

Disclaimer voor de Engelse versie:

The editors of the **GUIDELINE FOR THE USE OF CLOZAPINE**

take the greatest care to provide up-to-date and accurate information. Nevertheless, mistakes and omissions cannot be entirely excluded. No rights devolve from the information provided. The editors and other providers of information in this guideline accept no responsibility for the content of this guideline or for the information provided therein; neither do they accept responsibility for possible damages which may derive from the use of the information of this guideline.

Nederlandse disclaimer:

Aan de totstandkoming van de **RICHTLIJN VOOR HET GEBRUIK VAN CLOZAPINE** is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die nochtans onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden de auteurs en de ClozapinePlusWerkGroep geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbeteringen van de opgenomen gegevens houden zij zich gaarne aanbevolen.

Woord vooraf

Clozapine is een medicijn met een bijzondere, onvervangbare plaats in de psychofarmacotherapie. De meeste artsen behandelen slechts enkele patiënten met clozapine en bouwen daardoor weinig ervaring met dit middel op. Bovendien kent clozapine zeldzame en buitengewone risico's. Dit leidt tot onterechte terughouding bij de indicatiestelling, tot nadeel van vele patiënten. Omdat er geen evidence based alternatief voor clozapine bestaat, moet dit middel langdurig oraal gegeven worden. Dit vraagt extra veel van de therapeutische relatie en samenwerking tussen voorschrijver en patiënt.

De voorliggende richtlijn beoogt aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering bij de behandeling met clozapine te geven. De achtergrondinformatie van deze richtlijn en antwoorden op detailvragen zijn te vinden in de toelichting aan het eind van deze richtlijn. In individuele gevallen mag of moet (gemotiveerd) van de richtlijn worden afgeweken.

Deze richtlijn berust op resultaten van wetenschappelijk onderzoek, eigen ervaring en meningsvorming in de ClozapinePlusWerkGroep, een werkgroep van psychiaters en andere professionals als internist, apotheker of algemeen arts die zich toeleggen op behandeling van patiënten met therapieresistente psychotische stoornissen

RICHTLIJN VOOR HET GEBRUIK VAN CLOZAPINE

Van de Clozapine Plus Werkgroep

Versie 05-02-2013

D) INSTELLEN OP CLOZAPINE

Ib) Indicaties

1. Therapieresistente positieve en negatieve symptomen bij schizofrenie, niet reagerend op minimaal twee verschillende antipsychotica, waaronder een tweede generatie antipsychoticum, in adequate dosering en gedurende voldoende lange tijd (eventueel eerder in bijzondere gevallen).
2. Onbehandelbare extrapiramidale bijwerkingen op antipsychotica, ook bij twee tweede generatie antipsychotica waarvan een quetiapine is.
3. Onbehandelbare tardieve dyskinesie en tardieve dystonie, bij dwingende indicatie tot het gebruik van antipsychotica.
4. Psychotische aandoeningen die optreden tijdens het beloop van de ziekte van Parkinson, in gevallen waar standaardtherapie heeft gefaald.
5. Recidiverend suïcidaal gedrag bij therapieresistente en niet-resistente schizofrenie en schizoaffectieve stoornis.
6. Therapieresistente schizofrenie bij kinderen en adolescenten, niet reagerend op minimaal twee verschillende antipsychotica, waaronder een tweede generatie antipsychoticum, in adequate dosering en gedurende voldoende lange tijd.
7. Therapieresistente schizoaffectieve stoornis, bipolaire stoornis en depressieve stoornis met psychotische kenmerken.
8. Therapieresistente agressie bij schizofrenie of schizoaffectieve stoornis.
9. Therapieresistent middelenmisbruik/afhankelijkheid bij schizofrenie of schizoaffectieve stoornis.
10. In uitzonderlijke gevallen: therapieresistente agressie en/of automutilatie bij borderline persoonlijkheidsstoornis, autisme, ernstige zwakzinnigheid of jeugdigen met een gedragsstoornis.

Clozapine is voor de indicatie 1, 2, 3 en 4 in de Europese Unie geregistreerd, voor indicatie 5 in de VS. (invoegen tabel)

Clozapine blijkt in (meestal gerandomiseerd) gecontroleerd onderzoek het meest effectieve antipsychoticum bij de genoemde indicaties. Alleen bij indicatie 10 zijn slechts case-series als bewijs beschikbaar. Het bijwerkingenprofiel maakt clozapine echter ongeschikt als middel van eerste keuze. Patiënten dienen vooraf voldoende te worden geïnformeerd over deze bijwerkingen. Overigens is de mortaliteit bij met clozapine behandelde patiënten lager dan bij patiënten die andere antipsychotica gebruiken. Indien patiënten op het moment van indicatiestelling onvoldoende in staat zijn de informatie te begrijpen en hun belangen af te wegen (wilsonbekwaamheid), is de toestemming van de wettelijk vertegenwoordiger nodig.

In bijzondere gevallen is dwangbehandeling met intramusculair toegediende clozapine te overwegen (zie: toedieningsvormen).

De indicatie tot behandeling met clozapine wordt in het geval van psychose bij de ziekte van Parkinson door een neuroloog en bij de andere indicaties door een psychiater gesteld of door een arts ervaren in de behandeling met clozapine.

Ic) Contra-indicaties

- Agranulocytose/granulocytopenie in voorgeschiedenis (uitgezonderd indien door chemotherapie);
- Myeloproliferatieve aandoeningen;
- Verminderde beenmergfunctie;
- Ongecontroleerde epilepsie;
- Ernstige lever-, nier- of hartziekte (ASAT/ALAT 4x de bovengrens; klaring < 30 ml/min; myocarditis);
- Acute paralytische ileus;
- Psychose door alcohol/intoxicatie/medicatie in het acute stadium;
- Coma, circulatoire collaps, depressie CZS.

Voorzichtigheid bij:

- Medicatie met een bekend vergrote kans op agranulocytose zo als carbamazepine, thyreostatica, metamizol, spironolacton;
- Prostaathypertrofie;
- Glaucoom;
- refluxklachten;
- Diabetes mellitus
- Obstipatie;
- Paralytische ileus in de voorgeschiedenis ;
- Cardiomyopathie, hartfalen, angina pectoris, recent hartinfarct, ziekten met betrekking tot hartritmestoornissen (ventrikeltachycardie en ventrikelfibrilleren) en geleidingsstoornissen (verlengde QTc-tijd)

Id) Interacties

De metabolisering van clozapine loopt via het lever-enzymstelsel cytochroom P450, vooral CYP1A2. Andere enzymen zo als CYP2C19, CYP3A4 en CYP2D6 spelen meestal geen belangrijke klinische rol. Voor interacties zie ook de cytochromtabel van Flockhart (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>).

De clozapine-spiegel wordt **verhoogd** door onder andere:

- Een groot aantal SSRI's (met name fluvoxamine en in mindere mate sertraline en fluoxetine);
- Ciprofloxacine
- Risperidon; (beperkte mate)
- Cafeïne
- Ontstekingsreactie

De clozapine-spiegel wordt **verlaagd** door onder andere:

- Enzyminductoren (Fenytoïne en rifampicine verlagen de clozapinespiegel met 65-85%; verergering van psychose is gemeld; Carbamazepine, fenobarbital en omeprazol verlagen de clozapinespiegel met 20-60%; achteruitgang van het klinisch beeld is echter niet gemeld)
- Roken.

Ie) Voorafgaande aan instellen

- Psychiatrisch onderzoek (expliciet dwangsymptomen uitvragen omdat clozapine obsessief compulsieve klachten kan veroorzaken); omschrijving doelsymptomen van clozapinebehandeling
- 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, defecatiepatroon;
- Medicatie en intoxicaties (roken, koffie, drugs);
- Duizeligheid en sedatie bij vroegere medicatie;
- Algemeen lichamelijk onderzoek (RR liggend en staand, pols, temperatuur, lengte, taille en gewicht).
- Laboratoriumonderzoek: algemeen bloedbeeld incl. leuko-diff, lever- en nierfuncties, elektrolyten, nuchter glucose, nuchter cholesterol, hdl- cholesterol en triglyceriden;
- Wanneer door een benigne (etnische of familiale) neutropenie (bijv. bij negroïde mensen) bij start therapie het aantal leukocyten onder de $3,5 \times 10^9 / l$ of het aantal neutrofiële granulocyten onder de $2,0 \times 10^9 / l$ is kunnen, al dan niet in overleg met een hematoloog lagere grenswaarden worden vastgesteld (zie hoofdstuk hematologie van de toelichting));
- Voor begin en geregeld erna (Summary of Product Characteristics tekst: bij elk consult) wordt de patiënt op de noodzaak van een extra bloedbeeldcontrole gewezen bij tekenen van agranulocytose (zie hieronder)
- Facultatief: EEG en ECG

II) MEDICATIESCHEMA

- Clozapine wordt bij voorkeur een maal daags voor het slapengaan gegeven. Het moet bij start laag gedoseerd en langzaam opgehoogd worden vanwege bijwerkingen (m.n. hypotensie en sedatie). De tolerabiliteit van de titratie is individueel zeer verschillend. Vanwege de vaak optredende obstipatie onder clozapine wordt aanbevolen om naast de clozapine direct ook met bijv. macrogol/elektrolyten 1 maal daags 1 zakje te starten. Begindosering clozapine eerste dag 1 dd. $12\frac{1}{2}$ mg, gevolgd door 1 dd. 25 mg op de tweede dag. In zeer zeldzame gevallen (maar beslist bij bejaarde patiënten of patiënten met de ziekte van Parkinson, zie hieronder) kan een eerste dosis van 12,5 mg al tot ernstige sedatie en orthostase leiden. Het is daarom te overwegen om met 2 dd $6\frac{1}{4}$ mg te starten. Als dit goed verdragen wordt, kan de dosis worden verhoogd met 25-50 mg per dag (de snellere dosisverhoging vooral bij opgenomen patiënten), 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 langzamer titratieschema wordt aanbevolen bij (orthostatische) hypotensie, tachycardie, leeftijd > 60 jaar, epilepsie, renale klaring <30 ml/min of gebruik van metaboliseremmende geneesmiddelen. Meestal heeft het de voorkeur om de patiënt langzaam in te stellen omdat daarbij minder bijwerkingen optreden dan bij snelle titratie. Bijwerkingen vergroten immers de kans op uitval terwijl er voor clozapine meestal geen goed alternatief is.

Als de clozapine-inname meer dan twee dagen werd onderbroken, wordt eerst weer met een proefdosis van 12,5 mg gestart. Hiermee wordt getest hoeveel tolerantie verdwenen is. Daarna kan op geleide van de tolerantie weer vlot tot de oorspronkelijke dosis worden verhoogd. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson en oudere patiënten dient men de dosering nog voorzichtiger op te bouwen: start met 6¼ mg of 12,5 mg voor het slapen. De dosis wordt maximaal twee keer per week met 12,5 mg verhoogd. De werkzame dosis bij patiënten met de ziekte van Parkinson ligt meestal tussen 25 en 50 mg en wordt bij voorkeur gegeven als eenmalige dosis voor het slapen;

Voorbeeld van opbouwschema bij klinische patiënt			
1 ^e week		2 ^e week	
Dag 1	2 x 12,5 mg	Dag 8	150 mg
Dag 2	50 mg	Dag 9	150 mg
Dag 3	75 mg	Dag 10	150 mg
Dag 4	100 mg	Dag 11	200 mg
Dag 5	100 mg	Dag 12	200 mg
Dag 6	100 mg	Dag 13	200 mg
Dag 7	100 mg	Dag 14	200 mg
Opbouwschema bij ambulante patiënt			
1 ^e week		2 ^e week	
Dag 1	2 x 12,5 mg	Dag 8	75 mg
Dag 2	25 mg	Dag 9	100 mg
Dag 3	25 mg	Dag 10	100 mg
Dag 4	50 mg	Dag 11	100 mg
Dag 5	50 mg	Dag 12	100 mg
Dag 6	50 mg	Dag 13	100 mg
Dag 7	75 mg	Dag 14	100 mg

- 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. Als een depot echter nodig is om de patiënt zo stabiel te houden dat instelling op clozapine überhaupt mogelijk is, kan de afweging van risico en nut ten gunste van voortzetting van het depot uitvallen.

Clozapinespiegels kunnen een 45-voudige variatie vertonen bij dezelfde dosis. Iedere patiënt op dezelfde dosis instellen is niet rationeel. Bekende voorspellers 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. Overigens zijn er ook wel clozapine responders bij beduidend lagere clozapinespiegels dan 400ng/ml.

Nomogrammen om de dosis te voorspellen afhankelijk van leeftijd, geslacht, gewicht en roken/niet roken zijn gepubliceerd (zie spiegelbepalingen). Richtdosering (eind instelling) voor spiegel van ong. 350 ng/ml bij een 40 jarige.

	Roker	Niet-roker
Man (80kg)	525 mg	325 mg
Vrouw (70kg)	435 mg	265 mg

III) CONTROLE CLOZAPINE BIJ INSTELLING

Clozapine is een medicijn dat meer risico's dan andere medicijnen kent. Daarom worden verschillende controles aanbevolen, waarvan sommige zelfs verplicht zijn. Ondanks de bijzondere risico's van clozapine is de algehele mortaliteit bij behandeling met dit middel lager dan met andere eerste of tweede generatie antipsychotica. De instelling op clozapine is vaak ook bij ambulante patiënten mogelijk mits de controles worden uitgevoerd en er voldoende gelegenheid is voor de patiënt tot overleg met zijn behandelaar. De behandelaar moet een mogelijkheid hebben om de patiënt onmiddellijk te kunnen bereiken (bijv. mobiel telefoonnummer) als de lab-uitslagen dit nodig maken. Het is aan te bevelen de huisarts en eventuele andere medische specialisten over de instelling op clozapine te informeren en de patiënt een document te geven dat bij verdenking op agranulocytose bij de huisartsenpost buiten kantoortijden ter informatie kan dienen (zie bijlage 1 en 2).

IIIa) Leukocytencontroles

- Eerste 18 weken: wekelijks leukocyten- en granulocytenaantal (i.v.m. een kans van 0,68% op agranulocytose);
- Na 18 weken: vierwekelijks leukocyten- en granulocytenaantal. Over eventueel staken van deze controles zie "hematologie" in de toelichting
- Als de behandeling met clozapine in de eerste 18 weken om niet-hematologische redenen wordt afgebroken wordt het leukocyten- en granulocytenaantal wekelijks gedurende vier weken of tot de eerste waarden van leukocyten $>3,5 \times 10^9/l$ en neutrofiële 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 opnieuw instellen 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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ of keelpijn of griepverschijnselen) gedurende de eerste 18 weken: binnen 24 uur leukocyten en differentiatie om agranulocytose uit te sluiten (ook in het weekend). Bij koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ /keelpijn/griepverschijnselen na de eerste 18 weken eerstvolgende werkdag leukocyten en differentiatie. Bij koorts met ulcera in keel of anus ook na de eerste 18 weken binnen 24 uur leukocyten en differentiatie. In alle gevallen wordt beoordeling van de uitslag nog dezelfde dag door een arts aanbevolen. Bij ontstekingsreacties moet ook rekening worden gehouden met een risico op verhoogde clozapinespiegels/intoxicatie (zie onder Clozapinespiegelcontrole).
- Bij daling leuko's tussen $3,0$ en $3,5 \times 10^9/\text{l}$ of neutrofiële granulocyten $1,5-2,0 \times 10^9/\text{l}$: controle twee maal per week tot de aantallen stabiliseren of toenemen.
- Bij daling leuko's beneden $3,0 \times 10^9/\text{l}$ of daling neutrofiële granulocyten beneden $1,5 \times 10^9/\text{l}$: overleg supervisor i.v.m. stopzetting clozapine en somatisch behandelbeleid (verdere controles bloedbeeld). Herhaling leukocyten- en granulocytencontrole zo snel mogelijk én ook aan het eind van de middag om een dagschommeling uit te sluiten. Als de controle weer normale waarden laat zien is stopzetting clozapine niet nodig. Het risico op infectie is pas enigszins verhoogd bij neutrofiële granulocyten beneden $1,0 \times 10^9/\text{l}$. Overleg met een internist/hematoloog voor het verdere behandelbeleid wordt aanbevolen. Bij neutrofiële granulocyten beneden $0,5 \times 10^9/\text{l}$ is het risico op infectie significant en zijn er bijna altijd klinische symptomen. Overweeg het geven van een hematopoëtische groeifactor (G-CSF) bij neutrofiële granulocyten beneden $1,0 \times 10^9/\text{l}$. **Patiënt niet opnieuw instellen op clozapine.** Voor uitzonderingen zie hoofdstuk hematologie in de toelichting.

IIIb) Andere aanbevolen controles

Tijdens de instelling wordt de patiënt geregeld/wekelijks gevraagd naar eventueel optredende obstipatie (behandeling zie hieronder bij bijwerkingen).

Het gewicht (BMI en/of buikomvang), de bloeddruk en de nuchter glucose worden na 1, 2, 3 en 6 maanden gecontroleerd en daarna jaarlijks. De nuchter glucose kan bij problemen in de praktische uitvoering worden vervangen door HbA1c in combinatie met niet-nuchtere glucosewaarde. Nuchter cholesterol, hdl-cholesterol en triglyceriden worden na 3 maanden en dan jaarlijks gecontroleerd.

Clozapine is geassocieerd met een verhoogd risico op myocarditis. 62% van de gevallen treedt in de eerste vier weken van de behandeling op en 85% binnen twee maanden. Het klinisch beeld van myocarditis kan wisselen van asymptomatisch tot zeer ernstig met uiteindelijk de dood tot gevolg.

De symptomen kunnen aanvankelijk lijken op goedaardige bijwerkingen die vaker tijdens de instelling van clozapine optreden, zo als griepachtige verschijnselen (onverklaarde koorts,

vermoeidheid, lethargie), hypotensie of tachycardie. Laboratoriumonderzoek (hypereosinofilie, C-reactive protein (CRP), creatininekinase-mb (CK-MB), troponine) kan helpen differentiëren. Als ook dyspneu, orthopneu, een verhoogde centraalveneuze druk, derde of vierde toon, pericardwrijven, soufflé passend bij een mitralis- of tricuspidalisinsufficiëntie, perifeer oedeem en/of crepitaties over de longen worden waargenomen is met spoed verwijzing naar een cardioloog nodig.

	baseline	instelfase	1 mnd	2 mnd	3 mnd	6 mnd	12 mnd / jaarlijks	Op indicatie
Psychiatrisch onderzoek								A
Dwangsymptomen	A		A					A
Doelsymptomen	A							A
Heteroanamnesen PANSS/BPRS	A							
ROM								A
Somatische anamnese	A							A
Voorgeschiedenis	A							
Epilepsie/ Glaucom/DM	A							
Speekselvloed		A						A
Mictie (enuresis)	A	A						A
Defaecatie	A	A 1x/ week						A
Interacties: medicatie, tabak, koffie, drugs	A	A						A
Fysische diagnostiek	A							A
Gewicht	A		A	A	A	A		A
Lengte/BMI Buikomvang	A		A	A	A	A		A
RR/pols	A		A	A	A	A		A
Temperatuur								X
Laboratorium- onderzoek								

Leukocyten + differentiatie	V	V 1 ^{ste} 18 wkn 1x/ wk, daarna 1x/mnd						V
BSE, CRP, CK-MB								A
Lever- en nierfuncties, elektrolyten	A						A	A
Nuchtere glucose/ (HbA1c)	A		A	A	A	A	A	A
Nuchter-Chol, HDL-Chol, triglyceriden	A				A		A	A
[(Nor-)clozapine]								A
ECG/EEG	A							A

Tabel: verplichte en aanbevolen controles bij clozapinegebruik (richtlijn)

V=verplicht (samenvatting van de productkenmerken tekst clozapine); A= aanbevolen (richtlijn);
Doelsymptomen: veelal het indicatiegebied (naast therapieresistente psychose, agressie, agitatie, verslaving)

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 (overdosering) en anderzijds ook leiden tot inadequaat behandelingsniveau (onderdosering).
- Spiegelbepalingen kunnen zes dagen na de laatste dosisverandering plaats vinden; veel patiënten bereiken een steady state al na drie dagen zodat vanaf de vierde dag kan worden geprikt.
- De bloedafname vindt plaats 12±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 1000 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 een groot aantal 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.
- Ontstekingsreacties (bijv. bij infectie van de bovenste luchtwegen of urineweginfecties, maar ook decubitus of (postoperatieve) wondgenezing) kunnen de clozapinespiegel tot meer dan het dubbele doen stijgen. Sufheid, duizeligheid of andere intoxicatieverschijnselen kunnen hiervan het gevolg zijn. Tijdelijk staken van de clozapineinname of verlagen/halveren van de dosis, al dan niet op geleide van een clozapinespiegel, is dan nodig.
- Samenvatting indicatie spiegelbepalingen: Spiegelcontrole wordt aanbevolen gedurende de instelling: bijv. bij bereiken van de 100 mg dosis, bij onverwacht sterke bijwerkingen en na beëindiging van de instelling op clozapine; in het vervolg 14 dagen na toevoegen/afbouw medicatie met bekend interactie-effect; starten/stoppen roken of overmatig koffiegebruik; verder directe spiegelbepaling bij ernstige dosisafhankelijke bijwerkingen / toxiciteit (m.n. insulinen, speekselvloed, sedatie, hypotensie); koorts als gevolg van een ontstekingsreactie; controle therapietrouw; (dreigende) psychotische decompensatie.

IV) BIJWERKINGEN

- Agranulocytose: zie leukocytenbepalingen

- 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 of een maal daagse 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. scopolamine pleister. Voor verdere mogelijkheden zie toelichting.
- Orthostatische hypotensie: Vooral bij start en snelle dosisverhoging, daarom dosis langzaam verhogen.
- Obstipatie: Cave ileus. Macrogol/elektrolyten, psylliumpreparaat, lactulose 15-30ml, magnesiumoxide 1-5g, evt. ook in combinatie. Macrogol/elektrolyten tot maximaal 3 dd 1 sachet heeft de voorkeur omdat het met 125 ml water kan worden ingenomen. Bij psylliumvezels 3,6 gr 1 tot 2 dd 1 sachet moet minstens 2 l water worden gedronken. Dit kan voor sommige patiënten lastig zijn en vereist goede instructie, omdat bij onvoldoende vocht door psylliumvezels de obstipatie toeneemt. Lactulose (maximaal 3 dd 30 ml) heeft het nadeel dat het vaak tot buikkrampen en flatulentie leidt.
- Tachycardie: Dosis verlagen (overweeg bij langdurige tachycardie >120/min metoprolol of bij tevens aanwezige orthostase 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 (of andere ontstekingsreactie in organen of orgaanvliezen) en maligne neuroleptica syndroom.
- Leukocytose: 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 pre-existente leveraandoeningen.
- Maagdarmklachten: evt. zuurremmers of antacida.
- Myocarditis/cardiomyopathie: Bij klachten als koorts, en griepachtige verschijnselen met dyspneu, pijn op de borst, hartfalen of aritmie in de eerste weken na start: CAVE myocarditis. Ter uitsluiting kunnen eosinofielen, C-reactive protein (CRP), creatininekinase-mb (CK-MB) en 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. Na staken van clozapine kan de diabetes soms ook weer verdwijnen.
- 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 bij plotseling staken).
- Hypercholesterolemie: Cholesterolverlagende middelen (statines).
- Hypertriglyceridemie: Fibraten.

V) OVERDOSERING/INTOXICATIEVERSCHEIJNSELEN

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

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

Ernstige intoxicatieverschijnselen:

- Sedatie, lethargie;
- Hypotensie, coma, acute dood;
- Delier, hallucinaties, desoriëntatie, agitatie, verwardheid;
- Convulsies, tremor, fasciculaties, myoclonus, hypo-/areflexie;
- ECG afwijkingen (verlengde QTc-tijd), (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/antiarritmica en benzodiazepinen. Mogelijk kan flumazenil het coma tegengaan. In geval van hypotensie zijn sympathicomimetica gecontra-indiceerd, omdat clozapine alpha-adrenolytische activiteit bezit.

Addendum bij de richtlijn voor het gebruik van clozapine: bijwerkingentabel.

!	Agranulocytose	Opm: dosis on afhankelijke bijwerking	Actie: zie leukocytencontroles
!	Convulsies	Opm: clozapine verlaagt de convulsiedrempel.	Actie: bij eerste insult: halvering van de dosis clozapine en spiegelbepaling. Tijdens instellen het minderen van benzodiazepines vermijden. Bij tweede insult: valproaat toevoegen, evt. consult neuroloog
	Diabetes mellitus	Opm:	Actie: als de nuchtere glucose en HbA1C bij herhaling te hoog is, verwijzen naar een somatisch arts voor verdere behandeling.
	Droge mond	Opm:	Actie: mondgel
!	ECG afwijkingen	Opm: meestal klinisch niet relevant en voorbijgaand.	Actie: verlengd QTc-interval beoordelen: bij QTc-interval langer dan 480msec contra-indicatie voor clozapine! Zo mogelijk beoordelen of andere medicatie QTc interval verlengt. laag calcium geeft ook een langer QT-interval: bij twijfel cito calcium+albumine bepalen en doorverwijzen naar óf consult cardioloog.
	Eosinofilie	Opm: met name in tweede maand, bij ca. 5-50% van de patiënten. meestal voorbijgaand, zeldzaam voorafgaand aan complicaties (o.a. myocarditis, agranulocytose).	
	Extrapiramidale stoornissen	Opm: is een gevolg van te snelle spiegelstijging.	Actie: dosis aanpassen.
	Gewichts--toename	Opm:	Actie: in een vroeg stadium, bij voorkeur preventief, doorverwijzen naar diëtist! Beweging, voedingsadviezen.
	Hypercholesterolemie	Opm:	Actie: verwijzen naar een diëtiste voor voedingsadviezen, voor verdere behandeling verwijzen naar somatisch (huis-) arts.
!	Hyperthermie/ koorts	Opm: met name in eerste drie weken temperatuurstijgingen tot boven 38°C, meestal benigne.	Actie: Oorzaken als agranulocytose, myocarditis en MNS uitsluiten. Als de koorts gepaard gaat met een leukocytose, linksverschuiving en een verhoogde bezinking, dan is verder onderzoek nodig.
	Hypertriglyceridemie	Opm:	Actie: verwijzen naar een diëtiste voor voedingsadviezen, voor verdere behandeling verwijzen naar somatisch (huis-) arts.
	Incontinentie voor urine	Opm:	Actie: behandeling door bekkenbodempromotie (verwijzen fysiotherapie) of medicamenteus (verwijzen naar somatisch arts)
	Leukocytose	Opm: vooral bij start, soms persisterend. Is meestal goedaardig vooral als er geen linksverschuiving is.	Actie:

Leverenzymstijging	Opm: meestal voorbijgaand, geen standaardcontroles nodig, behalve bij pre-existente leveraandoeningen. Hepatitis is zeldzaam, meestal asymptomatisch en voorbijgaand. Cholestase op basis van overgevoeligheid kan optreden: dosis verlagen. Bij stijging amylase: pancreasprikkeling, pancreatitis.	
Maagklachten	Opm:	Actie: behandelen met pantoprazol 40 mg. Indien niet (voldoende) effectief dan amylase bepalen: pancreasprikkeling, pancreatitis. In ernstige gevallen clozapine stoppen.
! Maligne neuroleptica syndroom	Opm: zeldzaam. Is geen absolute contra-indicatie voor het (opnieuw) instellen op clozapine.	Actie: differentieer met geïsoleerde CPK-verhogingen of voorbijgaande hyperthermie.
Misselijkheid, braken	Opm:	Actie: behandelen met antacida, domperidon of ranitidine, zie verder ook bij 'maagklachten'.
! Myocarditis/ cardiomyopathie	Opm: bij klachten als koorts, tachycardie en griepachtige verschijnselen met dyspneu, pijn op de borst, hartfalen in eerste weken na start: CAVE myocarditis.	Actie: ter uitsluiting cito! eosinofielen, troponine + CK (Mb) en ASAT/ALAT bepalen, en/of verwijzing naar cardioloog overwegen. Bij ernstig beeld directe verwijzing naar cardioloog.
Myoclonus	Opm: kan een voorbode voor een insult zijn.	Actie: Dosis verlagen en langzamer opbouwen. Evt. valproaat
Obsessief compulsieve symptomen	Opm:	Actie: spiegel in het therapeutisch bereik brengen, evt. clozapine staken. anders gedragstherapie en/of SSRI-additie (let op interacties).
! Obstipatie	Opm: cave ileus.	Actie: minimaal twee liter vocht, voldoende beweging, consult diëtist, vezelrijke voeding. Als laxantia: macrogol/elektrolyten 1-3 dd 1 sacht. óf psylliumvezels 3,6g 1-2 dd 1 zakje (let op voldoende vochtinname)
Onttrekkingspsychose	Opm:	Actie: clozapine langzaam uitsluipen (of olanzapine ter overbrugging bij acuut staken).
Orthostatische hypotensie	Opm: vooral bij start en snelle dosisverhoging, daarom dosis langzaam verhogen.	Actie: Let op vochtbalans, 2 liter vocht per dag, bij voorkeur ook als bouillon en dergelijke. Voorzicht bij opstaan uit zittende of liggende houding.
! Pulmonaire trombo-embolie	Opm:	Actie: diagnostiek en behandeling van trombose
Sedatie	Opm: vooral door comedatie benzodiazepines!	Actie: benzodiazepines liefst voor start clozapine afbouwen. Tijdens de instelling op clozapine benzodiazepines slechts zeer voorzichtig afbouwen bij handhaving van clozapinedosis. bij opbouw clozapinedosis: dosis langzaam verhogen, grootste (of algehele) dosering voor de nacht, eventueel dosis verlagen bij persisteren.

	Speekselvloed	Opm: vooral bij start, maar vaak persistent.	Actie: voor 's nachts handdoek op hoofdkussen. Wanneer ook overdag en onaanvaardbaar: sliktraining/kauwgum, dosis verlagen of toevoegen anticholinergicum (CAVE delier), bijv. scopolamine pleister. Voor verdere mogelijkheden zie toelichting.
	Tachycardie	Opm:	Actie: dosis verlagen coffeïne en nicotine minderen (let op: clozapinespiegel) bij persistente tachycardie (langer dan een week >120/min) consult somatisch arts overwegen. Dosis verlagen (evt. metoprolol of bij tevens aanwezige orthostase propranolol). Overweeg myocarditis.
!	Urineretentie	Opm:	Actie: direct katheteriseren. Eventueel eerst aanvullende diagnostiek door echoscopie, indien voorhanden. Sluit urineretentie als gevolg van obstipatie uit, anders: stoppen met clozapine
!	Veneuze trombo-embolie	Opm:	Actie: diagnostiek en behandeling van trombose

Clozapine - Toelichting bij een richtlijn

P.F.J. Schulte, B. Bakker, J. Bogers, D. Cohen en D. van Dijk

Correspondentie:

**Dr. P.F.J. Schulte, psychiater
GGZ Noord-Holland-Noord
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. Deze toelichting 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.

Veelal moet de behandelaar een afweging tussen de voordelen van clozapine (betere werking) en de nadelen (meer risico op complicaties) maken. De risico's kunnen worden verminderd door controles. Daarnaast is het belangrijk te beseffen dat de mortaliteit in de patiëntengroep die met clozapine wordt behandeld lager is dan in de populatie die eerste of tweede generatie antipsychotica krijgt voorgeschreven of die de clozapinebehandeling staakt^{3,4}. Deze verlaagde mortaliteit wordt ten dele verklaard door een vermindering van suïcides.

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 tweede generatie antipsychoticum, in adequate dosering en gedurende voldoende lange tijd (eventueel eerder in bijzondere gevallen).
- 2) Therapieresistente schizofrenie bij kinderen en adolescenten, niet reagerend op minimaal twee verschillende antipsychotica, waaronder een tweede generatie antipsychoticum, in adequate dosering en gedurende voldoende lange tijd
- 3) Onbehandelbare extrapiramidale bijwerkingen op antipsychotica bij patiënten, ook bij twee tweede generatie antipsychotica (inclusief quetiapine).
- 4) Psychotische aandoeningen die optreden tijdens het beloop van de ziekte van Parkinson, in gevallen waar standaardtherapie heeft gefaald.
- 5) Onbehandelbare tardieve dyskinesie en tardieve dystonie, bij dwingende indicatie tot het gebruik van antipsychotica. Behandeling van de tardieve bewegingsstoornis bij falen van alternatieven.
- 6) Therapieresistente schizo-affectieve stoornis, bipolaire stoornis en depressieve stoornis met psychotische kenmerken.
- 7) Therapieresistente agressie en middelenmisbruik bij schizofrenie of schizo-affectieve stoornis.
- 8) Recidiverend suïcidaal gedrag bij therapieresistente en niet-resistente schizofrenie en schizo-affectieve stoornis.
- 9) In uitzonderlijke gevallen: therapieresistente agressie en/of automutilatie bij borderline persoonlijkheidsstoornis, autisme of ernstige zwakzinnigheid.

Clozapine is voor de indicatie 1, 3, 4 en 5 in Nederland geregistreerd, voor indicatie 8 in de VS.

Bij een eerste psychose in het kader van schizofrenie werkt clozapine sneller dan chloorpromazine⁵. Maar na een jaar zijn er slechts nog voordelen bij de werking op negatieve symptomen. Het bijwerkingenprofiel en de risico's maken clozapine echter ongeschikt als middel van eerste keuze. Het wordt daarom alleen ingezet als andere behandelstrategieën falen. Patiënten dienen vooraf voldoende te worden geïnformeerd over de bijwerkingen en risico's. Zonder toestemming van de patiënt is behandeling met clozapine in het algemeen onethisch en wettelijk niet mogelijk. Indien patiënten op het moment van indicatiestelling onvoldoende in staat zijn om de 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 overwegen⁶.

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

1) Therapieresistente schizofrenie en schizoaffectieve stoornis

Clozapine is het enige antipsychoticum dat na non-respons bij andere antipsychotica duidelijk effectief is^{7,8}. Clozapine geldt ook na de invoering van de tweede generatie antipsychotica als "gouden standaard" voor de behandeling van therapieresistente schizofrenie en schizoaffectieve stoornis^{9,10,11,12,13,14}.

Voor de start van clozapine is het nuttig om goed na te lopen of de vorige behandelingen met antipsychotica adequaat waren qua dosering en duur. Bij verdenking op non-compliance is ook een proefbehandeling met een depot-antipsychoticum aan te bevelen.

In een onderzoek bij eerste psychose patiënten bleek de kans op een respons na het falen van het eerste (tweede generatie) antipsychoticum bij behandeling met een tweede (tweede generatie) antipsychoticum aanzienlijk afgenomen (76% kans op respons bij eerste antipsychoticum, 23% bij tweede antipsychoticum)¹⁵. Pas bij instelling op clozapine (als derde antipsychoticum) werd weer een gunstige werking geobserveerd (77% responders). Deze bevindingen zijn door de onderzoekers in een grotere groep patiënten gerepliceerd waarbij het eerste en tweede antipsychoticum elk maximaal drie maanden in drie opklimmende doseringen waren geprobeerd¹⁶. Dit onderzoek ondersteunt dat clozapine een plaats verdient voorin het stappenplan bij therapiefalen, uiterlijk na twee onsuccesvolle behandelingen.

Daar er aanwijzingen zijn dat olanzapine (en het in Nederland niet geregistreerde amisulpiride) iets effectiever zijn dan andere tweede generatie antipsychotica zou olanzapine een plaats vóór clozapine kunnen krijgen¹⁷.

Vier gerandomiseerde onderzoeken vergeleken olanzapine met clozapine bij volwassenen met therapieresistente schizofrenie¹⁸. Drie van de vier vonden een numeriek voordeel voor clozapine bij de positieve en totale symptoomscores. De studies vertoonden methodologische tekortkomingen die het bewijs van superioriteit van clozapine belemmerden: lage dosis

zonder spiegelbepaling van clozapine, kleine studiegroepen, inclusie van patiënten zonder therapieresistentie en het ontbreken van een derde behandelgroep met een klassiek antipsychoticum (als test voor de assay sensitivity). Daarom wordt toch een voordeel van clozapine boven olanzapine bij therapieresistentie aangenomen, te meer om dat bij olanzapine een bewijs voor werkzaamheid bij therapieresistente schizofrenie ontbreekt.

In de tweede fase van twee grote effectiviteitsonderzoeken bleek clozapine bij een therapieresistente populatie langer te worden voortgezet c.q. psychotische klachten meer te verbeteren dan tweede generatie antipsychotica^{19,20}. In naturalistisch onderzoek gaan patiënten met clozapine in vergelijking met andere antipsychotica het langste door en is het risico op heropname bij clozapine lager dan bij de meeste andere antipsychotica²¹. Dit is des te opvallender omdat de patiëntengroep die op clozapine wordt ingesteld meestal juist bijzonder ernstig ziek is.

Clozapine is tot nu toe het enige antipsychoticum waarvan in een gerandomiseerd onderzoek is aangetoond dat het bij patiënten met schizofrenie en comorbide depressie beter werkt volgens een depressieschaal dan een ander antipsychoticum plus antidepressivum²².

Obsessieve-compulsieve symptomen kunnen onder behandeling met clozapine verbeteren, maar ook verslechteren of voor het eerst optreden²³.

2) Therapieresistente schizofrenie bij kinderen en adolescenten

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)²⁴. Bij Remschmidt e.a. (1994) lag de gemiddelde leeftijd van 36 patiënten bij 18,3 jaar²⁵. Een derde open onderzoek werd bij 11 kinderen met een leeftijd tussen de 11 en 13 jaar verricht²⁶. 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 symptomen²⁷. Bij een vergelijking tussen clozapine en olanzapine bleek het eerste bij negatieve symptomen significant beter²⁸. Verder werd bij de clozapinegroep in tegenstelling tot de olanzapinegroep ook een duidelijke verbetering bij de totale en positieve symptoomscores geobserveerd, maar dit was niet significant, mogelijk vanwege te geringe patiëntenaantallen. Bij follow-up na 2 jaar waren de patiënten die overgezet waren van olanzapine op clozapine alsnog op de positieve symptomen verbeterd. Een soortgelijk onderzoek vond wel superioriteit voor clozapine boven olanzapine zowel op respons als ook positieve en negatieve symptomen²⁹. In de voortzetting van dit onderzoek werden 10 van de 19 olanzapine non-responders toch nog responders op clozapine³⁰. In het algemeen blijken de gewichtstoename en metabole afwijkingen bij kinderen en adolescenten ernstiger dan bij volwassenen.

3) Onbehandelbare extrapiramidale bijwerkingen op antipsychotica

Vanwege de bijzondere risico's van clozapine is het echter zinvol eerst andere tweede generatie antipsychotica te proberen voordat wordt besloten tot clozapine vanwege onbehandelbare extrapiramidale bijwerkingen op antipsychotica. Quetiapine lijkt in dit geval gunstig, met name bij patiënten die een klassiek antipsychoticum (c.q. perfenazine) niet

verdroegen^{31,32}. Clozapine is voor de genoemde indicatie geregistreerd en lijkt vanwege de gunstige ervaring bij patiënten met de ziekte van Parkinson nog steeds een optie.

4) 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. Eerste generatie antipsychotica zijn gecontra-indiceerd vanwege de kans op verslechtering van de primaire ziekte. Met clozapine zijn twee gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies verricht die bij einddoseringen omstreeks 25-35 mg werkzaamheid zonder verslechtering van de bewegingsstoornis lieten zien³³. Met andere tweede generatie antipsychotica zijn, voor zover goed onderzocht, de resultaten teleurstellend^{34,35}: geen werkzaamheid en/of verslechtering van het parkinsonisme. De behandeling van 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.

De behandeling van medicatiegeïnduceerde psychose bij de ziekte van Parkinson bestaat allereerst uit het verminderen van de dosering van sommige anti-Parkinsonmiddelen. Behandeling met een cholinesterase-remmer kan worden overwogen. Bij persisterende psychose ondanks medicatievermindering en/of verergering van de bewegingsstoornis waardoor medicatievermindering wordt verhinderd bestaat een indicatie voor antipsychotica. 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 tweede generatie antipsychotica die niet evenveel gevaarlijke bijwerkingen kennen, maar minder goed werken. 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. Als met clozapine wordt behandeld zijn de verplichte leukocytencontroles noodzakelijk, omdat de kans op agranulocytose niet dosisafhankelijk is. In het geval de patiënt clozapine niet kan, wil of mag slikken (maaghevel), kan IM toediening worden overwogen.

5) Tardieve dyskinesie en tardieve dystonie

Het staat vast dat clozapine een zeer lage, minimale kans op tardieve dyskinesie heeft, zelfs na jarenlang gebruik^{36,37}. Clozapine heeft in dubbelblind gecontroleerd of cross-over onderzoek bij tardieve dyskinesie en in open label onderzoek bij tardieve dystonie een gunstig effect^{38,39}. 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.

6) Schizoaffectieve en stemmingsstoornissen

Clozapine blijkt in naturalistisch onderzoek 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^{40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56}.

In een gerandomiseerd onderzoek bleek clozapine sneller antimanisch werkzaam te zijn dan chloorpromazine⁵⁷. In een ander gerandomiseerd, open onderzoek bij patiënten met een bipolaire I of schizoaffectieve stoornis, bipolair type, die minstens op lithium plus carbamazepine (en veelal ook antipsychotica) onvoldoende waren gestabiliseerd, bleek instelling op clozapine tegenover 'treatment as usual' manische en psychotische klachten significant te verbeteren en was er een trend voor verbetering van depressieve symptomen⁵⁸. Er was geen verschil in bijwerkingen tussen de twee groepen, mogelijk door een afname van het aantal psychofarmaca in de clozapinegroep. In Denemarken bleek bij een spiegelbeeldonderzoek van alle patiënten met een bipolaire I stoornis die tussen 1996 en 2007 werden ingesteld op clozapine na start van clozapine een significante afname van opnames, opnamedagen, aantal psychofarmaca, aantal patiënten met ziekenhuiscontacten vanwege intentionele zelfbeschadiging en overdosis, terwijl somatische medicatie niet toenam⁵⁹. De verbetering blijkt in de bipolaire en schizoaffectieve groep zelfs significant groter te zijn dan in de groep met schizofrenie^{60,61}. Er zijn ook aanwijzingen dat de clozapinedosis bij patiënten met bipolaire stoornis lager is dan bij patiënten 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}. Daar bij de meeste tweede generatie antipsychotica is aangetoond dat zij werkzaam zijn bij de behandeling en preventie van manie (en sommige ook depressie) in het kader van een bipolaire I stoornis is het aan te bevelen deze eerst te proberen voor dat clozapine bij therapieresistente bipolaire stoornis wordt ingezet⁷³.

7). Therapieresistente agressie bij schizofrenie en schizoaffectieve stoornis

In niet-gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek werd veelvuldig een antiagressief effect van clozapine gevonden^{74,75,76}. De antisuïcidale en antiagressieve effecten lijken **onafhankelijk** van de verbetering van positieve, negatieve, depressieve of algemene psychopathologische symptomen op te treden⁷⁷. Uit gecontroleerd onderzoek komen aanwijzingen dat clozapine het aantal arrestaties vanwege delinquent gedrag vermindert⁷⁸. 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 haloperidol⁷⁹. Twee gerandomiseerde onderzoeken tonen een superieure werking van clozapine boven haloperidol en tweede generatie antipsychotica op (fysieke) agressie en vijandigheid bij patiënten met schizofrenie en schizoaffectieve stoornis^{80,81,82}. De eerste onderzoekspopulatie betrof patiënten met matige therapieresistentie en was niet speciaal geselecteerd voor agressie, de tweede includeerde juist patiënten zonder therapieresistentie maar mét agressie. In principe is met het genoemde onderzoek de evidentie voor de indicatie voor therapieresistente agressie bij schizofrenie en schizoaffectieve stoornis minstens even goed als die voor recidiverend suïcidaal gedrag bij schizofrenie en schizoaffectieve stoornis, waarvoor clozapine in de VS is geregistreerd.

8) Therapieresistent middelenmisbruik/afhankelijkheid bij schizofrenie of schizoaffectieve stoornis

Clozapine heeft een gunstig effect bij patiënten met de dubbele diagnose van schizofrenie en alcohol- of drugsmisbruik/afhankelijkheid^{83,84,85,86,87}. In niet gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek werd gevonden dat patiënten die clozapine vanwege therapieresistentie van de psychose of vanwege ernstige extrapiramidale bijwerkingen hadden gekregen vaker in remissie kwamen voor hun middelenmisbruik/afhankelijkheid dan patiënten die andere antipsychotica gebruikten. De patiënten kregen ook minder vaak een terugval van hun middelenmisbruik en werden minder vaak opgenomen. In het Nederlandse GROUP onderzoek blijkt clozapine bij patiënten met een niet-affectieve psychose en cannabisafhankelijkheid met minder craving geassocieerd dan gebruik van olanzapine of risperidon⁸⁸.

Ondanks het ontbreken van een positief gerandomiseerd onderzoek lijkt een proefbehandeling met clozapine bij falen van andere behandelingen bij patiënten met schizofrenie/schizoaffectieve stoornis en alcohol-of drugsmisbruik/afhankelijkheid gerechtvaardigd gezien de ernst van de gevolgen door de co-morbiditeit.

Naturalistisch onderzoek en een RCT vinden dat clozapinebehandeling geassocieerd is met significant minder rookgedrag in vergelijking met andere antipsychotica^{89,90,91,92,93}. In het bovengenoemde GROUP onderzoek worden bij clozapinegebruikers 19,09% minder rokers gevonden dan bij gebruikers van olanzapine of risperidon (95%BI 0,46-37,72)⁹⁴. Een tweede gerandomiseerde, kortdurende studie vindt in een post hoc analyse echter geen positief effect⁹⁵.

9) Recidiverend suïcidaal gedrag bij therapieresistente en niet-resistente schizofrenie en schizoaffectieve stoornis

Clozapine vermindert in epidemiologisch en ander niet-gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek het suïciderisico^{96,97,98,99,100,101,102,103,104}. Sommige onderzoeken vinden een reductie van 80%. 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 suïcidaliteit¹⁰⁵. De meeste patiënten hadden overigens geen therapieresistente psychose. In de VS is clozapine voor deze indicatie geregistreerd.

10) Therapieresistente agressie en/of automutilatie bij borderline persoonlijkheidsstoornis, autisme, ernstige zwakzinnigheid of jeugdigen met een gedragsstoornis

Clozapine wordt soms als laatste redmiddel ingezet bij therapieresistente agressie en/of automutilatie bij borderline persoonlijkheidsstoornis, autisme, ernstige zwakzinnigheid of jeugdigen met gedragsstoornis. Het onderzoek hiernaar betreft echter geen gerandomiseerde studies maar slechts casusbeschrijvingen. Het is interessant dat clozapine ook werkzaam leek bij agressieve of automutilerende patiënten die niet psychotisch waren^{106,107,108,109,110,111,112}. Voor een overzicht zie Schulte & ClozapinePus CollaborationGroup (2007)^{113,114}. Het spreekt van zelf gezien de bijzondere risico's van clozapine dat andere behandelmogelijkheden uitgeput zijn voordat clozapine ingezet wordt en dat het klinische beeld zo ernstig is dat dit de risico's van een proefbehandeling met clozapine rechtvaardigt. Bij de indicatiestelling moet een afweging worden gemaakt tussen : 1) het kleine, maar niet afwezige gevaar voor het leven

van patiënt veroorzaakt door de clozapine, 2) het gevaar voor het leven dan wel extreem lijden van patiënt (of zijn omgeving) zonder clozapinebehandeling, en 3) het matige niveau van bewijs voor de werkzaamheid van clozapine bij de genoemde indicaties.

11) Bijzondere patiëntenpopulaties

Dev & Krupp (1995) beschrijven 102 zwangerschappen onder clozapinegebruik met acht non-electieve en 13 electieve abortussen¹¹⁵. 59 bevallingen 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. 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 tolerantie redelijk¹¹⁸. Mogelijk is de kans op bloedbeeldafwijkingen bij deze leeftijdsgroep groter dan bij jongeren.

Er zijn negen casussen van schizofrenie met psychogene polydipsie en hyponatriëmie gepubliceerd, bij wie clozapine een gunstige werking op de polydipsie en de lichamelijke gevolgen daarvan had^{119,120}.

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. Voor de specifieke afweging bij gelijktijdige behandeling met cytostatica zie hoofdstuk Hematologie. Er is een relatieve contra-indicatie voor patiënten die de eerder genoemde bloedbeeldafwijkingen bij andere medicijnen vertoond hebben¹²¹. Een zeer nauwkeurige controle van de leukocyten (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 leukopenie bij clozapine, maar leukocytenwaarden nooit lager dan $2,0 \times 10^9/l$, kan opnieuw instellen 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 tabletten van 25, 50, 100 en 200 mg beschikbaar. Smelttabletten van clozapine worden in de VS door Azurpharma (www.azurpharma.com) geproduceerd onder de naam Fazaclor[®].

Helaas is Novartis wereldwijd met de productie van ampullen á 2 ml met 25 mg clozapine/ml gestopt. In Nederland worden deze (en ampullen 125 mg = 5 ml) nu gemaakt door ZiekenhuisApotheek en Laboratorium Venray (ZALV). De clozapineampullen zijn (in het donker bewaard en op kamertemperatuur) twee jaar houdbaar. Ook in Syrië is een bedrijf dat de ampullen produceert (www.elsaad.com). 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^{122,123,124}. Boven de vier ml kan de hoeveelheid injectievloeistof beter over twee injectieplaatsen worden verdeeld¹²⁵. Een clozapinedrank kan worden bereid, maar smaakt slecht¹²⁶. Clozapine-tabletten kunnen ook worden fijngemaakt en met vla vermengd. In water vallen de tabletten binnen enkele minuten uit elkaar. De tabletten lossen echter niet op, het blijft een suspensie. De orale inname moet (na omroeren) vlot gebeuren, aangezien niet bekend is hoe lang de verkregen suspensie stabiel is.

De weigerende of therapieontrouwe patiënt

Soms bestaat er enerzijds een (zeer) sterke indicatie voor clozapine waarbij anderzijds door patiëntgebonden kenmerken, de medicamenteuze behandeling niet van de grond komt.

Wat indicatie betreft valt te denken aan patiënten met

- a) therapieresistente schizofrenie
- b) recidiverende fysiek agressief gedrag tegen mensen
- c) die om die reden continu op een gesloten afdeling moeten verblijven
- d) zonder uitzicht op verbetering

Patiëntgebonden kenmerken van weigering of therapie-ontrouw zijn:

- a) patiënt weigert de aangeboden clozapine in te nemen
- b) patiënt doet alsof hij de pillen inneemt, maar hij slikt ze niet door of braakt ze uit
- c) het besef dat clozapine een nuttig medicijn zou kunnen zijn, dat de moeite van het proberen waard is, ontbreekt.

Welke opties staan de behandelend arts op dat moment ter beschikking?

1. Verleiden middels beloning.
2. Gemalen op vla (GOV).
3. Dwangbehandeling.

Ad 1. Men kan proberen om de patiënt te verleiden tot inname van de clozapine door een door de patiënt sterk gewaardeerde beloning te beloven en, na inname, uiteraard ook te verstrekken.

Ad 2. GOV. De optie 'gemalen op vla' bestaat uit het mengen van de gemalen reguliere dosis clozapine door vla, yoghurt of appelmoes. Inname vindt dagelijks plaats onder toezicht. De reden hiervan is dat op deze manier therapie-ontrouw nagenoeg onmogelijk wordt mits patiënt de vla/yoghurt volledig opeet.

Bij patiënten, die verdacht worden de medicatie uit te braken, kan het nodig zijn om hen voor 45 minuten onder oog in oog begeleiding te houden. Na deze tijd kan de clozapine meestal niet meer worden uitgebraakt. Tijdens de 45 minuten kan de verpleegkundige een voor de patiënt aangename activiteit met hem ondernemen, waardoor de medicijninname wellicht

aantrekkelijker wordt.

Dat laatste kan men bewerkstelligen door patiënt gezelschap te houden en een gesprek te voeren, huishoudelijke klusjes te doen, zelfverzorging etc.,

Onder GOV wordt gemakshalve ook verstaan de inname van clozapine in vloeibare vorm. Hier kleeft echter een belangrijk nadeel aan: de smaak is dermate onaangenaam dat dit niet een aantrekkelijke optie is.

Ad 3. Dwangbehandeling is mogelijk doordat er een injecteerbare vorm van clozapine bestaat. Een belangrijk nadeel is dat de injectie dagelijks moet worden toegediend. Injecteerbare clozapine met vertraagde afgifte van enkele dagen of weken bestaat niet en valt in de toekomst ook niet te verwachten. Een tweede nadeel is dat injectie pijnlijk is.

(zie ook hoofdstuk toedieningsvormen).

Voor de ultieme keuze gesteld, met de dokter in de ene hand de injectiespuit en in de andere hand de tablet, kiest de patiënt vaak alsnog voor orale inname van de clozapine¹²⁷.

Anderen kiezen pas na de eerste injectie alsnog voor orale inname: de pijn van de injectie zelf doet in dat geval patiënten alsnog van mening veranderen.

Een derde mogelijkheid is dat pas na het optreden van het antipsychotische effect na dagenlange injecties de patiënt besluit om tot orale inname van clozapine over te gaan bijv. door verbetering van waanideeën, angst of ziekte-inzicht. Soms is voortzetting van de injecties echter onmogelijk door het optreden van infiltraten op de injectieplaats.

Niet zelden worden patiënten na een succesvolle dwangbehandeling met clozapine voor het eerst therapietrouw¹²⁸. Helaas is dat niet bij iedereen het geval of wil de patiënt op een later tijdstip weer met de clozapine stoppen. Men kan therapie-ontrouw op verschillende manieren herkennen:

- de clozapinespiegel is – 12 uur na afgesproken inname- niet aantoonbaar in het serum: de plasma spiegel ligt onder de detectiegrens
- de clozapinespiegels –12 uur na inname – vertonen sterke wisselingen bij gelijke dosering
- de spiegels zijn niet proportioneel aan de dosis: m.n. hoge spiegel bij lage (start-)dosis wijst op eenmalige inname vlak voor bloedafname in een poging om de therapieontrouw te maskeren.
- ook ongewone sufheid bij spiegelcontrole wijst op plotselinge inname van een hogere dosis dan anders
- ongewone verhouding tussen de spiegels van clozapine- en norclozapine (=desmethyloclozapine; een metaboliet van clozapine). Bij een ‘normale’ niet rokende gebruiker zou de ratio clozapine/norclozapine rond de 1,33:1 moeten zitten (met een variatie hierin van 2:1 t/m 1:1). Wanneer de ratio clozapine versus norclozapine hoger is dan 3 is de waarde niet betrouwbaar (verkeerde afnametijdstip, verkeerde inname door de patiënt/ maskeren non-compliance) of is er sprake van remming CYP1A2 (bijv door ciprofloxacine, fluvoxamine of koorts/infecties) of remming van de N-demethylering. Wanneer de ratio < 0,5 (norclozapine is meer dan twee keer hoger dan clozapine) duidt dit ook op slechte compliance in de afgelopen dagen .

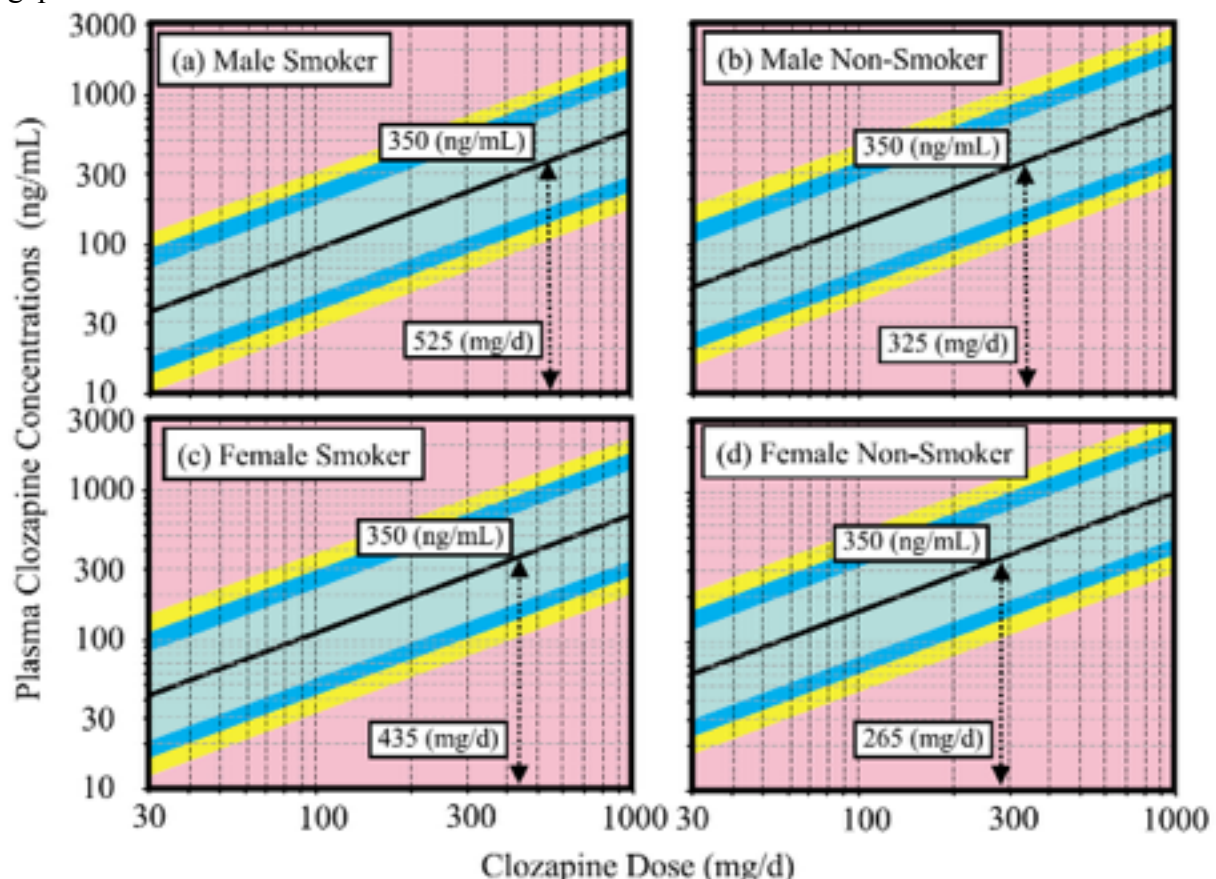
Als er nog steeds sprake is van dwangbehandeling kan het vooruitzicht van intramusculaire toediening en zo nodig daadwerkelijk een - veelal éénmalige - intramusculaire toediening voortzetting van de orale behandeling met clozapine mogelijk maken. NB: steeds zal eerst

moeten worden getoetst op de noodzakelijke criteria voor dwangbehandeling en zal de behandeling vervolgens als dwang moeten worden gemeld.

Plasmaspiegel en duur van een adequate behandeling

Metabolisering en het belang van spiegelcontrole bij clozapine

Spiegelbepalingen kunnen vanaf drie tot vijf dagen na de laatste dosisverandering plaats vinden; veel patiënten bereiken een steady state al na drie dagen zodat vanaf de vierde dag kan worden geprikt. Bij het staken of toevoegen van co-medicatie die de clozapinespiegel beïnvloedt wordt deze na 14 dagen bepaald. Behalve bij een acute intoxicatie wordt als tijd voor de bloedafname steeds $12 \pm 1/2$ uur na inname van de laatste dosering aangehouden. De patiënt wordt geïnstrueerd de ochtendinnamende zo lang uit te stellen. Nomogrammen om de dosis te voorspellen afhankelijk van leeftijd, geslacht, gewicht en roken/niet roken zijn gepubliceerd¹²⁹:



Het nut van spiegelmetingen van clozapine is wel eens betwijfeld¹³⁰. 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 de drempel 350 tot 400 $\mu\text{g/l}$ ^{131,132}. Er zijn enige aanwijzingen dat de kans op respons bij een spiegel boven 600 $\mu\text{g/l}$, 700 $\mu\text{g/l}$ of

838µg/l weer afneemt^{133, 134, 135}. Mogelijk zijn er patiënten die hogere dan de genoemde spiegels nodig hebben.

Het is daarom aan te bevelen een clozapineplasma Spiegel 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 verhoogd¹³⁶. Bij serum Spiegelbepalingen moet ermee rekening worden gehouden, dat de plasma Spiegel 7-10 % hoger zou zijn^{137, 138}. Het is van belang te beseffen dat een kwart tot een derde van de patiënten ook beneden de genoemde drempel al responder wordt. Zij hebben geen hogere Spiegel nodig en instelling op een Spiegel boven de drempel zou alleen onnodige belasting door bijwerkingen betekenen.

Norclozapine speelt voor het effect bij therapieresistentie waarschijnlijk geen rol. Het is geen antipsychoticum in zich zelf. Er zijn echter aanwijzingen dat hoe meer norclozapine ten opzichte van clozapine in het bloed is, des te beter het effect op de cognitie^{139, 140}. Mogelijk hangt dit samen met een agonistisch effect van norclozapine op de M1-receptor. Clozapine is juist een antagonist bij deze receptor. Bij extreem lage norclozapinespiegel gecombineerd met een adequate clozapinespiegel moet aan non-compliance worden gedacht.

Spiegelbepalingen van clozapine hebben echter ook nog een ander nut: clozapine kent talrijke bijwerkingen (zoals anticholinerge effecten of epileptische insulden) die dosis- en spiegelafhankelijk zijn^{141, 142, 143}. Serum clozapinespiegels boven 750 µg/l verhogen de kans op epileptische insulden met een factor vijf¹⁴⁴. Meting van de Spiegel kan helpen voorkomen 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 plasma Spiegel interindividueel met een factor 45 kan verschillen¹⁴⁵. Daarbij vergeleken is de intra-individuele variabiliteit met 20 % echter klein¹⁴⁶. Een relatie tussen geslacht, tijd en Spiegel is er ook gevonden¹⁴⁷: 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. Op basis van verschillende factoren (geslacht, gewicht, roker/niet-roker) kan een voorspelling worden gedaan bij welke dosis de drempel van 350 tot 400 µg/l zal worden bereikt (zie ook tabel in de richtlijn onder II) MEDICATIESCHEMA)¹⁴⁸.

Veel bijwerkingen van clozapine zijn dosis- en spiegelafhankelijk. Als bovengrens waarboven meer kans op bijwerkingen wordt vaak 1000 µg/l gehanteerd, maar deze grens is niet goed onderzocht^{149, 150}. Het optreden van bijwerkingen hangt echter ook sterk af van het tempo van de Spiegelstijging.

Er zijn aanwijzingen uit casuïstiek dat een dosisreductie van clozapine met behoud van werking en verlaging van de bijwerkingenlast bij sommige patiënten bereikt kan worden, als het gecombineerd wordt met een tweede antipsychoticum^{151, 152, 153, 154}.

CYP1A2 is het belangrijkste enzym voor afbraak van clozapine^{155, 156}. Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's) in sigarettenrook induceren CYP1A2. Rokers hebben daarom lagere clozapinespiegels. Bij een patiënt die als roker op clozapine is ingesteld is goede monitoring van zijn toestand en de clozapinespiegel vereist, omdat deze zal stijgen (zie boven). Zo bedroeg in een serie van 14 patiënten de gemiddelde Spiegelstijging na stoppen met roken 46%, de inter-individuele spreiding varieerde van -9,8% tot +244,4%¹⁵⁷. Het is dus kennelijk niet goed mogelijk de grootte van het effect van het stoppen met roken op de clozapinespiegel voor een individu met zekerheid te voorspellen. Daarom is monitoring (door

de patiënt zelf en/of door zijn omgeving) op klachten veroorzaakt door clozapinespiegelstijging (zo als sedatie of duizeligheid) aan te bevelen. Als vuistregel wordt bij stoppen met roken en inname van CYP 1A2 substraten met een nauwe therapeutische marge aanbevolen om na het plotselinge staken van roken gedurende de eerste vier dagen dagelijks de dosis met 10% te verlagen¹⁵⁸.

Er zijn aanwijzingen dat omeprazol bij slow metabolizers CYP1A2 induceert wat de clozapinespiegel zou kunnen verlagen^{159, 160}.

CYP 1A2 wordt o.a. geïnduceerd door een aantal koolsoorten, broccoli, brussels lof en geroosterde voeding (barbecue!). In hoeverre deze interacties klinisch relevant zijn, is niet onderzocht.

CYP2C19 poor metabolisers (*2/*2 genotype) hebben een 2,3 keer hogere spiegel dan extensieve metabolisers. CYP3A speelt normaal geen rol bij de afbraak van clozapine, maar deze pathway wordt belangrijk als CYP 1A2 geremd wordt door bijv. fluvoxamine (zie hieronder). Alleen CYP3A5 en 3A7 spelen ook dan geen rol.

Verder is de spiegel 1,6 keer verhoogd bij dragers van het ABCB1 gen, dat voor het P-glykoproteïne codeert. CYP2B6, 2C9 en 2D6 hebben geen invloed op de clozapinespiegel. Ontstekingsreacties (bijv. bij infectie van de bovenste luchtwegen of urineweginfecties, maar ook decubitus of wondgenezing) kunnen tot plotselinge, toxische clozapinespiegels, soms met delier leiden^{161,162,163}. Ontstekingsmediatoren, m.n. interleukine 1 en 6 en TNF-alfa remmen namelijk CYP 1A2. (Bovendien zal een bedlegerige of in een ziekenhuis opgenomen patiënt minder of niet meer roken waardoor eveneens clozapinespiegelstijging kan optreden). Er zijn aanwijzingen dat cytokinen de CYP 1A2 en CYP3A4 kunnen remmen^{164,165,166,167}. Een verhoogd CRP is geassocieerd met zeer hoge clozapinespiegels¹⁶⁸. De patiënt of zijn omgeving moeten daarom bij infecties letten op sedatie of andere tekenen van een spiegelstijging. In dat geval is tijdelijke dosisreductie, bijv. met de helft, al dan niet onder spiegelcontrole, nodig.

Ook orale anticonceptiva kunnen de spiegel van clozapine verhogen, vermoedelijk vooral via remming van CYP 1A2¹⁶⁹. Daarnaast remmen orale anticonceptiva CYP 3A4 en 2C19, wat mogelijk aan de spiegelverhoging bijdraagt. Bij staken van orale anticonceptiva is te verwachten dat de clozapinespiegel zakt.

Bij de grote interindividuele spreiding spelen o.a. geslacht, leeftijd en ras een rol¹⁷⁰. Via effect op de cytochroom-P-450 oxidasen (1A2, 3A4 en volgens sommige auteurs 2D6) wordt de spiegel verder beïnvloed^{171, 172}. Carbamazepine, fenytoïne, roken, rifampicine, aminoglutethimide, barbituraten, sint-janskruid (hypericum) en ritonavir kunnen deze verlagen¹⁷³. Coffeïne (koffie, cola, energy drinks), cimetidine, ciprofloxacine, erythromycine, sommige SSRI's, nefazodon en gasvormige anesthetica kunnen de plasmaspiegel verhogen^{174,175}. Overigens zijn er twijfels of erythromycine werkelijk de clozapinespiegel kan verlagen¹⁷⁶. Onderzoek wijst erop dat pas een dosis boven 400mg/dag coffeïne de spiegel beïnvloedt¹⁷⁷. Maar er zijn ook casusberichten dat al een lagere dosis van 150 tot 200mg/dag een klinisch significante verhoging (bijv. verdubbeling) van de clozapinespiegel kan veroorzaken^{178, 179}.

Wat de SSRIs betreft liet ander dan het bovengenoemde onderzoek bij citalopram, paroxetine en fluoxetine geen significante spiegelverhoging van clozapine zien^{180,181,182,183,184,185}. Op basis van case-reports waarschuwt de Amerikaanse SMPC-tekst toch voor interactie tussen clozapine en citalopram¹⁸⁶. Fluvoxamine heeft zeker een sterk inhiberend effect op de clozapineklaring via remming van de CYP 1A2¹⁸⁷. De clozapinespiegel wordt al bij een

dagdosis van 50 mg fluvoxamine gemiddeld 2 tot 3 keer hoger, maximaal zelfs 5 keer¹⁸⁸. 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^{189,190,191}. Als een patiënt weigert om het nodige aantal tabletten in te nemen om een therapeutische spiegel te bereiken, kan de additie van fluvoxamine een uitkomst zijn. Farmacologisch blijft echter de monotherapie met clozapine de eerste keuze omdat dit beter te sturen is. Bij een zelfde spiegel zijn de bijwerkingen van clozapine even sterk ongeacht of de spiegel door weinig clozapine tabletten mét fluvoxamine bereikt is, of door veel clozapine tabletten zonder fluvoxamine. Het is zinvol in eerste instantie slechts 25 of 50 mg fluvoxamine toe te voegen en onder clozapinespiegel controle de fluvoxamine dosis 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 verder¹⁹². 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 is¹⁹³, 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 berekenen¹⁹⁴. 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 is¹⁹⁵. 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.

Strategieën als clozapine onvoldoende helpt

De medicamenteuze stappen tot en met een eerste behandeling met clozapine zijn te beschouwen als basale stappen in een zorgprogramma voor psychotische stoornissen. Er is een kans dat geen van deze stappen voldoende effectief is. Een groep patiënten die langdurig zorg nodig heeft, ondervindt waarschijnlijk duurzaam last van psychotische symptomen en is niet in remissie.

Voor de basale stappen bestaat duidelijk wetenschappelijke evidentie. Dat geldt minder voor de stappen ná clozapine, inclusief dosisverhoging van clozapine tot in een hoger bloedspiegelgebied, waarover incidenteel gerapporteerd is.

Er is een flinke groep trials gepubliceerd over allerhande stoffen en combinaties om schizofrenie te behandelen. De trials zijn vaak klein en regelmatig zijn er conflicterende bevindingen. In deze richtlijn beperken we ons vooral tot gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken en meta-analyses, tenzij deze niet gepubliceerd zijn en andere resultaten wel relevant zijn. We vermelden bovendien niet alle onderzochte stoffen, omdat de meeste zeer beperkt zijn onderzocht en de bevindingen niet tot een rationele toepassing in de praktijk leiden. In diverse studies werden farmaca onderzocht als additie bij clozapine, een logische stap als clozapine als monotherapie onvoldoende werkt. Daarnaast zijn bepaalde farmaca

onderzocht als monotherapie voor psychotische stoornissen of als additie bij andere antipsychotica dan clozapine.

Wel noemen we hier ook Electro-Convulsie Therapie (ECT), als een werkzame optie.

Alles overziend zijn de volgende strategieën te overwegen bij clozapineresistentie of wanneer clozapine gecontraïndiceerd is.

-Combinaties van antipsychotica: 4 meta-analyses zijn gepubliceerd, veelal, maar niet alleen, over studies van combinaties met clozapine^{196, 197, 198, 199}. De resultaten zijn statistisch significant gunstig voor de combinaties versus monotherapie, maar de verschillen zijn klein en voor de kliniek beperkt relevant. De studies zijn zeer heterogeen en met een grote kans op publicatie bias. Het voordeel voor de combinatie verdwijnt als studies uit China of studies die clozapine onderzoeken worden uitgesloten. Er is daarom voor patiënten buiten China en patiënten die geen clozapine gebruiken geen bewijs dat de combinatie van twee antipsychotica beter zou werken dan een monotherapie.

Er zijn aanwijzingen dat langere trials gunstiger resultaten laten zien, evenals trials waarbij de totale dosisequivalentie bij additie niet steeg. Een algemeen advies is bij combinaties farmacologisch van elkaar verschillende stoffen te kiezen.

-Stemmingsstabilisatoren: Lithium is als monotherapie niet effectief bij de behandeling van psychotische stoornissen. Lithium is effectief als additivum als er sprake is van een stemmingscomponent in het psychiatrisch beeld (schizoaffectief)^{200, 201, 202}. Topiramaat bleek in een meta-analyse gunstig voor positieve symptomen en ook in ruimere zin (PANSS totaal score) als additivum bij clozapine, maar daarover is discussie omdat de significantie vervalt bij exclusie van één erg gunstig uitgevallen studie²⁰³. Hetzelfde geldt voor lamotrigine^{204, 205}.

-Electro Convulsie Therapie: ECT is effectiever dan placebo of “sham ECT”. Als monotherapie zijn antipsychotica effectiever. Er is enige evidentie dat ECT gecombineerd met antipsychotica effectiever is dan antipsychotica alleen. Een dergelijke behandeling is daarom een optie wanneer antipsychotica niet het gewenste effect sorteren²⁰⁶. De effectiviteit ligt tussen 50 en 75%, wat hoog genoemd kan worden, maar de duurzaamheid van het effect is beperkt, waardoor vaak onderhoudsbehandeling met ECT nodig is.

ECT bij clozapine bleek effectief in 90% van de gevallen (9 publicaties)²⁰⁷. De follow up periode van deze (meestal) casuïstische artikelen was soms kort (weken), maar meestal redelijk lang (tot 3 jaar). In een eigen, kleine trial vonden Kho e.a. een succespercentage van 74% en een recidief percentage van 62%, waarna overigens een onderhoudsbehandeling bij 60% van de recidivisten (vooralsnog) succesvol was.²⁰⁸ In een retrospectieve studie bij adolescenten werd geen verschil gevonden tussen ECT bij clozapine of bij andere antipsychotica, met een responspercentage van bijna 70%²⁰⁹.

-Antidepressiva verminderen mogelijk negatieve symptomen en ze zijn effectief voor depressieve symptomen.²¹⁰ Mirtazapine bleek als additivum bij oude generatie antipsychotica en bij risperidon effectief op negatieve, soms op positieve symptomen. Als additivum bij clozapine bleek mirtazapine in een eerste trial effectief voor negatieve symptomen. Dat is in een volgende trial niet bevestigd^{211, 212, 213, 214}. Mirtazapine bij clozapine kan dan ook niet als effectieve interventie worden beschouwd.

-Memantine bleek als additivum bij clozapine effectief in 1 kleine trial, op positieve en negatieve symptomen²¹⁵. In een grotere trial was het als additie bij (verschillende) nieuwe antipsychotica niet effectiever dan placebo²¹⁶.

-Verder zijn er aanwijzingen dat omega 3 vetzuren als additie bij antipsychotica een gunstig effect hebben op de PANNS, soms op diens subschalen, en op de BPRS. Hier en daar is dat bekeken voor subgroepen die clozapine gebruikten, maar daaruit is geen duidelijke conclusie te trekken^{217, 218, 219}.

-Ook oestrogenen als additivum bij antipsychotica, met name bij vrouwen, blijken effectief te zijn, maar dit is vooral onderzocht als additivum bij haloperidol of risperidon, niet als additivum bij clozapine^{220, 221, 222}.

-Celecoxib en acetylsalicylzuur bleken in trials effectief, wisselend op positieve of negatieve symptomen of op de PANSS Totaalscore. De trials betroffen additietrials bij verschillende antipsychotica^{223, 224, 225}. Additie bij clozapine is daarbij niet specifiek onderzocht. Het onderzoek is bovendien nog zo beperkt dat behandeling met deze stoffen nog geen onderdeel kan zijn van behandelrichtlijnen.

De zorg voor duurzaam therapieresistente patiënten kan voor patiënten en behandelaars demotiverend zijn en tot een zekere mate van hopeloosheid leiden. Men dient daarom attent te zijn op het rationeel blijven behandelen en het motiveren van volgende medicamenteuze stappen, zodat onnodige polifarmacie wordt voorkomen. Tegelijkertijd geldt dat patiënten elke redelijke kans op verbetering geboden moet worden, zodat in de langdurende zorg onconventionele medicamenteuze behandelingen beargumenteerd geboden kunnen worden. De gang door het onvoldoende evidence based veld van mogelijkheden wordt soms geleid door het lijden van de patiënt en de afwegingen daarbij dienen door patiënt, vertegenwoordiger en behandelaar per stap en per individu te worden gemaakt. Wel verdient het aanbeveling dergelijke stappen te zetten in, of geadviseerd door, een centrum met expertise op het gebied van deze behandeling en het resultaat van de behandeling nauwgezet te evalueren ten einde onwerkzame medicijnen weer te staken.

Interacties en bijwerkingen

Interacties

Alle in een periode van meer dan 20 jaar gepubliceerde interacties met clozapine zijn door Edge e.a. (1997) samengevat²²⁶.

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 bewezen tot meer agranulocytose²²⁷.

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 of gebeurt voorzichtig in kleine stappen. 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 cytochroom P450 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^{228,229,230,231}.

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 frequentie²³². Sommige bijwerkingen worden door patiënten niet spontaan gemeld, maar worden alleen duidelijke bij concrete navraag.

Reactie	% (spontaan gemeld plus nagevraagd)	% (spontaan gemeld)
Sedatie	70	28
Hypersalivatie	57	21
Seksuele bijwerkingen	55	3

Slaperigheid over dag	52	10
Energieverlies	42	4
Nachtelijke enuresis	39	1
Geheugenproblemen	38	1
Concentratiegebrek	38	0
Hoofdpijn	35	3
Obstipatie	34	8
Nachtelijke slaapproblemen	32	1
Dysforie	32	1
Gewichtstoename	31	7
Tachycardie	30	0
Orthostase	27	4
Nausea/Overgeven	24	8
Wazig zien	24	5
Transpireren	21	4

Tabel 1 Vaak voorkomende bijwerkingen bij clozapinegebruikers (N=103)

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^{233,234}. 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 drempel²³⁵. Dit kan tot tonisch-clonische insulden en (zeldzamer) tot myoclonus of atonische insulden leiden. 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 insulden is eveneens de kans op myoclonus verhoogd. Myoclonus kan ook een voorbode van epileptische insulden zijn. Dosisreductie, langzamere titratie of valproaat zijn zinvol.

Extrapiramidale 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 beschreven²³⁶. 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 hebben²³⁷. 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 (tweede generatie) 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 receptor^{238,239}. Waarschijnlijker is echter dat het sterke anticholinerge effect tot de terugval leidt. Medicijnen met een anticholinerge werking kunnen tijdens de onthouding van clozapine de kans op een psychotische terugval verkleinen²⁴⁰. Hetzelfde geldt voor olanzapine, dat eveneens een anticholinerge werking heeft²⁴¹.

Creatinekinase (CK)-verhoging en myopathie

Clozapine wordt –net als andere tweede generatie antipsychotica- in verband gebracht met CK-verhoging en soms myopathie^{242,243,244,245,246,247,248}. Meestal is staken van de clozapine niet nodig en ook screening wordt tot nu toe niet aangeraden. Rhabdomyolyse kan echter ook als (zeer zeldzame) bijwerking optreden, maar het risico is nog kleiner dan bij olanzapine²⁴⁹.

Autonoom zenuwstelsel

Hypersalivatie

Hypersalivatie is een bijwerking die bij meer dan de helft 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 slikreflex²⁵⁰. Sommige patiënten leggen daarom een handdoek over het hoofdkussen. Gewenning kan, maar hoeft niet op te treden. Dosisreductie of kauwgom kunnen de bijwerking doen verminderen. Een sliktraining zo als onderzocht en beschreven bij zwakzinnigen met hypersalivatie kan worden overwogen^{251, 252}. Een systematisch overzicht over de medicamenteuze behandeling van hypersalivatie door clozapine komt tot de conclusie dat er geen eenduidige advies is²⁵³. Anticholinergica lijken werkzaam. Daarbij moet evenwel worden bedacht dat clozapine al een intrinsieke anticholinerge werking heeft en de anticholinerge blokkade weer tot andere bijwerkingen kan leiden. Bij andere ziektebeelden die gepaard kunnen gaan met hypersalivatie (amyotrofische laterale sclerose, ziekte van Parkinson) worden scopolamine pleister toegepast²⁵⁴. Bij clozapine is een succesvolle behandeling hiermee beschreven²⁵⁵. Als alternatief kan nog worden gedacht aan intranasale of sublinguale toediening van ipratropiumbromide 0,03 mg/ml in neusverstuiver of sublinguale atropine (een druppel 1%-oplossing (0,5mg atropine per druppel, maximaal 2 dd 2 druppels))^{256,257,258,259,260,261,262}. Verder is orale glycopyrroniumbromide (Engels: glycopyrrolate) 1 dd 1mg of 2 dd 1 mg een mogelijkheid^{263,264}. Glycopyrroniumbromide heeft het voordeel dat het geen centrale werking heeft, doordat het de bloed-hersenbarriere niet passeert. Deze hebben het voordeel van plaatselijke toediening, maar het nadeel van mogelijke overdosering door de patiënt. Bij ernstige, therapieresistente speekselvloed kan transdermale injectie in de glandula parotis, of beter nog glandula submandibularis, met botuline toxine A door een arts met ervaring met dit middel worden overwogen²⁶⁵. Een eerste respons is na 1-4 dagen merkbaar, het sterkste effect is zichtbaar bij 1-2 weken. Het therapeutische effect houdt aan tot 7-8 weken met daarna een geleidelijke stijging van speekselproductie naar 16 weken. Bij bejaarde patiënten kan bestraling van de glandula parotis beiderzijds met een lage dosis snelle elektronen (10-14 MeV) worden overwogen. Dit leidt eveneens tot afname van de speekselvloed. De behandeling vergt een of twee bezoeken aan een radiotherapeutisch centrum en duurt kort. Bijwerkingen kunnen zijn: enige pijn in de bestraalde klier, voorbijgaande roodheid en branderigheid van de huid en droge mond. De duur van het effect bedraagt 4-6 maanden. Daar kanker door de bestraling na 10 tot 15 jaar zou kunnen optreden komt deze behandeling alleen bij bejaarde patiënten in aanmerking. Een laatste redmiddel is een chirurgische ingreep.

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 leukocytose en verhoogde bezinking²⁶⁶. 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 aritmie) 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. metoprolol) 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 maatregel²⁶⁷. 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 bloeddrukcontrole, is een volgende stap²⁶⁸. Bij fludrocortisongebruik zijn aanvullende controles nodig: een maand na begin en vervolgens elke drie maanden controle van Creat, Na, K; bloeddruk liggend en staand twee maal per jaar; een maal per twee jaar röntgen DEXA-onderzoek.

Ook dihydroergotamine (in Nederland niet meer beschikbaar) kan evt. worden ingezet om de bloeddruk te verhogen²⁶⁹. Ten slotte is specialistische medebehandeling door een cardioloog te overwegen.

Overigens kan ook hypertensie vooral tijdens de eerste zes maanden ontstaan²⁷⁰. In een Koreaans onderzoek werd 8 weken na start van de clozapine bij 16,6% van de patiënten voor het eerst hypertensie vastgesteld²⁷¹.

ECG veranderingen en acute hartdood

Clozapine kan tot een repolarisatie-stoornis leiden zoals afvlakking of inversie van de T-toppen. Deze veranderingen zijn meestal niet klinisch belangrijk en verdwijnen vaak bij voortzetting van de medicatie²⁷². Clozapine is net als andere antipsychotica geassocieerd met een verhoogde kans op acute hartdood (3,67 keer vaker dan bij mensen die geen antipsychotica gebruiken)²⁷³. Dit risico is bij clozapine iets groter dan bij klassieke antipsychotica (1,99 keer verhoogd) of bij andere tweede generatie antipsychotica (2,26 keer verhoogd). Het absolute risico op acute hartdood bij clozapine is 4 per 1000 patiëntjaren. Algemeen wordt aangenomen dat acute hartdood het gevolg is van torsade de pointes bij een verlengd QT-interval. Mogelijk dat controle van het ECG (QT-interval) het risico verkleint. Overigens worden in de clozapine database van Novartis geen aanknopingspunten gevonden voor een verhoogd risico van QT-tijd verlenging of torsades de pointes²⁷⁴. In een cross-sectioneel onderzoek werd wel een langere QT-tijd bij clozapine gemeten dan bij sommige andere antipsychotica²⁷⁵.

Myocarditis, pericarditis, cardiomyopathie

Het betreft hier zeldzame maar gevaarlijke bijwerkingen. Over de omvang van het risico bestaat controverse^{276, 277, 278}. In Australië lijkt myocarditis bij clozapine tien keer vaker voor te komen dan elders in de wereld: 0,7-1,2% van de clozapinegebruikers in Australië versus 0,15 tot 0,6 % in andere landen. De hoogste gevonden mortaliteit t.g.v. myocarditis bij clozapinegebruikers buiten Australië was 0,2 %. Ondanks dit risico van myocarditis (en andere risico's zo als agranuloctose) vermindert instelling op clozapine de algehele mortaliteit bij patiënten met therapieresistente schizofrenie²⁷⁹. Indien myocarditis/cardiomyopathie optreedt, is dit in 80% van de gevallen tijdens de eerste behandelingsmaand met clozapine²⁸⁰.

Cardiomyopathie kan in elke fase van de behandeling met clozapine optreden.

Cardiomyopathie kan zich klinisch manifesteren als progressief hartfalen, maar ook geheel asymptomatisch blijven.

De symptomen van myocarditis kunnen bestaan uit: tachycardie (46% van de myocarditisgevallen bij clozapine), dyspneu d'effort (27%), pijn op de borst (32%), aritmie, koorts (49%), leukocytose (28%), verzwakking en duizeligheid^{281,282}. Een ECG en cardiologisch consult moeten bij deze klachten tijdens de eerste maand op clozapine worden overwogen. Bij twee derde van de gevallen is het ECG of echo-cor gestoord. Een verhoogd troponine (36% van de gevallen) wijst op beschadiging van het hart²⁸³. De behandeling van myocarditis bestaat uit staken van de clozapine en supportieve maatregelen. Er zijn twee gevallen van een gelukte en een geval van een mislukte rechallenging met clozapine na myocarditis beschreven^{284, 285, 286}.

Net als na een ernstige leukopenie bij clozapine is er een contra-indicatie voor rechallenging. Tot een rechallenging kan alleen bij bijzondere omstandigheden en na afweging van nut en risico worden besloten.

Respiratoir systeem

Grohmann e.a. (1989) hebben ademstilstand als zeer zeldzame complicatie van de combinatie clozapine en benzodiazepines besproken²⁸⁷. De combinatie is zo mogelijk te vermijden, zeker tijdens de instellingsfase en vooral de parenterale toediening van een benzodiazepine.

Pleuritis, al dan niet als polyserositis of in combinatie met perifere eosinofilie is als zeldzame bijwerking van clozapine beschreven²⁸⁸.

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 zijn een gevolg van het anticholinerge effect. Afhankelijk van de ernst bestaat er gevaar van intestinale obstructie en zelfs ileus²⁸⁹. Een grote studie vindt deze complicatie bij 0,3% van alle clozapinegebruikers. Een kleinere studie bij 2,2% (95% BI 95% 1,1 – 4,1%)²⁹⁰. 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 macrogol/elektrolyten tot maximaal 3 dd 1 sachet en/of psylliumvezels 3,6 gr 1 tot 2 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. Macrogol/elektrolyten wordt met 125ml water ingenomen. Bij psylliumvezels is het nodig minstens 2 l water erbij te drinken. Dit kan voor sommige patiënten lastig zijn en vereist goede instructie, omdat bij onvoldoende vocht door psylliumvezels de obstipatie toeneemt. Bij onvoldoende respons wordt magnesiumsulfaat 3 dd 1 tablet á 500 mg toegevoegd. Neostigmine/distigmine of oraal carbacholinium zijn (laatste) mogelijkheden vooral als er meerdere anticholinerge bijwerkingen zijn²⁹¹. Neostigmine is ook geïndiceerd bij het op een ileus lijkende beeld van het syndroom van Ogilvie (acute pseudo-obstructie door een disbalans in de autonome regulatie van de darntonus)²⁹².

Misselijkheid, refluxklachten en braken

Ondanks een verwacht anti-emetisch effect door de D₂-blokkade kan clozapine tot deze klachten leiden²⁹³. Metoclopramide, antacida, protonenpompremmers of H₂-blokkers kunnen uitkomst bieden²⁹⁴. Ook slikproblemen zijn beschreven.

Colitis

Zeer zelden is een colitis als gevolg van clozapine beschreven: eosinofiele en neutropenische colitis, pseudomembraneuze en necrotiserende colitis of microscopische colitis^{295, 296, 297}. De colitis kan tot ernstig braken en diarree leiden.

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 voldoende²⁹⁸.

Stofwisseling en endocrien systeem

Prolactine

Clozapine leidt in tegenstelling tot veel andere antipsychotica niet tot prolactine-verhoging. Amenorroe, galactorroe en gynaecomastie 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 gewichtstoename²⁹⁹. Verhoging van de cortisol-concentratie, sedatie en andere mechanismen als werking op serotonine- en histamine-receptoren zijn hiervoor mogelijk verantwoordelijk. Bij een directe vergelijkingen met olanzapine leidt clozapine na twee jaar minder vaak tot gewichtstoename³⁰⁰. In een ander, klein, vergelijkend onderzoek werd een trend gevonden voor meer patiënten met toegenomen trek in zoet of vet eten in de olanzapinegroep (49% vs. 23%), en numeriek meer patiënten in de olanzapinegroep met eetbuien (17% vs. 9%)³⁰¹.

Mede als gevolg van de gewichtstoename kan type 2 diabetes mellitus optreden. Instelling op clozapine in combinatie met fluvoxamine 50 mg leidt tot minder gewichtstoename en lagere glucose en triglyceriden dan met clozapine monotherapie³⁰². Daar het een enkel onderzoek bij Chinese patiënten betreft is deze strategie voorlopig niet aan te bevelen om stelselmatig toe te passen.

Als behandeling zijn twee strategieën bij ongewenste gewichtstoename zinvol: De gebruikelijke adviezen omtrent gezondere levensstijl zijn zeer de moeite waard als interventie bij deze door clozapine veroorzaakte problematiek, namelijk a) gezonde en gevarieerde voeding en b) meer, langer en intensiever bewegen. Daarnaast kan voorzichtige dosisreductie bij nauwkeurige observatie van het psychiatrische beeld worden overwogen. Er zijn aanwijzingen dat een lagere startdosis, d.w.z. 100 mg vergeleken met 300 mg respectievelijk 600 mg bij instelling tijdens de eerste 16 weken minder gewichtstoename veroorzaakt³⁰³. Daarbij is de gewichtstoename groter, naarmate het uitgangsgewicht lager is, met andere woorden: obese patiënten komen misschien door clozapine niet meer verder aan. Verder zijn er aanwijzingen dat een lagere clozapinespiegel minder gewichtstoename veroorzaakt³⁰⁴.

Dyslipidemie

Het lipidspectrum bestaat uit de volgende componenten: LDL-cholesterol (N< 4,5 mmol/l) (bijnaam: slecht cholesterol), HDL-cholesterol (N>1,0 mmol/l (mannen) of 1,3 mmol/l (vrouwen), bijnaam: goed cholesterol), totaal cholesterol ((N<6,5 mmol/l; totaal cholesterol/HDL-ratio: N<5) en triglyceriden: (N< 1,7 mmol/l). Clozapine leidt vaak tot verhoging van cholesterol en triglyceriden, vooral bij mannen^{305,306,307}. Bij optreden van diabetes mellitus type 2 of een totaal cholesterol > 8 mmol/l is altijd behandeling met statines noodzakelijk,

ongeacht andere cardiovasculaire risicofactoren. Bij andere dyslipidemieën wordt de beslissing genomen op basis van de aanwezigheid van andere cardiovasculaire risicofactoren (zie hiervoor de risicotabel: 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ voor patiënten zonder HVZ, in: NHG-standaard Cardiovasculair risicomanagement³⁰⁸). Daar patiënten met een ernstige psychiatrische aandoening een 15-20 jaar kortere levensverwachting hebben dan de algemene bevolking, kan worden overwogen bij gebruik van de risicotabel de kalenderleeftijd van deze patiënten met 15-20 jaar te verhogen.

Hyperglycemie en Diabetes Mellitus (DM)

Initiële fase: diabetische keto-acidose (DKA)

In zeldzame gevallen kan al tijdens de instelfase een ernstige ontregeling van het glucosemetabolisme optreden, die, indien onopgemerkt, kan resulteren in een potentieel letale diabetische keto-acidose³⁰⁹. Daarom wordt aanbevolen om voorafgaand aan de instelling op clozapine en maandelijks tijdens de eerste 3 maanden de nuchtere glucose te controleren.

Onderhoudsfase

Clozapine wordt, net als sommige andere tweede generatie antipsychotica, in verband gebracht met type 2 DM³¹⁰. Bij een Nederlands retrospectief cohortonderzoek ontstond diabetes mellitus bij 22,3% (95% BI: 15,0-31,8%) van de patiënten binnen 13,2 jaar (mediane observatieperiode) na start van de clozapine³¹¹. Het is niet zeker dat dit risico groter is dan dat van een controlegroep die andere antipsychotica gebruikte.

De normaalwaarden van glucose verschillen a) met de wijze waarop het bloed is afgenomen (veneus of capillair), en b) of de persoon nuchter was/geacht werd te zijn of niet.

Veneus bloed is de meest gangbare praktijk bij controle van glucosespiegels. Bij controle van de behandeling van bekende DM wordt vaak gebruik gemaakt van glucosespiegels in capillair bloed.

Glucosewaarden veneus bloed	Nuchter	Niet-nuchter
Normoglycemie	< 6,0 mmol/l	< 7,8 mmol/l
Gestoorde glucosetolerantie	6,0-6,9 mmol/l	7,8-10,9 mmol/l
Diabetes mellitus	≥ 7,0 mmol/l	≥ 11,0 mmol/l.

NB: Gezien de grote invloed van de staat van de patiënt – wel of niet nuchter – op de interpretatie van de uitslag is het zaak om tevoren de patiënt goed uit te leggen wat bedoeld wordt met nuchter.

Vanwege de hoge incidentie van diabetes wordt aanbevolen de nuchter glucosespiegel tijdens de onderhoudsbehandeling jaarlijks te controleren. Bij een verhoogde glucosewaarde geldt de vuistregel: één afwijking is geen afwijking. Het is dan nodig om bij de patiënt na te gaan of er inderdaad sprake was van een nuchtere situatie. De meting wordt dan herhaald en HbA1c als maat voor de gemiddelde glucose spiegel in voorgaande 2-3 maanden toegevoegd. Het is aan te bevelen als voorschrijver van de clozapine naast de verantwoordelijkheid voor de leucocytencontrole ook de verantwoordelijkheid voor de controles van gewicht (BMI en/of

buikomvang), bloeddruk en metabole paramaters (nuchter glucose, nuchter cholesterol, hdl-cholesterol en triglyceriden) te nemen omdat ook deze clozapine-geïnduceerde afwijkingen kunnen vertonen. Bij hyperglycemie bestaat een vergrote kans op het ontwikkelen van DM. Afgezien van het grote belang van andere interventies (minder eten, gezonder eten, meer en intensiever bewegen) dienen de glucosewaarden dan vaker te worden gecontroleerd, d.w.z. ten minste 2x/jaar. De behandeling van DM hangt af van de lokale situatie. Dit kan geschieden door een aan de GGZ instelling verbonden huisarts of eventueel daartoe bevoegde verpleegkundig specialist. In de meeste gevallen zal de behandeling van de DM echter bij de huisarts van patiënt plaatsvinden.

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 persistierend³¹². In een Engels onderzoek trad nachtelijke incontinentie bij 20,7% van de clozapinegebruikers, 9,6% van de olanzapinegebruikers, 6,7% van de quetiapinegebruikers en 6,2% van de risperidongebruikers op³¹³. Bij krap de helft van de patiënten verbetert incontinentie spontaan. Beperking van de vochtintake voor de nacht, oxybutinine, flavoxaat, desmopressin (DDAVP, intranasaal of oraal; cave hyponatriëmie), imipramine, efedrine en andere medicijnen zijn incidenteel hierbij toegepast^{314,315,316}. Daar clozapine ook tot urineretentie kan leiden, is uiterste voorzichtigheid geboden bij benigne prostaathyperplasie en andere blaasontledigingsstoornissen.

Seksuele functie

Impotentie komt bij clozapine niet vaker voor dan bij veel andere antipsychotica. Priapisme en retrograde ejaculatie zijn casuïstisch gemeld.

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, navolging van bloedbeeldcontroles met de aanwijzing de frequentie van de controles te verhogen danwel de behandeling met clozapine te staken. Bij een benigne etnische neutropenie (bijv. bij negroïde mensen of jemenitische joden) kunnen, eventueel na overleg met een hematoloog, lagere ondergrenzen voor leukocyten en neutrofiële granulocyten worden aangehouden³¹⁷. Anders hebben deze patiëntengroepen een verhoogd risico op basis van voor hen normale leucocytentallen van verdere behandeling met clozapine uitgesloten te worden. Dat is uiteraard zeer onwenselijk, omdat clozapine het enige geregistreerde medicijn voor therapieresistente schizofrenie is en ook nog andere unieke indicaties kent.

In een klein onderzoek bij enkele tientallen negroïde mensen werden de volgende normaalwaarden gevonden: negroïde mannen/vrouwen uit Afrika leukocyten $2,8-7,2 \times 10^9/l$ resp. $3,0-7,4 \times 10^9/l$ en granulocyten $0,9-4,2 \times 10^9/l$ resp. $1,3-3,7 \times 10^9/l$. Bij negroïde mannen/vrouwen uit het Caribisch gebied zijn de normaalwaarden $3,1-9,4 \times 10^9/l$ resp. $3,2-10,6 \times 10^9/l$ en $1,2-5,6 \times 10^9/l$ resp. $1,3-7,1 \times 10^9/l$ ³¹⁸. In Groot Brittannië hanteert de met de bloedbeeldcontroles belaste instantie de volgende grenswaarden voor patiënten met benigne etnische neutropenie³¹⁹: bij leukocyten $2,5-3,0 \times 10^9/l$ of neutrofiele granulocyten $1,0-1,5 \times 10^9/l$ wordt de controlefrequentie van het witte bloedbeeld verhoogd naar twee maal per week tot de aantallen stabiliseren of toenemen. Bij leukocyten $<2,5 \times 10^9/l$ of neutrofiele granulocyten $<1,0 \times 10^9/l$ moet de behandeling met clozapine worden gestaakt.

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. Verder bestaan er mobiele point-of-care toestellen die op de verblijfplaats van de patiënt met slechts 10 μL capillair of veneus bloed (bijv. vingerprik) een leucocytentelling met 5-part differentie (lymfocyten, neutrofielen, monocytten, eosinofielen en basofielen) uitvoert in minder dan 4 minuten^{320, 321}.

Het risico op agranulocytose werd in drie studies bepaald en ligt tussen met totaal bijna 25.000 patiënten en bedroeg 0,68 %^{322, 323}. 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 opgehelderd³²⁴. Als de leukocyten en granulocyten zakken onder $2,0 \times 10^9/L$ resp. $1,0 \times 10^9/L$ wordt overleg met een hematoloog/internist geadviseerd. De diagnose agranulocytose is definitief in geval van neutrofiele granulocyten beneden $0,5 \times 10^9/L$ of wanneer in het beenmergbipt een “leeg beenmerg” wordt gevonden. Een beenmergbipt is soms moeilijk te realiseren maar kan wel nuttig zijn bij het overwegen van een latere rechallenge. Bij neutrofiele granulocyten beneden $0,5 \times 10^9/L$ is de diagnose agranulocytose ook zonder bipt duidelijk. Zo lang de neutrofiele granulocyten boven $1,0 \times 10^9/l$ liggen is er geen verhoogd risico op infectie. Bij neutrofiele granulocyten tussen $0,5$ en $1,0 \times 10^9/l$ is het risico op infectie enigszins verhoogd. Koorts kan in de meeste gevallen worden behandeld als bij een gewone poliklinische patiënt. Bij neutrofiele granulocyten beneden $0,5 \times 10^9/l$ is het risico op infectie significant verhoogd en zijn er bijna altijd klinische symptomen. De patiënt dient parenterale antibiotica toegediend te krijgen.

Er lijkt een correlatie tussen G-CSF-spiegels en granulocytenaantal bij clozapine te bestaan³²⁵. 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. In het algemeen herstellen de patiënten binnen 14 tot 24 dagen na staken van de behandeling met clozapine³²⁶. Bij subcutane toediening van granulocyten-coloniestimulerende factor (G-CSF) 75-150 μg twee keer daags of granulocyten-macrofagen-coloniestimulerende factor (GM-CSF) 300 $\mu g/d$ kan het herstel binnen vijf tot acht dagen worden bereikt^{327, 328}. Er zijn twee casussen beschreven waarbij ondanks ernstige neutropenie de clozapine succesvol werd gecontinueerd onder toediening van G-CSF^{329, 330}.

Het risico op agranulocytose vermindert vanaf de start van clozapine exponentieel³³¹. 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 leukocytencontrole na het eerste jaar behandeling met clozapine wordt op 0,01 tot 0,38/1000 patiëntjaren geschat³³². 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 persoonsjaren. Het risico voor (meestal medicijnen-geïnduceerde) agranulocytose voor de algemene bevolking ligt tussen 2,4 en 15,4 per miljoen persoonsjaren³³³.

De ClozapinePlusWerkGroep is van mening dat –als de wilsbekwame, geïnformeerde patiënt dit nadrukkelijk wenst- vanaf het tweede halfjaar clozapinebehandeling van de bloedbeeldcontroles kan worden afgezien. Onmiddellijke controle van de leukocyten bij klinische verdenking op agranulocytose blijft echter nodig. Ook bij staken van de reguliere bloedbeeldcontroles blijft laagfrequente bepaling, bijv. vier keer per jaar, nog steeds zinvol, omdat langzame progressieve leukocytendalingen hiermee nog kunnen worden opgespoord.

Bij therapieresistente patiënten die een goede reactie op clozapine vertoonden, maar toch vanwege leukocyten-/granulocytendaling de behandeling moesten staken, kan -in afwijking van de bepalingen van de EMEA- opnieuw instellen (rechallenge) worden overwogen, vooral indien geen agranulocytose was opgetreden³³⁴. 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 leukocyten $<3,0 \times 10^9 / L$ en granulocyten $<1,5 \times 10^9 / L$, mits deze waarden nooit lager waren dan $2,0 \times 10^9 / L$ resp. $1,0 \times 10^9 / L$ ³³⁵. 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 door de FDA aanbevolen. Co-therapie met lithium of G-CSF moet worden overwogen^{336,337,338,339,340,341,342}. Er zijn aanwijzingen dat lithium G-CSF verhoogt en diens werking versterkt³⁴³. Echter: mogelijk kan langdurig gebruik van G-CSF acute myeloïde leukemie veroorzaken³⁴⁴. Vanwege het verhoogde risico kan een herinstelling op clozapine na eerder staken vanwege te lage leukocyten alleen plaatsvinden met de geïnformeerde toestemming van patiënt of diens wettelijke vertegenwoordiger en in samenwerking met een ervaren hematoloog.

Er zijn negen gevalbeschrijvingen van een geslaagde behandeling met chemotherapie (vanwege maligniteit) bij voortzetting van de clozapine beschreven³⁴⁵. Clozapine is geen absolute contra-indicatie voor behandeling met cytostatica. Er moet een specifieke afweging worden gemaakt, waarbij de risico's van een eventuele recidiefpsychose bij staken van clozapinegebruik (bijv. gevaar bij een eerdere psychose, onmogelijkheid van kankerbehandeling bij toename van de psychose), het doel en nut van de oncologische behandeling (curatief of palliatief), en de levensverwachting van de patiënt met of zonder oncologische behandeling worden betrokken.

Andere hematologische veranderingen

Het risico op een diep veneuze tromboembolie is bij clozapine net als bij andere antipsychotica verhoogd³⁴⁶. Het is onzeker of dit risico bij clozapine hoger is dan bij andere antipsychotica. In een onderzoek bij opgenomen psychiatrische patiënten werd een diep veneuze tromboembolie bij 4 van 13.081 clozapinegebruikers gevonden (3,1 per 10.000), bij 17 van 59.637 gebruikers van andere antipsychotica (2,9 per 10.000) en bij 8 van 30.282 patiënten zonder antipsychoticagebruik (2,6 van 10.000)³⁴⁷. Bij de minder belangrijke afwijkingen horen de (benigne, soms langdurige) leukocytose (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 trombocytopenie en lichte anemie zijn beschreven.

Intoxicatie

De kans op intoxicatieverschijnselen neemt toe bij hogere spiegels en snelle spiegel stijging. Bij met clozapine niet eerder behandelde patiënten kan 300-400 mg tot levensbedreigend coma leiden³⁴⁸. De symptomen hebben betrekking op het centrale zenuwstelsel (extrapiramidale symptomen, agitatie, hallucinaties, convulsies, verwardheid, sedatie en coma), het cardiovasculaire systeem (tachycardie, hypotensie en cardiale aritmie) en het respiratoire systeem (dyspneu, 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 niet zinvol. Complicaties (coma, ECG-afwijkingen, epileptische toevallen) worden symptomatisch behandeld met resp. intubatie en beademing om aspiratiepneumonie te voorkomen, ECG-bewaking/antiaritmica 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 werkzaam³⁴⁹. Tot vijf dagen na overdosis kunnen nog late reacties optreden. Bij ernstig obstipatie wordt behandeld met neostigmine.

Bijlage 1

Voorbeeldbrief huisarts, vooraf aan start met clozapine

Aan de huisarts en evt. specialisten

plaats, datum

Betr.: instelling op clozapine

Geachte collega,

Uw patiënt wordt ingesteld op clozapine, een medicijn dat in zeldzame gevallen agranulocytose kan veroorzaken. Het is daarom noodzakelijk om zo veel mogelijk medicatie die eveneens een dergelijk risico kent te vermijden. Wij zullen regelmatig bloedbeeldcontroles verrichten.

Bij tekenen van infectie (koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ /keelpijn/griepverschijnselen) gedurende de eerste 18 weken van de behandeling: binnen 24 uur leukocyten en differentiatie om agranulocytose uit te sluiten (ook in het weekend). Bij koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ /keelpijn/griepverschijnselen na de eerste 18 weken eerstvolgende werkdag leukocyten en differentiatie. Bij koorts met ulcera in keel of anus ook na de eerste 18 weken binnen 24 uur leukocyten en differentiatie. In alle gevallen wordt beoordeling van de uitslag nog dezelfde dag door een arts aanbevolen.

Bij daling leuko's tussen $3,0$ en $3,5 \times 10^9/l$ of neutrofiele granulocyten $1,5-2,0 \times 10^9/l$: controle twee maal per week tot de tellingen stabiliseren of toenemen;

Bij daling leuko's beneden $3,0 \times 10^9/l$ of daling neutrofiele granulocyten beneden $1,5 \times 10^9/l$: stopzetting clozapine in overleg met ondergetekende psychiater vanwege (kans op ontwikkeling van) agranulocytose.

In de hoop u voldoende te hebben geïnformeerd en anders gaarne bereid tot overleg.

Met vriendelijke groet,

Bijlage 2

Voor patiënt en betrokkenen ter ondersteuning bij de huisartsenpost buiten kantoortijden

Plaats, datum

De heer/mevrouw....., geb., wordt met clozapine behandeld. Bij tekenen van infectie (koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ /keelpijn/griepverschijnselen) gedurende de eerste 18 weken van de behandeling: binnen 24 uur leukocyten en differentiatie om agranulocytose uit te sluiten (ook in het weekend).

Bij koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ /keelpijn/griepverschijnselen na de eerste 18 weken eerstvolgende werkdag leukocyten en differentiatie. Bij koorts met ulcera in keel of anus ook na de eerste 18 weken binnen 24 uur leukocyten en differentiatie. In alle gevallen wordt beoordeling van de uitslag nog dezelfde dag door een arts aanbevolen.

Bij daling leuko's tussen $3,0$ en $3,5 \times 10^9/\text{l}$ of neutrofiële granulocyten $1,5-2,0 \times 10^9/\text{l}$: controle twee maal per week tot de tellingen stabiliseren of toenemen;

Bij daling leuko's beneden $3,0 \times 10^9/\text{l}$ of daling neutrofiële granulocyten beneden $1,5 \times 10^9/\text{l}$: stopzetting clozapine in overleg met psychiater vanwege (kans op ontwikkeling van) agranulocytose.

Ondertekening psychiater

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 Tiihonen J, Lönnquist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen A, Tanskanen A & Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60742-X.
- ⁴ Walker AM, Lanza LL, Arellano F, et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; 8: 671-677.
- ⁵ Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, Ji Z, Koch G, Hamer RM. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*. 2003 May;28(5):995-1003.
- ⁶ Schulte PFJ, Stienen J. Involuntary treatment with clozapine in treatment resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004;67(suppl.15):159.
- ⁷ Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000059. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1):CD000059.
- ⁸ Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000966. Review.
- ⁹ Schulte PFJ. De plaats van clozapine bij de behandeling van schizofrenie. Tijdschrift voor Psychiatrie 2001; 43: 715-720.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1998; 155: 914-920.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Aug;27(4):369-73.
- ¹⁶ Agid O, Arenovich T, Sajeev G, Zipursky RB, Kapur S, Foussias G, Remington G. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry*. 2011;1439-44..
- ¹⁷ Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo Lobos C, Schwarz S, Davis JM. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009 Feb;166(2):152-63.
- ¹⁸ Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophrenia Bull* 2010;36:71-93

- ¹⁹ McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):600-10.
- ²⁰ Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 2006;32:715-23.
- ²¹ Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnquist J, Klaukka T, Ioannidis J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalization due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006.doi: 10.1136/bmj.38881.382755.2F
- ²² Furtado V, Srihari V, Kumar A. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. *Schizophr Bull* 2009;35:297-8.
- ²³ De Haan L, Oekeneva A, Van Amelsvoort T, Linszen D. Obsessive-Compulsive Disorder and treatment with clozapine in 200 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. *European Psychiatry* 2004;19:524
- ²⁴ Blanz B, Schmidt MH. Clozapine for schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993; 32: 223-224.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1090-1097.
- ²⁸ Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, Tossell JW, Lenane M, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jul;63(7):721-30.
- ²⁹ Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, Correll CU, Kane JM. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry*. 2008 Mar 1;63(5):524-9.
- ³⁰ Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, DeThomas C, Cullen K, Regan J, Kane JM. Clozapine versus "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: an open-label extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008 Aug;18(4):307-16.
- ³¹ Miller del D, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, Riggio S, Chakos MH, Swartz MS, Keefe RS, Stroup TS, Lieberman JA; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry*. 2008 Oct; 193(4):279-88.
- ³² Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, Rosenheck RA, Keefe RS, Miller AL, Belz I, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry*. 2007 Mar;164(3):415-27.
- ³³ 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.
- ³⁴ Weintraub D & Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J psychiatry* 2007; 164: 1491-98.
- ³⁵ Zahodne LB, Fernandez HH. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drugs Aging*. 2008;25(8):665-82.
- ³⁶ 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.

- ³⁷ 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.
- ³⁸ Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophrenia Bulletin* 1997; 23: 583-609.
- ³⁹ Van Harten PN, Kahn RS. Tardive dystonia. *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25: 741-748.
- ⁴⁰ Green AI, Tohen M, Patel JK, et al. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 982-986.
- ⁴¹ 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.
- ⁴² Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, et al. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 270-280.
- ⁴³ Tohen M, Zarate CA. Antipsychotic agents and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl. 1): 38-48.
- ⁴⁴ Frankenburg FR. Clozapine and bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:289-290.
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ Antonacci DJ, Swartz CM. Clozapine treatment of euphoric mania. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:203-206.
- ⁴⁷ Zarate JR Jr, Tohen M, Banov MD. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995;56:108-112.
- ⁴⁸ 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.
- ⁴⁹ Shulman RW, Singh A, Shulman KI. Treatment of elderly institutionalized bipolar patients with clozapine. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:113-118.
- ⁵⁰ 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.
- ⁵¹ Calabrese JR, Gajwani P. Lamotrigine and clozapine for bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:1523.
- ⁵² Frankenburg FR, Zanarini MC. Uses of clozapine in non-schizophrenic patients. *Harvard Rev Psychiatry* 1994;2:142-150.
- ⁵³ Calabrese JR, Kimmel SE, Woysville MJ et al. Clozapine for treatment-resistant mania. *Am J Psychiatry* 1996;153:759-764.
- ⁵⁴ Bryous C, Ferrero F. Clinical observation of 11 patients under clozapine-lithium association. *Eur Psychiatry* 1993;8:213-218.
- ⁵⁵ Moldavsky M, Stein D, Benatov R et al. Combined clozapine-lithium treatment for schizophrenia and schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry* 1998;13:104-106.
- ⁵⁶ Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini die Poggio A, et al. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic disorder : a naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:451-558.
- ⁵⁷ Barbini, B., Scherillo, P., Benedetti, F., Crespi, G., Colombo, C., & Smeraldi, E. Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. *Int Clin Psychopharmacology*, 1997;12.:109-112.
- ⁵⁸ 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.
- ⁵⁹ Nielsen J, Kane JM, Correll CU. Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disord*. 2012 Oct 26. doi: 10.1111/bdi.12018. [Epub ahead of print]

- ⁶⁰ 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.
- ⁶¹ 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.
- ⁶² Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini die Poggio A, et al. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic disorder : a naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:451-558.
- ⁶³ Fehr BS, Ozcan ME, Suppes T. Low doses of clozapine may stabilize treatment-resistant bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:10-14.
- 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, Forsthoef 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 Schulte R, Nolen WA. Antipsychotica. In: Kupka RW, Knoppert-van der Klein EAM, Nolen WA (red.). *Handboek Bipolaire stoornissen*. De Tijdstroom, Utrecht 2008, pag. 269-283.
- ⁷⁴ PFJ Schulte and the ClozapinePlusCollaborationGroup. Clozapine: anti-aggressive effect and compulsory treatment. *Proceedings of the 5th European Congress on Violence in Clinical Psychiatry* (eds. P. Callaghan, T. Palmstierna, H. Nijman, N. Oud), p. 303-307, Publisher Kavanah, Dwingeloo 2007. http://www.oudconsultancy.nl/Resources/Violence_in_Clinical_Psycha.pdf
- ⁷⁵ Glazer WM, Dickson RA. Clozapine reduces violence and persistent aggression in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998; 59 (suppl. 3): 8-14.
- ⁷⁶ Volavka J. The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60(suppl 12): 43-46.
- ⁷⁷ 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.
- ⁷⁸ 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.

- ⁷⁹ 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.
- ⁸⁰ Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2001 Nov;52(11):1510-4.
- ⁸¹ Volavka J, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Lieberman JA. 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.
- ⁸² Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jun;63(6):622-9.
- ⁸³ 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.
- ⁸⁴ Ziedonis DM, Fisher W. Motivation-based assessment and treatment of substance abuse in patients with schizophrenia. *Directions in Psychiatry* 1996; 16: 1-8.
- ⁸⁵ 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.
- ⁸⁶ Green AI, Burgess ES, Dawson R, Zimmet SV, Strous RD. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr Res*. 2003 Mar 1;60(1):81-5.
- ⁸⁷ Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull*. 2006 Oct;32(4): 637-43.
- ⁸⁸ Machielsen M, Beduin AS, Dekker N, et al. Differences in craving for cannabis between schizophrenia patients using risperidone, olanzapine or clozapine. *J Psychopharmacol*. 2012 Jan;26(1):189-95.
- ⁸⁹ Combs DR, Advokat C. Antipsychotic medication and smoking prevalence in acutely hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000 Dec 15;46(2-3):129-37.
- ⁹⁰ McEvoy J, Freudenreich O, McGee M, et al. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1995; 37: 550-552.
- ⁹¹ Procyshyn RM, Tse G, Sin O, Flynn S. Concomitant clozapine reduces smoking in patients treated with risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002 Feb;12(1):77-80.
- ⁹² McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:125-129.
- ⁹³ Procyshyn RM, Ihsan N, Thompson D. A comparison of smoking behaviours between patients treated with clozapine and depot neuroleptics. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001 Sep;16(5):291-4.
- ⁹⁴ Machielsen M, Beduin AS, Dekker N, et al. Differences in craving for cannabis between schizophrenia patients using risperidone, olanzapine or clozapine. *J Psychopharmacol*. 2012 Jan;26(1):189-95.
- ⁹⁵ de Leon J, Diaz FJ, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Does clozapine decrease smoking? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(5):757-62.
- ⁹⁶ 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.
- ⁹⁷ Reid WH, Mason M, Hogan T. Suicide prevention effects associated with clozapine therapy in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatric Services* 1998; 49: 1029-1033.
- ⁹⁸ Hennen J, & Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine : a meta-analysis. *Schizophrenia Res* 2005;73:139-45.

- ⁹⁹ Tiihonen J, Lönnquist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen A, Tanskanen A & Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60742-X.
- ¹⁰⁰ Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ, Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997;8:671-677.
- ¹⁰¹ Spivak B, Roitman S, Verd Y, et al. Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenia patients maintained on clozapine. *Coin Neuropsychopharmacol* 1998;21:245-250.
- ¹⁰² 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.
- ¹⁰³ Sernyak MJ, Desai R, Stolar M, Rosenheck R. Impact of clozapine on completed suicide. *Am J Psychiatry* 2001;158:931-937.
- ¹⁰⁴ Modestin J, Dal Pian D, Agarwalla P. Clozapine diminishes suicidal behavior: a retrospective evaluation of clinical records. *J Clin Psychiatry* 2005;66:534-538.
- ¹⁰⁵ 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.
- ¹⁰⁶ 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.
- ¹⁰⁷ 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.
- ¹⁰⁸ 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.
- ¹⁰⁹ 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.
- ¹¹⁰ Frankenburg FR, Zanarini MC. Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study. *Compr Psychiatry*. 1993 Nov-Dec;34(6):402-5.
- ¹¹¹ 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.
- ¹¹² Teixeira EH, Celeri EV, Jacintho AC, Dalgalarondo P. Clozapine in Severe Conduct Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Jan 24. [Epub ahead of print]
- ¹¹³ PFJ Schulte and the ClozapinePlusCollaborationGroup. Clozapine: anti-aggressive effect and compulsory treatment. *Proceedings of the 5th European Congress on Violence in Clinical Psychiatry* (eds. P. Callaghan, T. Palmstierna, H. Nijman, N. Oud), p. 303-307, Publisher Kavanah, Dwingeloo 2007. http://www.oudconsultancy.nl/Resources/Violence_in_Clinical_Psycha.pdf
- ¹¹⁴ Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2012; 15: 1351-1371.
- 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 O'Connor DW, Sierakowski C, Chin LF, & Singh D. The safety and tolerability of clozapine in aged patients.: a retrospective clinical file review. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:788-791.
- ¹¹⁹ Lee HS, Kwon KY, Alphs LD, et al. Effect of clozapine on psychogenic polydipsia in chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 222-223.
- ¹²⁰ Canuso CM, Goldman MB. Clozapine restores water balance in schizophrenic patients with polydipsia-hyponatremia syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 86-90.
- ¹²¹ Mendelowitz AJ, Gerson SL, Alvir J, et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Risk factors, monitoring and management. *CNS Drugs* 1995; 4: 412-421.
- ¹²² Lokshin P, Lerner V, Miodownik C, et al. Parenteral clozapine: five years of experience. (letter). *J Clin Psychopharmacology* 1999;19:479-480.
- ¹²³ Schulte PFJ, Juan J. Stienen, Jan Bogers, Dan Cohen, Daniel van Dijk, Wendell H. Lionarons, Sophia L. Sanders, and Adolph H. Heck. Compulsory treatment with clozapine: a retrospective long-term cohort study. *Int J Law & Psychiatry* 2007; 30: 539-545.
- ¹²⁴ McLean G, Juckes L. Parenteral clozapine (clozaril) (letter). *Australasian Psychiatry* 2001;9:371.
- ¹²⁵ Mason AS, Granacher RP. Modes of Administration, in: *Clinical Handbook of Antipsychotic Drug Therapy*. Brunner/Mazel, New York, 1980.
- ¹²⁶ Ramuth S, Flanagan RJ, Taylor DM. A liquid clozapine preparation for oral administration in hospital. *Pharmaceutical Journal* 1996; 257:190-191.
- ¹²⁷ Schulte PFJ, Juan J. Stienen, Jan Bogers, Dan Cohen, Daniel van Dijk, Wendell H. Lionarons, Sophia L. Sanders, and Adolph H. Heck. Compulsory treatment with clozapine: a retrospective long-term cohort study. *Int J Law & Psychiatry* 2007; 30: 539-545.
- ¹²⁸ Schulte PFJ, Juan J. Stienen, Jan Bogers, Dan Cohen, Daniel van Dijk, Wendell H. Lionarons, Sophia L. Sanders, and Adolph H. Heck. Compulsory treatment with clozapine: a retrospective long-term cohort study. *Int J Law & Psychiatry* 2007; 30: 539-545.
- ¹²⁹ Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, et al. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Feb;24(1):70-8.
- ¹³⁰ Olesen OV. Therapeutic drug monitoring of clozapine treatment. Therapeutic threshold value for serum clozapine concentrations. *Clin Pharmacology* 1998; 34: 497-502.
- ¹³¹ Schulte PFJ. Clozapin bei therapieresistenter Schizophrenie. Plasmaspiegel und Dauer eines ausreichenden Behandlungsversuchs. *Psychopharmakotherapie* 2003;10:102-111.
- ¹³² 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.
- ¹³³ Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44:195-235.
- ¹³⁴ Paz E, Bouzas L, Hermida J, Brenlla J, Tutor JC. Evaluation of three dosing models for the prediction of steady-state trough clozapine concentrations. *Clin Biochem*. 2008 ;41:603-6.
- ¹³⁵ Liu HC, Chang WH, Wei FC, Lin SK, Lin SK, Jann MW. Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. *Ther Drug Monit*. 1996;18:200-7.
- ¹³⁶ 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.
- ¹³⁷ Hermida J, Paz E, Tutor JC Clozapine and norclozapine concentrations in serum and plasma samples from schizophrenic patients. *Ther Drug Monit*. 2008 Feb;30(1):41-5..

- ¹³⁸ Kaladjian A, Bery B, Deutmeny E, et al. Clozapine monitoring: plasma or serum levels? *Ther Drug Monitor* 1999; 21: 327-329.
- ¹³⁹ Weiner DM, Meltzer HY, Veinbergs I, et al. The role of M1 muscarinicreceptor agonism of N-desmethylozapine in the unique clinical effects of clozapine. *Psychopharmacology*. 2004;177:207-216.
- ¹⁴⁰ Rajji TK, Uchida H, Ismail Z, Ng W, Mamo DC, et al. Clozapine and global cognition in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:431-436.
- ¹⁴¹ de Leon J, Odom-White A, Josiassen RC, et al. Serum antimuscarinic activity during clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:336-341.
- ¹⁴² Simpson G, Cooper T. Clozapine plasma-levels and convulsion. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 99-100.
- ¹⁴³ Yusufi B, Mukherjee S, Flangan R, et al. Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasmaconcentration. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:238-243.
- ¹⁴⁴ Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruvilla A, Jacob M, Jacob KS. Clinical predictors of serum clozapine levels in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012 Oct 25. [Epub ahead of print]
- ¹⁴⁵ Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y, et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1994 Sep;55 Suppl B:133-6.
- ¹⁴⁶ 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.
- ¹⁴⁷ Fabrazzo M, Esposito G, Fusco R, et al. Effect of treatment duration on plasma levels of clozapine and N-desmethylozapine in men and women. *Psychopharmacology* 1996; 124: 197-200.
- ¹⁴⁸ Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, et al. Influence of Dose, Cigarette Smoking, Age, Sex, and Metabolic Activity on Plasma Clozapine Concentrations: A Predictive Model and Nomograms to Aid Clozapine Dose Adjustment and to Assess Compliance in Individual Patients. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:70–78
- ¹⁴⁹ Ulrich S, Baumann B, Wolf R, et al. Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse: a retrospective study of routine clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41 (1): 3-13
- ¹⁵⁰ Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;225:505-18.
- ¹⁵¹ Croissant B, Hermann D, Olbrich R. Reduction of side effects by combining clozapine with amisulpride: case report and short review of clozapine-induced hypersalivation—a case report. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:38–39.
- ¹⁵² Zink M, Knopf U, Henn FA, Thome J. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia—case reports and review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:26–31.
- ¹⁵³ Reinstein MJ, Sirotovskaya LA, Jones LE, Sangarapillai M, Chasanov MA. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control – preliminary findings. *Clin Drug Investig* 1999;18:99–104.
- ¹⁵⁴ Englisch S, Zink M. Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1386–1392.
- ¹⁵⁵ Jacquenod Sirot E, Knezevic B, Perla Morena G, Harenberg S, Oneda B, et al. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms. Clinical pharmacogenetics of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:319-326.
- ¹⁵⁶ Chetty M & Murray M. CYP-mediated clozapine interactions: how predictable are they? *Current Drug Metabolism* 2007;8:307-313.

- ¹⁵⁷ Murayama-Sung L, Ahmed I, Goebert D, Alaimalo E, Sung H. The impact of hospital smoking ban on clozapine and norclozapine levels. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Feb;31(1):124-6.
- ¹⁵⁸ Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Aug;76(2):178-84.
- ¹⁵⁹ Frick A, Kopitz J & Bergemann N. Omeprazole reduces clozapine plasma concentrations – a case report. *Pharmacopsychiatry* 2003 ; 36: 121–123.
- ¹⁶⁰ Rost KL, Brösicke H, Brockmöller J, Scheffler M, Helge H, Roots I. Increase of cytochrome P450IA2 activity by omeprazole: evidence by the ¹³C-[N-3-methyl]-caffeine breath test in poor and extensive metabolizers of S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther*. 1992 Aug;52(2):170-80.
- ¹⁶¹ Van der Molen-Eijgenraam M, Blanken-Meijs JTHM, Heeringa M, et al. Delirium door stijging van clozapinespiegels tijdens ontstekingsreactie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 427-430.
- ¹⁶² 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.
- ¹⁶³ Raaska K, Raitasuo V, Neuvonen PJ. Effect of influenza vaccination on serum clozapine and its main metabolite concentrations in patients with schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001 Dec;57(10):705-8.
- ¹⁶⁴ Raaska K, Raitasuo V, Arstila M, Neuvonen PJ. Bacterial pneumonia can increase serum-concentration of clozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:321-322.
- ¹⁶⁵ Renton KW. Cytochrome P450 regulation and biotransformation during inflammation and infection. *Curr Drug Metab* 2004;5:235-243.
- ¹⁶⁶ AitkenAE, Richardsen TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes. *Annu Rev Pharmacol toxicol* 2006;46:123-149.
- ¹⁶⁷ Crawford JH, Yang S, Zhou M, Simms HH, Wang P. Down-regulation of hepatic CYP1A2 plays an important role in inflammatory responses in sepsis. *Crit Care Med*. 2004 Feb;32(2):502-8.
- ¹⁶⁸ Pfuhlmann B, Hiemke C, Unterecker St, Burger R, Schmidtke P et al. Toxic clozapine serum levels during inflammatory reactions. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:302-394.
- ¹⁶⁹ Gabbay V, O'Dowd MA, Mamamtavrisvili M, Asnis GM. Clozapine and oral contraceptives: a possible drug interaction. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Dec;22(6):621-2.
- ¹⁷⁰ Touw D. Metabolisme van clozapine. Een analyse van de variabelen die het metabolisme van clozapine kwantitatief kunnen beïnvloeden. *Pharmaceutisch Weekblad* 1995; 130: 256-262.
- ¹⁷¹ Taylor D. Pharmacokinetic interactions involving clozapine. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 109-112.
- ¹⁷² 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.
- ¹⁷³ 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.
- ¹⁷⁴ 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.
- ¹⁷⁵ Khan AY, Preskorn SH. Increase in plasma levels of clozapine and norclozapine after administration of nefazodone. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001, 62:375-376.
- ¹⁷⁶ Hägg S, Spigset O, Mjörndal T, Granberg K, Persbo-Lundqvist G, Dahlqvist R. Absence of interaction between erythromycin and a single dose of clozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 221-226
- ¹⁷⁷ Hägg S, Spigset O, Mjörndal T, et al. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:59-63.

- ¹⁷⁸ Al Hadithy A, Leeffers E, Bruggeman R. Clozapine levels might be affected by excessive cola consumption. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Oct;32:717-9.
- ¹⁷⁹ Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, et al. Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:311-316
- ¹⁸⁰ 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.
- ¹⁸¹ Eggert A, Crismon ML, Dorson PG. Lack of effect of fluoxetine on plasma-clozapine concentrations. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994; 55: 454-455.
- ¹⁸² Brosen K, Naranjo CA. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001 Aug;11(4):275-83.
- ¹⁸³ Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003 Oct;17(5):517-38.
- ¹⁸⁴ Wetzel H, Angheliescu 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.
- ¹⁸⁵ Avenoso A, Facciola G, Scordod MG, Gitto C, Drago Ferrante G, et al. No effect of citalopram on plasma levels of clozapine, risperidone and their active metabolites in patients with chronic schizophrenia. *Clin Drug Invest* 1998;16:393-98.
- ¹⁸⁶ <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Clozaril.pdf> (accessed 19-2-2006)
- ¹⁸⁷ 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.
- ¹⁸⁸ Szegedi A, Angheliescu 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.
- ¹⁸⁹ Lammers C, Deuschle M, Weigmann H, et al. Coadministration of clozapine and fluvoxamine in psychotic patients--clinical experience. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 76-77.
- ¹⁹⁰ Bender S, Eap C. Very high cytochrome P4501A2 activity and nonresponse to clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1048-149.
- ¹⁹¹ Dequardo J, Roberts M. Elevated clozapine levels after fluvoxamine initiation. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 840-841.
- ¹⁹² 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-dependent manner. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 708-710.
- ¹⁹³ Choc M, Lehr R, Hsuan F, et al. Multiple dose pharmacokinetics of clozapine in patients. *Pharm Res* 1987; 4: 402-405.
- ¹⁹⁴ Oyewumi, L., Freeman, D., et al. (1995). Can low-dose clozapine pharmacokinetics predict steady-state plasma-concentration? *Therapeutic Drug Monitoring*, 17, 137-141.
- ¹⁹⁵ Schulte PFJ. Clozapin bei therapieresistenter Schizophrenie. Plasmaspiegel und Dauer eines ausreichenden Behandlungsversuchs. *Psychopharmakotherapie* 2003;10:102-111.
- ¹⁹⁶ Barbui C, Signoretti A, Mule S, et al. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophrenia Bulletin* 2009; 35(2): 458-468.
- ¹⁹⁷ Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatrica Scandinavia* 2009: 119: 419-425

- ¹⁹⁸ Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, et al. Antipsychotic combinations versus monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Bulletin* 2009; 35(2): 443–457.
- ¹⁹⁹ Wang J, Omori IM, Fenton M, et al. Sulpiride Augmentation for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2010; 36(2): 229–230.
- ²⁰⁰ Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007. Issue 3, art no. CD 003834.
- ²⁰¹ Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, et al. Randomized controlled augmentation trails in clozapine resistant schizophrenic patients: a critical review. *European Psychiatry* 2005; 20: 409-415.
- ²⁰² Small JG, Klapper MH, Malloy FW et al. Tollerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; 23: 223-228.
- ²⁰³ Sommer IE, Begemann MJH, Temmerman A, et al. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophrenia Bulletin* 2011; doi:10.1093/schbul/sbr004.
- ²⁰⁴ Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis 2009: DOI 10.106/j.schres.2009.01.002
- ²⁰⁵ Sommer IE, Begemann MJH, Temmerman A, et al. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophrenia Bulletin* 2011; doi:10.1093/schbul/sbr004.
- ²⁰⁶ Tharyan P & Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, april; 18(2): CD000076.
- ²⁰⁷ Kho KH, Blansjaar BA, de Vries S, Babuskova D, Zwinderman AH, Linszen DH. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia--an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004 Dec;254(6):372-9.
- ²⁰⁸ Kho KH, Blansjaar BA, de Vries S, et al. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine non-responders suffering from schizophrenia. . *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2004; 254: 372-379.
- ²⁰⁹ Flamarique I, Castro-Fornieles J, Garrido JM, de la Serna E, Pons A, Bernardo M, Baeza I. Electroconvulsive therapy and clozapine in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32: 756-766)
- ²¹⁰ Rummel-Kluge C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, july; 19(3); CD005581.
- ²¹¹ Joffe G, Terevnikov V, Joffe M, et al. Add on mirtazapine enhances antipsychotic effect of first generation antipsychotics in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 2009; 245-251.
- ²¹² Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C et al. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology* 2004; 19(2): 71-76.
- ²¹³ Berk M, Gama CS, Sundram S, et al.. Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Human Psychopharmacology* 2009; 24(3): 233-238.
- ²¹⁴ Abbasi SH, Behpournia H, Ghoreishi A, et al. The effect of mirtazapine add-on therapy to risperidone in the treatment of schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 2010; 116: 101-106.
- ²¹⁵ deLucena D, Fernandes BS, Berk M, et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry* 2009; 70(10): 1416-1423.

- ²¹⁶Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, et al. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009;3:1322-1329.
- ²¹⁷Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1596–1598.
- ²¹⁸Arvindakshan M, Ghate M, Ranjekar PK, Evans DR, Mahadik SP. Supplementation with a combination of N-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003; 62:195– 204.
- ²¹⁹ Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, Mackinnon A, McGorry PD, Berger GE. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(2):146-154.)
- ²²⁰ Kulkarni J, Riedel A, de Castella AR, Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Taffe J, Burger H. Estrogen - a potential treatment for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2001;48:137-144.
- ²²¹ Akhondzadeh S, Nejatiasafa AA, Amini H, Mohammadi MR, Larijani B, Kashani L, Raisa F, Kamalipour A. Adjunctive estrogen treatment in woman with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2003;27:1007-1012.
- ²²² Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB, Gurvich CT, Bailey M, Bartholomeusz C, Burger H. Estrogen in severe mental illness. A potential new treatment approach. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(8):955-960.
- ²²³ Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H, Abhari SAA, Abbasi SH, Behnam B. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 2007;90:179–185.
- ²²⁴ Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71(5):520–527.
- ²²⁵ Müller N, Krause D, Dehning S, Musil R, Schennach-Wolff R, Obermeier M, Möller HJ, Klauss V, Schwarz MJ, Riedel M. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophrenia Research* 2010;121:118–124.
- ²²⁶ Edge SC, Markowitz JS, Devane CL. Clozapine drug-drug interactions: a review of the literature. *Human Psychopharmacology* 1997; 12: 5-20.
- ²²⁷ Junghan U, Albers M, Woggan B. Increased risk of haematological side-effects in psychiatric patients treated with clozapine and carbamazepine? *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 262.
- ²²⁸ Zie onder 78 Dev en Krupp
- ²²⁹ Hansen TE, Casey DE, Hoffman WF. Neuroleptic intolerance. *Schizophrenia Bull* 1997; 23: 567-582.
- ²³⁰ Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: Guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 329-338.
- ²³¹ Lader, M. Some adverse effects of antipsychotics: prevention and treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12): 18-21.
- ²³² Yusufi B, Mukherjee S, Flangan R, et al. Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasmaconcentration. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:238-243.
- ²³³ Burke M, Sebastian CS. Treatment of clozapine sedation. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1900-1901.
- ²³⁴ Miller SC. Methylphenidate for clozapine sedation. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1231-1232.

- ²³⁵ Wong J, Delva N. Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *Can J Psychiatry*. 2007 Jul;52(7): 457-63.
- ²³⁶ Ananth JA, Parameswaran S, Gunatilake S, et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin psychaitry* 2004;65:464-470.
- ²³⁷ Weller M, Kornhuber J. Clozapine rechallenge after an episode of "neuroleptic malignant syndrome". *Br J Psychiatry* 1992; 161: 855-856.
- ²³⁸ Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:3-13.
- ²³⁹ 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.
- ²⁴⁰ Seppala N, Kovio C, Leinonen E. Effect of anticholinergics in preventing acute deterioration in patients undergoing abrupt clozapine withdrawal. *CNS Drugs*. 2005;19(12):1049-55.
- ²⁴¹ Tollefson GD, Dellva MA, Mattler CA, Kane JM, Wirshing DA, Kinon BJ. Controlled, double-blind investigation of the clozapine discontinuation symptoms with conversion to either olanzapine or placebo. The Collaborative Crossover Study Group. *J Clin Psychopharmacol*. 1999 Oct;19(5):435-43.
- ²⁴² Meltzer HY, Cola PA, & Parsa M. marked elevations pf serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:395-405.
- ²⁴³ Koren W, Koren E, Nacasch N, e.a. Rhabdomyolysis assocaited with clozapine treatment in a patient with decreased calcium-dependant potassium permeability of cell membranes. *Clin Nueropharmacology* 1998;21:262-264.
- ²⁴⁴ Devarajan S, Dursun SM. Antipsychotic drugs, serum creatine kinase (CPK) and possible mechanisms. *Psychopharmacology* 2000;152:122.
- ²⁴⁵ 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.
- ²⁴⁶ Meltzer HY. Massive serum creatine kinase increases with atypical antipsychotic drugs: what is the mechanism and the message? *Psychopharmacology* 2000;150:349-350.
- ²⁴⁷ Reznik I, Volchek L, Mester R, e.a. Myotoxicity and neurotoxicity during clozpainje treatment. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:276-280.
- ²⁴⁸ Scelsa SN, Simpson DM, Mc Quiston HL, e.a. Clozapine-induced myotoxicity in patients with chronic psychotic disorders. *Neurology* 1996;47:1518-1523.
- ²⁴⁹ Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Clozapine, olanzapine and rhabdomyolysis. September 2004.
- ²⁵⁰ Sleutjes FMAM, Hermens WAJJ. Een bijwerking van clozapine. *Speculaties over speekselvloed*. *Pharmaceutisch Weekblad* 2002; 28: 982-985.
- ²⁵¹ Van der Burg J JW, , Didden R, Jongerius PH, & Rotteveel JJ. A descriptive analysis of studies on behavioural treatment of drooling (1970–2005). *Developmental Medicine & Child Neurology* 2007, 49: 390–394.
- ²⁵² Van der Burg J JW, , Didden R, Engbers N, Jongerius PH, & Rotteveel JJ. Self-management treatment of drooling: A case series. *J. Behav. Ther. & Exp. Psychiat*. 40 (2009) 106–119.
- ²⁵³ Syed R, Au K, Cahill C, Duggan L, He Y, et al. Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1, 2009.
- ²⁵⁴ Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhoea: a management challenge. *Am Fam Physician*. 2004 Jun 1;69(11):2628-34. (binnenhalen bij: <http://www.aafp.org/afp/20040601/2628.pdf>)
- ²⁵⁵ Gaftanyuk O & Trestman RL. Scopolamine patch for clozapine-induced sialorrhoea. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 318.

- ²⁵⁶ 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.
- ²⁵⁷ Freudenreich O, Beebe M, Goff DC. Clozapine-induced sialorrhea treated with sublingual ipratropium spray: a case-series. *J Clin Psychopharmacology* 2004;24:98-100.
- ²⁵⁸ Hyson HC, Johnson AM, Jog MJ. Sublingual atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: a pilot study. *Movement disorders* 2002;17:1318-1320.
- ²⁵⁹ Comley C, Gallely C, Ash D. Use of atropine eye drops for clozapine induced hypersalivation. *Austr. New Zealand J Psychiatry* 2000;34:1033-1034.
- ²⁶⁰ Fischer RB, Eichrhon M. Was tun bei neuroleptikainduzierter Hypersalivation? *Psychaitrische Praxis* 2001;28:249-250.
- ²⁶¹ Tessier P, Antonello C. Clozapine and sialorrhea: update. *J Psychiatry & Neuroscience* 2001;26:253.
- ²⁶² Christiaens V, Pieters G. Hypersalivatie door clozapine: oorzaken en behandel mogelijkheden. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2005;47:39-44.
- ²⁶³ Liang CS, Ho PS, Shen LJ, Lee WK, Yang FW, Chiang KT. Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, crossover study. *Schizophr Res.* 2010 Jun;119(1-3):138-44.
- ²⁶⁴ Arbouw ME, Movig KL, Koopmann M, Poels PJ, Guchelaar HJ, Egberts TC, Neef C, van Vugt JP. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology.* 2010 Apr 13;74(15):1203-7.
- ²⁶⁵ van Onnaen M & van Laar T. Behandeling van overmatige speekselvloed bij patiënten met parkinsonisme. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2010;154:A2282
- ²⁶⁶ Vink J. Koorts en leukocytose als voorbijgaande bijwerkingen van clozapine. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2000; 42: 121-125.
- ²⁶⁷ Mathias CJ, Kimber JR. Treatment of postural hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 285-289.
- ²⁶⁸ Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: Guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 329-338.
- ²⁶⁹ Whitworth AB, Fleischhacker WW. Adverse effects of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacology* 1995; 9: 21-27.
- ²⁷⁰ Henderson DC, Daley TB, Kunkel L, et al. Clozapine and hypertension: a chart review of 82 patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65:686-689.
- ²⁷¹ Woo, YS, Kim W, Chae JH, Yoon BH, Bahk WM. Blood pressure changes during clozapine or olanzapine treatment in Korean schizophrenic patients. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2009; 10(4): 420-425
- ²⁷² Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 441-446.
- ²⁷³ Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360: 225 – 235.
- ²⁷⁴ Warner B, Hoffmann P. Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21(4):189-203.
- ²⁷⁵ Yang F.D, Wang X.Q., Liu X.P., et al. Sex difference in QTc prolongation in chronic institutionalized patients with schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Psychopharmacology* 2011;216:9-16.

- ²⁷⁶ Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841-1845.
- ²⁷⁷ Warner B, Alphas L, Schaedelin J, et al. Clozapine and sudden death. *Lancet* 2000; 355: 842.
- ²⁷⁸ Cohen D, Bogers JPM, van Dijk D, Bakker B, Schulte PFJ. Beyond White Blood Cell Monitoring: Screening in the Initial Phase of Clozapine Therapy. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1307-1312
- ²⁷⁹ Walker AM, Lanza LL, Arellano F, et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; 8: 671-677.
- ²⁸⁰ Novartis (2000). Data on file.
- ²⁸¹ Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360:1526-38.
- ²⁸² Layland JJ, Liew D & Prior DL. Clozapine-induced cardiotoxicity: a clinical update. *MJA* 2009; 190: 190-2.
- ²⁸³ 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.
- ²⁸⁴ Reinders J, Parsonage W, Lange D et al. Clozapinerelated myocarditis and cardiomyopathy in an Australian metropolitan psychiatric service. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2004; 38: 915-922.
- ²⁸⁵ Reid P. Clozapine rechallenge after myocarditis [letter]. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2001; 35: 249.
- ²⁸⁶ Jayathilake I, Kumar Singh A. Clozapine rechallenge after myocarditis. *Australasian Psychiatry* 2009;17:421-422.
- ²⁸⁷ Grohmann R, Rütther E, Sassim N, et al. Adverse effects of clozapine. *Psychopharmacology* 1989; 99 (suppl.): S101-S104.
- ²⁸⁸ Patel JJ, Lisi PA, Lathara Z, Lipchik RJ. Clozapine-Induced Peripheral and Pleural Fluid Eosinophilia. *Ann Pharmacother*. 2012 Jan 24. [Epub ahead of print]
- ²⁸⁹ Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:759-68.
- ²⁹⁰ Vella-Brincat J, McKean A & Barclay M. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility. *Australasian Psychiatry* 2011;19:450-1.
- ²⁹¹ Smout AJP, Brummer RJ. Gastro-intestinale chirurgie en gastro-enterologie. X. Obstipatie: behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 884-886.
- ²⁹² De Bruin GJ, Bac DJ, va Puijtenbroek EP, van der Klooster JM. Syndroom van Ogilvie als bijwerking van clozapine. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2009;153:1969-1972.
- ²⁹³ van Veggel M, Olofinjana O, Davies G, Taylor D. Clozapine and gastro-oesophageal reflux disease (GORD) - an investigation of temporal association. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Jan;127(1):69-77.
- ²⁹⁴ Taylor D, Olofinjana O, Rahimi T. Use of antacid medication in patients receiving clozapine. A comparison with other second-generation antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:460-461.
- ²⁹⁵ Pelizza, L & Melegari M. Clozapine-induced microscopic colitis. A case-report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:571-74.
- ²⁹⁶ Hawe, R & Bolton, JM. Response to clozapine-induced microscopic colitis. A case-report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 454-55.
- ²⁹⁷ Martínez Díaz-Caneja C, González-Molinier M, Conejo Galindo J, Moreno Iñiguez M. Severe bowel ischemia due to clozapine with complete remission after withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:463-465.

- ²⁹⁸ Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. *Psychiatr Q* 1992; 62: 51-70.
- ²⁹⁹ Allison D, Mentore J, Moonseong H, et al. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psych* 1999; 156: 1686-1696.
- ³⁰⁰ 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.
- ³⁰¹ Kluge M, Schuld A, Himmerich H, et al. Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating. Results from a randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:662-666
- ³⁰² 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.
- ³⁰³ De Leon J, Diaz FJ, Josiassen RC, et al. Weight gain during a double-blind multidosage clozapine study. *J Clin Psychopharmacology* 2007;27:22-27.
- ³⁰⁴ Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jul;70(7):1041-50.
- ³⁰⁵ Gaulin BD, Markowitz JS, Caley CF, et al. Clozapine-associated elevation in serum triglycerides. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1270-1272.
- ³⁰⁶ 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.
- ³⁰⁷ 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.
- ³⁰⁸ NHG-standaard Cardiovasculair risicomanagement (eerste herziening, januari 2012), http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M84_svk.htm
- ³⁰⁹ Koller, E.A., Schneider, B., Bennett, K., Dubitsky, G. Clozapine-associated diabetes mellitus. *American Journal of Medicine* 2001;11: 716-723.
- ³¹⁰ 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.
- ³¹¹ Schulte PFJ, Bocxe JTH, Doodeman HJ, van Haelst IMM, Cohen D. Risk of new-onset diabetes after long-term treatment with clozapine in comparison to other antipsychotics in patients with schizophrenia. *Bipolar Disorders* 2011; 13 (Suppl. 1): 87
- ³¹² 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.
- ³¹³ Harrison-Woolrych M, Skegg K, Ashton J, Herbison P, Skegg DC. Nocturnal enuresis in patients taking clozapine, risperidone, olanzapine and quetiapine: comparative cohort study. *Br J Psychiatry*. 2011 Aug;199(2): 140-4.
- ³¹⁴ Fuller MA, Borovicka MC, Jaskiw GE, et al. Clozapine-induced urinary incontinence: incidence and treatment with ephedrine. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 514-518.
- ³¹⁵ Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. *Psychiatr Q* 1992; 62: 51-70.
- ³¹⁶ Barnes TR, Drake MJ, Paton C. Nocturnal enuresis with antipsychotic medication. *Br J Psychiatry*. 2012 Jan; 200:7-9.

- 317 Laan W & Ramlal D. Etniciteit en clozapine: wees bedacht op benigne etnische neutropenie. tijdschrift voor psychiatrie 2012;54:829-833.
- 318 Bain BJ. Blood Cells. A practical guide. Second edition. Blackwell Science, London 1995, p. 152.
- 319 Rajagopal, S., Clozapine, agranulocytosis, and benign ethnic neutropenia. Postgrad Med J 2005;81: 545-546.
- 320 www.hemocue.com
- 321 www.vecata.com/Venture/Portfolio/medico/Pages/Chempaq.aspx
- 322 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.
- 323 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.
- 324 Lahdelma L, Oja S, Korhonen M, Andersson LC. Clozapine is cytotoxic to primary cultures of human bone marrow mesenchymal stromal cells. J Clin Psychopharmacol 2010;30:461-463.
- 325 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.
- 326 Gerson SL, Meltzer H. Mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. Drug Safety 1992; 7 (suppl. 1): 17-25.
- 327 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.
- 328 Lamberti JS, Bellnier TJ, Schwarkopf SB, et al. Filgrastim treatment of three patients with clozapine-induced agranulocytosis. J Clin Psychiatry 1995; 56: 256-259.
- 329 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.
- 330 Conus P, Nanzer N, Baumann P. An alternative to interruption of treatment in recurrent clozapine-induced severe neutropenia. Br J Psychiatry 2001; 179: 180.
- 331 Kumar V. schriftelijke mededeling, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3959S1_02_C-Novartis-Kumar.ppt.
- 332 Schulte PFJ. The risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. The Annals of Pharmacotherapy, Annals of Pharmacotherapy 2006;40:683-688. DOI 10.1345/aph.1G396.
- 333 Andres E, & Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. Curr Opin Hematol 2008;15:15-21.
- 334 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? In: Terugvalpreventie bij schizofrenie en verwante psychosen (C.J. Slooff, F. Withaar, M. van der Gaag, eds.). Kenniscentrum Schizofrenie Nederland. Assen, Den Haag, Groningen, Amersfoort, Utrecht, 2005.
- 335 FDA, schriftelijke mededeling, <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/019758s054lbl.pdf>.
- 336 Kanaan R, & Kerwin RW. Lithium and clozapine rechallenge: a retrospective case analysis. J Clin Psychiatry 2006;67:756-760.

- ³³⁷ Whiskey E, & Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs*. 2007;21(1):25-35.
- ³³⁸ Rajagopal G, Graham JG, Haut FF. Preventio of clozapine-induced granulocytopenia/agranulocytosis wiht granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in an intellectually disabled patient with schizophrenia. *J Intellect Disabil Res* 2007;51(part1): 82-85.
- ³³⁹ Conus P, Nanzer N, Baumann P. An alternative to interruption of treatment in recurrent clozapine-induced severe neutropenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:180.
- ³⁴⁰ Sperner-Unterweger B, Czeipek I, Gaggl S, Geissler D, Spiel G, et al. Treatment of severe clozapine-induced neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): remission despite continuous treatment with clozapine. *Br J Psychiatry* 1998;172:82-84.
- ³⁴¹ Hägg S, Rosenius S, Spigset O. Long-term combination with clozapine and filgrastim in patients with clozapine-induced agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:173-174.
- ³⁴² Ghaznavi S, Nakic M, Rao P, Hu J, Brewer JA, et al. Rechallenging with clozapine following neutropenia: treatment options for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165(7):813-8.
- ³⁴³ Petrini M, Azzarà A. Lithium in the treatment of neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2011 Nov 24. [Epub ahead of print]
- ³⁴⁴ Tighe CC, McKoy M, Evans AM, Trifilio SM, Tallman MS, et al. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:185-192.
- ³⁴⁵ A.R. van Gool, M.T. van der Velden, A.W. Oosten, E. van Meerten, W.M.A. Verhoeven, A.J.M. Loonen. Chemotherapie bij gebruik van clozapine; een verhoogde kans op agranulocytose? *Tijdschrift voor Psychiatrie* 50 (2008) 10, 673-678
- ³⁴⁶ Jönsson AK, Spigset O, Hägg S. Venous thromboembolism in recipients of antipsychotics. Incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2012;26:649-662.
- ³⁴⁷ Wolstein J, Grohmann R, Rütther E et al. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism (letter). *Lancet* 2000;356:252.
- ³⁴⁸ Le Blaye I, Donatini B. Acute overdose with clozapine: a review of the available clinical experience. *Pharmaceutical Medicine* 1992; 6: 169-178.
- ³⁴⁹ Peetoom JJ, Schulte PFJ. Coma door clozapine met benzodiazepinen: de rol van flumazenil. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2004;46:185-190.