

Richtlijn Aandachtspunten bij Clozapine- en Lithiumgebruikers in de ANW-dienst

Clozapine

Aandacht is geboden voor infecties bij clozapine-gebruikers. Clozapine heeft een gering risico op agranulocytose : een infectie kan dan fulminant verlopen. Daarnaast kan een infectie de clozapine-spiegel verhogen met intoxicatieverschijnselen tot gevolg.

- Bij **tekenen van infectie** (koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ of keelpijn of griepverschijnselen) gedurende de eerste 18 weken: binnen 24 uur leukocyten en differentiatie om agranulocytose uit te sluiten (ook in het weekend). Bij koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ /keelpijn/griepverschijnselen na de eerste 18 weken eerstvolgende werkdag leukocyten en differentiatie.
- Bij koorts met ulcera in keel of anus ook na de eerste 18 weken binnen 24 uur leukocyten en differentiatie.
- In alle gevallen wordt beoordeling van de uitslag nog dezelfde dag door een arts aanbevolen
 - Bij daling leuko's beneden $3,0 \times 10^9/\text{l}$ of daling neutrofiële granulocyten beneden $1,5 \times 10^9/\text{l}$: overweeg stopzetting clozapine en somatisch behandelbeleid (verdere controles bloedbeeld).
 - Herhaling leukocyten- en granulocytencontrole zo snel mogelijk én ook aan het eind van de middag om een dag schommeling uit te sluiten. Als de controle weer normale waarden laat zien is stopzetting clozapine niet nodig.
 - Het risico op infectie is pas enigszins verhoogd bij neutrofiële granulocyten beneden $1,0 \times 10^9/\text{l}$. Overleg met een internist/hematoloog voor het verdere behandelbeleid wordt aanbevolen.
 - Bij **neutrofiële granulocyten beneden $0,5 \times 10^9/\text{l}$ is het risico op infectie significant** en zijn er bijna altijd klinische symptomen.
- **Bij ontstekingsreacties** moet ook rekening worden gehouden met een **risico op verhoogde clozapinespiegels/intoxicatie**. Laat bij ontstekingen en koorts ook de clozapinespiegel controleren gezien het risico op intoxicatie. Overweeg bij een ontstekingsbeeld om de dosis tijdelijk te verlagen met een derde en/of blijf de patiënt actief volgen om op clozapine-intoxicatie te controleren.
- **OVERDOSERING/INTOXICATIEVERSCHIJNSELEN**
 - Intoxicatieverschijnselen treden meestal bij te snelle dosisverhoging op of bij (onverwacht) hoge spiegels (meestal vanaf 1000 ng/ml).
 - Extreme speekselvloed, gestoorde slikreflex;
 - Dysartrie, ataxie, evenwichtsstoornissen;
 - Sedatie, aandacht stoornis;
 - Tachycardie.
 - Ernstige intoxicatieverschijnselen:
 - Sedatie, lethargie;
 - Hypotensie, coma, acute dood;
 - Delier, hallucinaties, desoriëntatie, agitatie, verwardheid;
 - Convulsies, tremor, fasciculatie, myoclonus, hypo-/areflexie;

- ECG afwijkingen (verlengde QTc-tijd), (sinus)tachycardie, myocarditis;
- Acuut leverfalen;
- Erosieve hemorragische gastritis.
- De behandeling van intoxicatie bestaat uit :
 - Staken van clozapine-toediening
 - ABC-supportive care (zuurstof, infuus, ambulance, ziekenhuisopname)

Lithium

Lithium is een geneesmiddel met een smalle therapeutische breedte (0,6 – 1,2 mmol/l) . Acute complicaties treden vooral op bij een intoxicatie (> 1,5 mmol/l) . Hoge lithiumspiegels ontstaan behalve door overdosering, vooral door dehydratie waarbij relatieve stijging van de lithiumspiegel ontstaat. Denk bij warm weer, koorts, diarree, braken en weinig drinken aan het risico op een lithiumintoxicatie !

- **Let op dat risicofactoren voor lithiumintoxicatie zijn:**
 - Overdosering.
 - Zoutarm dieet
 - Hevig transpireren.
 - Hoge koorts.
 - Braken of diarree.
 - Te weinig eten en/of drinken.
 - Nierfunctiestoornissen
 - Interacties met andere geneesmiddelen, zoals ACE-remmers, diuretica en gebruik NSAID's.
 - Sommige weinig voorkomende aandoeningen, waaronder de ziekte van Addison.

- **Verschijselen van lithium-intoxicatie**
 - Vroege verschijnselen zijn misselijkheid, braken of diarree, bradycardie, vermoeidheid, spierzwakte, tremor, dysartrie, ataxie en een breed gangspoor (Cave: verwarring met dronkenschap).
 - Late verschijnselen zijn verwardheid, agitatie (Cave: verwarring met manie), hyperreflexie, hypertonie, fasciculatie, nystagmus, insulten, bewustzijnsdaling en oligurie tot anurie.
 - Een goede vuistregel is dat de huisarts bij iedere patiënt die lithium gebruikt en die in enige mate verwardheid of neurologische verschijnselen laat zien, bedacht moet zijn op een lithiumintoxicatie.

- **Doen :**
 - Onderkennen van risico op intoxicatie
 - ABCDE-management van vitale functies ; aandacht voor glucose-spiegel en vochtinfuus
 - Toediening tijdelijk staken en lithium-spiegel laten bepalen
 - Instrueer de patiënt de vochtinname te handhaven, vooral na zweten, bij langdurige immobiliteit of bij luchtweginfectie of griep !
 - Staak ook alle interacterende geneesmiddelen.

- **Wanneer insturen :**
 - Zorg bij ernstige intoxicatieverschijnselen of een bloedspiegel >1,5 mmol/l voor een ziekenhuisopname waar infuusbehandeling en hemodialyse zal plaatsvinden.

Bronnen & Bijlagen

Bijlage 1 : RICHTLIJN VOOR HET GEBRUIK VAN CLOZAPINE Van de Clozapine Plus Werkgroep
Versie 05-02-2013

Bijlage 2 : Protocol-voor-het-behandelen-met-clozapine . Jongkind et al. Clozapine plus werkgroep 6-6-18

Bijlage 3 : Keurlings PAJ, Minkema HJ. Lithium en lithiumintoxicatie. Wat moet de huisarts weten?
Huisarts Wet 2017;60(4):178-81

Online te raadplegen : <https://www.ggzstandaarden.nl/generieke-modules/bijwerkingen/introductie>
met name hoofdstuk 7 (clozapine) en hoofdstuk 9 (lithium)