

Potentieel letale nevenwerkingen van clozapine en verpleegkundige aandachtspunten: een review

Clozapine, een tricyclisch dibenzodiazepine, is een atypisch antipsychoticum dat gebruikt wordt in de behandeling van therapieresistente schizofrenie en bij psychosen bij patiënten met de ziekte van Parkinson waarbij standaard medicatie geen effect heeft of veel motorische neveneffecten induceert (Schulte, 2006; Merrill e.a., 2005). Ongeveer 20% van de patiënten met schizofrenie is therapieresistent. In 1988 werden 2 criteria voor therapieresistentie opgesteld door Kane, namelijk dat (1) patiënten gedurende de afgelopen 5 jaar geen periodes van goed functioneren hadden ervaren en dat (2) patiënten na 3 periodes van behandeling met neuroleptica van ≥ 2 verschillende chemische klassen in de voorbije 5 jaar geen significante verbetering ervoeren met een dosisequivalent aan 1000 mg chloorprozamine per dag gedurende 6 weken (Kane e.a., 1988; Conley & Buchanan, 1997; Kerwin & Bolonna, 2005).

Tal van voordelen zijn gekoppeld aan clozapine. Ten eerste biedt het een behandeling aan ongeveer 10% tot 50% van de patiënten gediagnosticeerd met schizofrenie die niet reageren op standaard antipsychotica of ernstige neveneffecten ervaren (Merrill e.a., 2005). Ten tweede geeft het gebruik van clozapine uiterst zelden aanleiding tot motorische nevenwerkingen zoals tardieve dyskinesie, dystonie en parkinsonisme (Alvir & Lieberman, 1994; Tandon e.a., 2010). Verder vermindert clozapine sterk het risico op suïcidaliteit (Meltzer e.a., 2003; Schulte, 2006; Tandon e.a., 2010).

Clozapine kan echter aanleiding geven tot ernstige complicaties die letaal kunnen zijn. Een behandeling met clozapine kan aanleiding geven tot het ontstaan van agranulocytose (Asenjo Lobos e.a., 2010; Chandrasekaran, 2008; Fitzsimons e.a., 2005; Miller, 2000; Schulte, 2006). Een behandeling met clozapine kan eveneens myocarditis, cardiomyopathie, epileptische insulten, metabool syndroom, diabetische ketoacidose en maligne neuroleptisch syndroom veroorzaken. Bovendien verhoogt clozapine het risico op nevenwerkingen die aanleiding kunnen geven tot ernstige en ook letale complicaties zoals constipatie (Asenjo Lobos e.a., 2010; Cohen, 2010; De Hert e.a., 2011a; De Hert e.a., 2011b; De Hert e.a., 2012; Devinsky & Pacia, 1994; Fitzsimons e.a., 2005; Lamberti e.a., 2006; Manu e.a., 2012; Merrill e.a., 2005; Miller, 2000; Mitchell e.a., 2011; Newcomer, 2005; Stark & Scott 2012; Wong & Delva, 2007). Kennis van gezondheidsmedewerkers over deze nevenwerkingen is dan ook belangrijk.

Het doel van deze literatuurstudie is om een antwoord te bieden op 2 onderzoeksvragen: “Welke (potentieel) letale nevenwerkingen kan clozapine veroorzaken en wat is de incidentie of prevalentie hiervan?” en “Wat zijn mogelijke verpleegkundige aandachtspunten indien verpleegkundigen geconfronteerd worden met patiënten die behandeld worden met clozapine?”.

METHODE

In het zoeken van relevante literatuur waren 2 onderdelen aanwezig. Ten eerste werd naar artikelen gezocht in de gecomputeriseerde bestanden van Cochrane Library en Pubmed met zoekwoorden “clozapine”, “mortality”, “metabolic syndrome”, “agranulocytosis”, “seizures” en “myocarditis”. Verschillende combinaties van zoekwoorden werden gebruikt. Titel en abstract van artikelen gepubliceerd van 2000 tot en met 2012 werden grondig doornomen. Ten tweede werd in de literatuuroverzichten van de artikelen naar relevante, frequent geciteerde (>50) literatuur gezocht met een tijdsbeperking van 1992 (sneeuwbalmethode). De weerhouden artikelen voldeden aan volgende inclusiecriteria:

- (1) patiënten die behandeld worden met clozapine
- (2) letale of potentieel letale nevenwerkingen beschreven in de artikelen
- (3) Engelstalige of Nederlandstalige artikelen
- (4) review

Artikelen werden niet geselecteerd indien ze voldeden aan volgende exclusiecriteria:

- (1) case reports
- (2) artikelen over atypische antipsychotica zonder enige focus op clozapine
- (3) artikelen die letale nevenwerking enkel summier beschrijven in een lange lijst van nevenwerkingen

1 RESULTATEN

1.1 Zoekresultaten

De verschillende combinaties van zoekwoorden leverden 1272 resultaten op in Pubmed en Cochrane Library. Nadat titel en abstract werden doorgenomen en in- en exclusiecriteria werden toegepast, werden 14 artikelen weerhouden. 2 artikelen werden weerhouden op basis van de referenties. Bovendien werd 1 artikel (Cohen, 2010) weerhouden dat niet aan het inclusie criterium voldoet dat stelt dat de geïncludeerde artikelen reviews moeten zijn. Het artikel werd omwille van twee redenen toch geïncludeerd. Ten eerste vormt diabetische ketoacidose een belangrijk aandachtspunt voor verpleegkundigen. Ten tweede bestaat er nog relatief weinig literatuur over deze nevenwerking. 17 artikelen werden weerhouden waarvan 15 reviews (Asenjo Lobos e.a., 2010; Chandrasekaran, 2008; De Hert e.a., 2011a; De Hert e.a., 2011b; De Hert e.a., 2012; Devinsky & Pacia, 1994; Fitzsimons e.a., 2005; Manu e.a., 2012; Merrill e.a., 2005; Miller, 2000; Newcomer, 2005; Schulte, 2006; Stark & Scott, 2012; Wehmeier e.a., 2008; Wong & Delva, 2007), 1 review gecombineerd met meta-analyse (Mitchell e.a., 2011) en 1 korte bijdrage (Cohen, 2010). In tabel 1 wordt een samenvatting van de artikelen weergegeven.

1.2 Agranulocytose

Agranulocytose komt voor bij 1 tot 2% van de patiënten behandeld met clozapine en dit meestal tijdens de eerste 3 maand van de behandeling (Chandrasekaran, 2008; Miller, 2000). De incidentie van agranulocytose stijgt met de leeftijd (Miller, 2000). Bij deze nevenwerking is het aantal witte bloedcellen lager dan 1.000/mm³ of het aantal neutrofiële granulocyten lager dan 500/mm³ (Fitzsimons e.a., 2005). Koorts, futloosheid, keelpijn en necrose van het slijmvlies van de keel en genitale streek zijn symptomen die potentieel op deze nevenwerking wijzen (Chandrasekaran, 2008). Gezondheidsmedewerkers moeten patiënten er op wijzen dat ze bij tekenen van infectie aan agranulocytose moeten denken (Fitzsimons e.a., 2005). Indien deze symptomen optreden, moet het bloedbeeld onmiddellijk gecontroleerd worden. Deze controle kan belastend zijn voor patiënten. Sommigen vragen dan ook om deze controle te stoppen. Schulte (2006) geeft aan dat het stoppen van de controle de voorkeur heeft boven het staken van de behandeling met clozapine. Schulte (2006) stelt dan ook dat de controle mag gestopt worden na 6 maanden indien rekening wordt gehouden met een aantal aspecten. Dit aangezien de mortaliteit die geassocieerd is met het stoppen van het controleren van het bloedbeeld dezelfde is als de mortaliteit die gerelateerd is aan bepaalde andere geneesmiddelen. Chandrasekaran (2008) geeft echter aan dat het aangewezen is om het bloedbeeld steeds te blijven controleren, aangezien het risico op agranulocytose na de eerste 6 maanden nog niet afwezig is. Nadat een patiënt de diagnose van agranulocytose heeft gekregen, is het niet aangewezen de behandeling met clozapine te herstarten (Manu e.a., 2012).

Bij het interpreteren van de incidentiecijfers van agranulocytose is het belangrijk om aan te geven dat mortaliteit veroorzaakt door agranulocytose eerder laag is, namelijk 2-3%. De mortaliteit veroorzaakt door diabetische ketoacidose, een andere potentiële nevenwerking van clozapine, ligt met 20-30% veel hoger. De verplichte monitoring van witte bloedcellen kan dit belangrijke verschil in mortaliteit verklaren (Cohen, 2010).

103

1.3 Cardiale nevenwerkingen

De incidentie van myocarditis varieert tussen 0.01 en 0.02% (Fitzsimons e.a., 2005). Het risico op potentieel fatale myocarditis of cardiomyopathie ligt tussen 0,015 en 0,188%. Tijdens de eerste maand van de behandeling is extra aandacht vereist. Het is aangewezen patiënten te informeren over symptomen die gerelateerd zijn aan cardiale nevenwerkingen. Gezondheidsmedewerkers moeten aandachtig zijn voor cardiale nevenwerkingen bij volgende symptomen: koorts, griepachtige symptomen, dyspneu, tachypneu, vermoeidheid, duizeligheid, flauwvallen, palpitaties en pijn aan borst (Merrill e.a., 2005). Bij symptomen die kunnen wijzen op cardiale nevenwerkingen moet de behandeling met clozapine onmiddellijk gestaakt worden (Wehmeier e.a., 2005). Vele patiënten met myocarditis of cardiomyopathie zijn echter asymptomatisch (Merrill e.a., 2005). Bij vermoeden van cardiale klachten is een echocardiogram aangewezen (Layland e.a., 2009). Fitzsimons e.a. (2005) wijzen er op dat bepaalde symptomen van myocarditis en cardiomyopathie (griepachtige symptomen, koorts, futloosheid, ademhalingsproblemen en abnormale vitale symptomen) fout gediagnosticeerd kunnen worden. Deze symptomen kunnen zich immers ook presenteren bij andere nevenwerkingen van clozapine die niet potentieel letaal zijn (Fitzsimons e.a., 2005).



1.4 Epileptische insulten

De incidentie van epileptische insulten ligt op 3% (Fitzsimons e.a., 2005). Na 3,8 jaar behandeling werd een cumulatief risico van 10% vastgesteld op tonisch clonische insulten. Een hogere dosering geeft aanleiding tot een groter risico op tonisch clonische insulten ($>599\text{mg/dag}$: 4,4% $\Leftrightarrow$ $<300\text{mg/dag}$: 1,0%). Een potentiële behandeling is het verminderen van de dosis of het toedienen van een anti-epilepticum. Carbamazepine, de werkzame stof in tegretol®, is hier tegenaangewezen wegens het risico op agranulocytose. Bovendien kan carbamazepine myoclonische aanvallen verergeren (Devinsky & Pacia, 1994).

Gezondheidsmedewerkers moeten extra aandachtig zijn indien patiënten behandeld met clozapine stoppen met roken. Een dosering van clozapine van meer dan 600mg /dag of clozapine spiegel van meer dan 600µg/L vertoont associatie met verhoogd risico op epileptische insulten. Een rookstop kan aanleiding geven tot een verhoging van clozapinespiegels met 20 tot 70% (Stark & Scott, 2012). Het verlagen van de dosis van clozapine kan aangewezen zijn bij een eerste insult. Het voorschrijven van een anti-epilepticum kan aangewezen zijn bij een tweede insult (Wong & Delva, 2007).

1.5 Metabool syndroom

Het risico op metabool syndroom bij clozapine ligt op 49,7% (De Hert e.a., 2012). Mitchell e.a. (2011) wijzen op een risico van 51.9%. Metabool syndroom omvat volgende aspecten: obesiteit, hypertensie, dyslipidemie en glucose intolerantie of insulineresistentie. Een metabool syndroom vergroot het risico op mortaliteit door cardiovasculaire hartziekten met 3 tot 6 keer (De Hert e.a., 2012). Een behandeling met clozapine is gerelateerd aan een grote gewichtsstijging die niet wordt vastgesteld met risperidon (Asenjo Lobos e.a., 2010). Clozapine is gerelateerd aan een gewichtstoename van 7,5 kg bij $\pm$ 25 weken behandeling (Newcomer, 2005). Een gewichtsstijging, dyslipidemie, het risico op diabetes en een stijging van glucose is

het hoogst met clozapine en olanzapine. Er werd een significant verschil vastgesteld tussen patiënten behandeld met clozapine in vergelijking met een gewone populatie wat betreft diabetes mellitus (RR 1,45). Het is belangrijk om BMI en heupomtrek geregeld te meten en patiënten aan te moedigen om zichzelf te wegen. Het nagaan van glucose, lipiden en bloeddruk is aangewezen voor de start van de behandeling, op 6 weken, op 3 maanden en daarna jaarlijks. Leefstijlverandering zijn nodig bij een bloeddruk vanaf 120/80 mmHg. Het benadrukken van het belang van een gezonde levensstijl en het motiveren tot leefstijlverbeteringen zoals een rookstop, gezonde voeding en het belang van lichaamsbeweging is cruciaal (De Hert e.a., 2011a; De Hert e.a., 2012). Mitchell e.a. (2011) wijzen ook op het belang van het nagaan van BMI en tailleomtrek. Bovendien wijzen Mitchell e.a. (2011) op het feit dat het nagaan van glucose, lipiden en cholesterol ook aangewezen is. Clozapine verhoogt het risico op diabetes, hyperglycemie, een stijging van triglyceriden en insulineresistentie (Newcomer, 2005). Clozapine kan aanleiding geven tot diabetische ketoacidose. Cohen (2010) gaf een incidentie van diabetische ketoacidose aan van 1,6-3,1‰ bij patiënten gediagnosticeerd met schizofrenie. Deze cijfers geven aan dat de incidentie van diabetische ketoacidose bij patiënten met schizofrenie aanzienlijk hoger ligt dan de incidentiecijfers die vastgesteld werden in de algemene populatie. Zo werd een incidentie van 0,1‰ vastgesteld in Denemarken. Verpleegkundigen moeten alert zijn voor diabetische ketoacidose bij volgende symptomen: vomeren, pijn aan de buik, uitputtingsgevoel, vermagering, polyurie, polydipsie, acetongeur, een bewustzijn dat normaal tot verlaagd is en een kussmaul ademhaling. Het is zeer belangrijk dat verpleegkundigen deze symptomen tijdig herkennen aangezien diabetische ketoacidose bij patiënten met schizofrenie aanleiding geeft tot grotere mortaliteit dan bij patiënten zonder schizofrenie; respectievelijk 20-30% en 4% (Cohen, 2010).

1.6 Andere nevenwerkingen

Clozapine kan aanleiding geven tot constipatie en deze nevenwerking kan aanleiding geven tot ernstige complicaties en zelfs tot mortaliteit. In de literatuur werd een prevalentie van 60% vastgesteld van constipatie. Een potentiële oorzaak die leidt tot constipatie is de anticholinerge activiteit van clozapine. Bovendien kan clozapine een sedatief effect veroorzaken waardoor patiënten minder fysiek actief zijn. Dit is een tweede potentiële oorzaak die leidt tot constipatie (De Hert e.a., 2011b). Fitzsimons e.a. (2005) gaven in hun review een incidentie weer van 15%. Een goede preventie en behandeling van constipatie is aanwezig. Voldoende hydratatie, vezelrijke voeding en laxativa zijn belangrijk (De Hert e.a., 2011b; Miller, 2000). Constipatie kan aanleiding geven tot paralytische ileus, fecale impactie, aspiratie van fecaal braken, darmobstructie, perforatie, intestinale ischemie. Dit maakt vroegtijdige detectie cruciaal (De Hert e.a., 2011b; Miller, 2000). Clozapine kan zeldzaam ook aanleiding geven tot het maligne neuroleptisch syndroom. Ernstige spierstijfheid, bewustzijnsverandering en een lichaamstemperatuur die hoger ligt dan 37,2°C zijn symptomen waarbij aan deze nevenwerking moet worden gedacht. Het vroegtijdig vaststellen van deze nevenwerking is cruciaal aangezien het aanleiding kan geven tot ernstige complicaties zoals nierfalen waarbij een opname op een intensieve zorgen afdeling soms noodzakelijk is (Fitzsimons e.a., 2005).

2. DISCUSSIE EN CONCLUSIE

Een behandeling met clozapine gaat gepaard met een reeks potentieel letale nevenwerkingen waarvoor extra aandacht is gevraagd van gezondheidsmedewerkers en patiënten. Deze nevenwerkingen moeten echter afgewogen worden tegen de voordelen die clozapine kan bieden (Alvir & Lieberman, 1994; Conley & Buchanan, 1997; Kerwin & Bolonna, 2005; Tandon e.a., 2010).

De verplichte monitoring van het bloedbeeld van patiënten wijst op het belang van de nevenwerking agranulocytose. De eerste 18 weken van de behandeling moet het bloedbeeld elke week gecontroleerd worden. Hierna volstaat een maandelijks bloedonderzoek. Na de behandeling moet het bloedbeeld nog gedurende 4 weken gecontroleerd worden (Neels, 2008). Er bestaat in de literatuur onenigheid over het feit dat het bloedonderzoek na 6 maanden behandeling al dan niet mag gestopt worden (Chandrasekaran, 2008; Schulte, 2006). In een retrospectieve longitudinale studie werd gesteld dat een langdurige monitoring noodzakelijk is aangezien in deze studie 10,3% van de gevallen van agranulocytose optrad na het tweede jaar van behandeling (Lahdelma & Appelman, 2012). Bovendien treden symptomatische infecties enkel op wanneer het aantal granulocyten sterk gedaald is (Chandrasekaran, 2008).

Een belangrijk probleem gerelateerd aan myocarditis en cardiomyopathie is dat de symptomen van deze nevenwerkingen ook vastgesteld worden bij andere minder gevaarlijke nevenwerkingen die clozapine kan veroorzaken zoals tachycardie (Fitzsimons e.a., 2005).

Een derde potentiële nevenwerking is epileptische insulten. Clozapine geeft in vergelijking met andere atypisch antipsychotica aanleiding tot het hoogste aantal insulten (Fitzsimons e.a., 2005). Gezondheidsmedewerkers moeten mensen aanzetten tot een gezonde leefstijl met gezonde voeding en tot het stoppen van roken. De Hert (2011) geeft aan dat patiënten behandeld met clozapine na een rookstop meer frequent moeten gescreend worden op fysieke en metabole nevenwerkingen. De reden hiervoor is dat een rookstop een verhoogd risico geeft op het ontstaan van diabetes. Dit kan enerzijds te maken hebben met een mogelijke gewichtsstijging en anderzijds met belangrijke verhogingen van de clozapinespiegel (De Hert, 2011).

Recent wordt er veel aandacht besteed aan het metabool syndroom. Uit de literatuur blijkt dan ook dat patiënten behandeld met clozapine een vergroot risico hebben op het metabool syndroom (De Hert e.a., 2012; Mitchell e.a., 2011). In een studie van Henderson e.a. (2000) werd vastgesteld dat clozapine aanleiding geeft tot een gewichtsstijging en lipidenafwijkingen. Mitchell e.a. (2011) gaven aan dat het screenen van patiënten die behandeld worden met antipsychotica op metabole nevenwerkingen nog steeds laag is. Het routinematig nagaan van bloeddruk en triglyceriden gebeurde in meer dan 50% van de gevallen. Gewicht,

“Een behandeling met clozapine gaat gepaard met een reeks potentieel letale nevenwerkingen waarvoor extra aandacht is gevraagd van gezondheidsmedewerkers en patiënten. Deze nevenwerkingen moeten echter afgewogen worden tegen de voordelen die clozapine kan bieden.”

glucose en cholesterol werden echter in minder dan 50% van de gevallen gescreend (Mitchell e.a., 2011). Toch is het belangrijk om de glucose van patiënten die behandeld worden met clozapine systematisch na te gaan. Op deze manier kan de diagnose van diabetische ketoacidose veel sneller worden gesteld. Een vroegtijdige diagnose is zeer belangrijk aangezien diabetische ketoacidose minder frequent voorkomt dan agranulocytose, maar aanleiding geeft tot een grotere mortaliteit (Cohen, 2010). De Hert e.a. (2011a) wijzen er op dat glucose bij start van de behandeling, op 6 weken, op 3 maanden en daarna minstens jaarlijks moet gecontroleerd worden. Clozapine vergroot het risico op ileus en het risico op een fatale ileus bij patiënten met schizofrenie. Gezondheidsmedewerkers moeten zolang de patiënt behandeld wordt met clozapine zeer aandachtig zijn voor deze nevenwerking aangezien ileus vaker voorkomt tijdens de onderhoudsbehandeling met clozapine dan in de acute fase. Het is dus zeer belangrijk dat er goed wordt opgevolgd dat patiënten behandeld met clozapine hun laxativa wel degelijk innemen (Nielsen & Meyer, 2012). Een beschrijving van de kenmerken en klinische tekens van nevenwerkingen en verpleegkundige aandachtspunten worden beschreven in tabel 2.

Een eerste beperking van deze review is dat er strenge in- en exclusiecriteria aanwezig waren waardoor maar een beperkt aantal studies geïnccludeerd werd. Voor de resultatensectie van deze review werden maar 15 reviews en 1 review gecombineerd met meta-analyse en 1 korte bijdrage weerhouden. Ondanks deze beperking kon er antwoord worden gegeven op de onderzoeksvragen en dit geeft aan dat er voldoende literatuur aanwezig is over het onderwerp. Toch werd er bij het toepassen van de inclusie- en exclusiecriteria niet veel informatie gevonden over diabetische ketoacidose. Toch is dit een belangrijke nevenwerking die ook de nodige aandacht vraagt van verpleegkundigen. Daarom werd een artikel van Cohen (2010) toch opgenomen in de resultatensectie ook al voldeed dit niet aan het inclusie criterium dat zegt dat de weerhouden artikelen reviews moeten zijn. Een volgende beperking is gerelateerd aan het inclusie criterium dat stelde dat enkel reviews werden weerhouden. Op deze manier werden primaire onderzoeken niet geselecteerd voor deze review ook al konden deze potentieel veel informatie bevatten in relatie tot de onderzoeksvraag. Een studie van Henderson e.a. (2000) werd hierdoor niet geselecteerd, ook al biedt deze studie een antwoord op de onderzoeksvraag. Een derde beperking van de review is dat er enkel in de gecomputeriseerde bestanden van Pubmed en Cochrane Library werd gezocht. Reviews die een antwoord konden bieden op de onderzoeksvraag, maar gepubliceerd werden in andere databanken werden hierdoor niet geïnccludeerd. Verder onderzoek zou de rol van verpleegkundigen in verband met nevenwerkingen die veroorzaakt worden door clozapine nog meer moeten nagaan.

Annelien De Beugher is student master in de verpleegkunde en vroedkunde aan de Katholieke Universiteit Leuven.

Professor Marc De Hert is psychiater-psychotherapeut en hoofdgeneesheer in het UPC KUL campus Kortenberg.

Tabel 1: Samenvatting artikelen

Studie	Onderzoeksvraag	Design	Populatie	Interventie	Resultaten
Asenjo Lobos e.a., 2010	Vergelijking klinische effecten van clozapine met andere atypische antipsychotica.	Review	Patiënten met schizofrenie geïnccludeerd in RCT's waarbij clozapine werd vergeleken met atypische antipsychotica.	Cochrane review	Met clozapine grotere daling WBC vastgesteld dan bij olanzapine. Meer insulten met clozapine in vergelijking met olanzapine en risperidone. Grotere gewichtsstijging met clozapine in vergelijking met risperidone.
Chandrasekaran, 2008	Bespreking controversiële aspecten van clozapine met focus op hematologische context.	Review	Patiënten behandeld met clozapine.	Review	Aangewezen WBC blijven controleren; ook na 6 maanden. Agranulocytose komt voor bij 1 tot 2% van de patiënten.
Cohen, 2010	Nagaan of een systematische screening op diabetische ketoacidose en gastro-intestinale hypomotiliteit aangewezen is.	Korte bijdrage	Patiënten behandeld met clozapine.	Korte bijdrage	Systematische screening op diabetische ketoacidose is aangewezen aangezien dit de mortaliteit (20-30%) veroorzaakt door deze nevenwerking kan doen dalen.
De Hert e.a., 2011a	Barrières waarom patiënten met ernstige mentale aandoeningen geen zorg krijgen, monitoring- en behandelingsrichtlijnen.	Review	Patiënten met behandeld met antipsychotica.	Review	Nagaan van BMI en heupomtrek en patiënten stimuleren dit zelf ook bij te houden. Bloeddruk ook nauwkeurig bijhouden; hypertensie bij systolische bloeddruk vanaf 130 mm Hg en diastolische bloeddruk vanaf 85 mm Hg. Glucose moet nagegaan worden bij start behandeling, op 6 weken, op 3 maanden en daarna jaarlijks. Gezondheidsmedewerkers moeten wijzen op het belang van gezonde voeding, een rookstop en lichaamsbeweging.
De Hert e.a., 2011b	Relatie tussen antipsychotica en constipatie nagaan.	Review	Patiënten met constipatie behandeld met atypische antipsychotica.	Review	Prevalentie constipatie: 60% (potentiële oorzaak: anticholinerge activiteit). Behandeling: dieet, laxativa, hydratering. Cave: paralytische ileus, fecale impactie, aspiratie van fecaal braken, darmobstructie, perforatie, intestinale ischemie,

Studie	Onderzoeksvraag	Design	Populatie	Interventie	Resultaten
De Hert e.a., 2012.	Nagaan van metabole en cardiovasculaire risico's gerelateerd aan antipsychotica.	Review	Patiënten behandeld met antipsychotica.	Review	Metabool syndroom: 3 tot 6 keer vergroot risico op mortaliteit door coronaire hartaandoening. Risico metabool syndroom met clozapine: 49,7%. Gewichtsstijging, dyslipidemie, risico op diabetes en stijging glucose hoogst met clozapine en olanzapine. BMI en heupomtrek geregeld meten en patiënt aanmoedigen zichzelf te wegen. Nagaan glucose, lipiden en bloeddruk: voor start behandeling, op 6 weken, op 3 maanden en daarna jaarlijks. Leefstijlverandering nodig bij bloeddruk vanaf 120/80 mmHg. Benadrukken belang gezonde levensstijl is cruciaal.
Devinsky & Pacia, 1994	Incidentie, karakteristieken en behandeling insulten nagaan.	Review	Patiënten behandeld met clozapine met epileptische insulten.	Review	Cumulatief risico tonisch clonische insulten na 3,8 jaar: 10%. Hogere dosering: groter risico (>599mg/dag: 4,4% $\bar{O}$ <300mg/dag: 1,0%). Gegeneraliseerde tonisch clonische insulten meest vastgesteld. Mogelijke behandeling: dosis verminderen of antiepilepticum toedienen.
Fitzsimons e.a., 2005	Nevenwerkingen nagaan gerelateerd aan clozapine.	Review	Patiënten behandeld met clozapine.	Review	Agranulocytose: WBC <1000/mm ³ of neutrofiële granulocyten < 500/mm ³ . Patiënt waarschuwen voor symptomen van infectie. Epileptische insulten met clozapine: 3% en cumulatief risico: 10% na 3,8 jaar. Myocarditis: 0,0% tot 0,02%. 4,45kg gewichtsstijging gedurende 1e 10 weken behandeling. Clozapine geassocieerd met diabetes mellitus type 2 (incidentie: 12%). Incidentie constipatie: 15%. Incidentie hypertensie: 4,1%. Ook risico op maligne neuroleptisch syndroom.
Manu e.a., 2012	Nagaan of na levensbedreigende nevenwerkingen gerelateerd aan clozapine de behandeling terug mag opgestart worden.	Review	Patiënten behandeld met clozapine met ernstige nevenwerkingen.	Review	Niet herstarten na agranulocytose en myocarditis (75% succes). Herstarten na maligne neuroleptisch syndroom mogelijk.

Studie	Onderzoeksvraag	Design	Populatie	Interventie	Resultaten
Merrill e.a., 2005	Cardiale nevenwerkingen nagaan geassocieerd met clozapine, aanbevelingen maken voor cardiale beoordeling voor start behandeling en voor cardiale monitoring tijdens behandeling.	Review	Patiënten behandeld met clozapine met cardiale nevenwerkingen.	Review	Risico op potentiële fatale myocarditis of cardiomyopathie: 0.015 tot 0.188%. Clozapine vermindert suïcidaliteit. Educatie geven aan patiënten over symptomen van cardiale nevenwerkingen. Extra aandacht 1e maand behandeling. Bij vermoeden myocarditis: behandeling staken.
Miller, 2000	Bespreken nevenwerkingen clozapine	Review	Personen behandeld met clozapine.	Review	Agranulocytose belangrijkste nevenwerking. Bij symptomen van infectie: WBC controleren. 3% risico op epileptische insulten; groter risico bij grotere dosis. Constipatie kan leiden tot obstipatie, ileus en darmobstructie. Clozapine geeft aanleiding tot gewichtsverandering.
Mitchell e.a., 2011	Prevalentie metabool syndroom bij patiënten gediagnosticeerd met schizofrenie/verwante aandoeningen en prevalentie van elke risicofactor van metabool syndroom nagaan. Nagaan welke risicofactoren goede markers zijn voor metabool syndroom tijdens studies.	Review en meta-analyse	Patiënten met schizofrenie.	Review en meta-analyse	Metabool syndroom geassocieerd met 2 keer verhoogd risico op vroegtijdige mortaliteit en coronaire hartaandoening. Risico metabool syndroom met clozapine: 51.9%. Zeker BMI en tailleomtrek bijhouden, glucose, lipiden en cholesterol is aangewezen.
Newcomer, 2005	Nagaan literatuur voor en tegen verband tussen disregulatie van lipiden of glucose en atypische antipsychotica.	Review	Patiënten behandeld met atypische antipsychotica.	Review	Clozapine gerelateerd aan gewichtstoename (7,5 kg bij ± 25 weken behandeling). Clozapine verhoogt risico op diabetes, hyperglycemie, stijging triglyceriden en insulineresistentie.

Studie	Onderzoeksvraag	Design	Populatie	Interventie	Resultaten
Schulte, 2006	Geven van informatie om zich op te baseren wanneer een beslissing moet gemaakt worden over stoppen van nagaan WBC.	Review	Patiënten behandeld met clozapine.	Review	Nagaan WBC belastend: sommige patiënten willen dit niet. Voorwaarden: patiënt vraagt het, wordt ingelicht over potentiële risico's, beschrijft en ondertekent dat hij/zij de risico's wil nemen en patiënt wordt ingelicht dat bij symptomen van agranulocytose een bloedmeting belangrijk is.
Stark & Scott, 2012	Nagaan gebruik van clozapine spiegels om therapie te leiden, toxiciteit te voorkomen en doodsoorzaak vast te stellen in post-mortem onderzoek.	Review	Patiënten behandeld met clozapine.	Review	Dosering van clozapine > 600mg /dag of clozapine level > 600µg/L vertoont associatie met verhoogd risico op epileptische insulten. Hogere dosering potentiële associatie met constipatie, tachycardie, myocarditis en cardiomyopathie. 20 tot 70% verhoging van clozapine spiegels geassocieerd met rookstop.
Wehmeier e.a., 2008	Nagaan casussen van patiënten behandeld met clozapine met myocarditis; pericarditis en cardiomyopathie.	Review	Patiënten behandeld met clozapine met myocarditis/ pericarditis/ cardiomyopathie.	Review	Alertheid wanneer patiënten cardiale klachten melden.
Wong & Delva, 2007	Informatie geven over potentiële types van insulten die kunnen ontstaan door clozapine en aanbevelingen voor behandeling.	Review	Patiënten behandeld met clozapine met epileptische insulten.	Review	Tonisch clonische insulten meest voorkomend. Hogere dosis clozapine: groter risico (<300mg: 1% Ó >600mg : 4.4%). Rookstop: potentiële verhoging plasmagehalte clozapine.

Tabel 2: Klinische kenmerken van neveneffecten en verpleegkundige aandachtspunten

Nevenwerking	Klinische kenmerken	Monitoring
Agranulocytose	Koorts, futloosheid, keelpijn, necrose slijmvlies van keel en genitale streek (Chandrasekaran, 2008). Koorts, griepachtige symptomen, dyspneu,	Eerste 18 weken: wekelijkse bloedcontrole. Na 18 weken: maandelijks controle. Na behandeling: controle gedurende 4 weken (Neels, 2008).
Cardiale nevenwerkingen	Tachypneu, vermoeidheid, duizeligheid, flauwvallen, palpitations, pijn aan de borst (Merrill e.a., 2005) futloosheid, ademhalingsproblemen (Fitzsimons e.a., 2005).	Zeker tijdens 1e maand van de behandeling is extra aandacht vereist (Merrill e.a., 2005).
Epileptische insulten	Tonisch clonische insulten zijn meest voorkomend (Devinsky & Pacia, 1994).	Een hogere dosering geeft aanleiding tot een hoger risico op insulten. Een rookstop verhoogt het risico op insulten (Stark & Scott, 2012).
Metabool syndroom	Obesiteit, hypertensie, dyslipidemie, glucose intolerantie of insulineresistentie (De Hert e.a., 2012).	BMI en heupomtrek geregeld meten. Nagaan glucose, lipiden en bloeddruk: start behandeling, op 6 weken, op 3 maanden en daarna jaarlijks. (De Hert e.a., 2011a; De Hert e.a., 2012).
Diabetische ketoacidose	Nausea en braken, pijn aan de buik, uitputtingsgevoel, vermingering, polyurie, polydipsie, acetongeur, een bewustzijn dat normaal tot verlaagd is en een kussmaul ademhaling (Cohen, 2010).	Nagaan glucose: start behandeling, 6 weken, 3 maanden en daarna jaarlijks (De Hert, e.a. 2011a; De Hert e.a., 2012).
Constipatie	Klachten van moeilijke stoelgang en verstopping.	Controleren dat patiënt laxativa inneemt (Nielsen & Meyer, 2012). Navragen van obstipatie wekelijks/regelmatig (Cohen, 2010).
Maligne neuroleptisch syndroom	Spierstijfheid, bewustzijnsverandering en koorts ($>37,2^{\circ}\text{C}$) (Fitzsimons e.a., 2005).	Vroegtijdige detectie is belangrijk (Fitzsimons e.a., 2005).

LITERATUUR

- ALVIR, J.M. & LIEBERMAN, J.A., Agranulocytosis: incidence and risk factors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1994, JG. 55/9. pp. 137-138.
- ASENJO LOBOS, C., KOMOSSA, K., RUMMEL-KLUGE, C., HUNGER, H., SCHMID, F., SCHWARZ, S. e.a. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, 11. CD006633.
- CHANDRASEKARAN, P.K. Agranulocytosis monitoring with clozapine: to follow guidelines or to attempt therapeutic controversies? *Singapore Medical Journal*, 2008, JG. 49/2. pp. 96-99.
- COHEN, D. Clozapinescreening: leukocytenbepaling volstaat niet meer. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 2010, JG. 52/11. pp. 785-790.
- CONLEY, R.R. & BUCHANAN, R.W. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1997, JG. 23/4. pp. 663-674.
- DE HERT, M. Smoking cessation for patients on clozapine. *Acta Psychiatrica scandinavica*, 2011, JG. 124/3. pp. 238.
- DE HERT, M., COHEN, D., BOBES, J., CETKOVICH-BAKMAS, M., LEUCHT, S., NDETEL, D.M. e.a. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*, 2011a, JG. 10/2. pp. 138-151.
- DE HERT, M., HUDYANA, H., DOCKX, L. BERNAGIE, K., SWEERS, K. TACK, J. e.a. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 2011b, JG. 26/1. pp. 34-44.
- DE HERT, M., DETRAUX, J., VAN WINKEL, R. YU, W. & CORRELL, C.U. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature reviews. Endocrinology*, 2012, JG. 8/2. pp. 114-126
- DEVINSKY, O. & PACIA, S.V. Seizures during clozapine therapy. *The Journal of clinical psychiatry*, 1994, JG. 55/9. pp. 153-156.
- FITZSIMONS, J., BERK, M. LAMBERT, T. BOURIN, M. & DODD, S. A review of clozapine safety. *Expert opinion on drug safety*, 2005, JG 4/4. pp. 731-744.
- HENDERSON, D.C., CAGLIERO, E., GRAY, C. NASRALLAH, R.A. HAYDEN, D.L., SCHOENFELD, D.A. e.a. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *The American Journal of Psychiatry*, 2000, JG. 157/6. pp. 975-981.
- KANE, J., HONINGFELD, G. SINGER, J. & MELTZER, H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 1988, JG. 45/9. pp. 789-796.
- KERWIN, R.W. & BOLONNA, A. Management of clozapine-resistant schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2005, 11. pp. 101-106.
- LAHDELMA, L. & APPELBERG, B. Clozapine-induced agranulocytosis in Finland, 1982-2007: long-term monitoring of patients is still warranted. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2012.
- LAYLAND, J.J., LIEW, D. & PRIOR, D.L. Clozapine-induced cardiotoxicity: a clinical update. *The Medical Journal of Australia*, 2009, JG. 190/4. pp. 190-192.
- MANU, P., SARPAL, D., MUIR, O., KANE, J.M. & CORRELL, C.U. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of published literature. *Schizophrenia research*, 2012, JG. 134/2-3. pp. 180-186.
- MELTZER, H.Y., ALPHS, L., GREEN, A.I., ALTAMURA, A.C., ANAND, R. BERTOLDI, A. e.a. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: international suicide prevention trial (InterSePT). *Archives of General Psychiatry*, 2003, JG. 60/1. pp. 82-91.
- MERRILL, D.B., DEC, W.G. & GOFF, D.C. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2005, JG. 25/1. pp. 32-41.
- MILLER, D.D. Review and management of clozapine side effects. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2000, JG. 61/8. pp. 14-17.
- MITCHELL, A.J., DELAFFON, V., VANCAMPFORT, D., CORRELL, C.U. & DE HERT, M. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychological Medline*, 2011, JG. 42/1. pp. 125-147.
- MITCHELL, A.J., VANCAMPFORT, D., SWEERS, K., VAN WINKEL, R. YU, W. & DE HERT, M. Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders--A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 2011.
- NEELS, L. (2008). Compendium 2008. Brussel: pharma.be
- NEWCOMER, J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*, 2005, 19. pp. 1-93.

- NIELSEN, J. & MEYER, J.M. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, 2012, JG. 38/3. pp. 592-598.
- SCHULTE, P.F.J. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2006, JG. 40/4. pp. 683-688.
- STARK, A. & SCOTT, J. A review of the use of clozapine levels to guide treatment and determine cause of death. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2012.
- TANDON, R., NASRALLAH, H.A. & KESHAVAN, M.S. Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophrenia Research*, 2010, JG. 122/1-3. pp. 1-23.
- WEHMEIER, P.M., HEISER, P. & REMSCHMIDT, H. Myocarditis, pericarditis and cardiomyopathy in patients treated with clozapine. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2005, JG. 30/1. pp. 91-96.
- WONG, J. & DELVA, N. Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2007, JG. 52/7. pp. 457-463.