

# Clozapine

## Synoniemen

Leponex

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

**Laatst bijgewerkt:**

dinsdag 5 maart 2019 14:37:00

Geldt voor: Volwassen patiënten met therapieresistente psychotische stoornissen

Monstermateriaal: Serum en plasma

Afnametijdstip: 12 uur na laatste gift. Mits consistent afgenomen (zelfde tijdstip) kan bij meerdaagse giften een dalspiegel worden afgenomen.

Bewaarcondities: serum 48 uur bij 2-8 graden Celcius, minimaal 1 week bij -20 graden Celcius

Interpretatie: Dosering op geleide van klinisch effect.  
Bij onvoldoende effect dosering verhogen tot >350 µg/l  
Bovengrens 700 µg/l  
Toxiciteit: >1000 µg/l

## Inleiding

Clozapine is geregistreerd voor de volgende toepassingen:

- Schizofrenie die niet of onvoldoende reageert op twee andere antipsychotica (bij voorkeur een klassiek en een atypisch antipsychoticum) of na optreden van ernstige of niet behandelbare extrapiramidale bijwerkingen door antipsychotica.
- Onbehandelbare tardieve dyskinesie en tardieve dystonie, bij dwingende indicatie tot het gebruik van antipsychotica.
- Psychose of delirium bij de ziekte van Parkinson waarbij standaardtherapie heeft gefaald.

## Doseringsrichtlijnen

## Schizofrenie

Oraal: dag 1: 12,5 mg (1-2 maal per dag); dag 2: 25 mg (1-2 maal per dag); vervolgens verhogen met 25-50 mg/dag tot 300 mg/dag in 2-3 weken. Daarna zo nodig verder ophogen met 50-100 mg 1-2 maal per week tot de effectieve dosering van veelal 200-450 mg /dag. Incidenteel tot 900 mg of zelfs nog hoger.

## Referentiewaarden

-

## Spiegelafname

Therapeutic Drug Monitoring van clozapine is zinnig omdat er een grote inter- en intraindividuele variatie bestaat in clozapine serumconcentratie.

Een spiegel kan ongeveer 12 uur na de laatste inname van clozapine afgenomen worden. Afname is zinvol 6 dagen na start therapie, dosis wijziging of vermoeden van interacties, omdat steady-state dan bereikt is.

Spiegels worden bepaald:

- wanneer de patiënt wordt ingesteld
- wanneer sprake is van slechte respons,
- bij te verwachten interacties door co-medicatie,
- bij vermoeden van intoxicatie,
- bij doormaken van een infectie/ontstekingsreacties,
- bij stoppen/starten met roken,
- ivm controle therapietrouw
- tbv monitoring bij doseringen hoger dan 600 mg per dag.

Bepaling vindt plaats in serum of plasma.

Let op dat bloedafname niet plaats vindt in gelbuizen in verband met adsorptie van clozapine aan de gel.

## Interpretatie resultaten

Verschil in spiegel afnametijden kan in sommige gevallen de indruk geven dat er onterecht een verandering heeft plaatsgevonden in het gebruik van clozapine. (25)

Verschillende studies hebben uitgewezen dat clozapine serumspiegels boven de 350 µg/L leiden tot grotere therapie-response (2-9), alhoewel response ook kan optreden beneden de 350 µg/L.

Uit onderzoek onder 26.796 patiënten (klinisch stabiele patiënten ingesteld op clozapine) bleek dat 41% bloedspiegels had < 350 µg/L, 29% 350-600 µg/L en 20% > 600-1000 µg/L. Dit onderzoek laat zien dat een groot deel van deze patiënten ingesteld is op een serumconcentratie kleiner dan 350 µg/L. In de praktijk wordt de dosering van clozapine opgebouwd op basis van klinisch beeld begeleid met het meten van serumconcentraties. Wanneer voldoende effect bereikt wordt bij een concentratie kleiner dan 350 µg/L wordt de dosis niet verder verhoogd. Spiegels boven de 700 µg/L zouden minder effectief zijn (9). De ClozapinePlusWerkgroep houdt in haar richtlijn referentiewaarden aan van 400-700 µg/L (1). Van veel bijwerkingen van clozapine is niet met zekerheid vast te stellen of deze gecorreleerd zijn aan een hogere bloedspiegel (12). Dit is wel vastgesteld voor de mate van sedatie, hypotensie en/of insulpen.

## Spiegels bij rokers

Rokers hebben bij een vergelijkbare dosering, 20-40% lagere plasma spiegels van clozapine dan niet-rokers a.g.v. inductie van CYP1A2. (14)

Richtdosering voor een volwassen man van 80 kg (niet-roker) bij een streefwaarde van de plasmaconcentratie van ong. 400 µg/L is 325 mg per dag, voor een roker 525 mg per dag, voor een volwassen vrouw van 70 kg (niet-rookster) 265 mg per dag en voor een rookster 435 mg per dag. (1)

### Spiegels tijdens een infectie

Bij koorts kan de plasmaspiegel 3 tot 10 maal stijgen.

De spiegel kan o.a. stijgen doordat vrijgekomen cytokinen tijdens een infectie leiden tot een verminderde metabolisme van clozapine door remming van CYP1A2. Vooral nog is er echter geen correlatie gevonden tussen de stijgende clozapinetotaalspiegels die in een aantal case-series worden gezien en het optreden van expositieafhankelijke bijwerkingen (zoals het optreden van insulden). Een mogelijke verklaring hiervoor ligt in de plasma-eiwitbinding van clozapine. Clozapine is in plasma gebonden (95%) aan het acute fase eiwit alpha-1-glycoproteïne (AGP). De concentratie AGP stijgt ten tijde van een ontstekingsreactie. (18)

Er wordt verondersteld dat stijging van AGP leidt tot een toename in de eiwitgebonden concentratie van clozapine, waarbij de ongebonden concentratie minder beïnvloed lijkt te worden. (23) De AGP-concentraties en mate van toename tijdens een infectie verschilt per individu en situatie. (19).

### **Toxiciteit**

Het risico op toxiciteit is groot bij een clozapine concentratie groter dan 1000 µg/L.

Alle andere pathologie: symptomatisch behandelen (zie bijwerkingen).

### Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn sedatie, hypersalivatie (incidentie ong. 30%), tachycardie, orthostatische hypotensie, duizeligheid, obstipatie (incidentie ong. 15%), diabetes type 2, gewichtstoename, mictiestoornissen (verhoogde aandrang, verhoogde plasfrequentie en urineretentie) en voorbijgaande hyperthermie.

Het optreden van agranulocytose is onafhankelijk van de bloedspiegel.

### **Achtergrondinformatie**

Clozapine wordt volledig gemetaboliseerd tot verschillende metabolieten. De belangrijkste metabole route is de omzetting door CYP1A2 tot de minder farmacologisch actieve desmethylclozapine (=norclozapine). Desmethylclozapine heeft een kortere halfwaardetijd dan clozapine.

Over de bepaling van de metaboliet desmethylclozapine bestaat discussie. Uit onderzoek zou blijken dat respons wel correleert met clozapine spiegels, maar niet met desmethylclozapine concentraties (7). Het effect van desmethylclozapine wordt dan ook niet standaard meegenomen bij de interpretatie van de spiegels. De verhouding tussen de clozapine en desmethylclozapine concentratie zegt wel iets over het farmacokinetisch profiel. De gemiddelde verhouding clozapine/desmethylclozapine is  $\approx 1.5$  (10). Oorzaken voor een ratio  $< \approx 0.5$  kunnen zijn slechte clozapine inname in de laatste 24 uur of te late bloedafname. Oorzaken voor een ratio  $> \approx 3$  kunnen zijn te vroege bloedafname of metabolisme remming door interactie (bijv. fluvoxamine) en/of slechte leverfunctie (10).

Voor clozapine en desmethylclozapine zijn spiegels in serum ca. 7% hoger dan in plasma. Correctie van de plasmaconcentraties als functie van de hematocriet verminderde dit verschil tot 3%. Zowel plasma als serum kan gebruikt worden voor therapeutisch drug monitoring. Omdat in de praktijk gedoseerd wordt op klinisch effect en het therapeutisch gebied relatief groot is worden de verschillen tussen plasma en serumconcentraties als niet klinisch relevant beschouwd (17).

Er vindt ook omzetting plaats in het inactieve clozapine-N-oxide en inactieve hydroxymetabolieten.

### **Interacties**

Clozapine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP1A2 en in mindere mate door CYP3A4.

Met name het CYP1A2 enzym wordt beïnvloed door verschillende factoren zoals roken, cafeïne gebruik, genetische variabelen, ontsteking/infectie en interacties met andere geneesmiddelen. (26)

#### *Toename van de spiegel clozapine:*

De clozapine spiegel wordt verhoogd door:

- Infectie/Ontstekingsreactie
- Medicatie die de metabole enzymen van clozapine remmen
- Cafeïne
- 

#### Infectie

Bij koorts kan de spiegel 3 tot 10 maal stijgen. Als mogelijke oorzaak wordt genoemd remming van de CYP1A2 activiteit door cytokinen die vrijkomen tijdens een infectie. Zie ook onderdeel: spiegels tijdens een infectie.

#### Medicatie

Door remming van het CYP1A2 door fluvoxamine en ciprofloxacine kan de clozapinespiegel met een factor 10 stijgen (9). Fluvoxamine wordt overigens in de praktijk vaak bewust toegevoegd aan clozapine om de inname van het aantal clozapine tabletten te verminderen. In de huidige literatuur wordt tegenstrijdig bewijs gevonden dat gelijktijdig gebruik van fluoxetine en sertraline, als gevolg van remming van het CYP2D6, kunnen leiden tot verhoogde clozapine spiegels. Echter een goede onderbouwing dat de gevonden hoge spiegels te wijten zijn aan deze interactie ontbreekt echter. (26)

#### Cafeïne

Plasmaconcentratie van clozapine wordt verhoogd door cafeïne-inname en verlaagd met bijna 50% na een 5-daagse cafeïne-vrije periode. Cafeïne remt mogelijk CYP1A2 waardoor de plasmaconcentratie kan stijgen. (24)

#### *Afname van de spiegel clozapine:*

De clozapine-spiegel wordt o.a. verlaagd door:

- Enzym inductoren
- Roken

#### Enzym inductoren

De concentratie clozapine daalt door krachtige CYP3A4 inductoren.

Omeprazol induceert het metabolisme van clozapine door inductie van CYP1A2 enzym.

Zie voor het volledige en actuele overzicht het Farmacotherapeutisch Kompas/Informatorium Medicamentorum.

-

## Roken

Verbrandingsproducten van tabak (poly aromatische koolwatersstoffen, PAK's) (niet nicotine!) versnellen door inductie van het CYP1A2, de omzetting van clozapine met een factor 2. Het genotype blijkt geen invloed te hebben op deze interactie (5, 21).

Indien patiënten overstappen van roken naar een e-smoke/e-sigaret, is het uiteindelijke effect gelijk aan stoppen met roken. De e-smoke/e-sigaretten bevatten nagenoeg geen PAK's en hebben daardoor geen inducerend effect op CYP1A2. (22, 23) Monitoring van clozapine spiegels na stoppen met roken of overstap naar een e-sigaret wordt aanbevolen.

-

## Overig:

Vermijd de combinatie met andere middelen die de beenmergfunctie onderdrukken, zoals propylthiouracil, cytostatica en carbamazepine.

## PK parameters

# Farmacokinetische parameters (13)

	F %	Cl (l/uur)	V (l/kg)	t <sub>1/2</sub> , β (uur)	% eiwit	Tmax (uur)
Volwassenen	95	*	0,5-2,5	6-8	95	1-4
	50-60% (first pass)			14 (na herhaalde toediening)		

\* M.b.v. bovenstaande gegevens is de gemiddelde klaring te berekenen: ca 12 l/h voor een volwassene.

## Populatiemodellen

-

## Literatuur

1. Richtlijn voor het gebruik van clozapine. Clozapine plus werkgroep. Versie 27-07-2010
2. Perry et al. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148(2): 231-235
3. Miller et al. Plasma clozapine concentrations as a predictor of clinical response: A follow-up study. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(suppl B): 117-121
4. Potkin et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994; 55(suppl B): 133-136
5. Hasegawa et al. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 383-390
6. Kronig et al. Plasma clozapine levels and therapeutic response for treatment refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 179-182
7. Spina et al. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology* 2000; 148: 83-89
8. Van der Zwaag et al. Response of patients with treatment-resistant schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996; 153(12): 1579-1584
9. Lie et al. Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. *Ther Drug Monitor* 1996; 82(2): 200-207

10. Couchman et al. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Ther Drug Monitor* 2010; 32: 438-447
11. Greenwood-Smith et al. Serum clozapine levels: a review of their clinical utility, *J Psychopharmacol* 2003; 17(2), 234-238
12. Mauri et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentration and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(5): 359-388
13. Informatorium Medicamentorum, monografie Clozapine, KNMP, Kennisbank, geraadpleegd 28-03-2012
14. Van der Weide et al. Minder pillen voor niet rokers. De invloed van CYP1A2 op de dagdosis van clozapine. *Pharm Weekbl* 2003; 138: 883-889
15. Touw DJ, Metabolisme van clozapine. Een analyse van de variabelen die het metabolisme an clozapine kwalitatief kunnen beïnvloeden. *Pharm Weekbl* 1995; 130(10):256-62
16. Khan et al. Examining concentration-dependent toxicity of Clozapine: Role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract* 2005; 11(5): 289-300
17. Hermida et al. Clozapine and norclozapine concentrations in serum and plasma samples from schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* 2008; 30(1): 41-45
18. Fournier T et al. Alpha-1-acid-glycoprotein. *Biochim. Biophys, Acta* 2000; 1482 (1-2), 157-171
19. Clark et al. Elevated clozapine levels associated with infection: A systematic review. *Schizophrenia Research* 192 (2018) 50-56
20. Hukkanen J, Jacob P, Peng M, Dempsey D, Benowitz NL. Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(5):836-8.
21. Berm et al. Overstap op e-sigaret beïnvloedt medicijnconcentratie. *Ned Tijdschr Geneeskund.* 2015;159: A9090
22. Cheng T et al. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control* 2014; 23: ii11-7.
23. Espnes et al. A puzzling case of increased serum clozapine levels in a patient with inflammation and infection. *Ther Drug Mon* 2012; 34:489-92
24. Hägg S, Spigset O, Mjølndal T, et al. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:59-63.
25. Jakobsen MI, Larsen JR, Svensson CK, Johansen SS, Linnet K, Nielsen J, Fink-Jensen A. The significance of sampling time in therapeutic drug monitoring of clozapine. *Acta Psychiatr Scand.* 2017 Feb;135(2):159-169.
26. Baxter, K and Preston, C. *Stockley's Drug Interactions* 10<sup>th</sup> edition. Pharmaceutical Press, London (788-789).

## Colofon

### Initiele versie 7 december 2005

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: W. van der Pol, O. Nielsen, G.Hugenholtz, I.R.F van Berlo en dr. D.J. Touw. Onder auspiciën van de Commissie Analyse en Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, mei 2005.

### Revisie 22 oktober 2012

Aan de totstandkoming van de revisie hebben meegewerkt: H.L.Hoge en I.R.F van Berlo. Onder auspiciën van de Commissie Analyse en Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, oktober 2012

### Revisie 12 februari 2019

Aan de totstandkoming van de revisie hebben meegewerkt: F.M. de Roo, W.H. Man en

M.M. Beex-Oosterhuis. Onder auspiciën van de Commissie Analyse en Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, februari 2019

**Bijlage**

**Revisie**

---

Copyright ©2021 TDM-Monografie.org (/) | Disclaimer (/disclaimer)