

RICHTLIJN VOOR HET GEBRUIK VAN CLOZAPINE

Versie 10, 19-2-2006

I) INSTELLEN OP CLOZAPINE

Ia) Intentieverklaring

Deze richtlijn is bedoeld om adequate behandeling met clozapine te bevorderen. Het zich houden aan deze richtlijn is geen garantie voor juist handelen. In concrete situaties kan het nodig zijn gemotiveerd van de richtlijn af te wijken. Deze richtlijn is tot stand gekomen op basis van de bestudering van onderzoek- en casuïstiekgegevens door de ClozapinePlusWerkGroep, een werkgroep van psychiaters die zich toeleggen op behandeling van patiënten met therapieresistente psychotische stoornissen. De ClozapinePlusWerkGroep houdt zich aanbevolen voor betekenisvolle aanvullingen en kritisch commentaar. De achtergrondinformatie van deze richtlijn en antwoord op detailvragen is te vinden op de website www.dijkenduin.nl/research/clozapine.html.

Ib) Indicaties

1. Therapieresistente positieve en negatieve symptomen bij schizofrenie, niet reagerend op minimaal twee verschillende antipsychotica, waaronder een atypisch antipsychoticum, in adequate dosering en gedurende voldoende lange tijd (eventueel eerder in bijzondere gevallen).
2. Onbehandelbare extrapyramidale bijwerkingen op antipsychotica bij patiënten, ook bij twee atypische middelen (inclusief quetiapine).
3. Psychotische aandoeningen die optreden tijdens het beloop van de ziekte van Parkinson, in gevallen waar standaardtherapie heeft gefaald.
4. Onbehandelbare tardieve dyskinesie en tardieve dystonie, bij dwingende indicatie tot het gebruik van antipsychotica. Behandeling van de tardieve bewegingsstoornis bij falen van alternatieven.
5. Therapieresistente schizoaffectieve stoornis, bipolaire stoornis en psychotische depressieve stoornis.
6. Therapieresistente agressie en middelenmisbruik bij schizofrenie of schizoaffectieve stoornis.
7. Recidiverend suïcidaal gedrag bij therapieresistente en niet-resistente schizofrenie en schizoaffectieve stoornis.

Clozapine is voor de indicatie 1, 2, 3 en 4 in Nederland geregistreerd, voor indicatie 7 in de VS.

Clozapine is het meest effectieve antipsychoticum, ook bij een niet therapieresistente populatie. Het bijwerkingenprofiel maakt clozapine echter ongeschikt als middel van eerste keuze. Patiënten dienen vooraf voldoende te worden geïnformeerd over deze bijwerkingen. Indien patiënten op het moment van indicatiestelling onvoldoende in staat zijn om deze informatie te begrijpen en hun belangen af te wegen, dient overleg plaats te vinden met iemand die de belangen van de patiënt kan en mag behartigen. In bijzondere gevallen is dwangbehandeling met intramusculair toegediende clozapine te overwegen.

De indicatie tot behandeling met clozapine wordt door een psychiater gesteld of door een arts ervaren in de behandeling met clozapine.

Ic) Contra-indicaties

- Agranulocytose/granulocytopenie in voorgeschiedenis;
- Myeloproliferatieve aandoeningen;
- Ongecontroleerde epilepsie;
- Ernstige lever-, nier- of hartziekte;
- Paralytische ileus;
- Psychose door alcohol/intoxicatie/medicatie ;
- Coma, circulatoire collaps, depressie CZS.

Voorzichtigheid bij:

- Carbamazepine en andere medicatie met een bekend vergrote kans op agranulocytose;
- Prostaathypertrofie;
- Glaucoom;
- Ulcus duodeni;
- Diabetes mellitus.

Id) Interacties

De metabolisatie van clozapine loopt via het lever-enzymstelsel cytochroom P450 (CYP1A2, in mindere mate CYP3A4 en CYP2D6).

De clozapine-spiegel wordt verhoogd door:

- Een groot aantal SSRI's (let op: fluvoxamine kan een tienvoudige stijging geven!);
- Klassieke antidepressiva (m.n. nortriptyline);
- Erytromycine;
- Cimetidine;
- Risperidon;
- Cafeïne
- Orale anticonceptiva

De clozapine-spiegel wordt verlaagd door:

- Anti-epileptica (met name carbamazepine, in mindere mate valproïnezuur, fenytoïne);
- Roken.

Ie) Voorafgaande aan instellen

- Psychiatrisch onderzoek (expliciet dwangsymptomen uitvragen omdat clozapine obsessief compulsieve klachten kan veroorzaken);
- Facultatief: heteroanamnese en PANSS of ander meetinstrument ter evaluatie van het effect;
- Somatische anamnese: voorgeschiedenis en (familie)anamnese m.b.t. epilepsie, beenmerg/bloedbeeld aandoeningen, lever-, nier- en hartziekten, glaucoom, prostaathypertrofie, diabetes mellitus, maag-/darmklachten, defaecatiepatroon;
- Medicatie en intoxicaties (roken, koffie);
- Duizeligheid en sedatie bij vroegere medicatie;
- Algemeen lichamelijk onderzoek (RR liggend en staand, pols, temperatuur en gewicht).

- Laboratoriumonderzoek: algemeen bloedbeeld incl. leuco-diff, lever- en nierfuncties, elektrolyten, nuchter glucose, triglyceriden, totaal cholesterol, HDL- en LDL-cholesterol;
- Wanneer bij start therapie het aantal leucocyten onder de $3,5 \times 10^9/l$ of het aantal neutrofiële granulocyten onder de $2,0 \times 10^9/l$ is, dan alleen starten in overleg met een hematoloog (bij benigne etnische neutropenie kan in overleg met een hematoloog een lagere ondergrens worden aangehouden);
- Facultatief: EEG. (EEG afwijkingen kunnen leiden tot een voorzichtigere titratie).

II) MEDICATIESCHEMA

- Clozapine moet bij start langzaam opgehoogd worden vanwege bijwerkingen (m.n. hypotensie en sedatie). Begindosering eerste dag 1-2 dd. $12\frac{1}{2}$ mg, gevolgd door 1-2 dd. 25mg op de tweede dag. Als dit goed verdragen wordt, kan de dosis worden verhoogd met 25-50mg per dag, waarbij de eerste 14 dagen niet meer dan 300 mg per dag mag worden gegeven. Hierna kan, zo nodig, de dosis verder verhoogd worden met stappen van 50-100 mg een- of tweemaal per week. Een dosering tot 200 mg kan 's avonds als eenmalige dosering worden gegeven. Ook hogere doseringen in één gift worden meestal goed verdragen. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson en oudere patiënten dient men de dosering nog voorzichtiger op te bouwen: start met $6\frac{1}{4}$ mg of 12,5mg voor het slapen. De dosis wordt maximaal twee keer per week met 12,5mg verhoogd. De werkzame dosis bij patiënten met de ziekte van Parkinson ligt meestal tussen 25 en 50mg en wordt bij voorkeur gegeven als eenmalige dosis voor het slapen;
- Bepaalde klassieke antipsychotica (m.n. fenothiazinen) geven eveneens een verhoogde kans op granulopenie. Het is van belang om te proberen een depot om te zetten in de orale vorm, zodat in geval van agranulocytose alle medicatie direct stopgezet kan worden.

Clozapinespiegels kunnen een 45-voudige variatie vertonen bij dezelfde dosis. Iedere patiënt op dezelfde dosis instellen is niet rationeel. Bekende predictoren voor de spiegels zijn geslacht (vrouwen hebben hogere spiegels), roken (verlaagt spiegel) en leeftijd. Op basis van deze gegevens kan een eerste schatting worden gemaakt van de benodigde dosis voor een adequate spiegel.

Richtdosering (eind instelling) voor spiegel van ong. 350 ng/ml bij (jong)volwassenen.

	Rokers	Niet-rokers
Man	450 mg	200 mg
Vrouw	325 mg	250 mg

III) CONTROLE CLOZAPINE BIJ INSTELLING

IIIa) Leukocytencontrole's

- Eerste 18 weken: wekelijks leukocyten- en granulocytenaantal (i.v.m. een kans van 0,68% op agranulocytose);
- Na 18 weken: vierwekelijks leukocyten- en granulocytenaantal;

- Als de behandeling met clozapine om niet-hematologische reden wordt afgebroken wordt het leukocyten- en granulocytenaantal wekelijks gedurende vier weken of tot de eerste waarden van leucocyten $>3,5 \times 10^9/l$ en neutrofiele granulocyten $>2,0 \times 10^9/l$ gecontroleerd.
- Als na 18 weken de behandeling om niet-hematologische redenen gedurende meer dan 3 dagen, maar minder dan 4 weken is gestaakt, moet bij herinstelling het leukocyten- en granulocytenaantal gedurende 6 weken weer wekelijks bepaald worden;
- Indien de behandeling meer dan 4 weken is gestaakt, moet opnieuw gedurende 18 weken wekelijkse controle plaatsvinden;
- Bij tekenen van infectie (koorts/keelpijn/griepverschijnselen): diezelfde dag leukocyten en differentiatie (ook in het weekend)
- Bij daling leuco's tussen $3,0$ en $3,5 \times 10^9/l$ of neutrofiele granulocyten $1,5-2 \times 10^9/l$: controle twee maal per week tot de tellingen stabiliseren of toenemen;
- Bij daling leuco's beneden $3,0 \times 10^9/l$ of daling neutrofiele granulocyten beneden $1,5 \times 10^9/l$: overleg supervisor, somatisch arts en internist/hematoloog i.v.m. stopzetting clozapine. Dagelijks bloedbeeld en controle op infectie. Overweeg het geven van een hematopoetische groeifactor (G-CSF). Patiënt niet opnieuw instellen op clozapine.

IIIb) Andere aanbevolen controle's

Tijdens de instelling wordt de patiënt geregeld gevraagd naar eventueel optredende obstipatie. De nuchtere bepaling van glucose, triglyceriden, totaalcholesterol, HDL- en LDL-cholesterol en controle van het gewicht in het eerste jaar drie keer herhalen. Na het eerste jaar glucose drie keer per jaar, cholesterol en triglyceriden een keer per jaar controleren. Gewicht en bloeddruk 2 keer per jaar controleren.

IIIc) Clozapinespiegelcontrole

- Clozapinespiegels kunnen bij dezelfde dosis een grote variatie vertonen. Het instellen op clozapine zonder spiegelbepalingen kan dus enerzijds grote risico's met zich meebrengen en anderzijds ook leiden tot niet adequate behandeling;
- Spiegelbepalingen dienen minimaal vijf dagen na de laatste dosisverandering plaats te vinden;
- De bloedafname dient plaats te vinden $12 \pm 1/2$ uur na inname van de laatste dosering;
- Clozapine heeft een relatief smalle therapeutische marge. Bijwerkingen zijn spiegelafhankelijk en nemen boven de 750 ng/ml en vooral boven de 1050 ng/ml snel toe. Voor patiënten met therapieresistente schizofrenie ligt de therapeutische drempel van de clozapinespiegel in plasma ongeveer bij 400 ng/ml . De kans op respons boven deze drempel is dubbel zo groot als bij spiegels onder de drempel. Als een patiënt een respons vertoont bij een lage spiegel, is er geen noodzaak deze te verhogen. Men dient bij een spiegel boven 400 ng/ml minimaal acht weken te nemen om het effect te beoordelen;
- In het geval van non-respons kunnen ook hogere spiegels boven de 400 ng/ml tot maximaal 700 ng/ml worden geprobeerd.
- Het slikken van meer dan tien tabletten per dag kan voor patiënten onoverkomelijke problemen met zich meebrengen. Men kan dan weloverwogen gebruik maken van de interactie met fluvoxamine. Onder nauwlettende klinische en spiegelcontrole kan toevoeging van 25 mg tot 50 mg fluvoxamine een lage clozapinespiegel met een factor 3,5 doen stijgen.

- Samenvatting indicatie spiegelbepalingen: Begeleiden start therapie; toevoegen/afbouw medicatie met bekend interactie-effect; starten/stoppen roken of overmatig cafeïnegebruik; ernstige dosisafhankelijke bijwerkingen / toxiciteit (m.n. insulden, speekselvloed, sedatie, hypotensie); controle therapietrouw; (dreigende) psychotische decompensatie.

IV) BIJWERKINGEN

- Agranulocytose: zie leucocytenbepalingen
- Convulsies: Bij eerste insult: spiegelbepaling, evt. verlagen dosis en consult neuroloog. Tijdens instellen proberen het minderen van benzodiazepines te vermijden. Bij tweede insult evt. valproaat toevoegen.
- Sedatie: Vooral bij start, daarom dosis langzaam verhogen, grootste dosering voor de nacht, eventueel dosis verlagen bij persisteren.
- Speekselvloed: Vooral bij start, maar vaak persisterend. Voor 's nachts handdoek op hoofdkussen. Wanneer ook overdag en onaanvaardbaar: sliktraining/kauwgum, dosis verlagen of toevoegen anticholinergicum (CAVE delier), bijv. sublinguale atropine (een druppel 1%-oplossing).
- Orthostatische hypotensie: Vooral bij start en snelle dosisverhoging, daarom dosis langzaam verhogen.
- Obstipatie: Cave ileus. Lactulose 15-30ml. dd, z.n. magnesiumoxide 1-5g of psylliumpreparaat of macrogol/elektrolyten.
- Tachycardie: Dosis verlagen (evt. propranolol).
- Gewichtstoename: Dieet voorschriften, evt. verwijzing diëtist. Advies te bewegen.
- Hyperthermie/koorts: Met name in eerste drie weken temperatuurstijgingen tot boven 38°C, meestal benigne. CAVE agranulocytose, myocarditis en maligne neuroleptica syndroom.
- Leucocytose: Vooral bij start, soms persisterend. Is goedaardig.
- Eosinofilie: Met name in tweede maand, bij ca. 5-50% van de patiënten. Meestal voorbijgaand, zeldzaam voorafgaand aan complicaties (o.a. myocarditis, agranulocytose).
- Leverenzymstijging: Meestal voorbijgaand, geen standaardcontroles nodig, behalve bij preëxistente leveraandoeningen.
- Maagdarmklachten: Evt. zuurremmers of antacida.
- Myocarditis/cardiomyopathie: Bij klachten als koorts, tachycardie en griepachtige verschijnselen met dyspnoe, pijn op de borst, hartfalen in eerste weken na start: CAVE myocarditis. Ter uitsluiting kan troponine worden bepaald en/of verwijzing naar de cardioloog worden overwogen. Bij ernstig beeld directe verwijzing naar cardioloog.
- Diabetes mellitus: Afvallen/dieet/orale antidiabetica/insuline/evt. staken clozapine.
- Obsessief compulsieve symptomen: Spiegel in het therapeutisch bereik brengen, evt. clozapine staken. Anders gedragstherapie en/of SSRI-additie (let op interacties).
- Onttrekkingspsychose: Clozapine langzaam uitsluipen (olanzapine ter overbrugging).
- Hypercholesterolemie: Cholesterolverlagende middelen (statines).
- Hypertriglyceridemie: Fibraten.

V) OVERDOSERING/INTOXICATIEVERSCHEIJNSELEN

Intoxicatieverschijnselen treden meestal bij te snelle dosisverhoging op of bij (onverwacht) hoge spiegels (meestal vanaf 1000ng/ml).

- Extreme speekselvloed, gestoorde slikreflex;
- Dysarthrie, ataxie, evenwichtsstoornissen;
- Sedatie, aandachtsstoornis;
- Tachycardie.

Ernstige intoxicatie-verschijnselen:

- Sedatie, lethargie;
- Hypotensie, coma, acute dood;
- Delier, hallucinaties, desoriëntatie, agitatie, verwardheid;
- Convulsies, tremor, fasciculaties, myoclonus, hypo/areflexie;
- ECG afwijkingen, (sinus)tachycardie, myocarditis;
- Acut leverfalen;
- Erosieve hemorragische gastritis.

De behandeling van een intoxicatie bestaat uit supportieve maatregelen. Complicaties (coma, ECG-afwijkingen, epileptische toevallen) worden symptomatisch behandeld met resp. intubatie en beademing om aspiratiepneumonie te voorkomen, ECG-bewaking/antiaritmica en benzodiazepinen. Mogelijk kan flumazenil het coma tegengaan. In geval van hypotensie zijn sympathicomimetica gecontra-indiceerd, omdat clozapine alpha-adrenolytische activiteit bezit.

Clozapine - Toelichting bij een richtlijn

Dr. P.F.J. Schulte en de ClozapinePlusWerkGroep

Correspondentie:

Dr. P.F.J. Schulte, psychiater

GGZ-NHN

Postbus 18

1850 BA Heiloo

e-mail: r.schulte@ggz-nhn.nl

Inleiding

Onder de antipsychotica neemt clozapine een unieke plaats in^{1,2}. Nadat het in Nederland al van de markt gehaald was vanwege een verhoogd agranulocytoserisico, werd het uiteindelijk toch weer toegelaten toen bleek dat dit medicijn voor sommige patiënten een laatste redmiddel vormt. Ondanks deze bijzondere status zijn veel psychiaters huiverig clozapine in te zetten vanwege de bekende risico's en andere complicaties. Dit artikel bespreekt de indicaties van clozapine, de risico's en bijwerkingen. Bijzondere nadruk wordt gelegd op informatie die bij de praktische uitvoering van een behandeling met clozapine van belang kan zijn. Essentiële stappen zijn in de richtlijn vastgelegd.

Indicaties

Clozapine heeft een plaats bij de behandeling van therapieresistente psychiatrische stoornissen:

- 1) Therapieresistente positieve en negatieve symptomen bij schizofrenie, niet reagerend op minimaal twee verschillende antipsychotica, waaronder een atypisch antipsychoticum, in adequate dosering en gedurende voldoende lange tijd (eventueel eerder in bijzondere gevallen).
- 2) Onbehandelbare extrapyramidale bijwerkingen op antipsychotica bij patiënten, ook bij twee atypische middelen (inclusief quetiapine).
- 3) Psychotische aandoeningen die optreden tijdens het beloop van de ziekte van Parkinson, in gevallen waar standaardtherapie heeft gefaald.
- 4) Onbehandelbare tardieve dyskinesie en tardieve dystonie, bij dwingende indicatie tot het gebruik van antipsychotica. Behandeling van de tardieve bewegingsstoornis bij falen van alternatieven.
- 5) Therapieresistente schizoaffectieve stoornis, bipolaire stoornis en psychotische depressieve stoornis.
- 6) Therapieresistente agressie en middelenmisbruik bij schizofrenie of schizoaffectieve stoornis.
- 7) Recidiverend suïcidaal gedrag bij therapieresistente en niet-resistente schizofrenie en schizoaffectieve stoornis.

Clozapine is voor de indicatie 1, 2, 3 en 4 in Nederland geregistreerd, voor indicatie 7 in de VS.

Clozapine is het meest effectieve antipsychoticum, ook bij een niet therapieresistente populatie. Het bijwerkingenprofiel maakt clozapine echter ongeschikt als middel van eerste keuze. Patiënten dienen vooraf voldoende te worden geïnformeerd over deze bijwerkingen.

Indien patiënten op het moment van indicatiestelling onvoldoende in staat zijn om deze informatie te begrijpen en hun belangen af te wegen, dient overleg plaats te vinden met iemand die de belangen van de patiënt kan en mag behartigen. In bijzondere gevallen is dwangbehandeling met intramusculair toegediende clozapine te overwegen³.

De indicatie tot behandeling met clozapine wordt door een psychiater gesteld of door een arts ervaren in de behandeling met clozapine.

a. Therapieresistente schizofrenie

Clozapine is het enige antipsychoticum dat effectiever dan standaardneuroleptica is, ook bij een niet-therapieresistente populatie^{4,5}. Alleen het bijwerkingenprofiel maakt clozapine ongeschikt als middel van eerste keus. Clozapine geldt ook na de invoering van de nieuwe atypische antipsychotica als "gouden standaard" voor de behandeling van therapieresistente schizofrenie^{6,7,8,9,10,11}.

Onder ambulante patiënten met schizofrenie zijn veel partiële responders te vinden met positieve dan wel negatieve restverschijnselen die op klassieke antipsychotica niet optimaal reageren. Ook bij deze groep is clozapine effectiever dan haloperidol, vooral op de positieve symptomen^{12,13,14}. Partiële respons werd in het onderzoek van Breier e.a. (1994) gedefinieerd als een symptoomlevel van minimaal 8 punten op de totale psychosecluster (conceptuele desorganisatie, hallucinaties, ongewone denkinhoud en achterdocht) van de BPRS, of minimaal 4 punten op een van deze items, of minimaal 20 punten op de Scale for the assessment of negative symptoms (SANS), danwel 2 of meer punten op een van de globale items van deze schaal.

In verscheidene onderzoeken is aangetoond dat de levenskwaliteit als ook het subjectief welzijn onder clozapine verbetert¹⁵. Ondanks dat clozapine ook soms hinderlijke bijwerkingen heeft, is de medicatietrouw groter en zetten patiënten de behandeling met clozapine langer voort dan met de vorige medicatie^{16,17}.

Een recent onderzoek in een iets minder ernstige therapieresistente populatie van patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis werden clozapine, olanzapine, risperidon en haloperidol met elkaar vergeleken¹⁸. Alle atypische middelen waren significant werkzamer dan haloperidol. Olanzapine en clozapine vertoonden relatief het beste effect. Voor de behandeling van negatieve symptomen bleek clozapine superieur. De nieuwe atypische antipsychotica risperidon en olanzapine lijken dus enig effect te hebben, vooral bij de minder ernstig therapieresistente psychosen. Daar zij minder bijwerkingen en risico's dan clozapine kennen is een proefbehandeling hiermee geïndiceerd voor dat op clozapine wordt overgestapt. Dit middel is ook bij ernstige therapieresistentie werkzaam gebleken, ook in gevallen waar eerst een modern middel was geprobeerd.

Clozapine heeft een gunstig effect bij patiënten met de dubbele diagnose van schizofrenie en verslaving^{19,20,21,22}. Het vermindert het suïciderisico met vier vijfde en heeft in vergelijking met andere, ook atypische antipsychotica een superieur effect op agressie en geweld^{23,24,25,26,27,28,29}. In een gerandomiseerde vergelijking van clozapine met olanzapine bij

patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis en hoog suïciderisico werd een duidelijk voordeel van clozapine boven olanzapine gevonden t.a.v. van verschillende parameters van suïcidaliteit³⁰. De antisuïcidale en antiagressieve effecten lijken onafhankelijk van de verbetering van positieve, negatieve, depressieve of algemene psychopathologische symptomen op te treden³¹. Uit gecontroleerd onderzoek komen aanwijzingen dat clozapine het aantal arrestaties vanwege delinquent gedrag vermindert³². Dit past bij de bevinding uit een ander onderzoek bij forensische, overwegend psychotische patiënten: bij de groep op clozapine werd het voorwaardelijk ontslag significant minder vaak ingetrokken dan bij de groep op haloperidol³³. Er zijn negen casussen van schizofrenie met psychogene polydipsie en hyponatriemie gepubliceerd, bij wie clozapine een gunstige werking op de polydipsie en de lichamelijke gevolgen daarvan had^{34,35}.

b. Extrapyramidale bijwerkingen bij andere antipsychotica

Van alle atypische antipsychotica wordt aangenomen dat zij minder extrapyramidale bijwerkingen veroorzaken dan klassieke middelen³⁶. Het is daarom zinvol eerst de nieuwe atypische middelen te proberen voordat clozapine wordt ingezet. Risperidon en olanzapine reageren in hogere doseringen echter als klassieke antipsychotica³⁷. In tegenstelling tot andere (ook atypische) antipsychotica binden alleen quetiapine en clozapine slechts kortdurend aan de D₂-receptor^{38,39}. Dit zou de minimale kans op extrapyramidale bijwerkingen bij deze twee middelen kunnen verklaren⁴⁰. Daarom verdient vooral quetiapine een plaats bij het vermijden van extrapyramidale bijwerkingen voordat clozapine wordt ingezet.

c. Tardieve dyskinesie en tardieve dystonie

Het staat vast dat clozapine een zeer lage, minimale kans op tardieve dyskinesie heeft, zelfs na jarenlang gebruik^{41,42}. Clozapine heeft in dubbel-blind gecontroleerd of cross-over onderzoek bij tardieve dyskinesie en in open label onderzoek bij tardieve dystonie een gunstig effect^{43,44}. Dit kan reden zijn om clozapine in te zetten bij tardieve bewegingsstoornissen zowel om de bewegingsstoornis zelf te behandelen, alsook om zo weinig mogelijk te schaden indien een antipsychoticum noodzakelijk blijft om de psychiatrische stoornis te behandelen.

d,e,f. Schizoaffectieve en stemmingsstoornissen

Clozapine is als monotherapie of augmentatie van stemmingsstabilisatoren werkzaam bij een therapieresistente psychose, psychotische, niet-psychotische of dysfore manie alsook depressie in het kader van een bipolaire of schizoaffectieve stoornis^{45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61}. De verbetering blijkt in de bipolaire en schizoaffectieve groep zelfs significant groter te zijn dan in de groep met schizofrenie^{62,63}. De polariteit van de stemmingsontregeling is hierbij van belang: manische en gemengd-psychotische toestandsbeelden hadden een kans op verbetering van 71% t.o.v. 52% bij een depressie. Al dan niet in combinatie met stemmingsstabilisatoren schijnt clozapine ook een

stemmingsstabiliserend, profylactisch effect te hebben, zelfs bij rapid cycling^{64, 65, 66, 67, 68, 69}. Ook over de werking bij een therapieresistente psychotische depressieve stoornis zijn er gunstige berichten^{70, 71, 72}. Voor sommige van de genoemde indicaties zijn er ook gunstige berichten over de nieuwe atypische antipsychotica^{73, 74}. Het is daarom aan te bevelen deze eerst te proberen.

g. Psychotische stoornissen bij de ziekte van Parkinson

Psychose is een frequente complicatie bij de behandeling van de ziekte van Parkinson. Ook een delier kan voorkomen. Klassieke antipsychotica zijn gecontra-indiceerd vanwege de kans op verslechtering van de primaire ziekte. Van alle atypische antipsychotica is met clozapine het meeste gerandomiseerde onderzoek bij psychose en de ziekte van Parkinson verricht en bovendien het enige met placebocontrole⁷⁵. De behandeling een delier bij de ziekte van Parkinson is niet gerandomiseerd onderzocht. Er is echter wel ervaring mee en de farmacologische overwegingen zijn dezelfde als bij de psychose.

Clozapine

Werkzaamheid en toepasbaarheid

Clozapine is drie keer in placebo-gecontroleerde RCTs onderzocht bij patiënten met de ziekte van Parkinson en geneesmiddelengeïnduceerde psychose. Het eerste onderzoek (⁷⁶) mislukte omdat patiënten het titratieschema (verhoging met 25mg clozapine/dag) niet verdroegen (⁷⁷). Twee latere, grote, vier-weekse onderzoeken toonden echter dat bij een start met 6,25mg clozapine en een langzamere dosisverhoging tot maximaal 50mg einddosis (binnen 10 dagen in het eerste en twee keer per week met 6,25mg in het tweede onderzoek), de psychotische klachten verbeteren en de bewegingsstoornissen niet worden verergerd (⁷⁸). De gemiddelde einddosis was met 24,7 resp. 36mg zo'n tien keer lager dan bij patiënten met schizofrenie. Een open verlenging van een der dubbel-blinde onderzoeken en ander naturalistisch onderzoek dat soms ook delirante patiënten includeerde toont dat het gunstige behandelresultaat met clozapine in het algemeen behouden blijft (⁷⁹). Een van deze RCTs constateerde ook een significante verbetering van de tremor. Een vierde RCT en een open onderzoek ondersteunt deze bevinding (⁸⁰). Op basis van het genoemde onderzoek is clozapine het enige geregistreerde antipsychoticum voor de behandeling van "psychotische aandoeningen die optreden tijdens het beloop van de ziekte van Parkinson, in gevallen waar standaard therapie heeft gefaald" (IB-tekst clozapine).

Bijwerkingen

Clozapine kent een aantal risico's die het tot een bijzonder middel maken (⁸¹). In de eerste plaats kan het bij 0,68% van de behandelde patiënten een dosisonafhankelijke, levensbedreigende agranulocytose veroorzaken. Daarom zijn er strenge regels betreffende leucocytencontrole's: na start 18 keer wekelijks en daarna vierwekelijks, zo lang de behandeling duurt. Bij patiënten met schizofrenie vormen epileptische insulden, myocarditis/cardiomyopathie, diabetes mellitus en hyperlipidemie een klein, maar klinisch belangrijk mortaliteitsrisico. Bij clozapinegebruikers met de ziekte van Parkinson is hierover weinig bekend (⁸²). Mogelijk dat de in vergelijking met schizofrenie veel lagere clozapinedosis de

kans op deze bijwerkingen verkleint. Dit geldt bijv. zeker voor gewichtstoename en ook anticholinerge effecten als obstipatie of urineretentie ten gevolge van clozapine. Geregeld komt bij patiënten met de ziekte van Parkinson die clozapine gebruiken voor: sedatie (die soms gunstig kan zijn om de nachtslaap te bevorderen), orthostatische hypotensie en speekselvloed. In een retrospectief onderzoek bleken 23% van de met clozapine behandelde patiënten vanwege bijwerkingen te stoppen⁽⁸³⁾. Een delirium kan door clozapine veroorzaakt of verergerd worden, mogelijk vanwege het anticholinerge effect of de sedatie, waardoor de aandacht verder verslechtert⁽⁸⁴⁾.

Risperidon

Werkzaamheid en toepasbaarheid

Risperidon (1-1,5mg) is bij 9 patiënten met de ziekte van Parkinson en psychose in een RCT vergeleken met clozapine (25-100mg)⁽⁸⁵⁾. Bij gelijke antipsychotische werking werd de bewegingsstoornis door risperidon verergerd, maar door clozapine verbeterd. Alle verschillen waren niet significant, wat gezien het zeer kleine patiëntenaantal ook niet verbaast. Open onderzoek laat tegenstrijdige resultaten zien⁽⁸⁶⁾: risperidon blijkt bij een einddosis van meestal 1-2mg bij de ruime meerderheid van de patiënten antipsychotisch werkzaam, maar het effect op de motoriek wordt verschillend beoordeeld. De gunstigere publicaties starten met 0,25 of 0,5mg⁽⁸⁷⁾. In een onderzoek werden vier van vijf patiënten bij wie risperidon de motorische functie verslechterde, vervolgens succesvol op clozapine gestabiliseerd. Op de risperidon-onderzoeken met de gunstigste resultaten is methodologische kritiek geuit⁽⁸⁸⁾. Een samenvatting van 107 gepubliceerde patiënten laat (afhankelijk van de gehanteerde criteria) een verslechtering van de motorische functie bij een kwart tot een derde van de patiënten zien.

Bijwerkingen

De onderzoeken vermelden: hypotensie, duizeligheid, somnolentie, delirium, speekselvloed en urine-incontinentie⁽⁸⁹⁾. Met betrekking tot het risico op inductie van diabetes mellitus en hyperlipidemie zijn de bevindingen bij psychiatrische patiënten minder ongunstig dan bij clozapine⁽⁹⁰⁾.

Olanzapine

Werkzaamheid en toepasbaarheid

Olanzapine (startdosis 2,5mg, gemiddelde modale dosis rond 4mg) is bij patiënten met de ziekte van Parkinson en psychose in twee grote, vierweekse en een kleinere RCT met placebo vergeleken⁽⁹¹⁾. In alle drie onderzoeken bleek de antipsychotische werking van olanzapine niet beter dan placebo. De parkinsonistische bewegingsstoornis werd (afgezien van tremor) door olanzapine significant verergerd. In de grote onderzoeken vielen in het algemeen, maar ook in het bijzonder vanwege bijwerkingen meer olanzapine- dan placebo-patiënten uit. Open onderzoek bevestigt meestal⁽⁹²⁾, doch niet altijd deze teleurstellende resultaten⁽⁹³⁾. Er zijn aanwijzingen dat een intacte cognitie en een langzame opbouw in kleine stappen (bijv. start en dosisverhoging met telkens 1mg olanzapine) geassocieerd zijn met een gunstigere reactie op olanzapine.

Olanzapine (2,5-15mg) is bij patiënten met de ziekte van Parkinson en psychose ook in een RCT vergeleken met clozapine (6,25-50mg)⁽⁹⁴⁾. Na de vooraf geplande interimanalyse van 15 patiënten werd het onderzoek om veiligheidsredenen afgebroken omdat 6 van de 7 patiënten op olanzapine het onderzoek stopten vanwege verergering van het parkinsonisme,

terwijl dit bij geen van de 8 patiënten op clozapine nodig was ($p=0,015$). Ondanks het kleine aantal patiënten kon clozapine op psychoseschalen in tegenstelling tot olanzapine een significante verbetering ten opzichte van het onderzoeksbegin demonstreren. Open onderzoek waarin clozapine en olanzapine worden vergeleken en onderzoek waarbij tussen clozapine en olanzapine proefsgewijs werd geswitcht bevestigt de superioriteit van clozapine boven olanzapine ⁽⁹⁵⁾

Bijwerkingen

In een van de placebo-gecontroleerde RCTs werden hallucinaties als bijwerking significant vaker dan bij placebo geobserveerd. Laboratoriumcontroles, in het bijzonder ook glucose, als ook ECGs, bloeddruk of gewicht waren in beide grote onderzoeken niet afwijkend in vergelijking met placebo. In open onderzoek is toename van de slaap (wat wenselijk kan zijn) en somnolentie gemeld⁽⁹⁶⁾. Bij patiënten met schizofrenie heeft olanzapine net als clozapine een verhoogd risico voor diabetes mellitus en hyperlipidemie ⁽⁹⁷⁾.

Quetiapine

Werkzaamheid en toepasbaarheid

Quetiapine is zowel in het diermodel als ook bij patiënten met schizofrenie het antipsychoticum dat (naast clozapine) tot de minste extrapiramidale bijwerkingen leidt ⁽⁹⁸⁾. Er is tot nu toe slechts een kleine RCT met 20 Parkinson-patiënten en psychose die quetiapine (25-200mg) vergelijkt met clozapine (6,25-50mg) ⁽⁹⁹⁾. Bij gelijke antipsychotische werking bleef de gemeten bewegingsstoornis bij quetiapine onveranderd, terwijl clozapine deze significant verbeterde. Het verschil tussen beide geneesmiddelen was echter niet significant, wat gezien het zeer kleine patiëntenaantal ook niet verbaast.

De talrijke gevalsbeschrijvingen en case series met quetiapine (soms met een observatieperiode van meer dan een jaar) zijn bijna zonder uitzondering gunstig, in de zin dat een goed antipsychotisch effect wordt beschreven, zonder een wezenlijke verergering van de symptomen van de primaire ziekte⁽¹⁰⁰⁾. Slechts bij uitzondering wordt gewag gemaakt van een zo ernstige toename van extrapiramidale klachten, dat het middel gestaakt moest worden ⁽¹⁰¹⁾. In een onderzoek werden de patiënten met een verslechtering op een Parkinson-schaal significant vaker gevonden in de groep die behalve aan de ziekte van Parkinson met psychose ook nog aan dementie leed ⁽¹⁰²⁾. Dit gunstige beeld wordt ook door de vier grootste onderzoeken met aantallen tussen de 40 en 100 patiënten bevestigd⁽¹⁰³⁾. De praktijk is inmiddels veelal om met 12,5mg quetiapine voor de nacht te beginnen en dit met 12,5mg per vier tot zeven dagen tot 2 keer 25mg of 1 keer 50mg per dag te verhogen. Vervolgens wordt de dosis op geleide van het klinische beeld aangepast⁽¹⁰⁴⁾. De gemiddelde einddosis bij de verschillende onderzoeken ligt tussen 37,5mg en 86mg. Als vermoedelijke dubbelpublicaties van (sub-)populaties worden uitgesloten van een samenvattende analyse van alle gevonden publicaties ontstaat het volgende beeld: 358 patiënten met psychose en de ziekte van Parkinson werden met quetiapine behandeld. Een goed of zeer goed antipsychotisch effect werd bij 273 patiënten (76%) geobserveerd. Een –in het algemeen lichte- verslechtering van de motorische dysfunctie trad bij 69 patiënten (19%) op. Gunstige resultaten worden ook bericht over patiënten die (meestal middels een zeer langzaam overkruisend titratieschema) van clozapine op quetiapine worden overgezet en ook voor patiënten die therapieresistent bleken bij meerdere atypische antipsychotica ⁽¹⁰⁵⁾. Andersom lijkt clozapine werkzaam als de behandeling met quetiapine faalt⁽¹⁰⁶⁾.

Bijwerkingen

Afgezien van sedatie, orthostatische hypotensie (7%), duizeligheid (14%) en zelden toename van de psychose of verwardheid worden weinig bijwerkingen, en dan meestal van voorbijgaande aard, gemeld⁽¹⁰⁷⁾. Met betrekking tot het risico op inductie van diabetes mellitus en hyperlipidemie zijn de bevindingen bij psychiatrische patiënten tegenstrijdig: sommige onderzoeken laten een verhoogd risico zien, andere niet⁽¹⁰⁸⁾.

Toekomstperspectieven/Overige behandelingen

Vanwege de potentiële verergering van de bewegingsstoornis door antipsychotica wordt naar alternatieven gezocht. Vanuit de pathofysiologie zijn er aanwijzingen dat naast een te sterke dopaminerge, ook een te sterke serotonerge en te zwakke cholinerge neurotransmissie een rol bij het ontstaan van psychose bij de ziekte van Parkinson zou kunnen spelen. De resultaten met ondansetron, een krachtige 5-HT₃ blokker, zijn nog voorlopig en tegenstrijdig⁽¹⁰⁹⁾. Kleine case-series van Parkinson-patiënten met psychose en vaak ook dementie, die behandeld werden met de cholinesterase-remmers donepezil, tacrine of rivastigmine zijn meestal gunstig⁽¹¹⁰⁾. Mogelijk dat vroegtijdige behandeling met cholinesterase-remmers van (nog) niet psychotische parkinson-patiënten, die wel al cognitieve symptomen vertonen, preventief tegen latere psychotische ontregeling werkt.

Plaatsbepaling

De behandelaar moet nu een afweging maken tussen enerzijds een (geregistreerde) behandeling met clozapine die bewezen effectief is en aantoonbaar zeer goede klinische resultaten geeft, maar ook gevaarlijke bijwerkingen (o.a. agranulocytose) kent; en anderzijds (off-label) behandeling met nieuwe atypische antipsychotica die niet evenveel gevaarlijke bijwerkingen kennen, maar hun nut nog niet ondubbelzinnig hebben bewezen (quetiapine), of qua werking en motorische bijwerking meer problemen opleveren dan clozapine (risperidon en olanzapine). Bij dit dilemma lijkt het gerechtvaardigd om als eerste stap quetiapine in te zetten en als dit faalt vervolgens clozapine. Risperidon en olanzapine resteren als derde keus. De cholinesterase-remmers en ondansetron verdienen meer onderzoek en zijn voornamelijk als behandeling van psychose bij Parkinson-patiënten een laatste mogelijkheid.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Bij kinderen en adolescenten werd clozapine eerst in open onderzoek bij therapieresistente schizofrenie toegepast. De resultaten waren in overeenstemming met die bij volwassenen. Blanz e.a. (1993) onderzochten 57 patiënten in een leeftijd tussen 10 en 21 jaar (gemiddeld 16,8 jaar)¹¹¹. Bij Remschmidt e.a. (1994) lag de gemiddelde leeftijd van 36 patiënten bij 18,3 jaar¹¹². Een derde open onderzoek werd bij 11 kinderen met een leeftijd tussen de 11 en 13 jaar verricht¹¹³. Kumra e.a. (1996) konden in een dubbelblind vergelijkend onderzoek bij 21 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 14 jaar aantonen dat clozapine in deze populatie met therapieresistente schizofrenie significant effectiever was bij zowel positieve als negatieve symptomen¹¹⁴.

Dev & Krupp (1995) beschrijven 102 zwangerschappen onder clozapinegebruik met acht non-electieve en 13 electieve abortussen¹¹⁵. 59 geboorten resulteerden in 61 baby's, waarvan 51 gezond, vijf met misvormingen en vijf met gezondheidsproblemen in de neonatale fase. Sommige moeders hadden buiten clozapine ook nog andere farmaca gebruikt die mogelijk tot de misvormingen geleid kunnen hebben. Over 22 zwangerschappen was geen informatie beschikbaar. Vier baby's kregen borstvoeding terwijl de moeder clozapine gebruikte. Een baby ontwikkelde hierbij een reversibele agranulocytose en een andere baby werd extreem slaperig. Ook bij bejaarden met therapieresistente primaire psychotische aandoeningen is clozapine effectief gebleken^{116, 117}. Er zijn aanwijzingen dat de respons onder de 55 tot 65 jarigen groter is dan onder 65-plussers. Als de dosis extra langzaam opgehoogd wordt, is de tolerabiliteit redelijk. Mogelijk is de kans op bloedbeeldafwijkingen bij deze leeftijdsgroep groter dan bij jongeren.

Mogelijk is clozapine effectief bij de borderline persoonlijkheidsstoornis^{118, 119, 120, 121, 122}. Drie case series onderzochten zeven, twaalf en resp. 15 haast uitsluitend vrouwelijke, gehospitaliseerde patiënten met borderline persoonlijkheidsstoornis en in het ene onderzoek co-morbide stoornissen uit het psychotische of bipolaire spectrum, in het tweede onderzoek psychotische klachten zonder ernstige As 1-pathologie, en het laatste onderzoek hardnekkige en/of duidelijke atypische psychotische symptomen (psychotische stoornis NAO). Alle 15 patiënten van het laatstgenoemde onderzoek bleken ernstig en langdurig op kinderleeftijd getraumatiseerd. De gemiddelde clozapine-dagdosis was 421 mg, 44 mg resp. 253mg. Zowel psychotische als ook andere symptomen (bijv. agressie en automutilatie) verbeterden significant. Behandeling met clozapine bleek ook een gunstig effect te hebben op hallucinaties, agressie en automutilatie bij zes adolescenten (gemiddelde leeftijd 18,2 jaar) met posttraumatische stress-stoornis en psychotische klachten¹²³. De patiënten waren gemiddeld al 2,5 jaar onder dwang gehospitaliseerd.

Contra-indicaties

Patiënten die eerder op clozapine met een ernstige granulocytopenie of agranulocytose hebben gereageerd, aan een beenmergaandoening lijden of met medicatie behandeld worden die de beenmergfunctie onderdrukt mogen niet (opnieuw) met clozapine worden behandeld. Er is echter ook een casus beschreven van een patiënt bij wie ondanks co-medicatie met cytostatica en granulocyten $<3,0 \times 10^9/l$ de behandeling met clozapine kon worden voortgezet¹²⁴. Een relatieve contra-indicatie is er voor patiënten die deze bloedbeeldafwijkingen bij andere medicijnen vertoond hebben¹²⁵. Een zeer nauwkeurige controle van de leucocyten (bijv. 2 keer per week) is vereist als men na afweging toch tot behandeling met clozapine besluit. Ook bij patiënten met in het verleden een leucopenie bij clozapine, maar leucocytenwaarden nooit lager dan $2,0 \times 10^9/l$, kan herinstelling op clozapine onder strenge controle worden overwogen (zie onder: granulocytopenie en agranulocytose). In geen geval mogen patiënten met een alcohol- of toxische psychose, geneesmiddelenintoxicatie of comateuze toestand met clozapine worden behandeld. Hetzelfde geldt voor circulatoire collaps en/of depressie van het centraal zenuwstelsel ongeacht de oorzaak. Ernstige lever-, nier- of hartziekte of een paralytische ileus zijn contra-indicaties.

Toedieningsvormen

In Nederland zijn alleen tabletten van 25, 50 en 100 mg beschikbaar. Als de patiënt "te veel pillen" bezwaarlijk vindt kunnen uit Duitsland tabletten á 200 mg worden geïmporteerd (bijv. via de Internationale Apotheek/Stadsapotheek Venlo). Helaas is Novartis wereldwijd met de productie van ampullen á 2 ml met 50mg clozapine/ml gestopt. In Nederland worden deze nu gemaakt door Stichting ziekenhuisapotheek Venray. Clozapine kan intramusculair worden toegediend, waarbij de helft van de oraal gewenste dosis aangehouden kan worden. Injectie kan een uitkomst zijn als de patiënt op clozapine is aangewezen, maar niet kan of wil slikken^{126, 127, 128}. Boven de vier ml kan de hoeveelheid injectievloeistof beter over twee injectieplaatsen worden verdeeld¹²⁹. Clozapine-tabletten kunnen worden gevijzeld en met vloeistof vermengd worden ingenomen¹³⁰.

Plasmaspiegel en duur van een adequate proefbehandeling

Het belang van spiegelcontrole bij clozapine

Het nut van spiegelmetingen van clozapine is wel eens betwijfeld¹³¹. Een systematische review met meta-analyse heeft echter aangetoond, dat het absolute risicoverschil op non-respons bij een behandeling van therapieresistente schizofrenie of schizoaffectieve stoornis 43% is afhankelijk van een plasmaspiegel boven of onder 350 tot 400 µg/l^{132, 133}. Mogelijk zijn er patiënten die hogere spiegels dan de genoemde drempel nodig hebben. In één onderzoek neemt de werking boven een plasmaspiegel van 700 µg/l weer af. Tevens begint vanaf deze spiegel de kans op bijwerkingen toe te nemen.

Het is daarom aan te bevelen een clozapineplasmaspiegel boven 350 tot 400 µg/l na te streven als niet tijdens de opbouwfase een respons bij een lagere spiegel optreedt. Een spiegel boven de genoemde drempel biedt de grootste kans op een respons. In het geval van eenmaal daagse clozapine-inname voor de nacht moet de drempel met 23 % worden verhoogd¹³⁴. Bij serumspiegelbepalingen moet ermee rekening worden gehouden, dat de plasmaspiegel 10 % hoger zou zijn¹³⁵. Het is van belang te beseffen dat een kwart tot een derde van de patiënten ook beneden de genoemde drempel al responder wordt.

Spiegelbepalingen van clozapine hebben echter ook nog een ander nut: clozapine kent talrijke bijwerkingen (zoals anticholinerge effecten of epileptische insulten) die dosis- en spiegelafhankelijk zijn^{136, 137}. Meting van de spiegel voorkomt dat de patiënt hoger ingesteld wordt dan noodzakelijk.

De dosis levert hierbij echter weinig houvast. Van clozapine is bekend, dat bij een zelfde dosis de plasmaspiegel met een factor 45 kan verschillen (Potkin e.a. 1994). Intra-individueel is de variabiliteit met 20 % echter klein¹³⁸. Een relatie tussen geslacht, tijd en spiegel is er ook gevonden¹³⁹: in de vierde en zesde week van de clozapinebehandeling bereiken vrouwen een hogere spiegel-dosis-quotiënt dan mannen. In beide seksen stijgt de spiegel ook licht tussen week vier en zes; daarna neemt het quotiënt bij mannen toe en bij vrouwen af.

Ontstekingsreacties kunnen tot plotselinge, toxische clozapinespiegels, soms met delier leiden^{140, 141, 142}. Er zijn aanwijzingen dat cytokinen cytochroom P450 oxidasen kunnen remmen¹⁴³.

Bij de grote interindividuele spreiding spelen o.a. geslacht, leeftijd en ras een rol¹⁴⁴. Via effect op de cytochrom-P-450 oxidasen (1A2, 3A4 en 2D6) wordt de spiegel verder beïnvloed^{145, 146}. CYP1A2 is het belangrijkste enzym voor afbraak van clozapine. Dit enzyme wordt o.a. geïnduceerd door een aantal koolsoorten, broccoli, brussels lof en geroosterde voeding (barbecue!). In hoeverre deze interactie klinisch relevant is, is niet onderzocht. Carbamazepine, fenytoïne en roken kunnen deze wel verlagen¹⁴⁷. Coffeïne, cimetidine, ciprofloxacine, erythromycine en sommige SSRI's incl. nefazodon kunnen de plasmaspiegel verhogen^{148, 149}. Ander onderzoek bij citalopram, paroxetine en fluoxetine liet echter geen significante spiegelverhoging van clozapine zien^{150, 151, 152, 153, 154}. Op basis van case-reports waarschuwt de Amerikaanse SMPC-tekst toch voor interactie tussen clozapine en citalopram¹⁵⁵. Fluvoxamine heeft zeker een sterk inhiberend effect op de clozapineklaring¹⁵⁶. De clozapinespiegel wordt al bij een dagdosis van 50 mg fluvoxamine gemiddeld 2 tot 3 keer hoger, maximaal zelfs 5 keer¹⁵⁷. De combinatie van clozapine met fluvoxamine is veilig bij controle van de clozapinespiegel en wordt soms succesvol ingezet om bij een te lage spiegel ondanks hoge dosis toch een werkzame spiegel te bereiken^{158, 159, 160}. Het is zinvol in eerste instantie slechts 25 of 50 mg fluvoxamine toe te voegen en onder clozapinespiegelcontrole de fluvoxaminedosis in stappen van 25 mg op te hogen. Al na een week additie van 50 mg fluvoxamine is de clozapinespiegel verhoogd, stijgt echter nog in de tweede week verder¹⁶¹. Verhoging van de fluvoxamine naar 100 mg, doet de clozapinespiegel opnieuw met ca. de helft toenemen.

Daar het verband tussen clozapinedosis en spiegel bij monotherapie lineair is¹⁶², is het mogelijk vanuit de dalspiegel in de steady-state (bijv. na vier dagen op een vaste dosis) de nodige dosis voor een gewenste spiegel te berekenen¹⁶³. Wil men bijv. een twee keer hogere spiegel bereiken, zal de dosis verdubbeld moeten worden. Dit kan tijdens de instelling op clozapine nuttig zijn om te hoge spiegels te vermijden en toch snel de drempel te bereiken.

Duur van een adequate proefbehandeling

Een systematische review komt tot de conclusie dat bij een vaste dosis na vier maanden de kans op respons zeer klein geworden is¹⁶⁴. Nog beter is het voor een adequate clozapinespiegel te zorgen. Er zijn sterke aanwijzingen dat het definitieve therapeutische effect op een bepaalde spiegel binnen acht weken geëvalueerd kan worden. Een latere respons –zonder spiegelverhoging– is onwaarschijnlijk.

Er is zeer weinig bekend over wat te doen als clozapine ook bij een (hoge?) spiegel boven de beschreven drempel niet helpt. Chong en Remington (2000) hebben augmentatie-strategieën samengevat¹⁶⁵. Zij concluderen dat hiervoor geen overtuigende evidentie te vinden is.

Gunstige publicaties (meestal case-reports of case-series) zijn o.a. te vinden voor combinatie met ECT, verschillende antipsychotica (waaronder een placebogecontroleerd onderzoek met sulpiride-additie), lithium en valproaat. Theoretische overwegingen maken de combinatie met een stemmingsstabilisator vooral zinvol bij een schizoaffectieve stoornis. Er zijn gunstige resultaten met sulpiride-additie (600mg/d) in een RCT en tegenstrijdige resultaten (twee negatieve en een positieve RCT) met risperidon-additie^{166, 167, 168, 169}.

Als aan het einde van de proefbehandeling met clozapine de gehoopte respons uitblijft, moet de behandelaar samen met de patiënt overwegen of deze zich met clozapine prettiger voelde dan op eerdere psychofarmaca. Bijwerkingen en risico's, zoals tardieve dyskinesie, kunnen

bij deze afweging een rol spelen. Bij non-respons is staken van de clozapine en voortzetten van de behandeling met een klassiek of een nieuw atypisch antipsychoticum een optie.

Interacties en bijwerkingen

Interacties

Alle in een periode van meer dan 20 jaar gepubliceerde interacties met clozapine zijn door Edge e.a. (1997) samengevat¹⁷⁰.

Vanwege het risico op agranulocytose zijn andere medicijnen die ook een verhoogd risico hiervoor kennen relatief gecontra-indiceerd. Vooral de combinatie met carbamazepine is verdacht: deze leidt aantoonbaar tot meer granulocytopenie, maar niet tot meer agranulocytose¹⁷¹.

Clozapine kan de centrale effecten van alcohol, MAO-remmers en middelen als narcotica, antihistaminica en benzodiazepines versterken. Vooral combinatie met de laatstgenoemden moet voorzichtig gebeuren vanwege een mogelijk verhoogde kans op circulatoire collaps en ademdepressie wat evt. in zeldzame gevallen tot hart- en/of ademstilstand kan leiden. Tijdens de instelfase op clozapine wordt verandering van de benzodiazepine-dosis daarom bij voorkeur vermeden. Vanwege additieve effecten moet voorzichtigheid worden betracht bij combinatie met geneesmiddelen met anticholinerge, hypotensieve of ademdepressieve eigenschappen. Combinatie met lithium kan in zeldzame gevallen tot neurotoxische symptomen leiden.

Clozapine bindt in sterke mate aan plasma-eiwitten. Dit kan tot interacties leiden met geneesmiddelen die eveneens een hoge plasma-eiwit binding hebben (bijv. coumarines). Clozapine wordt vooral via cytochromen gemetaboliseerd, wat tot interacties met andere geneesmiddelen kan leiden (zie boven bij spiegelbepaling).

De bijwerkingen van clozapine en hun bestrijding

De bijwerkingen en risico's van antipsychotica in het algemeen en clozapine in het bijzonder zijn onderwerp van verscheidene overzichtsartikelen geweest^{172, 173, 174, 175}.

Clozapine heeft een sterk antagonistische werking op muscarine-, α_1 -, α_2 -, β -, histamine (H_1)-, serotonine- en GABA-receptoren. Vele bijwerkingen laten zich hiervan afleiden. Tabel 1 geeft een indruk van de frequentie.

Reactie	%
Slaperigheid of sedatie	39
Hypersalivatie	31
Tachycardie	25
Duizeligheid	19
Obstipatie	14
Nausea/Overgeven	11

Hypotensie	9
Transpireren	6
Droge mond	6
Stoornissen van de urinewegen	6
Tremor	6
Koorts	5
Gewichtstoename	4
Epileptisch insult	3
Akathisie	3
Rigiditeit	3
Myoclonus	2
Agranulocytose	1

Tabel 1. Vaak voorkomende bijwerkingen van clozapine (N = 842) in premarketing onderzoek (Dev & Krupp, 1995)

Centraal zenuwstelsel

Sedatie

Veel patiënten hebben bij begin van de therapie met clozapine hiervan last. Vermoedelijk betreft het een antihistaminerg en antiadrenerg effect. Slechts bij een klein deel van deze patiënten is dit een duurzaam probleem. Eventueel kan het helpen het de gehele of het grootste deel van de dosis 's avonds in te nemen. Er zijn enkele casussen beschreven waar de door clozapine geïnduceerde sedatie met methylfenidaat werd behandeld^{176,177}. Hierbij moet de last van de sedatie tegen het gevaar van bewegingsstoornissen en misbruik door methylfenidaat worden afgewogen.

Andere effecten op het gedrag

Verwardheid en in zeldzame gevallen delier komt voor, vooral bij ouderen en/of snelle dosisverhoging. Waarschijnlijk berust dit op het anticholinerge effect. Bij een overdosis treedt coma op.

Epileptische insulden

In vergelijking met vele andere antipsychotica verlaagt clozapine sterk de epileptische drempel. Snelle dosisverhoging, plotselinge substantiële dosisvermindering van benzodiazepines, een voorgeschiedenis van insulden, EEG-afwijkingen of schedeltrauma zijn risicofactoren. De clozapinespiegel is een betere voorspeller op een insult dan de dosis. Controle van de clozapinespiegel en eventueel het EEG is bij de instelling aan te raden. Een eerste insult is in het algemeen geen reden om de behandeling met clozapine te staken. Halvering van de clozapinedosis en langzamere dosisverhoging is bij patiënten zonder risicofactoren veelal voldoende oplossing. Bij een tweede insult kan valproaat worden

toegevoegd om toch de behandeling met clozapine bij controle van het EEG voort te kunnen zetten.

Myoclonus

In de patiëntengroep met een verhoogd risico voor epileptische insulten is eveneens de kans op myoclonus verhoogd. Myoclonus kan ook een voorbode van epileptische insulten zijn. Dosisreductie, langzamere titratie of valproaat zijn zinvol.

Extrapyramidale symptomen, acathisie en tardieve dyskinesie

Deze bijwerkingen treden bij clozapine uitermate zelden op en liggen zeer waarschijnlijk op placeboniveau.

Maligne neurolepticasyndroom (MNS)

Deze gevaarlijke complicatie is bij clozapine in zeldzame gevallen beschreven¹⁷⁸. Van de 21 casus was er slechts één die ook lithium kreeg. Het klinisch beeld is niet wezenlijk anders dan bij klassieke antipsychotica: autonome ontregeling, extrapyramidale symptomen (bij 71% van de MNS-gevallen met clozapine), koorts (37,5 – 40 °C), en veranderde mentale toestand. De CPK is in het algemeen verhoogd (gemiddeld 1500 U/L). Er is geen dodelijke afloop bij MNS en clozapine beschreven. Sommige patiënten konden later alsnog veilig worden ingesteld op clozapine. Clozapine is ook succesvol ingezet bij patiënten die op andere antipsychotica een maligne neurolepticasyndroom ontwikkeld hebben¹⁷⁹. MNS bij clozapine moet worden gedifferentieerd van geïsoleerde CPK-verhogingen, die waarschijnlijk in het algemeen geen klinische betekenis hebben (zie hieronder). Verder kan aan het begin van de behandeling met clozapine een benigne voorbijgaande hyperthermie optreden, die eveneens van MNS moet worden onderscheiden (zie hieronder).

Onthoudingssyndroom

Klachten als agitatie, verwardheid, transpireren, diarree, dyskinesie, hoofdpijn, slapeloosheid, misselijkheid, onrust en braken kunnen bij een afbouwperiode van twee weken worden vermeden. Om een rebound-psychose te voorkomen wordt echter een afbouwperiode van drie tot vier maanden aanbevolen ook als overlappend een ander (atypisch) antipsychoticum wordt gegeven. Bij clozapine wordt de –in vergelijking met andere antipsychotica verhoogde- kans op een snelle terugval binnen 14 dagen verklaard door de losse binding aan de D₂ receptor¹⁸⁰.

Creatinekinase (CK)-verhoging en myopathie

Clozapine wordt –net als andere atypische antipsychotica- in verband gebracht met CK-verhoging en soms myopathie^{181, 182, 183, 184, 185, 186, 187}. Meestal is staken van de clozapine niet nodig en ook screening wordt tot nu toe niet aangeraden. Rabdomyolyse kan echter ook als (zeer zeldzame) bijwerking optreden, maar het risico is nog kleiner dan bij olanzapine¹⁸⁸.

Autonoom zenuwstelsel

Hypersalivatie

Hypersalivatie is een bijwerking die bij ca. 30% van de patiënten optreedt, vooral tijdens de slaap. De oorzaak wordt door sommigen gezien in een toename van de speekselproductie, door anderen in een afname van het slikreflex¹⁸⁹. Sommige patiënten leggen daarom een handdoek over het hoofdkussen. Gewenning kan, maar hoeft niet op te treden. Dosisreductie, kauwgom of anticholinergica kunnen de bijwerking doen verminderen. Bij het laatstgenoemde moet evenwel worden bedacht dat clozapine al een intrinsieke anticholinerge werking heeft en de anticholinerge blokkade weer tot andere bijwerkingen kan leiden. Overigens is in een recent gerandomiseerd onderzoek gebleken dat het anticholinergicum pirenzepine toch geen effect had¹⁹⁰. Clonidine, een α -agonist is incidenteel succesvol toegepast¹⁹¹. In de klinische praktijk is het waarschijnlijk belangrijk de patiënt met zijn bijwerking serieus te nemen, evt. ook een middel tegen de hypersalivatie uit te proberen, maar als dit niet helpt samen met de patiënt de afweging te maken wat belangrijker is: de werking van clozapine of de speekselvloed. Vanwege de plaatselijke toediening kan nog het meest worden gedacht aan intranasale of sublinguale toediening van ipratropiumbromide 0,03mg/ml in neusverstuiver of sublinguale atropine (een druppel 1%-oplossing)^{192, 193, 194, 195, 196, 197, 198}. In zeer ernstige gevallen kan ook nog injectie van botulinus-toxine worden overwogen¹⁹⁹.

Hyperthermie

Benigne voorbijgaande hyperthermie kan tijdens de eerste drie weken van de behandeling met clozapine optreden. De temperatuurverhoging is meestal niet meer dan 1,5 °C. Als andere oorzaken, bijv. infectie t.g.v. agranulocytose, dehydratie of maligne neuroleptica syndroom zijn uitgesloten kan clozapine zonder bedenken worden voortgezet. De temperatuurverhoging verdwijnt spontaan binnen enkele dagen en slechts zelden zijn antipyretica nodig. Soms kan koorts gepaard gaan met een leucocytose en verhoogde bezinking²⁰⁰. In deze gevallen is nader onderzoek (lichamelijk, bloed- en urine-onderzoek, en evt. X-thorax en bloedkweken) zinvol om andere oorzaken uit te sluiten.

Andere autonome reacties

Transpireren en wazig zien zijn bij clozapine beschreven. Vanwege het sterke anticholinerge effect moet bij patiënten met prostaathyperplasie en nauwe kamerhoek-glaucoom voorzichtigheid worden betracht.

Cardiovasculair systeem

Bij cardiovasculaire afwijkingen (bijv. een voorgeschiedenis met hartinfarct of arritmie) is overleg met een cardioloog nodig.

Tachycardie

Deze kan zowel als reactie op het bloeddrukverlagende effect optreden, maar vooral ook op basis van de anticholinerge eigenschappen van het middel. Meestal is deze bijwerking dosisafhankelijk. Minder coffeïne en nicotine is te adviseren. Als geen gewenning voor de bijwerking optreedt, is een ECG en uitsluiting van een hartziekte aan te raden. Een cardioselectieve β -blokker (bijv. atenolol) kan bij ernstige tachycardie uitkomst bieden mits de bloeddruk dit toelaat. Propranolol zou tevens mogelijk aanwezige orthostase tegengaan. Tachycardie kan een symptoom zijn van myocarditis.

Bloeddruk

Hypotensie en orthostatische klachten door de α -antiadrenerge werking treden vaak aan het begin van de behandeling op, m.n. bij ouderen of snelle dosisverhoging. Duizeligheid en syncope zijn mogelijk het gevolg hiervan. Meestal treedt gewenning op. Patiënten kunnen het beste van tevoren geadviseerd worden om langzaam uit de liggende/zittende positie overeind te komen, vooral 's nachts. Als klachten wijzend op hypotensie persisteren worden deze geobjectiveerd door metingen op verschillende tijdstippen. De klachten zijn hypotensief als zij gerelateerd zijn aan de gemeten bloeddrukdaling (van ≥ 20 mm Hg systolisch en/of 10 mm Hg diastolisch). Steunkousen, evt. zelfs tot en met het bovenbeen zijn een eerste maatregel²⁰¹. Verhoging van het hoofdeinde van het bed met 10 á 15 cm is een tweede mogelijkheid. De bloeddruk moet dan echter op middellange termijn worden gecontroleerd vanwege de kans op hypertensie in liggende houding. Fludrocortison, beginnend met een lage dosis en onder electrolyt- en bloeddrukcontrole, is een volgende stap²⁰². Ook dihydroergotamine kan evt. worden ingezet om de bloeddruk te verhogen²⁰³. Ten slotte is specialistische medebehandeling door een cardioloog te overwegen. Overigens kan ook hypertensie vooral tijdens de eerste zes maanden ontstaan²⁰⁴.

ECG veranderingen

Clozapine kan tot een repolarisatie-stoornis leiden zoals afvlakking of inversie van de T-toppen and verlenging van het QT-interval. Deze veranderingen zijn meestal niet klinisch belangrijk en verdwijnen vaak bij voortzetting van de medicatie²⁰⁵.

Myocarditis, cardiomyopathie en plotselinge dood

Het betreft hier zeldzame maar gevaarlijke bijwerkingen. Over de omvang van het risico bestaat controverse^{206, 207}. De hoogste gevonden mortaliteit t.g.v. myocarditis was 0,6 %. Desondanks vermindert instelling op clozapine de algehele mortaliteit bij patiënten met therapieresistente schizofrenie²⁰⁸. Indien myocarditis/cardiomyopathie optreedt, is dit in 80% van de gevallen tijdens de eerste behandelingsmaand met clozapine²⁰⁹. De symptomen van myocarditis/cardiomyopathie kunnen bestaan uit: tachycardie, dyspnoe d'effort, pijn op de borst, verzwakking en duizeligheid. Een ECG en cardiologisch consult moeten bij deze klachten tijdens de eerste maand op clozapine worden overwogen. Een verhoogd troponine wijst op beschadiging van het hart²¹⁰.

Plotseling overlijden (sudden death) zonder bekende etiologie is eveneens bij clozapine in zeldzame gevallen beschreven, maar komt niet vaker voor dan bij andere antipsychotica.

Respiratoir systeem

Grohmann e.a. (1989) hebben ademstilstand als zeer zeldzame complicatie van de combinatie clozapine en benzodiazepines besproken²¹¹. De combinatie is zo mogelijk te vermijden, zeker tijdens de instellingsfase en vooral de parenterale toediening van een benzodiazepine.

Gastrointestinaal systeem

Clozapine heeft hierop verschillende effecten, die niet in alle gevallen te voorspellen zijn vanuit zijn farmacologische eigenschappen.

Obstipatie

Obstipatie en droge mond komt bij 14 resp. 6 % van de patiënten voor en is een gevolg van het anticholinerge effect. Afhankelijk van de ernst bestaat er gevaar van intestinale obstructie en zelfs ileus. Het vroegtijdig constateren van obstipatie en symptomatisch behandelen is daarom van groot belang. Minimaal twee liter vocht, voldoende beweging en een inventarisatie van de voedselinname (bij voorkeur door een diëtist) met het advies van een vezelrijk dieet zijn de eerste stap. Als dit niet voldoende is kunnen bulkvormers als psylliumvezels 3,6 gr 1 tot 2 dd 1 sachet en/of macrogol/elektrolyten (movicolon) tot maximaal 3 dd 1 sachet worden voorgeschreven. Deze hebben de voorkeur boven lactulose (maximaal 3 dd 30 ml) omdat dit middel vaak tot buikkrampen en flatulentie leidt, terwijl langdurig gebruik van laxantia nodig is. Bij onvoldoende respons wordt magnesiumsulfaat 3 dd 1 tablet á 500 mg toegevoegd. Neostigmine of carbacholinium zijn (laatste) mogelijkheden vooral als er meerdere anticholinerge bijwerkingen zijn²¹².

Misselijkheid en braken

Ondanks een verwacht antiemetisch effect door de D₂-blokkade kan clozapine tot deze klachten leiden. Metoclopramide, antacida of H₂-blokkers kunnen uitkomst bieden. Ook slikproblemen zijn beschreven.

Hepatisch systeem

Clozapine kan tot een -meestal voorbijgaande- verhoging van hepatische enzymen leiden. In zeldzame gevallen treedt een hepatitis op die meestal reversibel en asymptomatisch is. Cholestase op basis van overgevoeligheid moet uitgesloten worden. In dit geval is dosisverlaging of stoppen met clozapine meestal voldoende²¹³.

Stofwisseling en endocrien systeem

Prolactine

Clozapine leidt in tegenstelling tot veel andere antipsychotica niet tot prolactine-verhoging. Amenorroe, galactorroe en gynecomastie zijn daarom ook haast nooit vastgesteld. Andersom komt het bij overschakelen naar clozapine vaak voor dat vrouwen weer beginnen te menstrueren, ook met het gevaar van ongewenste zwangerschap.

Gewichtstoename

Clozapine is een antipsychoticum met een bijzonder hoge kans op gewichtstoename²¹⁴. Verhoging van de cortisol-concentratie, sedatie en andere mechanismen als werking op serotonine- en histamine-receptoren zijn hiervoor verantwoordelijk gemaakt. In een directe vergelijking met olanzapine leidt clozapine minder vaak tot gewichtstoename²¹⁵. Type 2 diabetes mellitus kan optreden. Voedingsadviezen en beweging zijn aan te bevelen. Het effect van dosisreductie is onzeker. Zeer waarschijnlijk leidt clozapine tot verhoging van cholesterol en triglyceriden, vooral bij mannen^{216, 217, 218}. Instelling op clozapine in combinatie met fluvoxamine 50mg leidt tot minder gewichtstoename en lagere glucose en triglyceriden dan met clozapine monotherapie²¹⁹. Daar het een enkel onderzoek bij Chinese patiënten betreft is deze strategie voorlopig niet aan te bevelen om stelselmatig toe te passen.

Glucosemetabolisme

Clozapine wordt net als sommige andere atypische antipsychotica in verband gebracht met insulineafhankelijke diabetes en in zeldzame gevallen diabetische ketoacidose²²⁰. Als de nuchter bepaalde glucose bij herhaling te hoog is, moet een orale glucose-tolerantie-test worden doorgevoerd. Afhankelijk of de glucose uit veneus of capillair bloed wordt bepaald, zijn de normaalwaarden verschillend.

Genito-urinair systeem

Interstitiële nefritis

Er zijn enkele gevallen van interstitiële nefritis gerapporteerd. Daar clozapine tot allergische reacties aanleiding kan geven, is een samenhang niet uit te sluiten.

Incontinentie en urineretentie

Net als bij fenothiazines komt bij clozapine incontinentie voor urine, verhoogde aandrang en plasfrequentie voor. Incontinentie bleek in één onderzoek bij 25 % van alle op clozapine ingestelde patiënten persistierend²²¹. Imipramine, intranasaal desmopressin (DDAVP) en efedrine zijn incidenteel hierbij toegepast^{222, 223}. Daar clozapine ook tot urineretentie kan leiden, is uiterste voorzichtigheid geboden bij benigne prostaathyperplasie en andere blaasontledigingsstoornissen.

Priapisme en retrograde ejaculatie

Zijn beide casuïstisch gemeld bij clozapine. Impotentie komt bij clozapine niet vaker voor dan bij haloperidol.

Hematologie

Granulocytopenie en agranulocytose

Vanwege het risico van agranulocytose (granulocyten $<0,5 \times 10^9/l$) is voorschrijven van clozapine in Nederland beperkt tot de bovengenoemde indicaties. Bij een benigne etnische neutropenie (bijv. bij zwarten) kunnen in overleg met een hematoloog lagere ondergrenzen voor leucocyten en granulocyten worden aangehouden.

De telling van de witte bloedlichaampjes gebeurt in het algemeen uit veneus bloed, maar is ook mogelijk uit capillair bloed (vingerprik) waarbij enkele druppels bloed worden opgevangen in bijv. de Microtainer van de firma Beckton en Dickinson.

Het risico op agranulocytose werd in twee studies bepaald met totaal bijna 25.000 patiënten en bedroeg 0,68 %^{224, 225}. De kans voor de gehele populatie om aan deze complicatie te overlijden was 0,016 %. 85% van alle gevallen van agranulocytose treden tijdens de eerste 18 behandelingsweken op. Het precieze mechanisme, toxisch of allergisch, is niet opgehelderd. Als de leucocyten en granulocyten zakken onder $2,0 \times 10^9/L$ resp. $1,0 \times 10^9/L$ wordt een beenmergbiopsie aangeraden²²⁶. Bij een casus met granulocytopenie onder clozapine werd een correlatie tussen G-CSF-spiegels en granulocyten aantal vastgesteld²²⁷. Behandeling met hematopoïetische groeifactoren wordt aanbevolen als de neutrofielen onder $1,0 \times 10^9/l$ zakken (neutropenie). De groeifactor wordt weer gestopt zodra deze grens weer bereikt wordt.

Bovendien is omgekeerde isolatie nodig. In het algemeen herstellen de patiënten binnen 14 tot 24 dagen na staken van de behandeling met clozapine²²⁸. Bij subcutane toediening van

granulocyten-colonie-stimulerende factor (G-CSF) 75-150 µg twee keer daags of granulocyten-macrofagen-colonie-stimulerende factor (GM-CSF) 300 µg/d kan het herstel binnen 5 tot acht dagen worden bereikt^{229,230}. Er zijn twee casussen beschreven waarbij ondanks ernstige neutropenie de clozapine succesvol werd gecontinueerd onder toediening van G-CSF^{231,232}.

Het risico op agranulocytose vermindert exponentieel²³³. Het clozapineregister in de VS met meer dan 100.000 patiënten toont een risico op agranulocytose per 1000 patiëntjaren van (tussen haakjes de cijfer van een tweede, meer recent cohort) 6,76 (3,25) tot de 18^{de} week, 0,40 (0,37) tussen week 19 en 52, en 0,39 (0,11) vanaf week 52. Het risico op overlijden ten gevolge van een agranulocytose bij staken van de vierwekelijkse leucocytencontrole na het eerste jaar behandeling met clozapine wordt op 0,01 tot 0,38/1000 patiëntjaren geschat²³⁴. In het tweede halfjaar van de clozapinebehandeling zijn deze risico's ongeveer twee keer zo groot. Ter vergelijking: Nederlandse ingezetenen hadden in 2003 een risico op dood door een privé-ongeval, een ongeval in het verkeer of op het werk van 0,15 resp. 0,06 en 0,07/1000. De ClozapinePlusWerkGroep is daarom van mening dat –als de wilsbekwame, geïnformeerde patiënt dit wenst- vanaf het tweede halfjaar clozapinebehandeling van de bloedbeeldcontroles kan worden afgezien. Onmiddellijke controle van de leucocyten bij klinische verdenking op agranulocytose blijft echter nodig. Ook bij staken van de reguliere bloedbeeldcontrole's blijft laagfrequente bepaling, bijv. vier keer per jaar, nog steeds zinvol, omdat langzame progressieve leucocytendalingen hiermee nog kunnen worden opgespoord.

Bij therapieresistente patiënten die een goede reactie op clozapine vertoonden, maar toch vanwege leucocyten-/granulocytendaling de behandeling moesten staken, kan -in afwijking van de bepalingen van de EMEA- herinstelling worden overwogen, vooral indien geen agranulocytose was opgetreden²³⁵. De arts zal des te meer tot zo'n riskante stap geneigd zijn naarmate het gevaar voor en door de patiënt (suïcidaliteit en/of agressie) en/of het lijden zonder clozapine groter is en geen alternatieven voorhanden. De Amerikaanse 1B-tekst van clozapine houdt de mogelijkheid van een herinstelling op clozapine open, ook bij leucocyten $<3,0 \times 10^9/L$ en granulocyten $<1,5 \times 10^9/L$, mits deze waarden nooit lager waren dan $2,0 \times 10^9/L$ resp. $1,0 \times 10^9/L$ ²³⁶. Echter, bij een initiële daling van de leucocyten $<3,0 \times 10^9/L$ is het risico op een agranulocytose bij herinstelling 12 keer verhoogd. Wekelijkse controle van het bloedbeeld tijdens het eerste jaar na herinstelling wordt aanbevolen. Vanwege het verhoogde risico kan een dergelijke behandeling alleen plaatsvinden met de geïnformeerde toestemming van patiënt of diens wettelijke vertegenwoordiger en in samenwerking met een ervaren hematoloog.

Andere hematologische veranderingen

Bij de minder belangrijke afwijkingen horen de (benigne) leucocytose (0,6%) en eosinofilie (1%). In Europa wordt aanbevolen bij een stijging van de eosinofielen boven $3,0 \times 10^9/L$ clozapine te stoppen en ermee pas weer te beginnen als deze weer gedaald zijn onder $1,0 \times 10^9/L$. In de VS worden als de resp. grenzen genoemd: $4,0 \times 10^9/L$ en $3,0 \times 10^9/L$. Ook thrombocytopenie en lichte anemie zijn beschreven.

Intoxicatie

De klachten van een overdosis hangen ervan af welke dosis de patiënt voorheen gewend was. Ook bij patiënten die de behandeling met clozapine slechts drie of meer dagen hebben onderbroken wordt al aanbevolen eerst weer met één of twee keer 12,5mg per dag te starten. Pas als dit goed wordt verdragen, is het mogelijk sneller te titreren. Bij met clozapine niet eerder behandelde patiënten kan 300-400 mg tot levensbedreigend coma leiden²³⁷. De symptomen hebben betrekking op het centrale zenuwstelsel (extrapyramidale symptomen, agitatie, hallucinaties, convulsies, verwardheid, sedatie en coma), het cardiovasculaire systeem (tachycardie, hypotensie en cardiale arritmie) en het respiratoire systeem (dyspnoe, respiratoire depressie, aspiratie pneumonie). De meeste sterfgevallen treden op bij doseringen boven 2000 mg, hoofdzakelijk door hartfalen, pneumonie en aspiratie. Maar ook doseringen van 10.000 mg en meer werden al overleefd.

Bij een grote hoeveelheid clozapine wordt binnen zestig tot maximaal 120 minuten na inname de maag gespoeld met achterlating van actieve kool en gelaxeerd, conform het intoxicatie-protocol in het onderhavige ziekenhuis. Indien de inname langer geleden is heeft maagspoelen geen zin; wel altijd laxeren en actieve kool toedienen. Er wordt met de internist overlegd. Dialyse is weinig zinvol. Complicaties (coma, ECG-afwijkingen, epileptische toevallen) worden symptomatisch behandeld met resp. intubatie en beademing om aspiratiepneumonie te voorkomen, ECG-bewaking/antiarritmica en benzodiazepinen. In geval van hypotensie zijn sympathicomimetica gecontra-indiceerd, omdat clozapine alpha-adrenolytische activiteit bezit. Ernstige hypotensie kan met angiotensine worden behandeld. Bij bewusteloosheid is flumazenil mogelijk werkzaam²³⁸. Tot vijf dagen na overdosis kunnen nog late reacties optreden.

Auteurs:

Dr. P.F.J. Schulte is als psychiater verbonden aan de Poli-Dagkliniek van "De Dijk", het circuit voor langdurige zorg van GGZ Noord-Holland Noord. Tevens is hij voorzitter van de geneesmiddelencommissie.

De ClozapinePlusWerkGroep is een landelijke werkgroep van in de psychiatrie werkzame artsen met de doelstelling: kennisverwerving en consultatie met betrekking tot clozapine en behandeling van therapieresistente psychotische patiënten. Leden van de werkgroep: mevr. H. Becker, J. Bogers, D. Cohen, D. van Dijk, R. van Driel, Dr. L. de Haan, A.H. Heck, Dr. W. Lionarons, mevr. S. Sanders, Dr. P. Schulte, J. Stienen en R. de Vries, psychiaters, en B. Bakker, internist.

Literatuurlijst

- ¹ Schulte PFJ. De plaats van clozapine bij de behandeling van schizofrenie. Tijdschrift voor Psychiatrie 2001; 43:715-720.
- ² Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry 2001; 158: 518-526.
- ³ Schulte PFJ, Stienen J. Involuntary treatment with clozapine in treatment resistant schizophrenia. Schizophrenia Research 2004;67(suppl.15):159.
- ⁴ Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, et al. Principles and practice of psychopharmacology. 1997: Williams & Wilkins, Baltimore, USA
- ⁵ Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, et al. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. American Journal of Psychiatry 1999; 156: 990-999.
- ⁶ Schulte PFJ. De plaats van clozapine bij de behandeling van schizofrenie. Tijdschrift voor Psychiatrie 2001; 43: 715-720.
- ⁷ Breier AF, Malhotra AK, Su TP, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. American Journal of Psychiatry 1999; 156: 294-298.
- ⁸ Schooler N, Marder S, Kane J, et al. Clozapine and risperidone: a 29-week randomised clinical trial. Presentatie op International Congress on Schizophrenia Research 1999, Santa Fe, USA.
- ⁹ Azorin JM, Spiegel R, Remington G, et al. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. Am J Psychiatry 2001; 158: 1305-1313.
- ¹⁰ Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1998; 155: 914-920.
- ¹¹ Conley RR, Tamminga CA, Kelly DL, et al. Treatment-resistant schizophrenia patients respond to clozapine after olanzapine non-response. Biological Psychiatry 1999; 46: 73-77.
- ¹² Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. Am J Psychiatry 1994; 151: 20-26.
- ¹³ Galletly CA, Clark CR, McFarlane AC et al. Effects of clozapine for non-treatment-resistant patients with schizophrenia. Psychiatric Services 1999;50:101-103.
- ¹⁴ Kane J, Marder R, Schooler NR, et al. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia. A 6-month randomized and double-blind comparison. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 965-972.
- ¹⁵ Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, et al. Effects of six months clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. Hospital and Community Psychiatry 1990; 41: 892-897.
- ¹⁶ Wasserman J, Criollo M. Subjective experiences of clozapine treatment by patients with chronic schizophrenia. Psychiatric Services 2000; 51: 666-668.
- ¹⁷ Rosenheck R, Chang S, Choe Y, et al. Medication continuation and compliance: a comparison of patients treated with clozapine and haloperidol. Journal of Clinical Psychiatry 2000; 61: 382-386.
- ¹⁸ Volavka J, Czobor P, Sheitman B, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 2002 Feb;159(2):255-62
- ¹⁹ Drake RE, Xie H, Mc Hugo GJ, et al. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2000; 26: 441-449.
- ²⁰ Ziedonis DM, Fisher W. Motivation-based assessment and treatment of substance abuse in patients with schizophrenia. Directions in Psychiatry 1996; 16: 1-8.
- ²¹ McEvoy J, Freudenreich O, McGee M, et al. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. Biological Psychiatry 1995; 37: 550-552.

- ²² Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, et al. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000; 20: 94-98.
- ²³ Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *American Journal of Psychiatry* 1995; 152: 183-190.
- ²⁴ Reid WH, Mason M, Hogan T. Suicide prevention effects associated with clozapine therapy in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatric Services* 1998; 49: 1029-1033.
- ²⁵ Glazer WM, Dickson RA. Clozapine reduces violence and persistent aggression in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998; 59 (suppl. 3): 8-14.
- ²⁶ Volovka J. The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60(suppl 12): 43-46.
- ²⁷ Citrome L, Volavka J, Czobor P, et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001 Nov;52(11):1510-4
- ²⁸ Volavka J, Czobor P, Nolan K, et al. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Apr;24(2):225-8.
- ²⁹ Hennen J, & Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine : a meta-analysis. *Schizophrenia Res* 2005;73:139-45.
- ³⁰ Meltzer HY, Alphas, L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan;60(1):82-91. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*.2003 Jul;60(7):735.
- ³¹ Spivak B, Shabash E, Sheitman B, et al. The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients: an open, nonrandomized, 6-month study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:755-760.
- ³² Frankle WG, Shera D, Berger-Hershkowitz H, et al. Clozapine-associated reduction in arrest rates of psychotic patients with criminal histories. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 270-274.
- ³³ Stoner SC, Wehner Lea JS, Dubisar BM, et al. Impact of clozapine versus haloperidol on conditional release time and rates of revocation in a forensic psychiatric population. *J Pharm Technol* 2002;18:182-6.
- ³⁴ Lee HS, Kwon KY, Alphas LD, et al. Effect of clozapine on psychogenic polydipsia in chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 222-223.
- ³⁵ Canuso CM, Goldman MB. Clozapine restores water balance in schizophrenic patients with polydipsia-hyponatremia syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 86-90.
- ³⁶ Kahn RS. Atypische antipsychotica. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 1627-1730.
- ³⁷ Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5 HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1999;156: 286-93.
- ³⁸ Seeman P, Tallerico T. Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D₂ receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 876-884.
- ³⁹ Kapur S, Zipursky R, Jones C., et al. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 553-559.
- ⁴⁰ Meltzer HY. An atypical compound by any other name is still a.... *Psychopharmacology* 2000; 148: 16-19.
- ⁴¹ Juul Povlsen U, Noring U, Fog R et al. Tolerability and therapeutic effect of clozapine: a retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta Psych Scand* 1985 ;71 :176-185.
- ⁴² Peacock L, Solgaard T, Lublin H et al. Clozapine versus typical antipsychotics: a retro- and prospective study of extrapyramidal side effects. *Psychopharmacology* 1996;124:188-196.

- ⁴³ Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophrenia Bulletin* 1997; 23: 583-609.
- ⁴⁴ Van Harten PN, Kahn RS. Tardive dystonia. *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25: 741-748.
- ⁴⁵ Green AI, Tohen M, Patel JK, et al. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 982-986.
- ⁴⁶ McElroy SL, Dessain EC, Pope HR, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 411-414.
- ⁴⁷ Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, et al. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 270-280.
- ⁴⁸ Tohen M, Zarate CA. Antipsychotic agents and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl. 1): 38-48.
- ⁴⁹ Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, et al. Clinical outcome in a randomised 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1164-1169.
- ⁵⁰ Frankenburg FR. Clozapine and bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:289-290.
- ⁵¹ Suppes T, Phillips KA, Judd CR. Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biol Psychiatry* 1994;36:338-340.
- ⁵² Antonacci DJ, Swartz CM. Clozapine treatment of euphoric mania. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:203-206.
- ⁵³ Zarate JR Jr, Tohen M, Banov MD. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995;56:108-112.
- ⁵⁴ Mahmood T, Vevlin M, Silverstone T. Clozapine in the management of bipolar and schizoaffective manic episodes resistant to standard treatment. *Aust NZ J Psychiatry* 1997;31:424-426.
- ⁵⁵ Shulman RW, Singh A, Shulman KI. Treatment of elderly institutionalized bipolar patients with clozapine. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:113-118.
- ⁵⁶ Degner D, Bleich S, Müller P, Hajak G, Adler L, Rütger E. Clozapine in the treatment of mania. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:283.
- ⁵⁷ Calabrese JR, Gajwani P. Lamotrigine and clozapine for bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:1523.
- ⁵⁸ Frankenburg FR, Zanarini MC. Uses of clozapine in non-schizophrenic patients. *Harvard Rev Psychiatry* 1994;2:142-150.
- ⁵⁹ Calabrese JR, Kimmel SE, Woysville MJ et al. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996;153:759-764.
- ⁶⁰ Bryous C, Ferrero F. Clinical observation of 11 patients under clozapine-lithium association. *Eur Psychiatry* 1993;8:213-218.
- ⁶¹ Moldavsky M, Stein D, Benatov R et al. Combined clozapine-lithium treatment for schizophrenia and schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry* 1998;13:104-106.
- ⁶² Banov MD, Zarate CA Jr, Tohen M et al. Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up. *J Clin Psychiatry* 1994;55:295-300.
- ⁶³ Ciapparelli A, Dell'Osso L, Pini S, et al. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 329-334.
- ⁶⁴ Calabrese J, Meltzer HY, Markovitz PJ. Clozapine prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:396-397.
- ⁶⁵ McElroy SL, Keck PE, Strakowski SM. Mania, psychosis, and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 14-26.
- ⁶⁶ Puri BK, Taylor DG, Alcock MEC. Low-dose maintenance clozapine treatment in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *BJPC* 1995;49:333-334.

- ⁶⁷ Fry MA, Altshuler LL, Bitran JA. Clozapine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996 ; 16 :87-89.
- ⁶⁸ Hummel B, Dittmann S, Forsthoff A, Matzner N, Amann B, Grunze H. Clozapine as add-on medication in the maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders. *Neuropsychobiology* 2002;45(suppl. 1):37-42.
- ⁶⁹ Ciapparelli A, Dell'Osso L, Pini S, et al. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 329-334.
- ⁷⁰ Parsa MA, Ramirez LF, Loula EC, et al. Effect of clozapine on psychotic depression and parkinsonism. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 300-331.
- ⁷¹ Dassa D, Kaladjian A, Azorin JM, et al. Clozapine in the treatment of psychotic refractory depression. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 822-824.
- ⁷² Ranjan R, Meltzer HY. Acute and long-term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 253-258.
- ⁷³ Collaborative working group on clinical trial evaluations. Atypical antipsychotics for treatment of depression in schizophrenia and affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl. 12): 41-45.
- ⁷⁴ Schulte PFJ. Antipsychotica bij de bipolaire stoornis. De stand van zaken en een plaatsbepaling. In: Manisch depressief. Deel 3: Farmacotherapie (Knoppert-van der Klein, E, hoofdredacteur), Mark Two Communications 2004, pag. 58-79.
- ⁷⁵ Schulte PFJ, van Laar T, van Gool WA, Bijl D, Leentjens AFG, Verhey FRJ. De ziekte van Parkinson II. Behandeling van neuropsychiatrische stoornissen. *Genesmiddelenbulletin* 2004;38:49-56.
- ⁷⁶ Wolters E, Hurwitz T, Mak E, et al. Clozapine in the treatment of parkinsonian patients with dopaminomimetic psychosis. *Neurology* 1990;40:832-4.
- ⁷⁷ Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2000;15:201-211
- ⁷⁸ Pollak P, Tison F, Rascol O, Destée A, Pere JJ, Senard JM, et al., on behalf of the French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 689-695. Friedman JH, The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of the drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 757-763.
- ⁷⁹ Factor SA, Friedman JH, Lannon MC, Oakes D, Bourgeois K, and The Parkinson Study Group. Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease: Results of the 12 week open label extension in the PSYCLOPS trial. *Movement Disorders* 2001;16:135-9. Chacko RC, Hurley RA, Harper RG, et al. Clozapine for acute and maintenance treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 471-475. Wagner ML, Defilippi JL, Menza MA, et al. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 276-280. Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC, et al. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. *Mov Disord* 1998; 13: 377-382. Widman LP, Burke WJ, Pfeiffer RF, et al. Use of clozapine to treat levodopa-induced psychosis in Parkinson's disease: retrospective review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997; 10: 63-66. Rabey JM, Treves TA, Neufeld MY, et al. Low-dose clozapine in the treatment of levodopa-induced mental disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 432-434.
- ⁸⁰ Bonuccelli U, Ceravolo R, Salvetti S, et al. Clozapine in Parkinson's disease tremor: effects of acute and chronic administration. *Neurology* 1997; 49: 1587-1590. Jansen EN. Clozapine in the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 262-265.
- ⁸¹ Schulte PFJ, en de ClozapinePlusWerkGroep. Een laatste redmiddel. Clozapine – toelichting bij een protocol. *Pharmaceutisch Weekblad*, 2002; 137: 1007-1012.
- ⁸² Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease. Safety considerations. *Drug Safety* 2003;26:643-659
- ⁸³ Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC, et al. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. *Mov Disord* 1998; 13: 377-382.

- ⁸⁴ Fernandez H, Friedman J. The role of atypical antipsychotics in the treatment of movement disorders. *CNS Drugs* 1999;11:467-83
- ⁸⁵ Ellis T, Cudkowicz M, Sexton P, et al. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosciences* 2000; 12: 364-369.
- ⁸⁶ Workman R, Orengo C, Bakey A, et al. The use of risperidone for psychosis and agitation in demented patient's with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosciences* 1997; 9: 594-597. Meco G, Alessandri A, Giustini P, et al. Risperidone in Levodopa-induced psychosis in advances Parkinson's disease: an open-label, long-term study. *Movement Disorders* 1997; 12: 610-611. Ford B, Lynch T, Green P. Risperidone in Parkinson's disease. *Lancet* 1994; 344: 681. Rich S, Friedman J, Ott B. Risperidone versus clozapine in the treatment of psychosis in six patients with Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes. *J Clin Psychiatry*, 1995; 56: 556-559. Mohr E, Mendis T, Hildebrand K, De Deyn PP. Risperidone in the treatment of dopamine-induced psychosis in parkinson's disease: an open pilot trial. *Movement Disorders* 2000;15:1230-1237. Meco G, Alessandria A, Bonifati V, Giustini P. Risperidone for hallucinations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *the lancet* 1994;343:1370-1. Anguenot A, Gil R, Senon JL, Couderq C, Neau JP. La risperidone dans le traitement de la psychose parkinsonienne. *Ann Psychiatr* 1998;13:41-47. Leopold NA. Risperidone treatment of drug related psychosis in patients with parkinsonism. *Movement Disorders* 2000;15:301-4.
- ⁸⁷ Mohr E, Mendis T, Hildebrand K, De Deyn PP. Risperidone in the treatment of dopamine-induced psychosis in parkinson's disease: an open pilot trial. *Movement Disorders* 2000;15:1230-1237. Leopold NA. Risperidone treatment of drug related psychosis in patients with parkinsonism. *Movement Disorders* 2000;15:301-4.
- ⁸⁸ Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease. Safety considerations. *Drug Safety* 2003;26:643-659.
- ⁸⁹ Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease. Safety considerations. *Drug Safety* 2003;26:643-659.
- ⁹⁰ American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601
- ⁹¹ Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, Friedman JH. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002;52:438-445. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002;17:1031-5.
- ⁹² Graham J, Sussman J, Ford K, Sagar HJ. Olanzapine in the treatment of hallucinosis in idiopathic parkinson's disease: a cautionary note. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 774-777. Friedman H, Goldstein S. Olanzapine in the treatment of dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:1195-6. Molho ES, Factor SA. Worsening of motor features of parkinsonism with olanzapine. *Mov Disord* 1999;14:1014-6. Weiner WJ, Minagar A, Shulman L. Olanzapine for the treatment of hallucinations/delusions in Parkinson's disease [abstract] *Mov Disorders* 1998;13 (suppl. 2):62. Stover NP, Juncos JL. Olanzapine treatment of parkinsonian patients with psychosis. *Neurology* 1999;52(6 suppl. 2): A215.
- ⁹³ Wolters E, Jansen E, Tuynman-Qua H, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47: 1085-1087. Aarsland A, Larsen J, Lim N et al. Olanzapine for psychosis in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:392-4. Churchyard A, Iansek R. Olanzapine as treatment of the neuropsychiatric complications of Parkinson's disease: an open label study [abstract]. *Mov Disorders* 1998;13 (suppl. 2): A215.
- ⁹⁴ Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, et al. Olanzapine en clozapine. Comparative effects of motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000; 55: 789-794.
- ⁹⁵ Gimenez-Roldan S, Mateo D, Navarro E, et al. Efficacy and safety of clozapine and olanzapine: an open-label study comparing two groups of Parkinson's disease patients with dopaminergic-induced psychosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;7:121-7. Friedman J, Goldstein S, Jacques C. Substituting clozapine for olanzapine in psychiatrically stable Parkinson's disease patients: results of an open label pilot study. *Clin Neuropharmacology* 1998; 21: 285-288. Jiménez-Jiménez F, Tallón-Barranco A, Orti-Pareja M, et al. Olanzapine can worsen parkinsonism. *Neurology* 1998; 50: 1183-1184. Sa DS, Lang AE. Olanzapine for psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56:1781.

- ⁹⁶ Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease. Safety considerations. *Drug Safety* 2003;26:643-659.
- ⁹⁷ American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601
- ⁹⁸ van Harten PN. Atypische antipsychotica en de kans op extrapyramidale bijwerkingen. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2001;43:767-75.
- ⁹⁹ Morgante L, Epifanio A, Spina E, Di Rosa AE, Zapia M, Basile G, La Spina P, Quattrone A. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Nerol Sci* 2002;23(suppl. 2):S89-90.
- ¹⁰⁰ Evett M, Lewart D, Juncos J. 'Seroquel' treatment of psychosis in parkinsonism [abstract]. *Mov Disord* 1996;11:595. Parsa M, Bastani B. Quetiapine (Seroquel) in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:216-9. Juncos J, Yeung P, Sweitzer D, Arvanitis L, Nemeroff C. Quetiapine improves psychotic symptoms associated with Parkinson's disease [abstract]. *Schizophrenia Res* 1999;36:283. Juncos J, Evatt M, Jewart D. Long term effect of quetiapine fumarate in parkinsonism complicated by psychosis. *Neurology* 1998;50A70-1. Samanta J, Stacy M. Quetiapine in the treatment of hallucinations in advanced Parkinson's disease [abstract]. *Mov Disord* 1998;13 (suppl2):274. Fernandez H, Lannon M, Friedman J, et al. Clozapine replacement by quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:579-81. Dewey R, O'Suilleabhain PE. Treatment of drug induced psychosis with quetiapine and clozapine in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:1753-4. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, et al. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003;18:510-4. Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, Jewart RD, et al. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:29-35. Kohmoto J, Kihira T, Miwa H, Kondo T. Effect of quetiapine fumarate on drug-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *No To Shinkei* 2002;54:489-92. Kodama R, Morris S, Miwa H, Kondo T. Three patients with Parkinson's disease whose therapeutic levels were successfully improved after administration of quetiapine for suppression of psychosis. *No To Shinkei* 2003; 55:413-7. Gimenez-Roldan S, Navarro E, Mateo D. Effects of quetiapine at low doses on psychosis, motor disability and stress of caregiver in patients with Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2003;36:401-4. Wijnen HH, van der Heijden FM, van Schendel FM, Tuinier S, Verhoeven WM. Quetiapine in the elderly with parkinsonism and psychosis. *Eur Psychiatry* 2003;18:372-3. Menza MM, Palermo B, Mark M. Quetiapine as an alternative to clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:141-4. Dewey RB, O'Suilleabhain PE. Treatment of drug induced psychosis with quetiapine and clozapine in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:1753-4.
- ¹⁰¹ Sommer BR. Quetiapine-induced extrapyramidal side effects in patients with Parkinson's disease: a case report. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001;14:99-100. Prueter C, Habermeyer B, Norra C, Kosinski CM. Akathisia as a side effect of antipsychotic treatment with quetiapine in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:712-3.
- ¹⁰² Reddy S, Factor S, Molho E, et al. The effect of quetiapine on psychosis and motor function in patients with and without dementia. *Mov Disord* 2002;17:676-81. Juncos J, Yeung P, Sweitzer D, Arvanitis L, Nemeroff C. Quetiapine improves psychotic symptoms associated with Parkinson's disease [abstract]. *Schizophrenia Res* 1999;36:283. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, et al. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003;18:510-4.
- ¹⁰³ Juncos J, Yeung P, Sweitzer D, Arvanitis L, Nemeroff C. Quetiapine improves psychotic symptoms associated with Parkinson's disease [abstract]. *Schizophrenia Res* 1999;36:283.
- ¹⁰⁴ Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000 Mar;15(2):201-11
- ¹⁰⁵ Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, Jewart RD, Wood CD, Potter LS, Jou HC, Yeung PP. Quetiapine improves psychotic symptom and cognition in Parkinson's disease. *Movement Dis* 2004;19:29-35. Menza MMA, Palermo B, Mark M. Quetiapine as an alternative to clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Annals of Clinical Psychiatry*. 1999;11:141-4. Fernandez H, Lannon M, Friedman J, et al. Clozapine replacement by quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:579-81. Friedman JH, Fernandez H, Jacques C. Quetiapine fumarate for the treatment of dopaminergic psychosis in Parkinson's disease. [poster no. NR699] Poster Presentation, Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 1999, May 15-20; Washington, DC.

- ¹⁰⁶ Dewey RB, O'Suilleabhain PE. Treatment of drug induced psychosis with quetiapine and clozapine in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:1753-4.
- ¹⁰⁷ Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease. Safety considerations. *Drug Safety* 2003;26:643-659.
- ¹⁰⁸ American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601
- ¹⁰⁹ Zoldan J, Friedberg G, Goldberg-Stern H, Melamed E. Ondansetron for hallucinations in advanced Parkinson's disease. *Lancet* 1993;341:562-3. Zoldan J, Friedberg G, Livneh M, Melamed E. Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist. *Neurology* 1995;45:1305-8. Zoldan J, Friedberg G, Weizman A, Melamed E. Ondansetron, a 5-HT₃ antagonist for visual hallucinations and paranoid delusional disorder associated with chronic L-dopa therapy in advanced Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1996;69:541-4. Eichhorn TE, Brunt E, Oertel WH. Ondansetron treatment of L-dopa-induced psychosis. *Neurology* 1996;47:1608-9.
- ¹¹⁰ Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Pauletti C, et al. Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23:41-43. Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:107-10. Aarsland D, Laake K, Larsen J, et al. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomized controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:708-12. Hutchinson M, Fazzini E. Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:324-5. Werber E, Rabey J. The beneficial effect of cholinesterase inhibitors on patients suffering from Parkinson's disease and dementia. *J Neural Transm* 2001;108:1319-25. Reading PJ, Luce AK, Mc Keith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001;16:1171-74. Bullock R, Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin* 2002;18:258-64. van Laar T, de Vries JJ, Nakhosteen A, et al. Rivastigmine as antipsychotic in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;7:573.
- ¹¹¹ Blanz B, Schmidt MH. Clozapine for schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993; 32: 223-224.
- ¹¹² Remschmidt H, Schulz E, Martin M. An open trial of clozapine in thirty-six adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1994; 4: 31-41.
- ¹¹³ Turetz M., Mozes T, Toren P, et al. An open trial of clozapine in neuroleptic-resistant childhood-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 507-510.
- ¹¹⁴ Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1090-1097.
- ¹¹⁵ Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 197-208.
- ¹¹⁶ Sajatovic M, Jaskiw G, Konicki PE, et al. Outcome of clozapine therapy for elderly patients with refractory primary psychosis. *Int J Ger Psychiatry* 1997; 12: 553-558.
- ¹¹⁷ Sajatovic M, Ramirez LF, Garver D, et al. Clozapine therapy for older veterans. *Psych Serv* 1998; 49: 340-344.
- ¹¹⁸ Balassa M, Deisenhammer E, Scherer H. Clozapine, ein nicht kataleptogenes Neuroleptikum, in der Behandlung von Verhaltensstörungen mit Erregungszuständen. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1971; 121: 90-92.
- ¹¹⁹ Chengappa KNR, Baker RW, Sirri C. The successful use of clozapine in ameliorating severe self mutilation in a patient with borderline personality disorder. *J Personality Dis* 1995; 9: 76-82.
- ¹²⁰ Benedetti F, Sforzini L, Colombo C, et al. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:103-107.
- ¹²¹ Chengappa KNR, Ebeling T, Kang JS, et al. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 477-484.

- resp. 253mg resp. 253mg resp. 253mg resp. 253mg resp. 253mg resp. 253mg resp. 253mg
- ¹²² Frankenburg FR, Zanarini MC. Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study. *Compr Psychiatry*. 1993 Nov-Dec;34(6):402-5.
- ¹²³ Wheatley M, Plant J, Reader H, et al. Clozapine treatment of adolescents with posttraumatic stress disorder and psychotic symptoms. *J Clin Psychopharmacology* 2004;24:167-173.
- ¹²⁴ Wesson ML, Finnegan DM, Clark PI. Continuing clozapine despite neutropenia. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 217-220.
- ¹²⁵ Mendelowitz AJ, Gerson SL, Alvir J, et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Risk factors, monitoring and management. *CNS Drugs* 1995; 4: 412-421.
- ¹²⁶ Lokshin P, Lerner V, Miodownik C, et al. Parenteral clozapine: five years of experience. (letter). *J Clin Psychopharmacology* 1999;19:479-480.
- ¹²⁷ Schulte PFJ, Stienen J. Involuntary treatment with clozapine in treatment resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004;67(suppl.15):159.
- ¹²⁸ McLean G, Juckes L. Parenteral clozapine (clozaril) (letter). *Australasian Psychiatry* 2001;9:371.
- ¹²⁹ Mason AS, Granacher RP. Modes of Administration, in: *Clinical Handbook of Antipsychotic Drug Therapy*. Brunner/Mazel, New York, 1980.
- ¹³⁰ Ramuth S, Flanagan RJ, Taylor DM. A liquid clozapine preparation for oral administration in hospital. *Pharmaceutical Journal* 1996; 257:190-191.
- ¹³¹ Olesen OV. Therapeutic drug monitoring of clozapine treatment. Therapeutic threshold value for serum clozapine concentrations. *Clin Pharmacology* 1998; 34: 497-502.
- ¹³² Schulte PFJ. Clozapin bei therapieresistenter Schizophrenie. Plasmaspiegel und Dauer eines ausreichenden Behandlungsversuchs. *Psychopharmakotherapie* 2003;10:102-111.
- ¹³³ Schulte PFJ. What is an adequate trial with clozapine? Therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clinical Pharmacokinetics* 2003;42:607-618.
- ¹³⁴ VanderZwaag C, McGee M, Mc Evoy JP, et al. Response of patients with treatment-resistant schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psych* 1996; 153: 1579-1584.
- ¹³⁵ Kaladjian A, Bery B, Deutrmey E, et al. Clozapine monitoring: plasma or serum levels? *Ther Drug Monitor* 1999; 21: 327-329.
- ¹³⁶ de Leon J, Odom-White A, Josiassen RC, et al. Serum antimuscarinic activity during clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:336-341.
- ¹³⁷ Simpson G, Cooper T. Clozapine plasma-levels and convulsion. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 99-100.
- ¹³⁸ Oleson O, Thomsen K, Jensen P, et al. Clozapine serum levels and side-effects during steady-state treatment of schizophrenic patients: a cross-sectional study. *Psychopharmacology* 1995; 117: 371-378.
- ¹³⁹ Fabrazzo M, Esposito G, Fusco R, et al. Effect of treatment duration on plasma levels of clozapine and N-desmethylclozapine in men and women. *Psychopharmacology* 1996; 124: 197-200.
- ¹⁴⁰ Van der Molen-Eijgenraam M, Blanken-Meijis JTHM, Heeringa M, et al. Delirium door stijging van clozapinespiegels tijdens ontstekingsreactie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 427-430.
- ¹⁴¹ De Leon J. Respiratory infections rather than antibiotics may increase clozapine levels: a critical review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1144-1145. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:705-708.
- ¹⁴² Raaska K, Raitasuo V, Neuvonen PJ. Effect of influenza vaccination on serum clozapine and its main metabolite concentrations in patients with schizophrenia.
- ¹⁴³ Raaska K, Raitasuo V, Arstila M, Neuvonen PJ. Bacterial pneumonia can increase serum-concentration of clozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:321-322.

- ¹⁴⁴ Touw D. Metabolisme van clozapine. Een analyse van de variabelen die het metabolisme van clozapine kwantitatief kunnen beïnvloeden. *Pharmaceutisch Weekblad* 1995; 130: 256-262.
- ¹⁴⁵ Taylor D. Pharmacokinetic interactions involving clozapine. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 109-112.
- ¹⁴⁶ Eiermann B, Engel G, Johansson I, et al. The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 439-446.
- ¹⁴⁷ Jerling M, Lindström L, Bondesson U, et al. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Therapeutic Drug Monitoring* 1994; 16: 368-374.
- ¹⁴⁸ Centorrino F, Baldessarini R, Frankenburg F., et al. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 820-822.
- ¹⁴⁹ Khan AY, Preskorn SH. Increase in plasma levels of clozapine and norclozapine after administration of nefazodone. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001, 62:375-376.
- ¹⁵⁰ Taylor D, Ellison Z, Ementon Shaw L, et al. Co-administration of citalopram and clozapine: effect on plasma clozapine levels. *Int Clin Psychopharmacology*; 13: 19-21.
- ¹⁵¹ Eggert A, Crismon ML, Dorson PG. Lack of effect of fluoxetine on plasma-clozapine concentrations. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994; 55: 454-455.
- ¹⁵² Brosen K, Naranjo CA. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001 Aug;11(4):275-83.
- ¹⁵³ Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003 Oct;17(5):517-38.
- ¹⁵⁴ Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A, et al. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 2-9.
- ¹⁵⁵ <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Clozaril.pdf> (accessed 19-2-2006)
- ¹⁵⁶ Chang W, Augustin B, Lane H, et al. In-vitro and in-vivo evaluation of the drug-drug interactions between fluvoxamine and clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 145: 91-98.
- ¹⁵⁷ Szegedi A, Anghelescu I, Wiesner J, et al. Addition of low-dose fluvoxamine to low-dose clozapine monotherapy in schizophrenia: drug monitoring and tolerability data from a prospective clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 148-153.
- ¹⁵⁸ Lammers C, Deuschle M, Weigmann H, et al. Coadministration of clozapine and fluvoxamine in psychotic patients--clinical experience. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 76-77.
- ¹⁵⁹ Bender S, Eap C. Very high cytochrome P4501A2 activity and nonresponse to clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1048-149.
- ¹⁶⁰ Dequardo J, Roberts M. Elevated clozapine levels after fluvoxamine initiation. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 840-841.
- ¹⁶¹ Fabrazzo M, La Pia S, Monteleone P, et al. Fluvoxamine increases plasma and urinary levels of clozapine and its major metabolites in a time- and dose-dependant manner. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 708-710.
- ¹⁶² Choc M, Lehr R, Hsuan F, et al. Multiple dose pharmacokinetics of clozapine in patients. *Pharm Res* 1987; 4: 402-405.
- ¹⁶³ Oyewumi, L., Freeman, D., e.a. (1995). Can low-dose clozapine pharmacokinetics predict steady-state plasma-concentration? *Therapeutic Drug Monitoring*, 17, 137-141.
- ¹⁶⁴ Schulte PFJ. Clozapin bei therapieresistenter Schizophrenie. Plasmaspiegel und Dauer eines ausreichenden Behandlungsversuchs. *Psychopharmakotherapie* 2003;10:102-111.

- ¹⁶⁵ Chong SA, Remington G. Clozapine augmentation: safety and efficacy. *Schizophrenia Bulletin* 2000; 26: 421-440.
- ¹⁶⁶ Shiloh R, Zemishlansky Z, Aizenberg D, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 569-573.
- ¹⁶⁷ Honer WG, Thornton AE, Chen EY, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Eng J Med* 2006;354:472-82.
- ¹⁶⁸ Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):130-6.
- ¹⁶⁹ Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jan;66(1):63-72.
- ¹⁷⁰ Edge SC, Markowitz JS, Devane CL. Clozapine drug-drug interactions: a review of the literature. *Human Psychopharmacology* 1997; 12: 5-20.
- ¹⁷¹ Junghan U, Albers M, Woggan B. Increased risk of haematological side-effects in psychiatric patients treated with clozapine and carbamazepine? *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 262.
- ¹⁷² Zie onder 78 Dev en Krupp
- ¹⁷³ Hansen TE, Casey DE, Hoffman WF. Neuroleptic intolerance. *Schizophrenia Bull* 1997; 23: 567-582.
- ¹⁷⁴ Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: Guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 329-338.
- ¹⁷⁵ Lader, M. Some adverse effects of antipsychotics: prevention and treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12): 18-21.
- ¹⁷⁶ Burke M, Sebastian CS. Treatment of clozapine sedation. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1900-1901.
- ¹⁷⁷ Miller SC. Methylphenidate for clozapine sedation. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1231-1232.
- ¹⁷⁸ Ananth JA, Parameswaran S, Gunatilake S, et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin psychiatry* 2004;65:464-470.
- ¹⁷⁹ Weller M, Kornhuber J. Clozapine rechallenge after an episode of "neuroleptic malignant syndrome". *Br J Psychiatry* 1992; 161: 855-856.
- ¹⁸⁰ Seeman P, Tallerico T. Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D₂ receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 876-884.
- ¹⁸¹ Meltzer HY, Cola PA, & Parsa M. marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:395-405.
- ¹⁸² Koren W, Koren E, Nacasch N, et al. Rhabdomyolysis associated with clozapine treatment in a patient with decreased calcium-dependant potassium permeability of cell membranes. *Clin Neuropharmacology* 1998;21:262-264.
- ¹⁸³ Devarajan S, Dursun SM. Antipsychotic drugs, serum creatine kinase (CPK) and possible mechanisms. *Psychopharmacology* 2000;152:122.
- ¹⁸⁴ Boot E, de Haan L. Massive increase in serum creatine kinase during olanzapine and quetiapine treatment, not during treatment with clozapine. *Psychopharmacology* 2000;150:347-348.
- ¹⁸⁵ Meltzer HY. Massive serum creatine kinase increases with atypical antipsychotic drugs: what is the mechanism and the message? *Psychopharmacology* 2000;150:349-350.
- ¹⁸⁶ Reznik I, Volchek L, Mester R, et al. Myotoxicity and neurotoxicity during clozapine treatment. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:276-280.

- ¹⁸⁷ Scelsa SN, Simpson DM, Mc Quiston HL, e.a. Clozapine-induced myotoxicity in patients with chronic psychotic disorders. *Neurology* 1996;47:1518-1523.
- ¹⁸⁸ Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Clozapine, olanzapine and rhabdomyolysis. September 2004.
- ¹⁸⁹ Sleutjes FMAM, Hermens WAJJ. Een bijwerking van clozapine. *Speculaties over speekselvloed. Pharmaceutisch Weekblad* 2002; 28: 982-985.
- ¹⁹⁰ Bai YM, Lin CC, Chen JY et al. Therapeutic effect of pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 6:608-611.
- ¹⁹¹ Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. *Psychiatr Q* 1992; 62: 51-70.
- ¹⁹² Calderon J, Rubin E, Sobota W. Potential use of ipatropium bromide for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: a preliminary report. *Int Clin Psychopharmacology* 2000;15:49-52.
- ¹⁹³ Freudenreich O, Beebe M, Goff DC. Clozapine-induced sialorrhea treated with sublingual ipratropium spray: a case-series. *J Clin Psychopharmacology* 2004;24:98-100.
- ¹⁹⁴ Hyson HC, Johnson AM, Jog MJ. Sublingual atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: a pilot study. *Movement disorders* 2002;17:1318-1320.
- ¹⁹⁵ Comley C, Gallely C, Ash D. Use of atropine eye drops for clozapine induced hypersalivation. *Austr. New Zealand J Psychiatry* 2000;34:1033-1034.
- ¹⁹⁶ Fischer RB, Eichrhon M. Was tun bei neuroleptikainduzierter Hypersalivation? *Psychiatrische Praxis* 2001;28:249-250.
- ¹⁹⁷ Tessier P, Antonello C. Clozapine and sialorrhea: update. *J Psychiatry & Neuroscience* 2001;26:253.
- ¹⁹⁸ Christiaens V, Pieters G. Hypersalivatie door clozapine: oorzaken en behandel mogelijkheden. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2005;47:39-44.
- ¹⁹⁹ Kahl KG, Hagenah J, Zapf S, e.a. Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Psychopharmacology* 2004;173:229-230.
- ²⁰⁰ Vink J. Koorts en leucocytose als voorbijgaande bijwerkingen van clozapine. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2000; 42: 121-125.
- ²⁰¹ Mathias CJ, Kimber JR. Treatment of postural hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 285-289.
- ²⁰² Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: Guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 329-338.
- ²⁰³ Whitworth AB, Fleischhacker WW. Adverse effects of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacology* 1995; 9: 21-27.
- ²⁰⁴ Henderson DC, Daley TB, Kunkel L, et al. Clozapine and hypertension: a chart review of 82 patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65:686-689.
- ²⁰⁵ Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 441-446.
- ²⁰⁶ Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841-1845.
- ²⁰⁷ Warner B, Alphas L, Schaedelin J, et al. Clozapine and sudden death. *Lancet* 2000; 355: 842.
- ²⁰⁸ Walker AM, Lanza LL, Arellano F, et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; 8: 671-677.
- ²⁰⁹ Novartis (2000). Data on file.

- ²¹⁰ Van Bockel EAP, Tulleken JE, Ligtenberg JJM, et al. De betekenis van een verhoogde troponinewaarde zonder acute ischemische hartziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1879-83.
- ²¹¹ Grohmann R, Rütther E, Sassim N, et al. Adverse effects of clozapine. *Psychopharmacology* 1989; 99 (suppl.): S101-S104.
- ²¹² Smout AJP, Brummer RJ. Gastro-intestinale chirurgie en gastro-enterologie. X. Obstipatie: behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 884-886.
- ²¹³ Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. *Psychiatr Q* 1992; 62: 51-70.
- ²¹⁴ Allison D, Mentore J, Moonseong H, et al. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psych* 1999; 156: 1686-1696.
- ²¹⁵ Meltzer HY, Alphs, L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan;60(1):82-91. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jul;60(7):735.
- ²¹⁶ Gaulin BD, Markowitz JS, Caley CF, et al. Clozapine-associated elevation in serum triglycerides. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1270-1272.
- ²¹⁷ Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975-981.
- ²¹⁸ Dursun SM, Szemis A, Andrews H, et al. The effects of clozapine on levels of total cholesterol and rated lipids in serum of patients with schizophrenia: a prospective study. *J psychiatry Neurosci* 1999; 24:453-355.
- ²¹⁹ Lu ML, Lane HY, Lin SK, et al. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 2004;65:766-771.
- ²²⁰ American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
- ²²¹ Lin CC, Bai YM, Lind, CY, et al. A retrospective study of clozapine and urinary incontinence in Chinese inpatients. *Acta Psych Scand* 1999; 100: 158-161.
- ²²² Fuller MA, Borovicka MC, Jaskiw GE, et al. Clozapine-induced urinary incontinence: incidence and treatment with ephedrine. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 514-518.
- ²²³ Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. *Psychiatr Q* 1992; 62: 51-70.
- ²²⁴ Alvier JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine-induced risk factors in the United States. *The New England Journal of Medicine* 1993; 329: 162-167.
- ²²⁵ Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, et al. Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland. *British Journal of Psychiatry* 1999; 175: 576-580.
- ²²⁶ FDA, schriftelijke mededeling, <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/019758s054lbl.pdf>.
- ²²⁷ Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D et al. Granulocyte colony-stimulating factor plasma levels during clozapine- and olanzapine-induced granulocytopenia. *Acta psychiatr Scand* 2000; 102: 153-155.
- ²²⁸ Gerson SL, Meltzer H. Mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Safety* 1992; 7 (suppl. 1): 17-25.
- ²²⁹ Barnas C, Zwierzina H, Hummer M, et al. Granulocyte-macrophage colonystimulating factor (GM-CSF) treatment of clozapine-induced agranulocytosis: a case report. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 245-225.
- ²³⁰ Lamberti JS, Bellnier TJ, Schwarkopf SB, et al. Filgrastim treatment of three patients with clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 256-259.

- ²³¹ Sperner-Unterweger B, Czeipek I, Gaggl S, et al. Treatment of severe clozapine-induced neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Br J Psychiatry* 1998; 172: 82-84.
- ²³² Conus P, Nanzer N, Baumann P. An alternative to interruption of treatment in recurrent clozapine-induced severe neutropenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 180.
- ²³³ Kumar V. schriftelijke mededeling, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3959S1_02_C-Novartis-Kumar.ppt.
- ²³⁴ Schulte PFJ. The risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. *The Annals of Pharmacotherapy*, ter perse.
- ²³⁵ van der Bijl JR, Arends J, Slooff CJ, Schulte PFJ, Erjavec Z. Rechallenge met clozapine na granulocytopenie of agranulocytose; een verantwoorde interventie bij patiënten met een therapieresistente psychose? 2005, ter perse.
- ²³⁶ FDA, schriftelijke mededeling, <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/019758s054lbl.pdf>.
- ²³⁷ Le Blaye I, Donatini B. Acute overdose with clozapine: a review of the available clinical experience. *Pharmaceutical Medicine* 1992; 6: 169-178.
- ²³⁸ Peetoom JJ, Schulte PFJ. Coma door clozapine met benzodiazepinen: de rol van flumazenil. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2004;46:185-190.