

Glasgow Antipsychotica Bijwerkingen Schaal voor Clozapine; validatie van de Nederlandstalige versie

R. Huisman, C. Okhuijsen-Pfeifer, E.Y.H. Mulder, A. Jongkind, D. Cohen, J.P.A.M. Bogers, M.Z. van der Horst, J.J. Luykx

- Achtergrond** Om het unieke bijwerkingenpatroon van clozapine te kunnen monitoren, is de Engelstalige Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale for Clozapine (GASS-C) ontwikkeld en gevalideerd. Deze vragenlijst was al naar het Nederlands vertaald en gereviseerd, maar nog niet gevalideerd.
- Doel** Validatie van de nogmaals gereviseerde GASS-C-NL-R2 voor Nederlandstalige gebruikers.
- Methode** De validiteit werd met twee Spearmans correlatietesten bepaald door de GASS-C-NL-R2 te vergelijken met de Nederlandstalige versie van de Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUNSERS) op twee meetmomenten. Tussen de meetmomenten zat één week. De test-hertestbetrouwbaarheid werd bepaald met Spearmans correlatietest en Cronbachs alfa op de GASS-C-NL-R2 tussen beide meetmomenten. Ook werd een factoranalyse gedaan.
- Resultaten** De Spearmans correlatiecoëfficiënt tussen de GASS-C-NL-R2 en LUNSERS was op het eerste meetmoment 0,830 ($p < 0,001$; $n = 72$) en op het tweede meetmoment, 0,68 ($p < 0,001$; $n = 50$). De GASS-C-NL-R2 blijkt een goede test-hertestbetrouwbaarheid te hebben: Spearmans correlatiecoëfficiënt 0,68 ($p < 0,001$; $n = 46$), Cronbachs alfa: 0,85; $n = 78$. De factoranalyse toonde aan dat alle vragen relevant zijn.
- Conclusie** De GASS-C-NL-R2 is een valide en betrouwbare vragenlijst om regelmatig voorkomende bijwerkingen van clozapine te monitoren. Verder onderzoek zou zich moeten richten op de praktische bruikbaarheid van de GASS-C-NL-R2 met een grotere steekproef.

Clozapine is het enige antipsychoticum dat bewezen effectief is voor de behandeling van therapieresistente schizofrenie (TRS) (Conley & Buchanan 1997; Leucht e.a. 2013). We spreken van TRS als minimaal twee antipsychotica onvoldoende effect hebben gehad, terwijl ze in adequate doseringen gebruikt zijn, ieder voor minimaal 6 weken (Kane e.a. 2003; Kreyenbuhl e.a. 2010). Van de patiënten met schizofrenie heeft 25-48% TRS (Conley & Buchanan 1997; Siskind e.a. 2017). Van deze groep is 40-60% van de patiënten wel effectief te behandelen met clozapine (Hu e.a. 1999; Siskind e.a. 2017). Clozapine blijkt zelfs als tweedelijnsbehandeling effectiever dan andere antipsychotica (Okhuijsen-Pfeifer e.a. 2018). Voor patiënten die stoppen met clozapine om onbekende redenen, blijkt de beste behandeling een herstart van clozapine (Luykx e.a. 2020). Bovendien kunnen we met bepaalde demografische en klinische kenmerken de

kans op effectiviteit van clozapine tevoren beter inschatten (Okhuijsen-Pfeifer e.a. 2020).

Toch wordt clozapine vaak pas laat ingezet in de behandeling (Taylor e.a. 2003; Howes e.a. 2012). Angst voor potentieel levensbedreigende bijwerkingen, zoals agranulocytose, diabetische ketoacidose, gastro-intestinale hypomotiliteit en myocarditis, speelt hierbij een belangrijke rol (Cohen e.a. 2012; Cohen 2014; Okhuijsen-Pfeifer e.a. 2019). In de klinische praktijk besteden behandelaren veel aandacht aan potentieel acuut levensbedreigende bijwerkingen en ze monitoren deze strikt. Voor de monitoring van agranulocytose wordt bijvoorbeeld het aantal leukocyten in het bloed gecontroleerd (Hodge & Jespersen 2008).

Opvallend is dat de op korte termijn minder gevaarlijke, maar regelmatig voorkomende bijwerkingen vaak over het hoofd worden gezien, terwijl ze op lange ter-

AUTEURS

Ruben Huisman*, stagiair psychologie, afd. Psychiatrie, Hersencentrum UMC Utrecht, Universiteit Utrecht.

Cynthia Okhuijsen-Pfeifer*, psycholoog en promovenda, afd. Psychiatrie, Hersencentrum UMC Utrecht, Universiteit Utrecht.

Eline Y.H. Mulder, stagiaire Toegepaste Psychologie, afd. Psychiatrie, Hersencentrum UMC Utrecht, Universiteit Utrecht.

Amy Jongkind, verpleegkundig specialist GGZ, Reinier van Arkel, externe promovenda, Amsterdam UMC/Inholland en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Dan Cohen, psychiater, GGZ-NHN Heerhugowaard en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Jan P.A.M Bogers, psychiater en opleider, GGZ Rivierduinen, Leiden en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Marte Z. van der Horst, arts en promovenda, Hersencentrum UMC Utrecht en GGNet.

Jurjen J. Luykx, psychiater-onderzoeker, afd. Psychiatrie en afd. Translationele neurowetenschappen, Hersencentrum UMC Utrecht, Universiteit Utrecht, en opleider bij GGNet, Warnsveld.

*Gedeeld eerste auteur.

Correspondentieadres

Jurjen Luykx, UMC Utrecht, afd. Translational Neuroscience, Universiteitsweg 100, 3584 CG Utrecht, HP: 4.205,

E-mail: j.luykx@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-7-2020.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(4):270-275

mijn grote gevolgen kunnen hebben (Hynes e.a. 2015). Voorbeelden hiervan zijn hypersalivatie en gewichtstoename. Deze bijwerkingen kunnen voor de patiënten de kwaliteit van leven verminderen en leiden tot stigmatisatie (Haddad & Sharma 2007). Bovendien kunnen dergelijke bijwerkingen leiden tot verminderde therapietrouw (Hynes e.a. 2015) en gezondheidsproblemen op de langere termijn, zoals diabetes mellitus (Kissebah e.a. 1989).

Om algemene bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van antipsychotica te monitoren is er de Engelstalige *Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale* (GASS). Hynes e.a. (2015) hebben deze GASS omgezet naar een vragenlijst voor clozapinespecifieke bijwerkingen, de Engelstalige *Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale - Clozapine* (GASS-C). De GASS-C bevat 16 vragen over bijwerkingen, die de patiënt zelf kan beantwoorden. De Engelstalige GASS-C is een valide en betrouwbaar meetinstrument (Spearmans correlatiecoëfficiënt 0,816; $p < 0,001$ en Cronbachs alfa $> 0,907$) (Hynes e.a. 2015).

In Nederland is de GASS-C eerder vertaald en gerevisieerd (GASS-C-NL-R), maar niet gevalideerd (Jongkind e.a. 2017). Jongkind e.a. (2017) vertaalden de GASS-C naar het Nederlands en vervolgens terug naar het Engels (door een ggz-medewerker met Engels als moedertaal). De eerste auteur en ontwikkelaar van de GASS-C, Caroline Hynes, keurde deze terugvertaling goed. Verder vergeleken zij de Engelstalige versies en pasten die zo nodig aan (Jongkind e.a. 2017). Zij voerden revisies uit op basis van overleg in de Clozapine plus werkgroep,

Nederlandse richtlijnen voor controles bij clozapinegebruik en een literatuuroverzicht naar de meest voorkomende bijwerkingen bij clozapinegebruik (Jongkind e.a. 2017). Deze vertaling en revisie wordt de GASS-C-NL-R genoemd.

Doel

Ondanks de genoemde terughoudendheid bij het voorschrijven van clozapine, is het aantal patiënten dat clozapine gebruikt toegenomen van ruim 6700 patiënten in 2002 tot ruim 14.400 patiënten in Nederland in 2017 (www.gipdatabank.nl). Deze toename van het aantal clozapinegebruikers onderstreept het belang van adequate en tijdige diagnostiek van bijwerkingen, waarbij een gevalideerde bijwerkingenlijst kan ondersteunen. Het doel van ons onderzoek is daarom om de nogmaals gerevisieerde GASS-C-NL-R, die we de GASS-C-NL-R2 noemen, te valideren.

METHODE

GASS-C-NL-R2

Wij gebruikten in dit onderzoek de GASS-C-NL-R zoals deze door Jongkind e.a. (2017) is gepubliceerd. We deden twee revisies om het invullen van de lijst makkelijker en duidelijker te maken voor de patiënt. De eerste revisie betrof vraag 9 ('Ik had last van brandend maagzuur, oprispingen, was misselijk of heb overgegeven'). Omdat hierin wordt gevraagd naar verschillende

bijwerkingen splitsten we deze vraag op in 9a ('Ik had last van brandend maagzuur of oprispingen') en 9b ('Ik was misselijk of heb overgegeven').

De originele GASS-C en de eerder vertaalde vragenlijst GASS-C-NL-R bevatten ook vragen naar middelengebruik, zoals cafeïne, nicotine en medicatie. Deze middelen kunnen leiden tot veranderingen van de concentratie clozapine in het bloed en daarmee tot veranderingen van de aard en ernst van bijwerkingen (Hynes e.a. 2015). De tweede revisie die we deden, was de vraag naar cafeïnegebruik opsplitsen in gebruik van koffie, thee, cola en energiedrank, omdat dit eenvoudiger in te vullen is voor de patiënt en er verschillen zijn in cafeïnegehalte in deze dranken. In verband met deze doorgevoerde wijzigingen noemen we de vragenlijst uit het huidige onderzoek GASS-C-NL-R2.

We bepaalden de validiteit van de GASS-C-NL-R2 door deze te vergelijken met een andere valide, naar het Nederlands vertaalde vragenlijst, de LUNSERS (NL) (Knegtering & Wolters 2000; Wolters e.a. 2009). De LUNSERS (NL) is qua doel en vorm vergelijkbaar met de originele GASS. Het is een vragenlijst om algemene bijwerkingen van antipsychotica te monitoren. We koppelden 14 vragen uit de LUNSERS (NL) aan vragen van de GASS-C-NL-R2, omdat die betrekking hebben op dezelfde bijwerkingen (zie bijlage 1).

We bepaalden de betrouwbaarheid van de GASS-C-NL-R2 met de test-hertestmethode. Hierbij vergeleken we de GASS-C-NL-R2 op meetmoment één en twee met elkaar. Tussen deze twee meetmomenten zat één week. Alleen compleet ingevulde vragenlijsten konden worden meegenomen in de analyse. De uiteindelijke GASS-C-NL-R2 is beschikbaar als bijlage 2 (zie sectie Meetinstrumenten op de site van het Tijdschrift).

Inclusiecriteria en -proces

We includeerden participanten via de CLOZIN-studie (www.clozinstudy.com). In deze studie zoeken we naar voorspellende factoren voor de effectiviteit van clozapine en het optreden van bijwerkingen. In de CLOZIN-studie worden patiënten geïncludeerd van 18 jaar of ouder, met de DSM-IV-diagnosen schizofrenie, schizoaffectieve stoornis, schizofreniforme stoornis of psychose niet anders omschreven, die clozapine gebruiken of hebben gebruikt.

Voor het huidige onderzoek includeerden we alleen patiënten die tijdens deelname aan het onderzoek clozapine gebruikten. Participanten werden uitgesloten wanneer zij gedwongen opgenomen waren met een inbewaringstelling (ibs) of wanneer zij de ziekte van Parkinson hadden. We verzamelden verder geen informatie over de zorg die deelnemers ontvingen en op welke manier dit werd gedaan.

Ethische goedkeuring verkregen we van de METC Utrecht (NL52726.041.15; 15-306) en het onderzoek werd geregistreerd bij www.clinicaltrials.gov onder NCT03253367. Alle participanten gaven *informed consent*. Participanten vulden de GASS-C-NL-R2 en een

deel van de LUNSERS (NL) in gedurende de visite voor de CLOZIN-studie (eerste meetmoment). Hun werd gevraagd dezelfde lijsten exact één week later opnieuw in te vullen en op te sturen (tweede meetmoment).

Statistische analyses

We toetsten de verschillen in leeftijd tussen de groepen met een onafhankelijke t-test. Wegens het lage aantal participanten per groep, voerden we voor de categoriale variabelen opleidingsniveau en diagnose een Fishers exacte test uit. De validiteit van de GASS-C-NL-R2 werd bepaald met Spearmans correlatietest tussen de GASS-C-NL-R2 en de LUNSERS (NL). Dit werd voor zowel het eerste als het tweede meetmoment gedaan. Spearmans correlatietest werd gebruikt omdat de scores op de vragenlijsten niet normaal verdeeld waren en er met een ordinaal meetniveau was gemeten. Bovendien minimaliseert Spearmans correlatietest het effect van extreme scores. Spearmans correlatie kunnen we als volgt interpreteren: 0,0-0,1 wordt gezien als 'geen correlatie', 0,1-0,3 als 'zwak', 0,3-0,6 als 'matig', 0,6-0,9 als 'sterk' en 0,9-1,0 wordt gezien als 'perfect' gecorreleerd (Akoglu 2018). De betrouwbaarheid van de GASS-C-NL-R2 werd bepaald door berekening van Spearmans correlatie tussen de initiële en de opvolgvragenlijst; deze meet de stabiliteit van de lijst over tijd. Er zat één week tussen het invullen van beide GASS-C-NL-R2-vragenlijsten. De interne consistentie toetsten we met Cronbachs alfa, die per vraag werd bepaald. Een Cronbachs alfa van 0,7 en hoger wordt gezien als 'sterk', een alfa boven de 0,9 suggereert dat er potentieel overbodige vragen in de lijst staan (Kilic 2016).

Met een factoranalyse onderzochten we de interne structuur van de GASS-C-NL-R2, ook om te achterhalen of er vragen uit de lijst verwijderd konden worden. Hiervoor gebruikten we een principale-componentenanalyse. Daarbij geldt dat er bij een *communality extraction* van 0,40 of lager moet worden overwogen de vraag te verwijderen. Onderliggende factoren werden gevonden op basis van eigenwaarde; vanaf een eigenwaarde $\geq 1,0$ betreft het een factor.

Vervolgens keken we naar de scores van alle vragen op elk van de zes factoren om te onderzoeken welke vragen met elkaar clusterden tot een factor. Hierbij gebruikten we de geroteerde methode (varimax met normalisatie volgens Kaiser).

We gebruikten voor de analyses alleen complete paren van lijsten, waarbij de lijsten van zowel het eerste als het tweede meetmoment compleet waren ingevuld. Alle analyses werden uitgevoerd met SPSS voor Windows, versie 25.0. P-waarden $< 0,05$ werden gezien als significant.

Tabel 1. Demografische gegevens van alle participanten, verdeeld in mannen en vrouwen

DEELNEMERS; N (%)*				
	TOTAAL VROUW (N = 33)	TOTAAL MAN (N = 71)	TOTAAL (N = 104)	P
Gemiddelde leeftijd, in jaren (SD)	49,6 (10,1)	44,2 (11,7)	45,9 (11,4)	0,018**
Hoogst genoten opleiding (%)				0,859
Lager dan middelbare school	3 (9,1)	5 (7)	8 (7,7)	
Middelbare school (niet afgerond)	2 (6,1)	3 (4,2)	5 (4,8)	
Middelbare school (afgerond)	11 (33,3)	27 (38)	38 (36,5)	
Mbo (of equivalent; niet afgerond)	0 (0)	3 (4,2)	3 (2,9)	
Mbo (of equivalent; afgerond)	6 (18,2)	14 (19,7)	20 (19,2)	
Hbo/universiteit (niet afgerond)	2 (6,1)	6 (8,5)	8 (7,7)	
Hbo/universiteit (afgerond)	9 (27,3)	12 (16,9)	21 (20,2)	
Onbekend	0 (0)	1 (1,4)	1 (1)	
Diagnose (%)				0,150
Schizofrenie	15 (45,5)	47 (66,2)	62 (59,6)	
Schizo-affectieve stoornis	10 (30,3)	10 (14,1)	20 (19,2)	
Schizofreniforme stoornis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Psychose NAO	4 (12,1)	8 (11,3)	12 (11,5)	
Onbekend	4 (12,1)	6 (8,5)	10 (9,6)	

SD: standaarddeviatie; *tenzij anders aangegeven; **significant.

RESULTATEN

Participanten

We includeerden 104 participanten. Meer mannen dan vrouwen namen deel aan dit onderzoek: $t(103) = 28,7$; $p < 0,001$. De gemiddelde leeftijd was significant verschillend tussen mannen en vrouwen. Mannen ($n = 71$) waren gemiddeld 44,2 jaar (standaarddeviatie (SD): 11,7) en vrouwen ($n = 33$) waren gemiddeld 49,6 jaar (SD: 10,1); $t(102) = 7,866$; $p = 0,018$. De meerderheid van de participanten had de diagnose schizofrenie (60%). Diagnosen bij mannen en vrouwen verschilden niet (Fishers exacte test: $p = 0,150$). De hoogst genoten opleiding was voor de meeste participanten ‘middelbare school afgerond’ (37%). Het opleidingsniveau voor mannen en vrouwen was niet verschillend (Fishers exacte test: $p = 0,859$). Alle demografische gegevens zijn weergegeven in [tabel 1](#).

Validiteit

In de eerste analyse vergeleken we de vragenlijsten GASS-C-NL-R2 en LUNSERS (NL) met elkaar op het eerste meetmoment. Spearmans correlatiecoëfficiënt was 0,830 ($p < 0,001$; $n = 72$ complete paren). Dit wees op een sterke (Akoglu 2018), statistisch significante correlatie tussen de GASS-C-NL-R2 en de LUNSERS (NL) op het eerste meetmoment.

In de tweede analyse vergeleken we de vragenlijsten

GASS-C-NL-R2 en LUNSERS (NL) met elkaar op het tweede meetmoment, één week na het eerste meetmoment. Spearmans correlatiecoëfficiënt was 0,68 ($p < 0,001$), hetgeen wees op een sterke (Akoglu 2018), statistisch significante correlatie tussen de GASS-C-NL-R2 en de LUNSERS (NL) op het tweede meetmoment.

Betrouwbaarheid

Voor de analyse van verschillen tussen de GASS-C-NL-R2-vragenlijst op meetmoment één en twee (één week later) waren 46 paren van complete lijsten beschikbaar. Spearmans correlatiecoëfficiënt was 0,68 ($p < 0,001$). Dit wees op een sterke (Akoglu 2018), statistisch significante correlatie tussen vragenlijst op de twee meetmomenten. Cronbachs alfa was 0,85 ($n = 78$), wat wees op een sterke interne consistentie (Kilic 2016).

Factoranalyse

De factoranalyse toonde aan dat alle vragen een *communality extraction* van 0,40 of hoger hadden, met een range van 0,587 en 0,801. Dit toonde aan dat het verwijderen van een vraag geen voordeel zou opleveren. We vonden zes onderliggende factoren in de analyse (eigenwaarde $> 1,0$). In [tabel 2](#) geven we weer hoe de vragen uit de GASS-C-NL-R2 met elkaar clusterden tot de zes factoren, met de volgende verklarende benamingen: 1. gastro-intestinale klachten, koorts en wazig zien; 2. subjectieve fysieke belevingen; 3. slaapklachten; 4.

Tabel 2. Clustering van de GASS-C-NL-R2-vragen op de factoranalyse*

FACTOR	VRAAGNUMMER					
1. Gastro-intestinale klachten, koorts en wazig zien	7	8	9a	9b	10	16
2. Subjectieve fysieke belevingen	3	4	5			
3. Slaapklachten	1	2	15			
4. Verminderde controle over lichamelijke processen	6	11	13			
5. Vaker plassen	12					
6. Seksuele klachten	14					

Per vraag namen we de hoogste score over, om zo te achterhalen bij welke factor de vraag het meest paste.

De factoren kregen overkoepelende benamingen.

verminderde controle over lichamelijke processen; 5. vaker plassen; 6. seksuele klachten. In bijlage 3 zijn de exacte scores van elke vraag op elke van de zes factoren te vinden.

DISCUSSIE

Uit onze analyses blijkt dat de GASS-C-NL-R2 een valide en betrouwbare vragenlijst is voor het monitoren van veelvoorkomende bijwerkingen van clozapine. De gevonden Cronbachs alfa (0,85) is vergelijkbaar met de originele GASS-C (0,907); beide waarden laten een sterke interne consistentie zien. Uit de factoranalyse blijkt dat alle vragen relevant zijn en behouden kunnen worden. Zoals genoemd in de introductie is clozapine het effectiefste antipsychoticum voor TRS (Conley & Buchanan 1997; Leucht e.a. 2013). Echter, de potentieel levensbedreigende bijwerkingen zijn reden voor voorzichtigheid bij veel behandelaars (Cohen 2014; Okhuijsen-Pfeifer e.a. 2019). Het beschikbaar zijn van een gevalideerde Nederlandse vragenlijst om regelmatig voorkomende en potentieel zeldzame gevaarlijke bijwerkingen te monitoren kan klinici en patiënten ondersteunen bij het nastreven van een goede gezondheid, hoge kwaliteit van leven en verbetering van de therapietrouw (Hynes e.a. 2015). Bovendien kan het gebruik van deze vragenlijst, door onderrapportage te verkleinen, de kennis over de frequentie van bepaalde bijwerkingen vergroten. Voor 5 van de 6 factoren aan bijwerkingen is direct duidelijk dat deze clusteren, bijv. vragen over slaap die clusteren bij slaapklachten. Voor de eerste factor is dat echter niet direct duidelijk. Hoewel wij niet kunnen verklaren waarom koorts clustert bij gastro-intestinale klachten en wazig zien, achten wij het wel waarschijnlijk dat wazig zien en gastro-intestinale klachten beide zijn terug te voeren op de anticholinerge bijwerkingen van clozapine. Uit deze factoren blijkt dus dat mensen die een bepaalde anticholinerge bijwerking, zoals obstipatie, ervaren ook vaker andere anticholinerge bijwerkingen ervaren, zoals wazig zien.

Beperkingen

Deze studie heeft enkele beperkingen. Om te beginnen was de omvang van de steekproef met 104 respondenten relatief klein. Vergelijkbare studies hebben 100-200 participanten. Echter, door het ontbreken van veel gegevens bestond de populatie in de meeste analyses uit 50-80 participanten, wat kan leiden tot een grotere fout in de correlatiecoëfficiënten. Een kleine steekproef leidt vaak tot een fout-negatieve uitkomst. De resultaten in deze studie waren allemaal significant, wat dit type fout onwaarschijnlijk maakt.

Een tweede beperking is het verschil in afname van de vragenlijst op de twee meetmomenten, waartussen één week tijd zat. De vragenlijst op het eerste meetmoment werd afgenomen na het interview van de CLOZIN-studie, in de aanwezigheid van een onderzoeker. Dit kan leiden tot gebrek aan motivatie en concentratie, en kan leiden tot sociaal wenselijke antwoorden. Bovendien was er de mogelijkheid om vragen te stellen over de lijst aan de onderzoekers. Tijdens het invullen van de vragenlijst op het tweede meetmoment, één week later, waren geen onderzoekers aanwezig. Hierdoor was het tijdens het tweede meetmoment niet mogelijk om vragen te stellen aan de onderzoeker. Op het tweede meetmoment waren er relatief veel vragenlijsten die nooit zijn ontvangen (n = 54) en/of vragenlijsten die onvolledig waren ingevuld (n = 58).

Ten slotte was er een significant verschil tussen zowel het aantal mannelijke en vrouwelijke participanten als tussen de gemiddelde leeftijd van mannen en vrouwen. Dit zou de uitkomsten kunnen beïnvloeden, bijvoorbeeld door een verschil van interpretatie van de vragen of een verschil in bijwerkingenpatroon veroorzaakt door leeftijd of sekse. Ondanks de relatief kleine steekproef, is er wel een goede representatie van verschillende opleidingsniveaus en een redelijke representatie van de verschillende diagnoses. Dit maakt de studie representatief voor de populatie waarin deze vragenlijst gebruikt kan gaan worden. De leeftijd van de participanten is ook representatief voor de populatie aangezien er grote vari-

atie in leeftijd was. De gemiddelde leeftijd was redelijk hoog (boven 40). Dit was in lijn met de verwachting aanzien clozapine een derdelijnbehandeling is en deze dus later (en nog regelmatig vertraagd) in het ziekteproces wordt ingezet.

Vervolgonderzoek

Wij bevelen aan om vervolgonderzoek in een grotere steekproef te doen om te testen of de resultaten vergelijkbaar zijn. Verder raden we aan om het invullen van de vragenlijst op beide momenten op dezelfde manier te doen, bijvoorbeeld door bij beide invulmomenten een onderzoeker aanwezig te laten zijn of bij beide momenten niet. Een optie is de lijst in te zetten in de ambulante praktijk en/of in de wachtkamers. Wanneer er dan ontbrekende antwoorden zijn, kan dat tijdens de (poli-) afspraak met de clinicus worden uitgevraagd. Inzet van de GASS-C-NL-R2-vragenlijst kan efficiënt zijn: bijwerkingen waarvan men aangeeft er geen last van te hebben, hoeven niet besproken te worden. Dit scheelt tijd en ongemak, terwijl de clinicus zeker weet dat op deze manier alle bijwerkingen en klachten nagevraagd zijn. Het gebruik van een vragenlijst kan bovendien structuur bieden en drempelverlagend werken voor het bespreken van bijwerkingen.

CONCLUSIE

We concluderen dat men de GASS-C-NL-R2 in de dagelijkse (poli)klinische praktijk kan inzetten om betrouwbaar en systematisch te informeren naar veelvoorkomende clozapinegerelateerde bijwerkingen, op een voor de patiënt niet-confronterende en beknopte manier. Deze vragenlijst is belangrijk omdat het aantal patiënten dat clozapine gebruikt, toeneemt en het belangrijk is de kwaliteit van behandeling te waarborgen door bijwerkingen te monitoren.

NOOT

De bijlagen zijn op te vragen bij de auteurs; de complete vragenlijst GASS-C-NL-R2 (bijlage 2) staat in de sectie Meetinstrumenten van de site van het Tijdschrift.

LITERATUUR

- Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turkish J Emerg Med* 2018; 18: 91-3.
- Cohen D. Prescribers fear as a major side-effect of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 154-5.
- Cohen D, Bogers JPAM, van Dijk D, Bakker B, Schulte PFJ. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1307-12.
- Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997; 23: 663-74.
- Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: Differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007; 21: 911-36.
- Hodge K, Jespersen S. Side-effects and treatment with clozapine: A comparison between the views of consumers and their clinicians. *Int J Ment Health Nurs* 2008; 17: 2-8.

- Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: Study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 481-5.
- Hu RJ, Malhotra AK, Pickar D. Predicting response to clozapine: Status of current research. *CNS Drugs* 1999; 11: 317-26.
- Hynes C, Keating D, McWilliams S, Madigan K, Kinsella A, Maidment I, e.a. Glasgow Antipsychotic Side-effects Scale for Clozapine - Development and validation of a clozapine-specific side-effects scale. *Schizophr Res* 2015; 168: 505-13.
- Jongkind A, Nuchelmans RM., Schulte PF. Glasgow Antipsychotic Side-effects Scale for Clozapine (GASS-C-NL-R). *Psyfar* 2017; 4: 48-53.
- Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003; 12: 5-19
- Kilic S. Cronbach's alpha reliability coefficient. *J Mood Disord* 2016; 6: 47-8.
- Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risks of obesity. *Med Clin North Am* 1989; 73: 111-38.
- Knegtering R, Wolters H. LUNTERS (NL) <http://pepned.werkinuitvoering.nl/in-de-praktijk/meetinstrumenten/index.html>
- Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): Updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull* 2010; 36: 94-103.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, e.a. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951-62.
- Luykx JJ, Stam N, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. In the aftermath of clozapine discontinuation: comparative effectiveness and safety of antipsychotics in patients with schizophrenia who discontinue clozapine. *Br J Psychiatry* 2020; 217: 498-505.
- Okhuijsen-Pfeifer C, Cohen D, Bogers JPAM, de Vos CMH, Huijsman EAH, Kahn RS, e.a. Differences between physicians' and nurse practitioners' viewpoints on reasons for clozapine underprescription. *Brain Behav* 2019; 9: e01318.
- Okhuijsen-Pfeifer C, Huijsman EAH, Hasan A, Sommer IEC, Leucht S, Kahn RS, e.a. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 281-8.
- Okhuijsen-Pfeifer C, Sterk AY, Horn IM, Terstappen J, Kahn RS, Luykx JJ. Demographic and clinical features as predictors of clozapine response in patients with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 111: 246-52.
- Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2017; 62: 772-7.
- Taylor DM, Young C, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine: A case note review. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 30-4.
- Wolters HA, Knegtering H, van den Bosch RJ, Wiersma D. Effects and side effects of antipsychotic treatment in schizophrenia: pros and cons of available self-rating scales. *Schizophr Res* 2009; 112: 114-8.

SUMMARY

Validation of the Dutch Glasgow Anti-psychotic Side-Effect Scale for Clozapine

R. Huisman, C. Okhuijsen-Pfeifer, E.Y.H. Mulder, A. Jongkind, D. Cohen, J.P.A.M. Bogers, M.Z. van der Horst, J.J. Luykx

Background To monitor the unique side effect pattern of clozapine, the Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale for Clozapine (GASS-C) was developed in English and validated. This questionnaire was previously translated to Dutch, and revised, but not yet validated.

Aim The current study concerns the validation of the second revision of the GASS-C-NL-R2 for the Dutch language.

Method Two Spearman correlation tests were conducted to compare GASS-C-NL-R2 with the Dutch version of the Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUNSERS) at two time points. There was one week between these two time points. The test-retest reliability was determined using a Spearman correlation test and Cronbach's alpha on the GASS-C-NL-R2 between the two time points. In addition, a factor analysis was performed.

Results Spearman's correlation coefficient between the GASS-C-NL-R2 and the LUNSERS was 0.830 ($p < 0.001$, $n = 72$) at the first time point and 0.684 ($p < 0.001$, $n = 50$) at the second time point. GASS-C-NL-R2 also had a strong test-retest reliability: Spearman's correlation coefficient was 0.680 ($p < 0.001$; $n = 46$), and Cronbach's alpha was 0.847, $n = 78$. Factor analysis showed that all questions were relevant.

Conclusion The current study shows that GASS-C-NL-R2 is a valid and reliable questionnaire to monitor side effects related to clozapine with a relatively high prevalence. Future studies should focus on the practical utility of GASS-C-NL-R2 with a larger sample size.