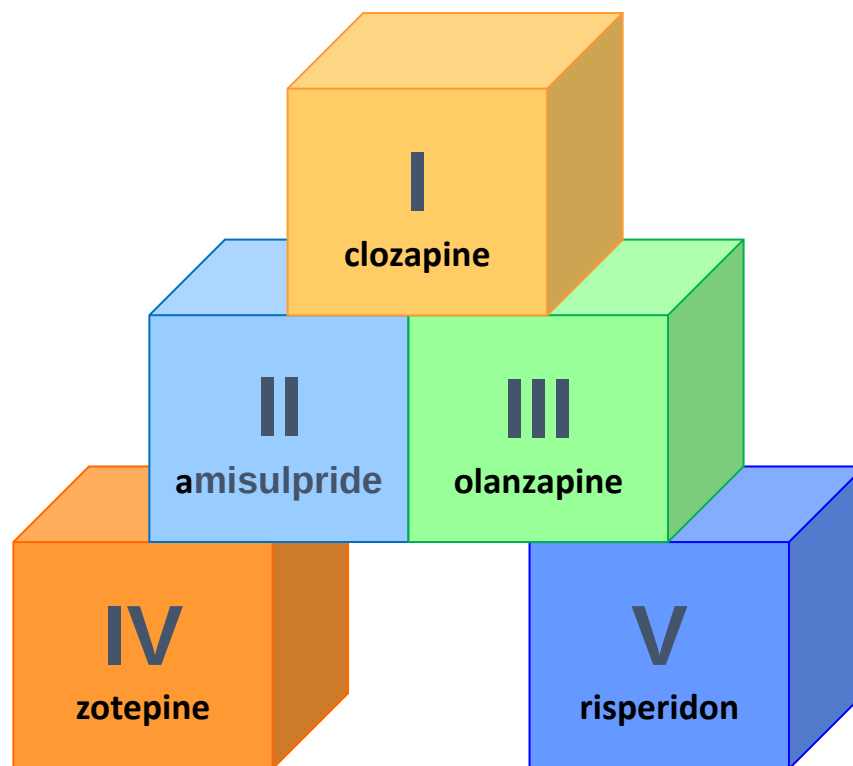
Positieve symptomen in de acute fase



31 179



Negatieve symptomen in de acute fase



32 015

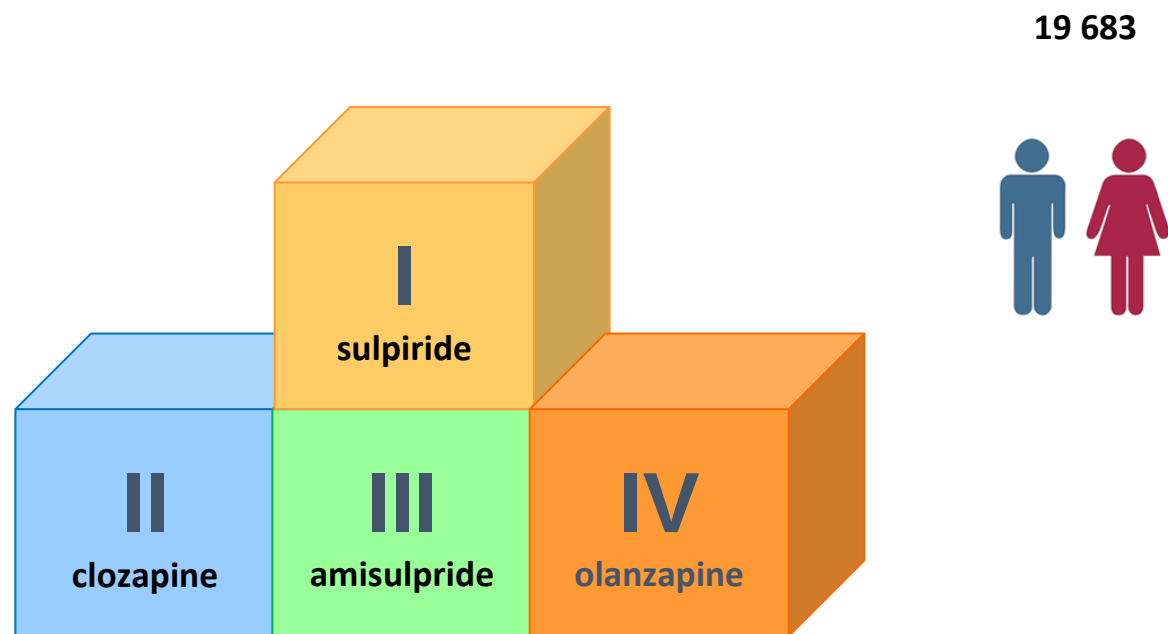


Negatieve symptomen in de acute fase

In de acute fase verbeteren primaire negatieve symptomen door clozapine



Depressive symptoms in the acute phase

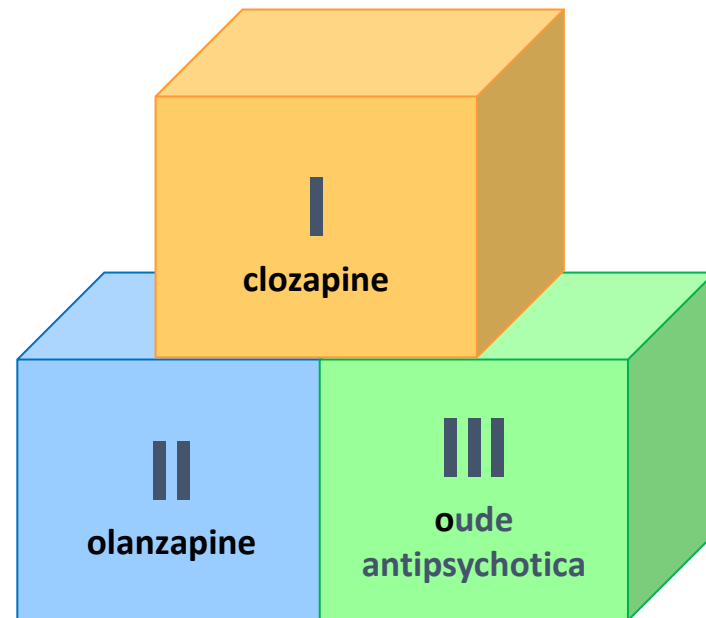


Cognitieve symptomen

Clozapine heeft een uniform positief cognitief profiel



Verbale vloeïendheid



Seksuele bijwerkingen

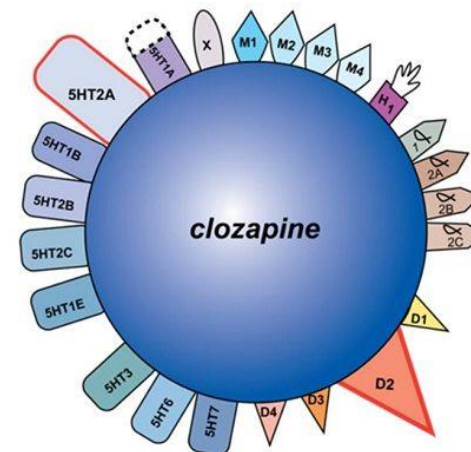
Clozapine geeft vaak libidoverlies en erectiestoornissen



Weinig seksuele bijwerkingen

- Weinig of geen verhoging van prolactinespiegel
- Weinig dopamine-antagonisme en α -antagonisme

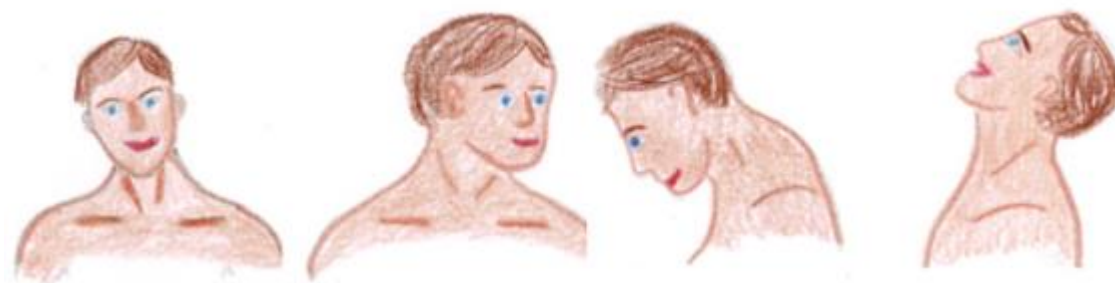
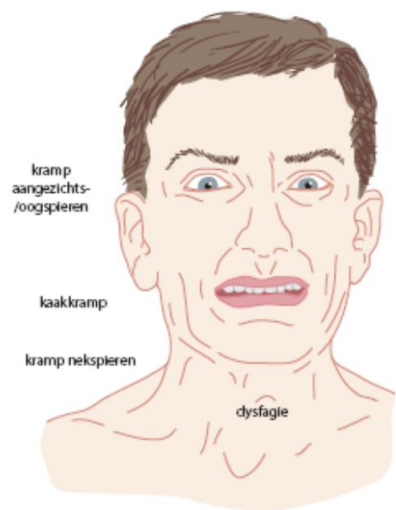
- Relatief weinig seksuele klachten
- Toegenomen orgasme en plezier in seks
- Retrograde ejaculatie en priapisme (casuïstiek)

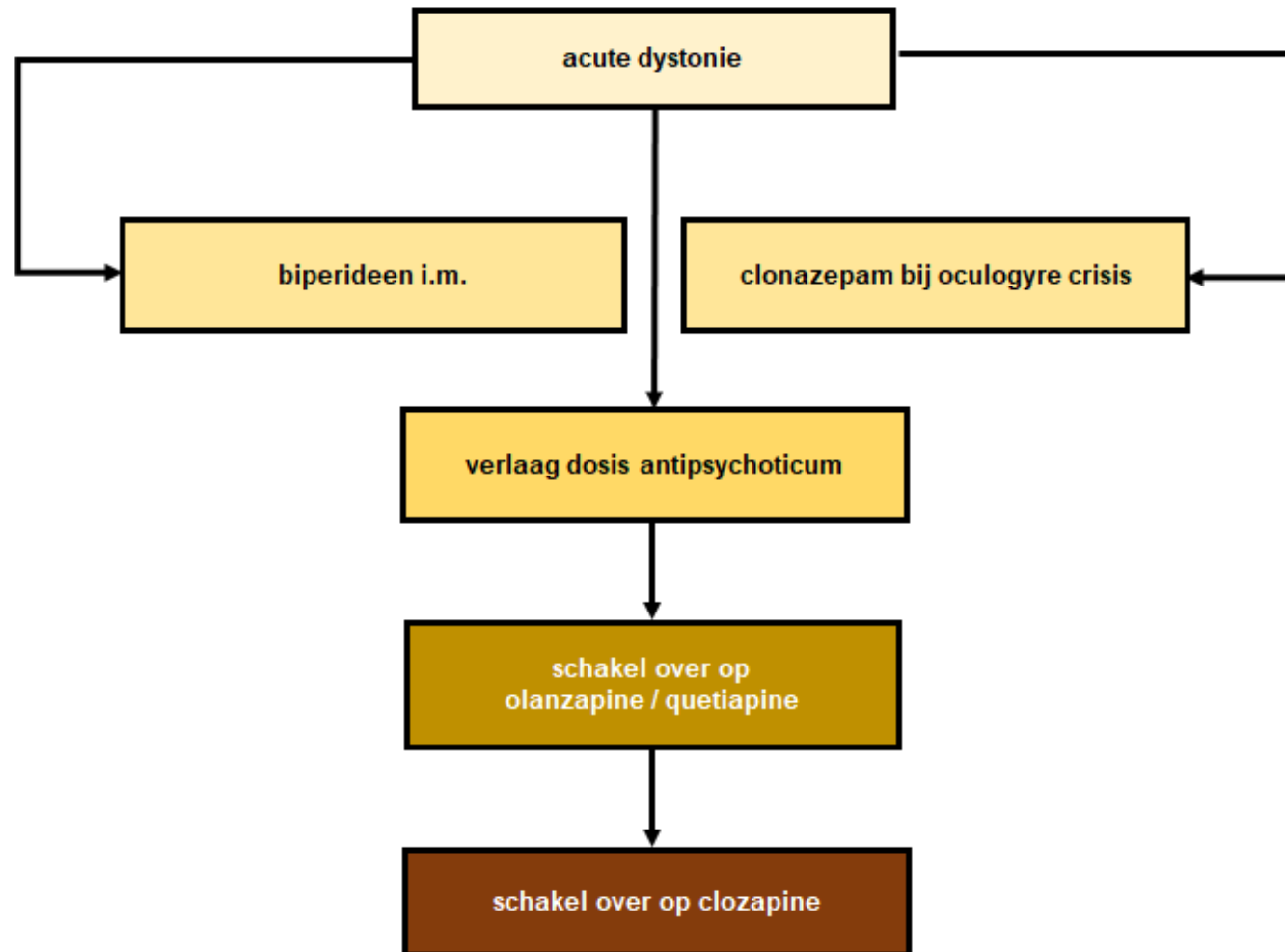
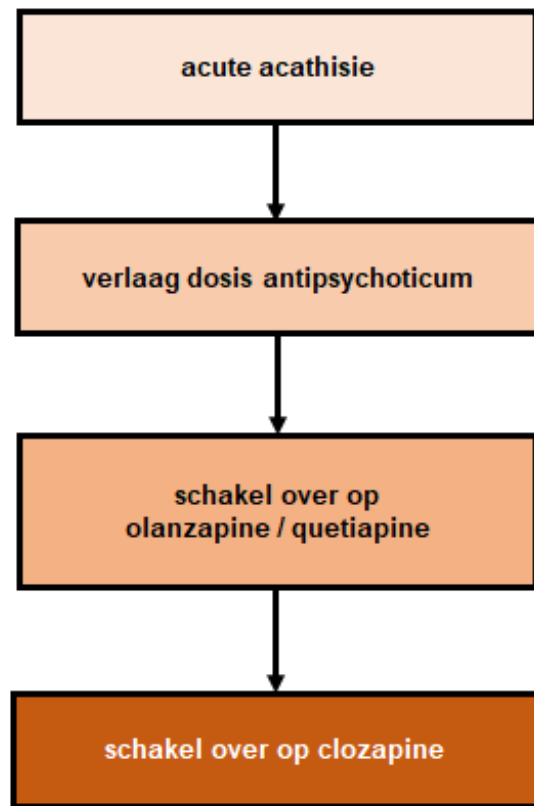
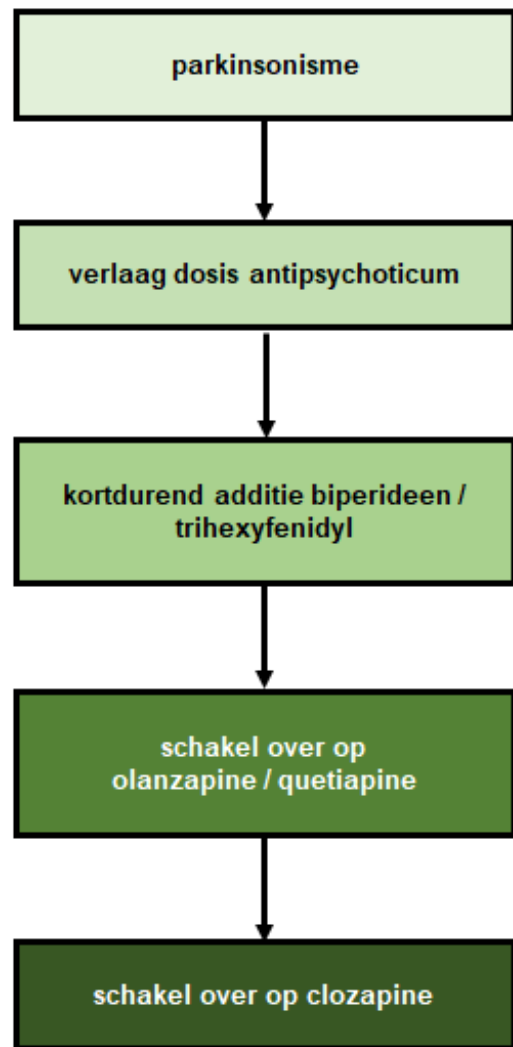


Individuele overwegingen m.b.t. bijwerkingen in de acute fase van psychose		
Bijwerkingen	Goed verdraagbare antipsychotica	Slecht verdraagbare antipsychotica
overgewicht	lurasidon, aripiprazol, haloperidol, brexpiprazol, cariprazine	olanzapine, quetiapine, clozapine , paliperidon
QTc-interval verlenging	lurasidon, brexpiprazol, cariprazine, aripiprazol	amisulpride, risperidon
seksuele bijwerkingen door prolactine verhoging	clozapine , aripiprazol, cariprazine, quetiapine, brexpiprazol	paliperidon, risperidon, amisulpride, haloperidol, lurasidon, olanzapine
vermoeidheid en excessieve sedatie	pimozide, cariprazine, penfluridol, paliperidon, aripiprazol, amisulpride, brexpiprazol, lurasidon	zuclopentixol, clozapine , sulpiride, quetiapine, olanzapine
extrapiramidale symptomen en in het bijzonder acathisie	clozapine , olanzapine, quetiapine, brexpiprazol, paliperidon, aripiprazol	flupentixol, zuclopentixol, pimozide, penfluridol, lurasidon, haloperidol, cariprazine, risperidon
De antipsychotica staan in volgorde van voorkomen van bijwerkingen, bij goed verdraagbare antipsychotica van meest naar minder gunstig, bij slecht verdraagbare antipsychotica van meest naar minder ongunstig.		

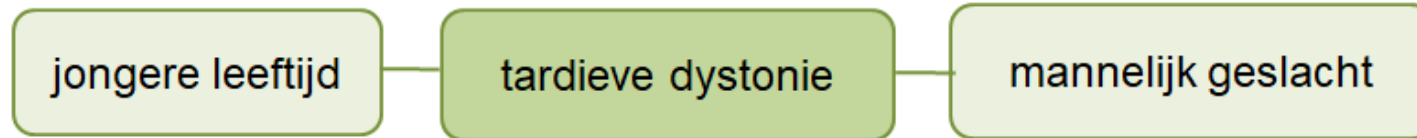
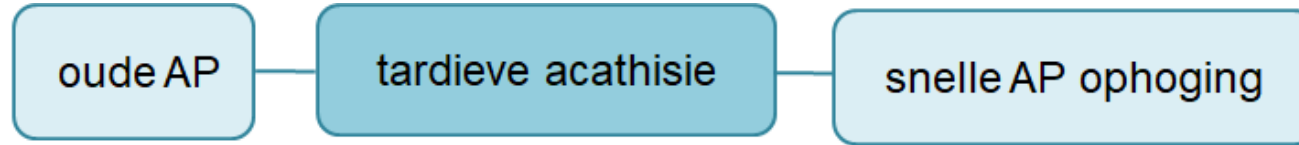


Acute en tardieve bewegingsstoornissen



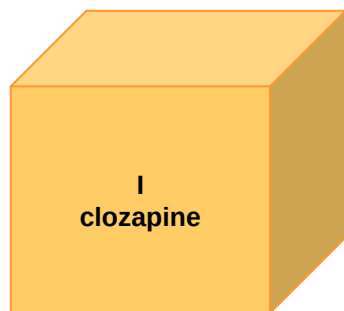


Risicofactoren tardieve extrapiramidale symptomen

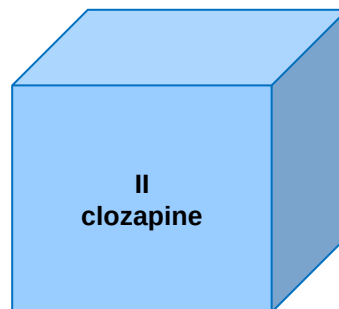




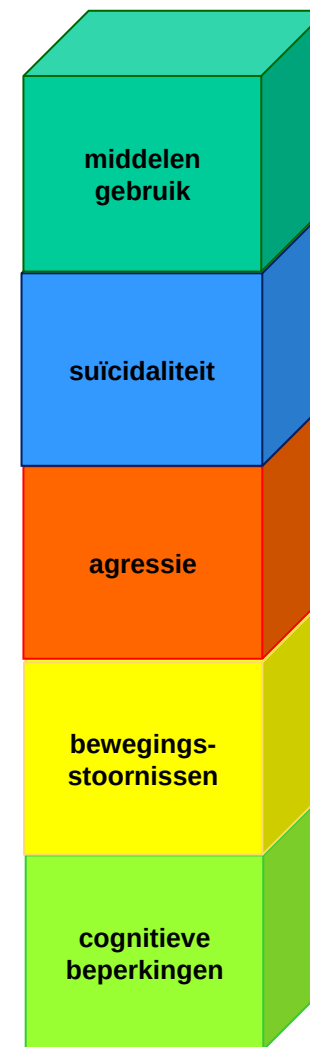
Voordelen van clozapine



totale en negatieve symptomen



depressieve symptomen

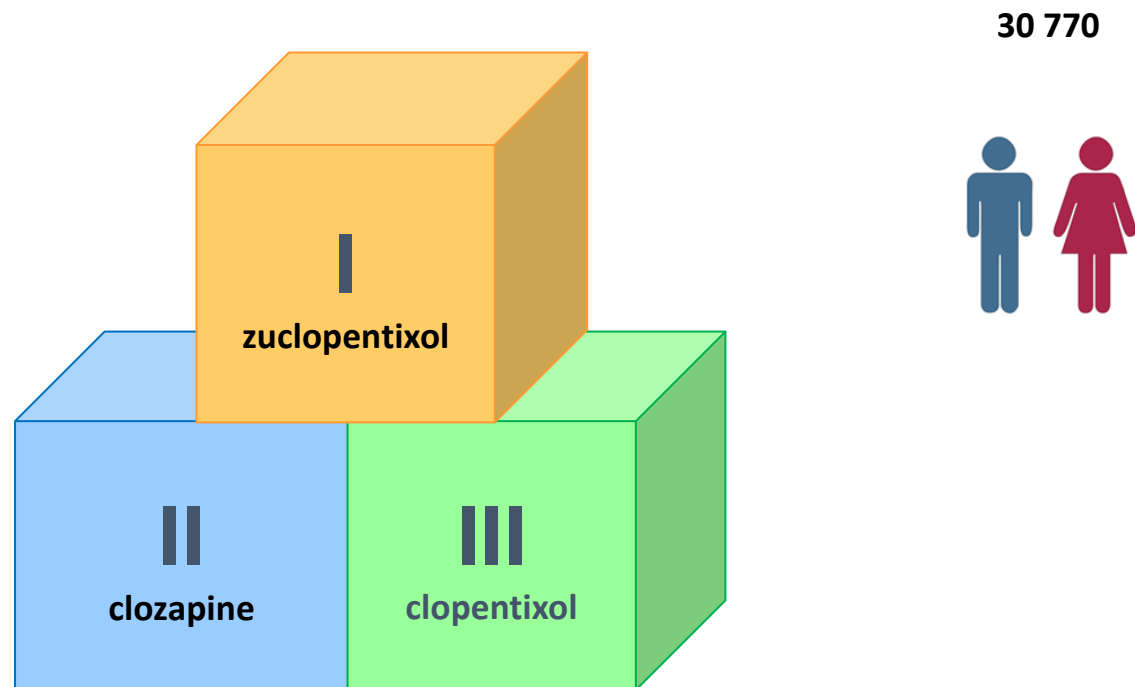


Belangrijkste bijwerking?

- Welke bijwerking van clozapine geeft toename van negatieve, affectieve en cognitieve symptomen?
- Waarom dient bij intolerantie een therapeutische spiegel niet te worden nagestreefd?



Sedatie



Glasgow Antipsychotica Bijwerkingen Schaal voor Clozapine



Metabool syndroom



- Preventie DM type II en HVZ ziekten
- Clozapine/norclozapine ratio >2 door:
 - stoppen met roken
 - additie van fluvoxamine
- Gunstig effect op gewichtstoename, buikomvang en metabole parameters in het bloed



Obstipatie

Obstipatie als potentieel fatale complicatie wordt vaak niet onderkend



Risico op darmobstructie, paralytische ileus en mortaliteit, met name bij infectie/koorts



Voorkom obstipatie en paralytische ileus

Risicofactoren voor ileus bij schizofrenie:

- leeftijd
- vrouw
- hoogpotente AP
- clozapine (na 1.528 dagen, hogere dosering 589 mg vs. 385 mg)
- opiaten
- TCA

Laxantiagebruik bij clozapine: ♀ 49% vs. ♂ 29%

Uitvragen stoelgang bij elk consult:

- Comedicatie:
 - anticholinerge medicatie (biperideen, trihexifenidyl, glycopyrronium, atropine, oxybutinine en flavoxaat)
 - antihistaminica (promethazine)
 - antipsychotica (olanzapine, clozapine, chloorpromazine)
 - TCA's
- Behandeling: macrogol zouten, lactulose, psylliumvezels

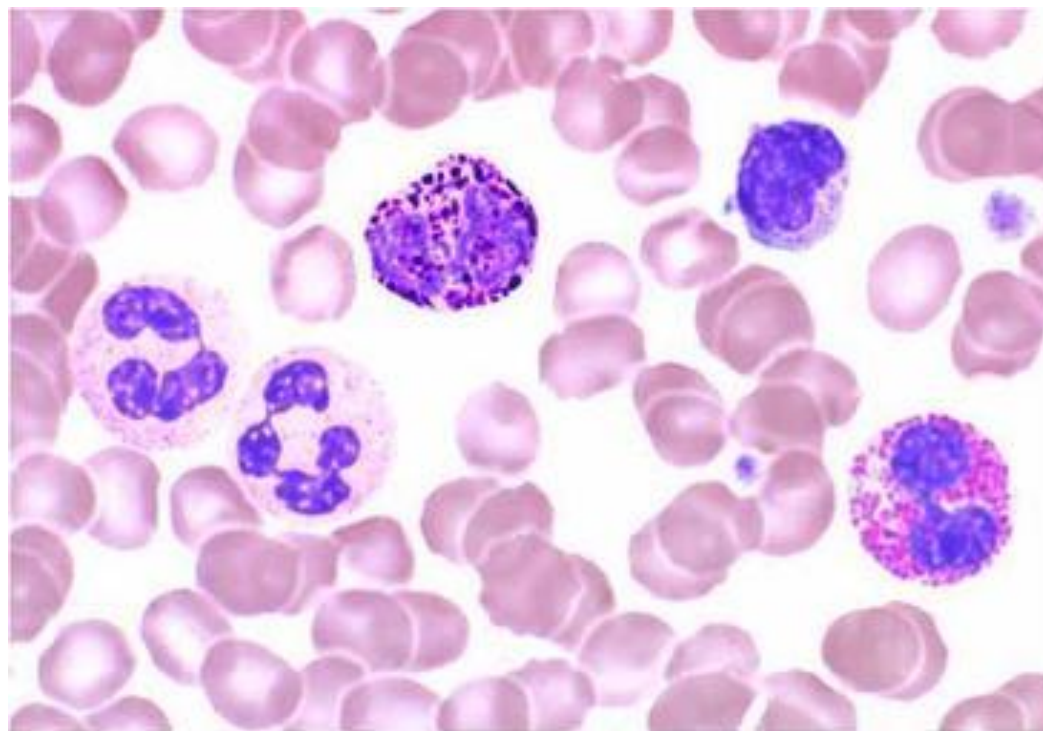
Bristol Stoelgangkaart

Type 1		<i>Aparte harde stukjes. Moeilijk om uit te persen</i>
Type 2		<i>Brokkelig, maar worstvormig</i>
Type 3		<i>Lijkt op een worst, maar met barsten aan het oppervlak</i>
Type 4		<i>Een gladde worst of slang. Zacht maar stevig</i>
Type 5		<i>Zachte klodders maar nog met duidelijke randen</i>
Type 6		<i>Zachte stukjes, vrij papperig</i>
Type 7		<i>Waterig, geen vaste stukken. Pure vloeistof</i>



Agranulocytose

Maandelijkse bloedcontroles zijn niet pertinent noodzakelijk



In Europa agranulocytose bij 1 op de 200 clozapinegebruikers

In Europa mortaliteit a.g.v. agranulocytose < 1 op de 6000 clozapinegebruikers



Informed consent

Verklaring:

Ik begrijp dat het risico op te laat ontdekken van een agranulocytose groter is als ik niet maandelijks mijn bloed laat controleren na de eerste 18 weken wekelijkse bloedcontroles.

- Ik wil een bloedcontrole **eenmaal per kwartaal na de eerste 12 maanden** van clozapinebehandeling ☐
- Ik wil een bloedcontrole **eenmaal per jaar na de eerste 12 maanden** van clozapinebehandeling ☐
- Hierbij verklaar ik dat ik in principe **geen** reguliere bloedcontroles toesta, maar alleen op **dringend advies** bij griepachtige verschijnselen en koorts ☐

Datum:

Naam cliënt:

Handtekening cliënt:

Bovenstaande cliënt is wilsbekwaam ten aanzien van de genomen beslissing.¹

Datum:

Naam behandelaar:

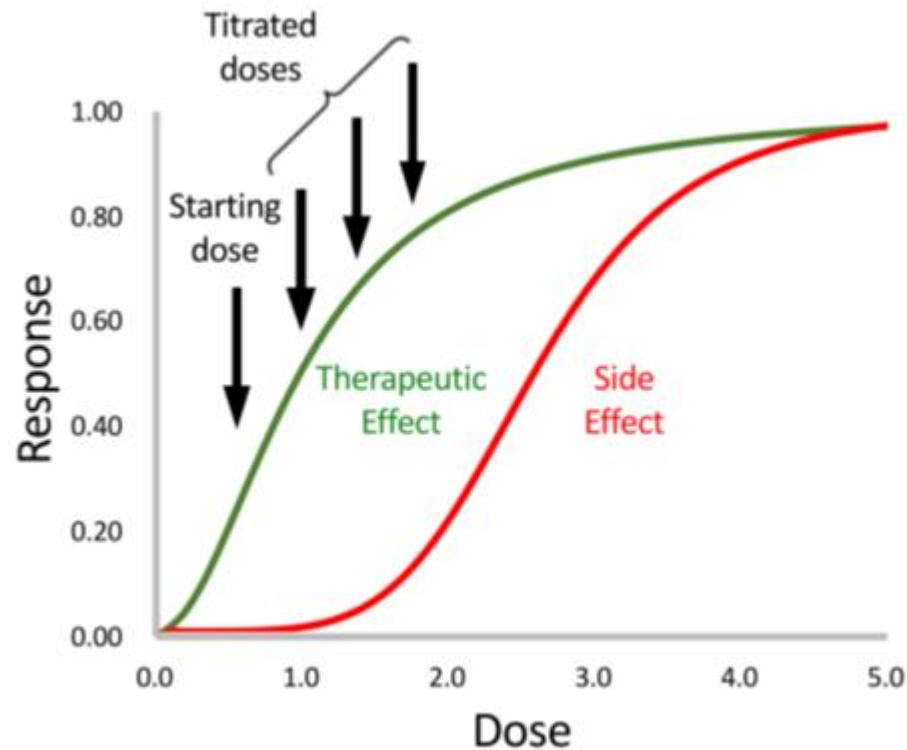
Handtekening behandelaar:

1. Voor beoordeling van de wilsbekwaamheid zie: <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/ethische-toolkit/verdiepen/begrippen-2/wilsbekwaamheid.htm> <https://www.goedvertegenwoordigd.nl/wp-content/uploads/sites/14/2013/12/Stappenplan-wilsonbekwaamheid.pdf>



Daling neutrofiele granulocyten

Agranulocytose is een dosisafhankelijke bijwerking

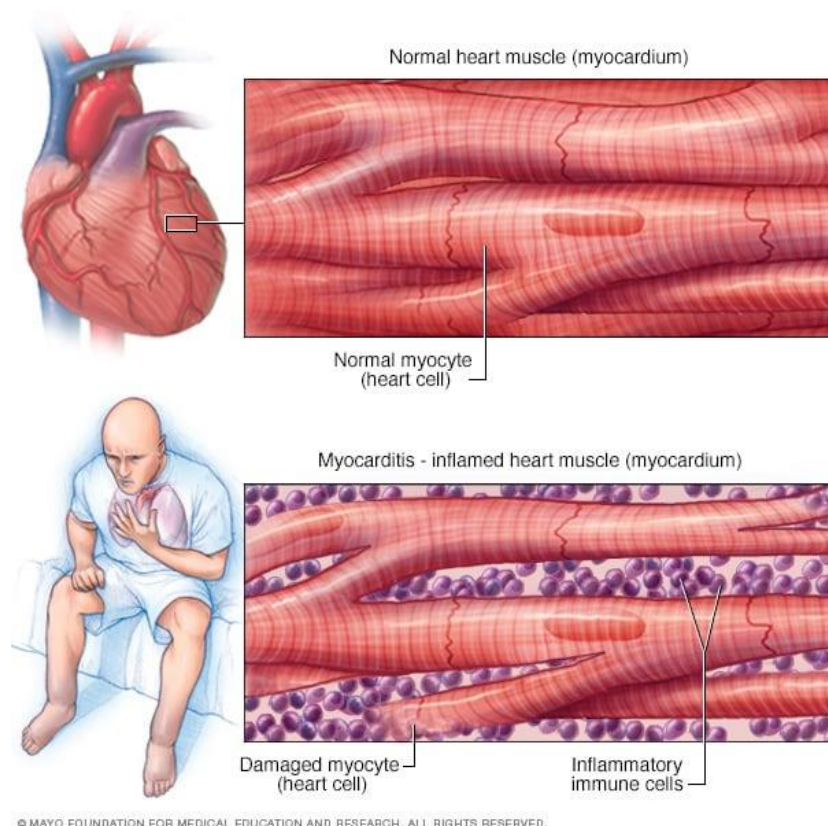


Behandeling is additie van lithium of G-CFS en in uiterste geval staken van clozapine



Monitoring myocarditis bij aanvang clozapine

Er is voldoende bewijs voor routinematig onderzoek naar myocarditis in de eerste 6 weken van clozapinebehandeling

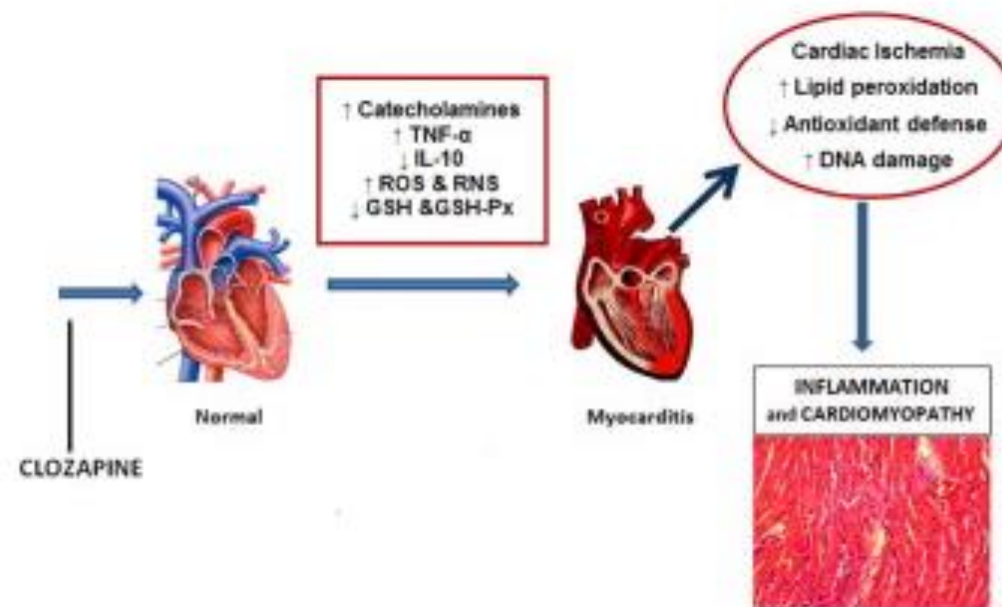


Er is geen verhoogde mortaliteit, geen toegevoegde waarde om lichte gevallen in kaart te brengen



Myocarditis

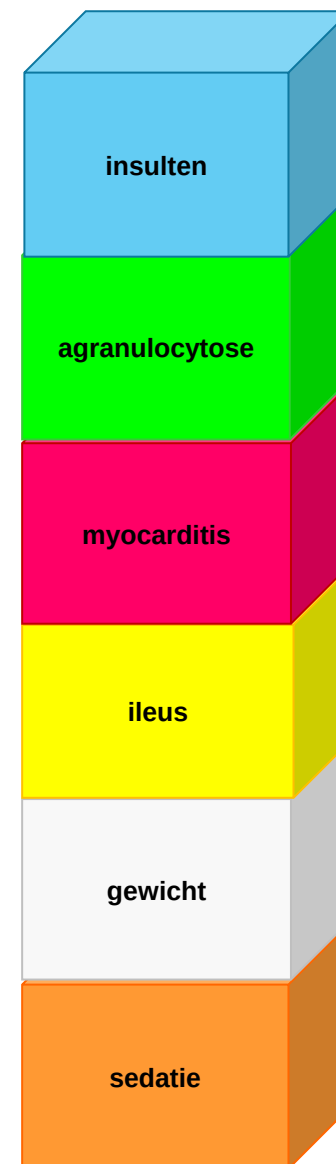
- Vaker bij clozapine dan bij andere antipsychotica
- Onvoldoende bewijs voor routinematig onderzoek



- Overbelichte bijwerking:
 - In Australië meer diagnostiek: 50% van alle wereldwijd gerapporteerde myocarditis
 - In Australië met name lichte gevallen
 - In Azië onderraportage en onderdiagnostiek

Nadelen van clozapine

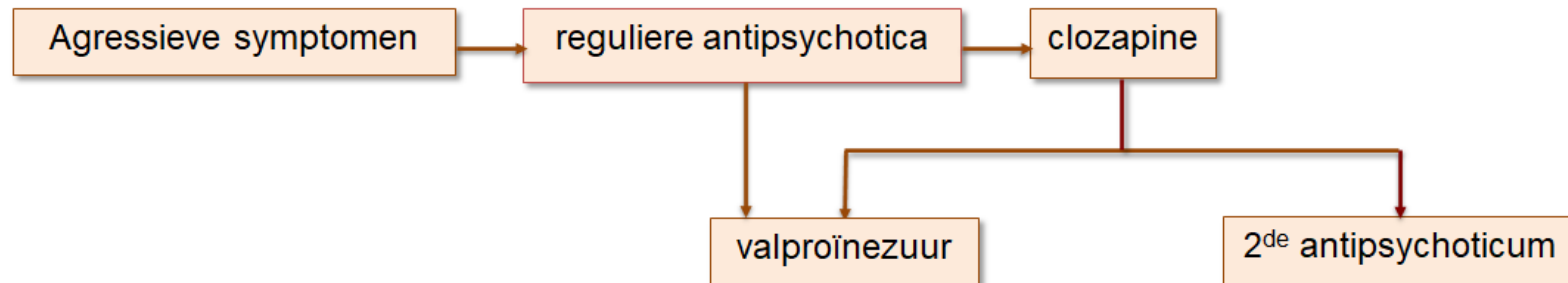
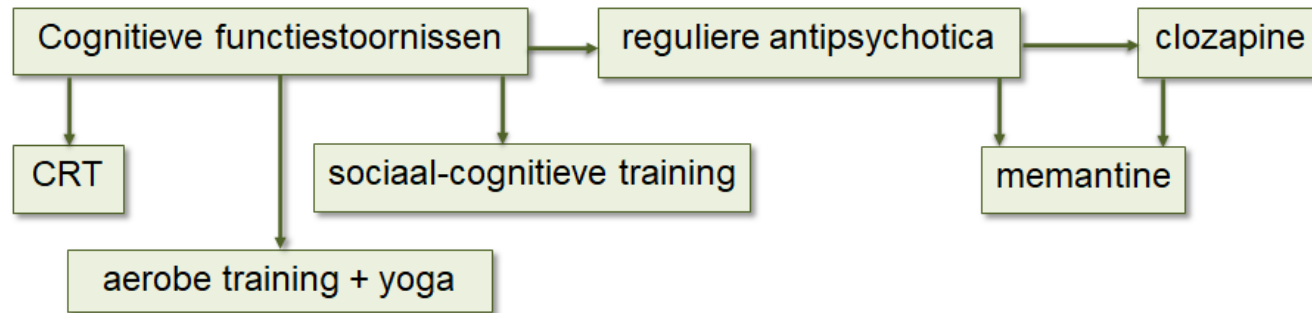
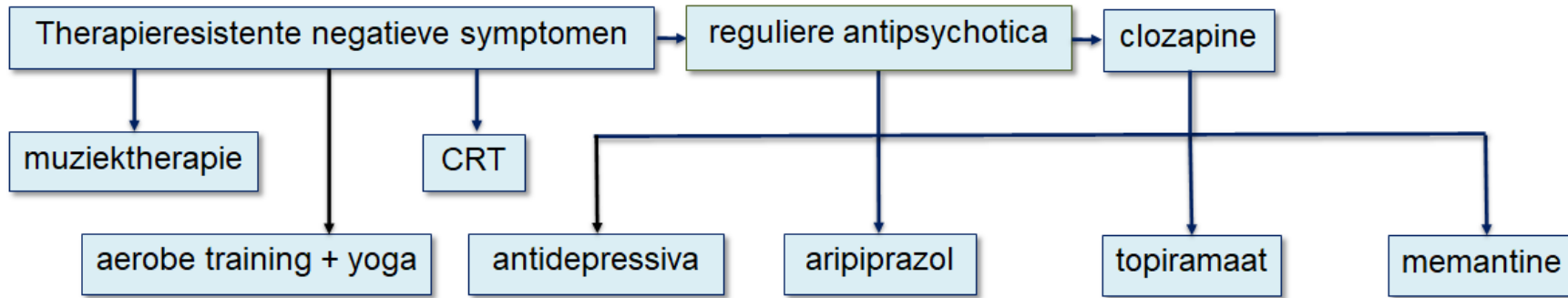
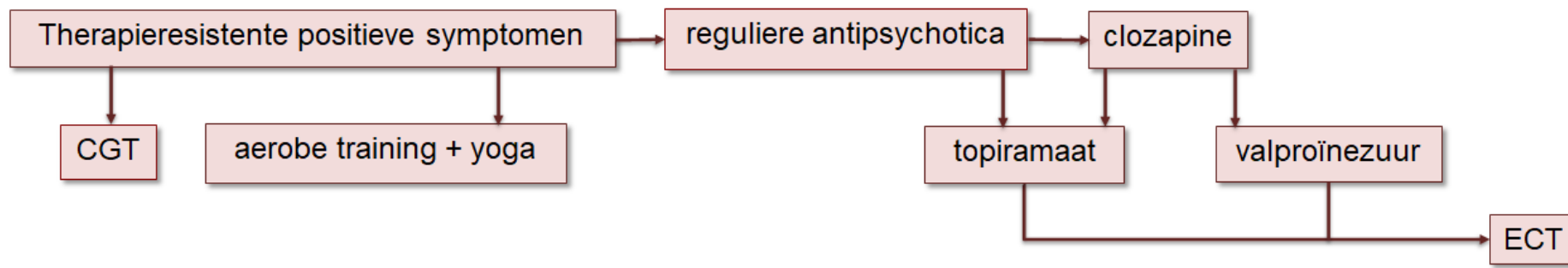
- Sedatie is de belangrijkste bijwerking (hypersomnia, sedatie overdag, vermoeidheid)
- Gewichtstoename (31-58%) en metabool syndroom
- Diabetische ketoacidose: 0 –12 weken, mortaliteit $\pm$ 20 – 30%
- Ernstige gastro-intestinale hypomobiliteit (GIH): gedurende de gehele behandeling (0,38-0,8‰)
- Mortaliteit GIH: 12 – 30%
- Myocarditis: 0-6 weken (0,7 – 1,2% in Australië vs. 0,15 – 0,6‰ in andere landen)
- Agranulocytose: 0,4-0,8‰, met name 0 – 24 weken, < 52 weken
- Mortaliteit agranulocytose: 2,2%-4%
- Insulten: clozapinespiegel belangrijke voorspeller
- Hinderlijke bijwerkingen:
 - Hypersalivatie (57 – 85%)
 - Duizeligheid (45%)
 - Urine-incontinentie (17– 42%)



Controles bij onderhoudsbehandeling en complicaties

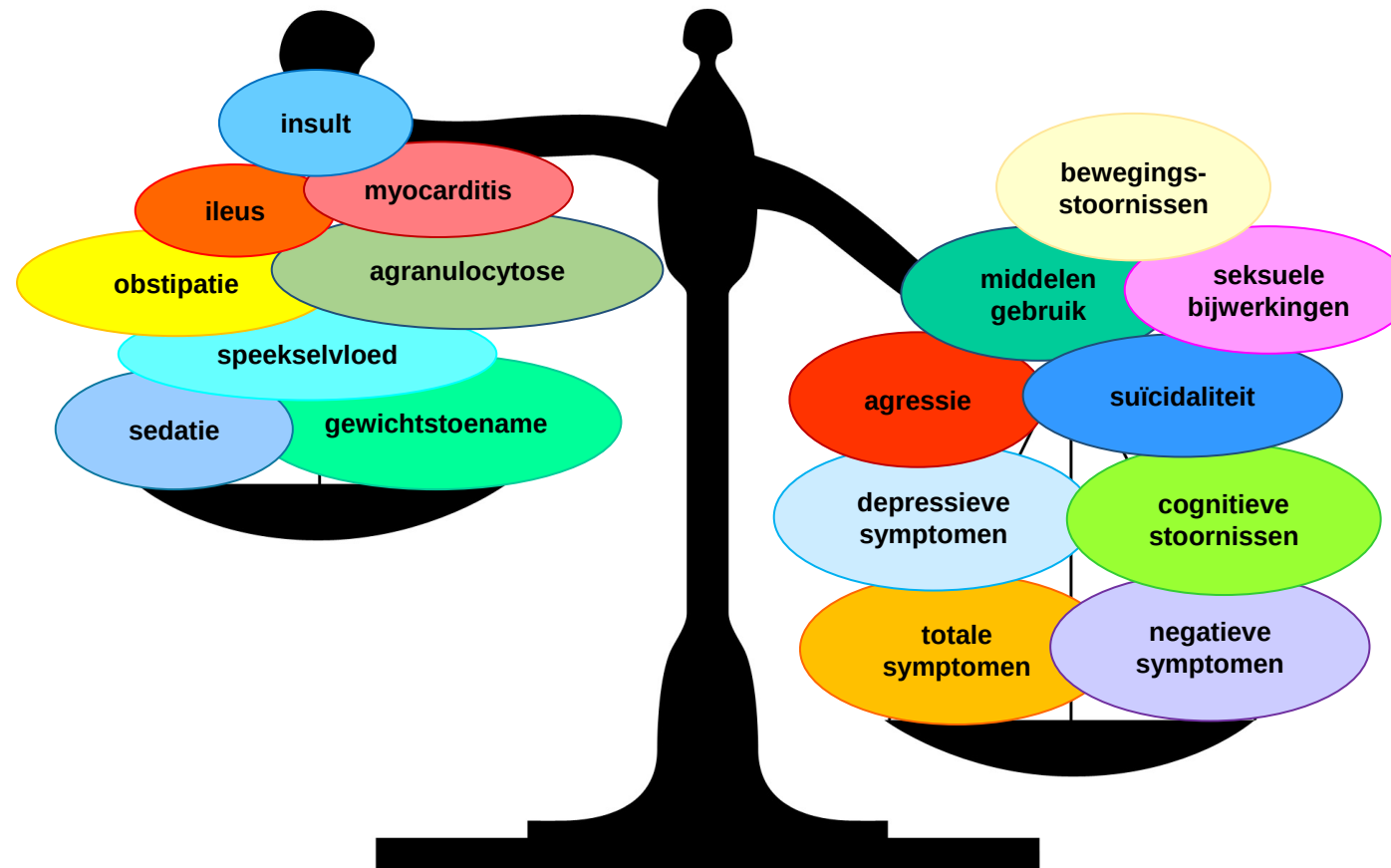
Onderhoud	Labbeeping
Maandelijks of elk kwartaal	Leuko, diff
Elk half jaar	Clozapinespiegel
Jaarlijks	Glucose nuchter, Na, K, kreat, ALAT, ASAT, GGT, AF, cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceriden, Chol/HDL ratio, 25-OH-vitamine D, TSH, Hb, Ht, MCH, MCH, MCHC, LDH, leuko, diff, clozapinespiegel
Op indicatie bij verdenking op	
Medicatieontrouw	Clozapinespiegel
Koorts/infectie	Cito: leuko, diff, CRP, clozapinespiegel
Myocarditis (1 – 6 wkn na start)	Cito: troponine, pro-BNP, CRP, leuko, diff





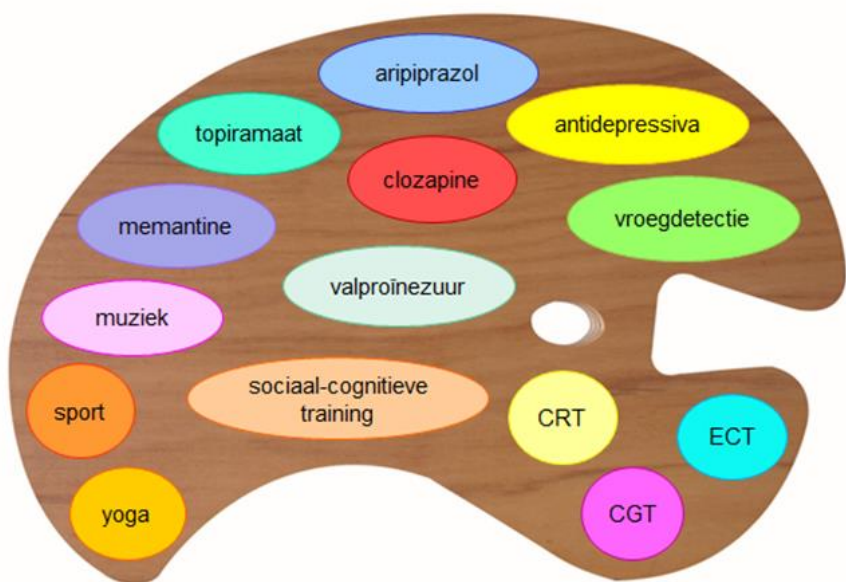


Gepersonaliseerde gebruik van clozapine



Kernpunten

- Bewezen farmacologische interventies: hoogstens een matig effect
- Bijwerkingen bepalen additietherapie
- Polyfarmacie: min. 12 weken en staken na uitblijven effect na 6 maanden



- CGT beter implementeren
- ECT vaker toepassen bij therapieresistente positieve symptomen
- Systeem meer betrekken met psycho-educatie, training omgaan met symptomen, verbeteren communicatie en emotionele steun
- Beter aanbod van aerobe training en yoga, muziektherapie, sociaal-cognitieve training en CRT
- Minder nadruk op medicatie en meer aandacht voor een gezonde, actieve en creatieve leefstijl



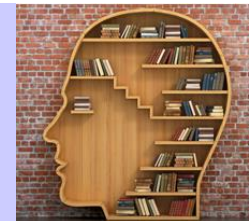
Kernpunten

- Clozapine onderprescriptie door angst bij behandelaren en patiënten
 - Clozapine niet alleen geïndiceerd bij therapieresistentie
 - Clozapine bij chronische suicidaliteit en agressie
 - Clozapine als behandeling bij tardieve bewegingsstoornissen
 - Geleidelijke opbouw om onnodige bijwerkingen te voorkomen
 - Sedatie dient beter uitgevraagd te worden (Glasgow Antipsychotica Bijwerkingen Schaal voor Clozapine)
 - Obstipatie is net als agranulocytose een levensbedreigende bijwerking
 - Er is onvoldoende bewijs voor routinematig onderzoek op myocarditis
-
- Staken van clozapine dient zoveel mogelijk voorkomen te worden bij koorts/griepachtige verschijnselen
 - Additie van lithium 400 mg bij granulocytopenie



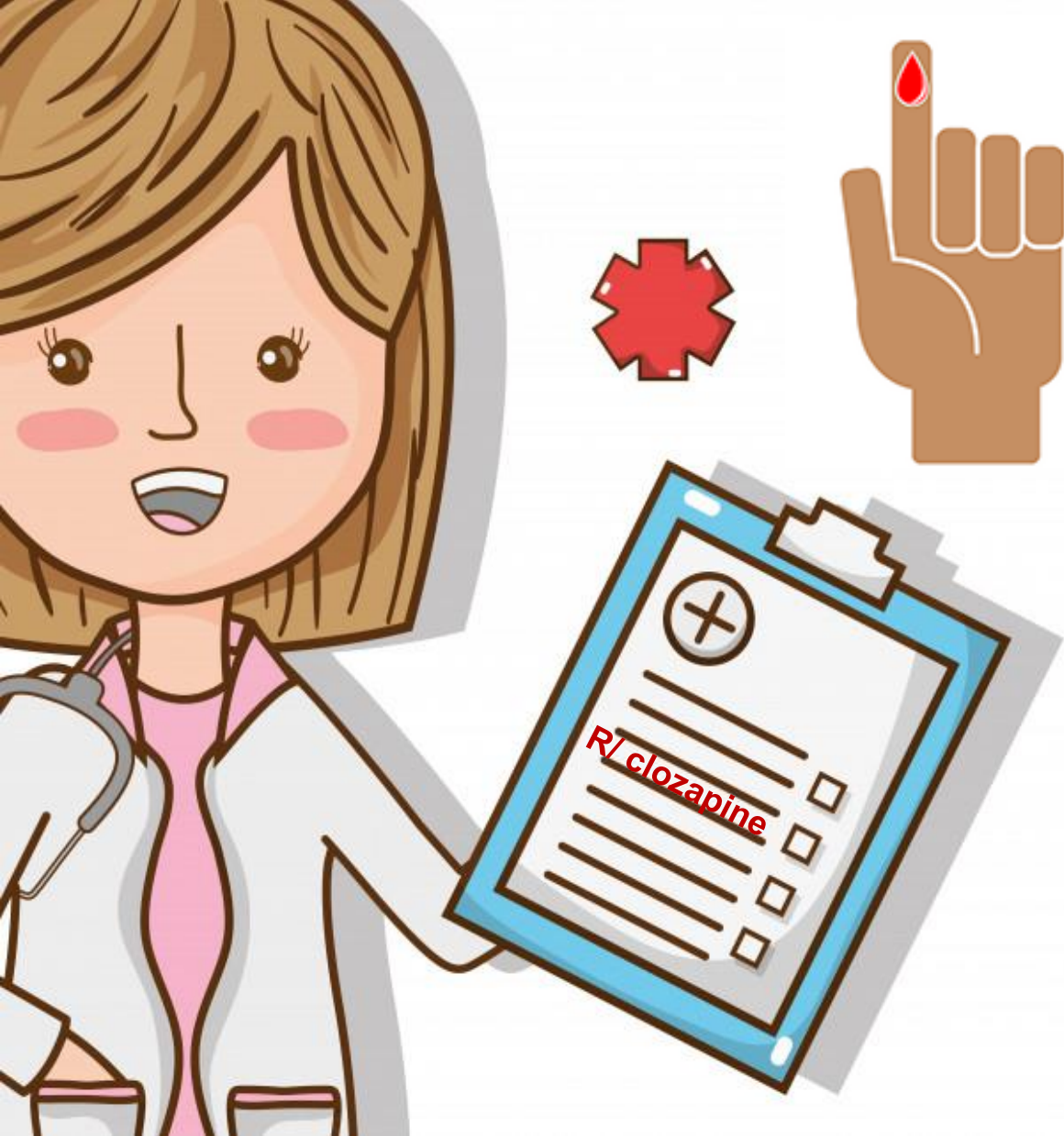
Leesadvies

- www.clozapinepluswerkgroep
- bewegingsstoornissenindepsychiatrie.nl
- www.pakwijzer.nl
- www.bedmanieren.nl/seksualiteit/2020/de-gevolgen-van-psychische-klachten-op-je-seksleven-psychosegevoeligheid/



- Wulterkens A, Veerman SRT, Schulte PJF. Kernpunten en hiaten van de herziene APA-richtlijn schizofrenie. Tijdschr Psychiatr. 2022; 64(3): 130-132
- Veerman SRT. Clozapine voor tardieve bewegingsstoornissen bij een 36-jarige vrouw met een schizo affectieve stoornis. Psyfar, Jaargang 17, editie 1, 8 maart 2022
- Veerman SRT. Behandeling van positieve, negatieve en cognitieve symptomen bij therapieresistente schizofrenie. Psyfar, Jaargang 15, editie 4, 16 december 2020.
- Veerman SRT, Bogers JPAM, Cohen D, Schulte PFJ. COVID-19 en ernstige psychiatrische aandoeningen, in het bijzonder bij clozapinegebruik. Tijdschr Psychiatr. 2021; 63(7): 499-508
- Veerman SRT, Bogers JPAM, Cohen D, Schulte PFJ. COVID-19: Risks, Complications, and Monitoring in Patients on Clozapine. Pharmacopsychiatry. 2022; 55(1): 48-56

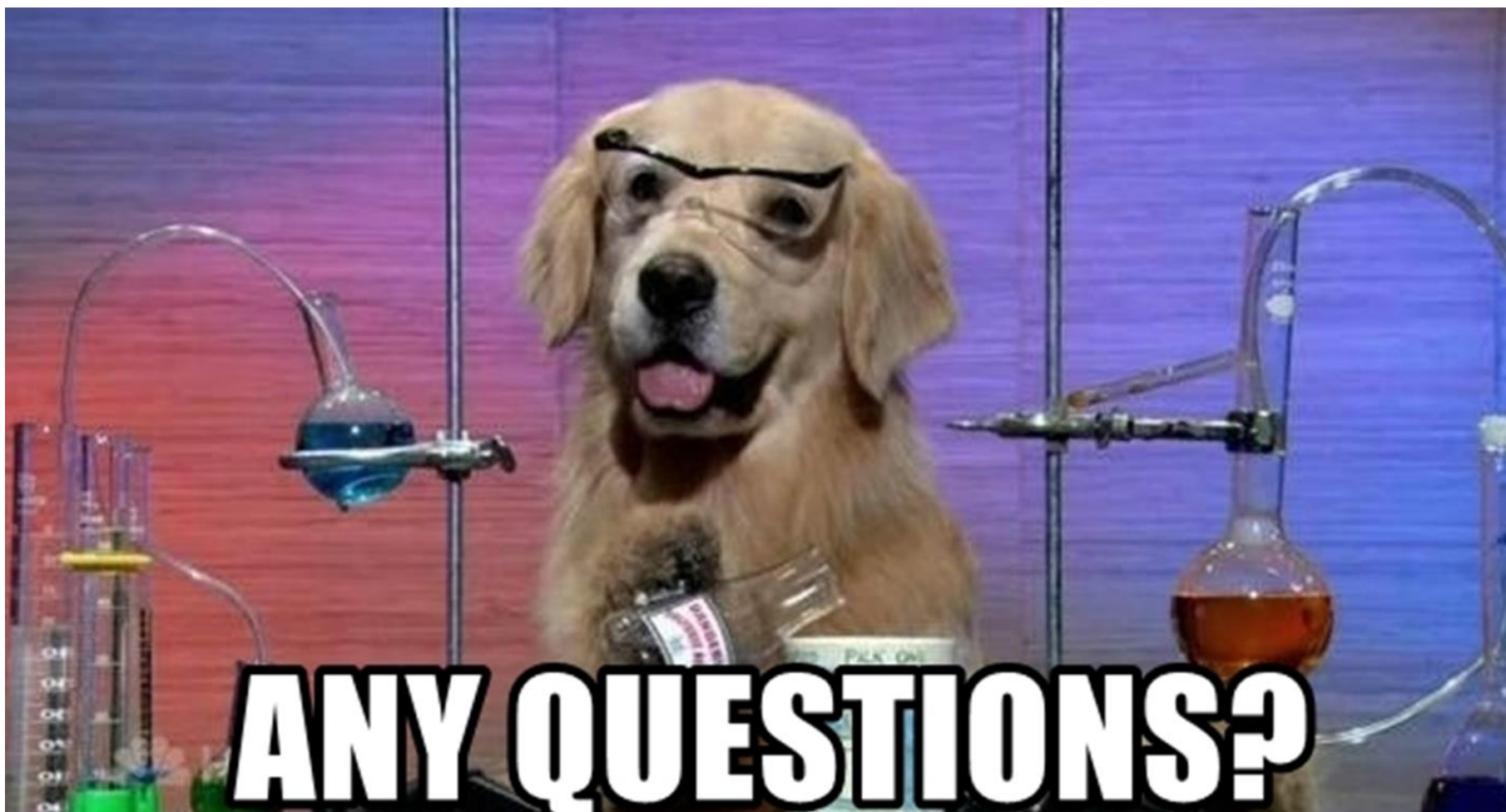




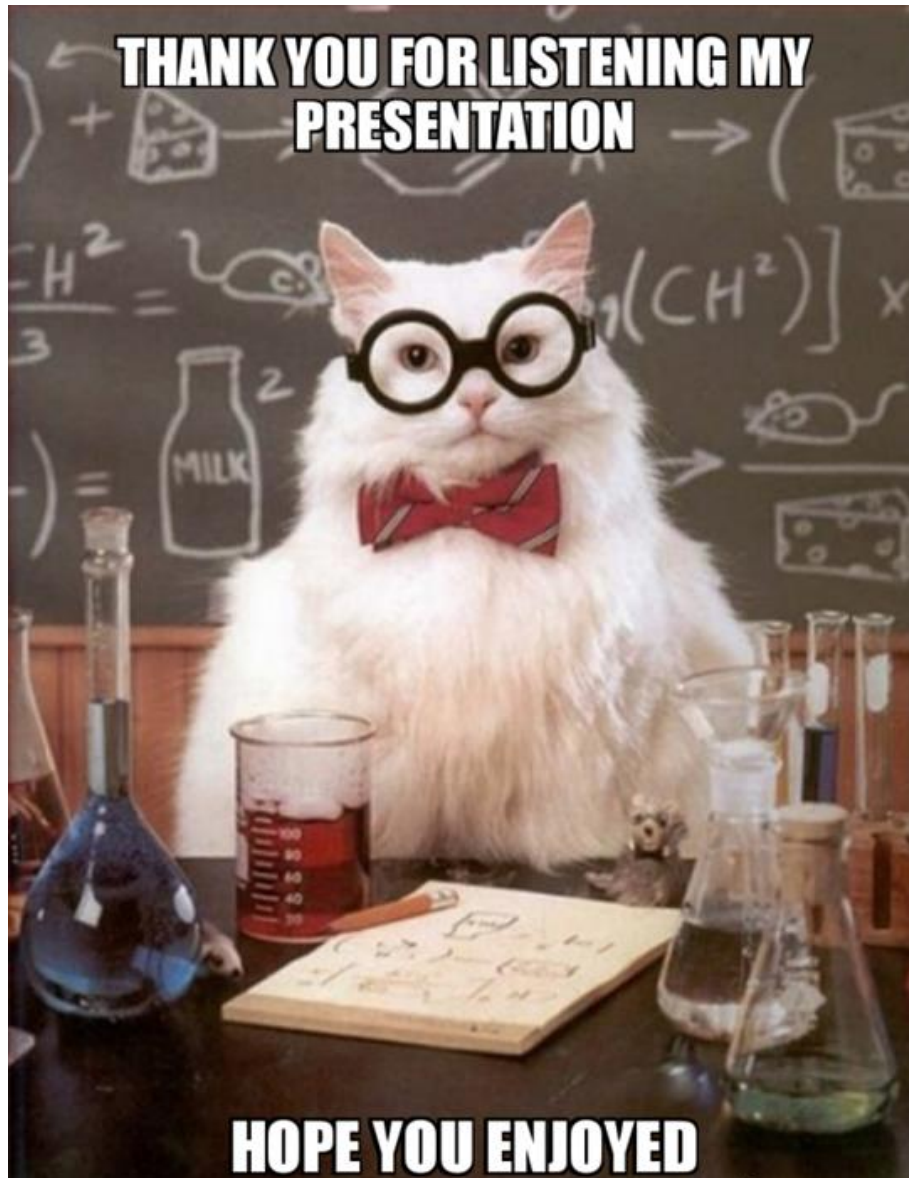
Clozapine Clozapine Clozapine Clozapine Clozapine Clozapine Clozapine Clozapine Clozapine Clozapine

Clozapine

informatie voor
patiënten, familieleden en betrokkenen



**THANK YOU FOR LISTENING MY
PRESENTATION**



HOPE YOU ENJOYED

