

## Indicatie

Psychotische aandoeningen die optreden tijdens het verloop van de ziekte van Parkinson, waar standaardtherapie heeft gefaald.(1,2)

Clozapine wordt off label gebruikt bij agitatie/agressie en psychose bij dementie. Deze indicaties worden besproken.

Clozapine is ook geregistreerd voor: therapieresistente schizofrenie en schizofrenie bij patiënten die ernstige, onbehandelbare neurologische bijwerkingen vertonen op andere antipsychotica, waaronder atypische antipsychotica.

Deze indicatie wordt hier niet besproken.

## Standpunt Epor en samenvatting

### Psychose bij de ziekte van Parkinson of Lewy Body Dementie

**Clozapine** is middel van voorkeur voor de behandeling van psychose bij de ziekte van Parkinson of Lewy Body Dementie, wegens bewijs van effectiviteit bij ouderen en weinig extrapiramidale bijwerkingen.

### Agitatie/agressie en psychose bij dementie

**Clozapine** wordt niet geadviseerd voor de behandeling van agitatie/agressie en psychose bij dementie wegens weinig bewijs voor effectiviteit en sederende en andere ernstige bijwerkingen. Wanneer gekozen wordt voor een antipsychoticum voor behandeling van agitatie/agressie en psychose bij dementie gaat de voorkeur uit naar **risperidon** wegens bewijs voor effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen dan de typische antipsychotica.

### Dosering

Bij ouderen ( $\geq 60$  jaar) starten met een zeer lage dosering van 1x dd 6,25-12,5 mg, bij goede verdraagbaarheid en onvoldoende effect verhogen tot 25 mg/dag.(1,2)

Er kan gedoseerd worden op geleide van de plasmaconcentratie.(3)

**Gebruiksgemak:** tablet: 1x daagse dosering, de tablet mag worden fijngemalen. De tablet van 25 mg heeft een breukgleuf, zodat kan worden gedoseerd per 12,5 mg. Bij keuze van 6,25 mg de apotheek vragen om dit te bereiden.

**Stoppen van de medicatie:** geadviseerd wordt om de medicatie geleidelijk af te bouwen.

Een review van negen RCTs (Cochrane database), waarvan zeven in een verpleeghuis, toonde dat stopprogramma's van antipsychotica bij patiënten met dementie in de meeste studies zinvol zijn, zonder nadelig effect op het gedrag. In deze trials werd clozapine niet bestudeerd.(4)

Er is een stopalgoritme beschikbaar.(5,6)

**Ervaring:** het aantal bestudeerde oude patiënten is voor:

Psychoses bij de ziekte van Parkinson: zeer klein aantal (89 patiënten) in RCTs.(7-12)  
Agitatie/agressie en psychose bij dementie: zeer klein aantal (34 patiënten) in een cohort en observationele studie.(13,14)

**Effectiviteit:**

**Psychose bij de ziekte van Parkinson**

Clozapine (gemiddeld 13 mg) is bij ouderen met een psychose bij de ziekte van Parkinson (leeftijd: 72±5 jaar, n=9) vergeleken met olanzapine (4 mg, leeftijd: 75±6 jaar, n=9). Psychotische symptomen namen af met clozapine (71%) en olanzapine (62%) op de Neuro Psychiatrische Inventory schaal.(7)

Clozapine (6,25-50 mg, n=8) is bij ouderen (leeftijd: 72±8 jaar) met een psychose bij de ziekte van Parkinson vergeleken met olanzapine (2,5-15 mg, n=7). Clozapine liet ten opzichte van baseline een significante verbetering zien in totale Scale of Assessment of Positive Symptoms (SAPS: -7,0 95% BI -11; -2, p=0,016), in het visuele hallucinatie item van de SAPS (p=0,013) en in de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; p=0,031). Voor olanzapine werd geen significant verschil ten opzichte van baseline gevonden. Door de kleine aantallen werd geen significant verschil tussen clozapine en olanzapine gevonden. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verergering van parkinsonisme met olanzapine.(8)

Clozapine (6,25-50 mg, n=14) is bij ouderen (leeftijd:72±9 jaar) met een psychose bij de ziekte van Parkinson vergeleken met quetiapine (25-150 mg, n=13) gedurende 12 weken. Beide groepen lieten een verbetering zien op CGIC-score (p<0,001), waarbij er geen significant verschil was tussen de groepen.(9)

Clozapine (24,7 mg, range: 6,25-50 mg) gaf in een RCT bij ouderen (n=30, leeftijd: 72±8 jaar) met een psychose bij de ziekte van Parkinson een significante verbetering op de Clinical Global Impression (CGI; clozapine: 1,6±0,3, placebo: 0,5±0,2, p< 0,0001). Ook op de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) gaf clozapine een verbetering (9,3±1,5) in vergelijking met placebo (2,6±1,3, p=0,002) en op de SAPS (clozapine: 11,8±2,0, placebo: 3,8±1,9, p=0,01). Op de CGI verbeterde 7 patiënten met clozapine en 1 patiënt met placebo met minstens 3 punten (op de schaal van 7).(10)

In een open label extensie van deze RCT werden alle patiënten overgezet op clozapine (29 mg, n=22). De patiënten, die in de eerder placebo hadden gekregen, verbeterden significant (p<0,05) op de Clinical Global Impression of Change (CGI) en BPRS (gemeten van week 4 tot 16).(11)

Clozapine (36 mg, range: 6,25-50 mg, n=32) gaf bij ouderen (leeftijd: 72±8 jaar) met een psychose bij de ziekte van Parkinson vergeleken met placebo (n=28) een significant verbetering op de CGI (p=0,001) en de Positieve en Negatieve Syndrome Scale (PANSS) (p<0,001).(12)

**Agitatie/agressie bij dementie**

Clozapine (59,2 mg, range: 6,25-200 mg, n=27) gaf in een cohortstudie bij ouderen (leeftijd: 76±9 jaar) met therapieresistente agitatie bij dementie bij 77% een verbetering van: 'veel verbeterd' tot 'heel veel verbeterd'.(13)

### **Agitatie/agressie en psychose bij dementie**

Na abrupt stoppen met clozapine (41,1 mg range: 12,5-75 mg) bij ouderen met agitatie/agressie en psychose bij dementie (n=7, leeftijd: 85±12 jaar) verslechterden 5 patiënten binnen een week. De probleemgedrag Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) score nam toe van 73,3 tot 86,3. Vier weken na herstart van clozapine nam deze af tot 69,4.(14)

### **Bijwerkingen:**

#### *Algemene bijwerkingen*

Clozapine (53 mg, range: 12,5-200 mg, n=18, leeftijd 82±13 jaar) moest bij 4 patiënten tijdens een behandelperiode van 15 maanden worden gestaakt vanwege bijwerkingen. Leukopenie kwam niet voor.(14)

Clozapine (90,6 mg, gemiddelde leeftijd: 75 jaar, range: 51-95 jaar, n=167) gaf zodanige bijwerkingen dat 15% met de studie moest stoppen. Bij 11% was er obstipatie.(15)

#### *Granulocytopenie/agranulocytose*

Clozapine geeft, vooral in de eerste 18 behandelweken, risico op granulocytopenie (3%) en agranulocytose (0,7%), met mogelijk fatale afloop. Geadviseerd wordt om de eerste 18 weken wekelijks het bloedbeeld te controleren. Daarna tenminste 1x per vier weken. (1,2)

Clozapine (6,3-50 mg n=14) gaf bij 3 patiënten een daling van het leukocytenaantal. Na stoppen met clozapine herstelde dit weer.(9)

In een andere studie moest één van de 32 patiënten stoppen vanwege leukopenie, maar dit herstelde na het staken van de medicatie.(12)

Clozapine (53 mg, range: 12,5-200 mg, n=18, leeftijd 82±13 jaar) gaf geen leukopenie.(14)

Clozapine (90,6 mg, gemiddelde leeftijd: 75 jaar, range: 51-95 jaar, n=167) gaf bij 7% leukopenie (<3000/L) of daling van de absolute neutrofiële telling (<1500/L), waardoor clozapine moest worden gestopt.(15)

#### *Sterfte*

In een cohortstudie op basis van een Duitse database (2005-2011) werd het gebruik van antipsychotica door nieuwe gebruikers (n=137.713, ≥ 65 jaar) onderzocht.

Er werd een significant lagere risico op sterfte gevonden voor clozapine (aHR 0,65, 95% BI, 0,48-0,89) in vergelijking met risperidon.(16)

#### *Sedatie en vallen*

Clozapine (13 mg, n=9) gaf sufheid, vallen (n=2), verwardheid (n=1) en orthostatische hypotensie met bewustzijnsverlies (n=1). Het gebruik van olanzapine (4 mg, n=9) gaf ook sufheid; er vielen drie patiënten uit vanwege verslechtering van parkinsonisme, ernstige loopproblemen en instabiliteit.(7)

Lage doseringen clozapine (gemiddeld 24,7 mg, range: 6,25-50 mg, n=30) gaven geen verslechtering in motorische functies.(10)

Clozapine (gemiddeld 36 mg, range: 6,25-50 mg, n=32) gaf significant vaker slaperigheid en verergering van parkinsonisme vergeleken met placebo. Agranulocytose werd niet gerapporteerd.(12)

Clozapine (90,6 mg, gemiddelde leeftijd: 75 jaar, range: 51-95 jaar, n=167) gaf bij 28% sedatie, 14% had hypotensie.(15)

#### *Paranoïdie*

Clozapine (6,3-50 mg n=14) moest bij 3 patiënten worden gestaakt vanwege ernstige paranoïde wanen. Bij het gebruik van quetiapine (25-150 mg, n=13) stopten 2 patiënten vanwege ernstige paranoïde wanen.(9)

#### *Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident*

Het risico op cerebrovasculaire events bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 76 jaar) is onderzocht in een case-control analyse, genest binnen een cohort van 26.157 ouderen, die een antipsychoticum gebruikten. Huidige blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op een cerebrovasculair accident (OR 1,7 95% BI 0,4-2,2). Er was een zeer sterke associatie bij patiënten die minder dan één week een antipsychoticum gebruikten (OR 9,9 95% BI 5,7-17,2).(17)

Het gebruik van antipsychotica gaf bij ouderen (n=72.591, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) een toegenomen risico op veneuze trombo-embolie (VTE) (OR 1,23 95% BI 1,01-1,50) voor huidige gebruikers van antipsychotica in vergelijking met niet-gebruikers. Vooral voor recente gebruikers van antipsychotica was er een toegenomen risico (OR 1,63 95% BI 1,10-2,40).(18)

#### *Pneumonie*

In een nested-case control studie in een cohort van bijna 23.000 patiënten met antipsychotica, was gebruik van antipsychotica geassocieerd met een 60% toename van pneumonie (adjusted OR 1,6; 95% BI 1,3-2,1). Het risico was het grootst in de eerste week na start van de (adjusted OR 4,5; 95% BI 2,8-7,3). Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3,1; 95% BI 1,9-5,1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1,5; 95% BI 1,2- 1,9).(19)

Een meta-analyse van zeven observationele studies toont dat het risico op pneumonie is toegenomen bij het gebruik van antipsychotica (RR 1,83 95% BI 1,60-2,10) vergeleken met geen gebruik van antipsychotica. Het risico op pneumonie verschilde niet wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(20)

**Interactiepotentieel:** groot met 10-20 geneesmiddelen (groepen).(1,2)

**Farmacokinetiek:** geen specifieke studies bij ouderen.

## **Uitgebreide tekst**

## Dosis

Bij ouderen ( $\geq 60$  jaar) starten met een zeer lage dosering van 1x dd 6,25-12,5 mg, bij goede verdraagbaarheid en onvoldoende effect ophogen tot de onderhoudsdosering van 25 mg/dag.(1,2)

Er kan gedoseerd worden op geleide van de plasmaconcentratie.(3)

### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Ouderen reageren veel sterker op de effecten van clozapine, vooral snelle sedatie en orthostatische hypotensie.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:** gecontra-indiceerd bij ernstige nierfunctiestoornis.(1,2)

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** gecontra-indiceerd bij ernstige leverziekte: actieve leverziekte gepaard gaande met misselijkheid, anorexia of geelzucht, progressieve leverziekte of leverfalen. Patiënten met verminderde leverfunctie dienen voorzichtig te zijn en regelmatig leverfunctietests te laten uitvoeren.(1,2)

## Gebruiksgemak

### **Doseringsfrequentie en toediening:**

1x daagse dosering, de tablet mag worden fijngemalen. De tablet van 25 mg heeft een breukgleuf, zodat kan worden gedoseerd per 12,5 mg. Bij keuze van 6,25 mg de apotheek vragen om dit te bereiden.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Niet bekend.

## Stoppen van de medicatie

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

U mag niet stoppen met het gebruik van clozapine zonder te overleggen met uw arts, omdat u last kunt krijgen van ontwenningssverschijnselen, waaronder zweten, hoofdpijn, misselijkheid, braken en diarree. Als u last heeft van een van de bovenstaande verschijnselen, meld dit dan direct aan uw arts. Als u niet direct behandeld wordt, kunnen deze verschijnselen worden gevolgd door ernstigere bijwerkingen. Uw oorspronkelijke symptomen kunnen terugkeren. Als u moet stoppen met de behandeling, wordt aanbevolen om de dosering langzaam af te bouwen met stappen van 12,5 mg gedurende één tot twee weken. Uw arts zal u adviseren hoe u uw dagelijkse dosis moet afbouwen. Als u plotseling moet stoppen met de behandeling zal u gecontroleerd moeten worden door uw arts.(1,2)

Een review van negen RCTs (Cochrane database), waarvan zeven in een verpleeghuis, toonde dat stopprogramma's van antipsychotica bij patiënten met dementie in de meeste studies zinvol zijn, zonder nadelig effect op het gedrag. In deze trials werd clozapine niet bestudeerd.(4)

STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten:

STOPP D9 criteria: Het gebruik van antipsychotica bij patiënten met probleemgedrag bij dementie: vanwege beperkte effectiviteit en een verhoogd risico alleen gebruiken tenzij symptomen zeer ernstig zijn en niet- medicamenteuze maatregelen geen effect hebben. Bij gebruik langer dan een maand is er risico op verwardheid, hypotensie, extrapiramidale bijwerkingen en vallen.(21)

Geadviseerd wordt om de medicatie geleidelijk af te bouwen. Er is een stopalgoritme beschikbaar.(5,6)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar:

Psychoses bij de ziekte van Parkinson: zeer klein aantal in RCTs (89 patiënten).(7-12)

Agitatie/agressie en psychose bij dementie: zeer klein aantal in een cohort en observationele studie (45 patiënten).(13,14)

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2018)**

65-74 jaar: 966 mannen en 773 vrouwen.

75+ jaar: 1.459 mannen en 1.213 vrouwen.

Clozapine is sinds 1988 internationaal op de markt.

## **Effectiviteit**

### **Psychose bij de ziekte van Parkinson**

Clozapine (13 mg, gemiddelde leeftijd: 72±5 jaar, n=9) is vergeleken met olanzapine (4 mg, gemiddelde leeftijd: 75±6 jaar, n=9) bij ouderen met een psychose bij de ziekte van Parkinson. Dementie was aanwezig bij 7 patiënten uit de clozapinegroep en 5 patiënten uit de olanzapinegroep. De psychotische symptomen namen op de Neuro Psychiatische Inventory (NPI, 5 geselecteerde items) af met 71% voor clozapine en 62% voor olanzapine.(7)

Clozapine (6,25-50 mg, n=8) is vergeleken met olanzapine (2,5-15 mg, n=7) bij ouderen met chronische hallucinaties bij de ziekte van Parkinson (gemiddelde leeftijd: 72±8 jaar, % vrouw niet bekend). De studie werd afgerond, voordat significantie kon worden bereikt. Ondanks de kleine aantallen patiënten, liet clozapine ten opzichte van de baseline een verbetering zien in totale SAPS (Scale of Assessment of Positive Symptoms: -7,0 95% BI -11; -2, p=0,016), een verbetering in het specifieke visuele hallucinatie item van de SAPS (p=0,013) en een verbetering in de BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (p=0,031). De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verergering van parkinsonisme in de olanzapinegroep.(8)

Clozapine (6,3-50 mg n=14) is vergeleken met quetiapine (25-150 mg, n=13) bij ouderen met een psychose bij de ziekte van Parkinson (gemiddelde leeftijd:72±9 jaar, 41% vrouw) gedurende 12 weken. Beide groepen lieten een verbetering zien op Clinical Global Impression of Change (CGIC-score; p<0,001), waarbij er geen significant verschil was tussen beide groepen. 81% (11 met clozapine en 11 met quetiapine) bereikte een voldoende verbetering van psychotische symptomen (CGIC score tussen 1 en 2).(9)

In een RCT van de Parkinson Studie Groep werd gedurende 14 maanden de effectiviteit van lage doseringen clozapine (gemiddeld 24,7 mg, range: 6,25-50 mg, n=30, gemiddelde leeftijd: 72±8 jaar, 33% vrouw) vergeleken met placebo (n=30, gemiddelde leeftijd: 71±8 jaar, 53% vrouw) bij ouderen met een geneesmiddel geïnduceerde psychose bij de ziekte van Parkinson en. Clozapine liet in vergelijking met placebo een significant grotere verbetering van de CGI score zien (clozapine: 1,6±0,3 punten placebo: 0,5±0,2 punten, p< 0,0001). Ook de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) toonde met clozapine (9,3±1,5 punten) een verbetering in vergelijking met placebo (2,6±1,3 punten, p=0,002). De Scale of Assessment of Positive Symptoms (SAPS) was voor clozapine meer verbeterd (11,8±2,0 punten) dan voor placebo (3,8±1,9 punten, p=0,01). Op de CGI hadden 7 patiënten (23%) met clozapine en 1 patiënt (3%) met placebo een verbetering van minstens 3 punten (op de schaal van 7).(10)

In een open label extensie van de hierboven genoemde RCT, werden de patiënten die zowel clozapine (29 mg, n=22) of placebo (n=20) hadden gekregen, allen overgezet op clozapine. De patiënten die in de eerder placebo hadden gekregen, verbeterden significant (p<0,05) van week 4 tot week 16 op de CGI (-1,45±1,23, p=0,19) en BPRS (-5,6±7,3, p=0,26) in vergelijking met de patiënten die al clozapine (CGI: -0,05±1,59, BPRS: 0,32±9,26) hadden gekregen.(11)

In een RCT van de Franse Clozapine Parkinson Studie Groep werd gedurende 4 weken het gebruik van clozapine (gemiddeld 36 mg, range: 6,25-50 mg, n=32, % vrouw niet bekend) onderzocht bij ouderen (gemiddelde leeftijd 72±8 jaar) met een psychose bij de ziekte van Parkinson en vergeleken met placebo (n=28). Clozapine gaf een significante verbetering op de CGI (p=0,001) en de Positieve en Negatieve Syndroom Scale (PANSS) (p<0,001).(12)

### **Agitatie/agressie bij dementie**

Clozapine (gemiddeld 59,2 mg, range: 6,25-200 mg) is in een cohortonderzoek bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 76±9 jaar, n=337, 63% vrouw) met therapie resistente agitatie/agressie bij dementie onderzocht. Er kregen 315 patiënten antipsychotica, waarvan 27 patiënten clozapine als derde optie na eerdere toediening van 7,4 mg haloperidol als eerste keus en als tweede keus quetiapine (260 mg, n=5), risperidon (3,3 mg, n=3) of olanzapine (8,3 mg, n=3). De effectiviteit werd gemeten op de Clinical Global Impression Scale (GCI) en Global Assessment of Functioning scale. De meeste patiënten die clozapine gebruikten (21 van de 27:77%) waren 'veel verbeterd' of 'heel veel verbeterd'.(13)

### **Agitatie/agressie en psychose bij dementie**

De effectiviteit van clozapine (41,1 mg (range: 12,5-75 mg) is onderzocht bij ouderen (n=7, gemiddelde leeftijd: 85 jaar, range: 72-95 jaar, 86% vrouw) met agitatie/agressie en psychose bij dementie door abrupt te stoppen met clozapine. Er waren 5 patiënten die meteen verslechterden binnen een week. De Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) score (waarmee de ernst van het probleemgedrag wordt gemeten) nam toe van 73,3 tot 86,3. Vier weken nadat clozapine weer werd gestart, was deze afgenomen tot 69,4. De totale score van positieve factoren van de Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE) scale, nam na stoppen af van 72,9 naar 60,3, na herstart met clozapine nam deze weer toe tot 76,8.(14)

### **Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Er moeten 5 patiënten met clozapine worden behandeld om een verbetering van minstens 3 punten (op de schaal van 7) op de CGI te krijgen.(10)

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Het effect wordt binnen een aantal weken bereikt.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Het gebruik van clozapine (gemiddeld  $310 \pm 223$  mg, range 12,5-900 mg) is op basis van een open-label, niet gecontroleerde database studie bij 329 oudere veteranen (gemiddelde leeftijd:  $63 \pm 7$  jaar, range: 55-86 jaar, 6% vrouw) met schizofrenie onderzocht. In de leeftijdsgroep 55 tot 64 jaar oud ( $n=201$ ), was er een gemiddelde verbetering in BPRS van 20%, waarbij 43% een meer dan 20% verbetering liet zien. Bij patiënten van 65 jaar en ouder ( $n=111$ ) was de gemiddelde verbetering 6%, waarbij 17% meer dan 20% verbetering liet zien.(22)

## **Bijwerkingen en Veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

### *Algemene bijwerkingen*

Clozapine (53 mg, range: 12,5-200 mg,  $n=18$ , leeftijd  $82 \pm 13$  jaar) moest bij 4 patiënten tijdens een behandelperiode van 15 maanden worden gestaakt vanwege bijwerkingen. Leukopenie kwam niet voor.(14)

Clozapine (90,6 mg, gemiddelde leeftijd: 75 jaar, range: 51-95 jaar,  $n=167$ ) gaf zodanige bijwerkingen dat 15% met de studie moest stoppen. Bij 11% was er obstipatie.(15)

### *Granulocytopenie/agranulocytose*

Clozapine geeft, vooral in de eerste 18 behandelweken, risico op granulocytopenie (3%) en agranulocytose (0,7%), met mogelijk fatale afloop. Geadviseerd wordt om de eerste 18 weken wekelijks het bloedbeeld te controleren. Daarna tenminste 1x per vier weken. (1,2)

Clozapine (6,3-50 mg  $n=14$ ) gaf bij 3 patiënten een daling van het leukocytenaantal. Na stoppen met clozapine herstelde dit weer.(8)

In een andere studie moest één van de 32 patiënten stoppen vanwege leukopenie, maar dit herstelde na het staken van de medicatie.(9)

In een andere studie werd agranulocytose niet gerapporteerd.(12)

Clozapine (53 mg, range: 12,5-200 mg,  $n=18$ , leeftijd  $82 \pm 13$  jaar) gaf geen leukopenie.(14)



Clozapine (90,6 mg, gemiddelde leeftijd: 75 jaar, range: 51-95 jaar, n=167) gaf bij 7% leukopenie (<3000/L) of daling van de absolute neutrofiële telling (<1500/L), waardoor clozapine moest worden gestopt.(15)

#### *Sterfte*

In een cohortstudie op basis van een Duitse database (2005-2011) werd het gebruik van antipsychotica door nieuwe gebruikers (n=137.713, ≥ 65 jaar) onderzocht.

Er werd een significant lagere risico op sterfte gevonden voor clozapine (hoeveelheid niet bekend) (aHR 0,65, 95% BI, 0,48-0,89) in vergelijking met risperidon.(16)

#### *Sedatie en vallen*

Clozapine (13 mg, n=9) gaf sufheid, vallen (n=2), verwardheid (n=1) en orthostatische statische hypotensie met bewustzijnsverlies (n=1). Er vielen drie patiënten uit vanwege verslechtering van parkinsonisme, ernstige loopproblemen en instabiliteit.(7)

In een RCT van de Parkinson Study Group werd gedurende 14 maanden de effectiviteit van lage doseringen clozapine (gemiddeld 24,7 mg, range: 6,25-50 mg, n=30, gemiddelde leeftijd: 72±8 jaar, 33% vrouw) vergeleken met placebo (n=30, gemiddelde leeftijd: 71±8 jaar, 53% vrouw) bij ouderen met de ziekte van Parkinson en een geneesmiddel geïnduceerde psychose. Lage doseringen clozapine (gemiddeld 24,7 mg, range: 6,25-50 mg, n=30) gaf geen verslechtering in motorische functies.(10)

In een RCT van de Franse Clozapine Parkinson Studie Groep werd gedurende 4 weken het gebruik van clozapine (gemiddeld 36 mg, range: 6,25-50 mg, n=32, % vrouw niet bekend) onderzocht bij ouderen (gemiddelde leeftijd 72±8 jaar) met Parkinson en vergeleken met placebo (n=28). Clozapine gaf significant vaker slaperigheid en verergering van parkinsonisme vergeleken met placebo.(12)

Bij ouderen (n=18, gemiddelde leeftijd: 82 jaar, range: 59-95 jaar, 61% vrouw) met merendeels de ziekte van Alzheimer is het gebruik van clozapine (53 mg, range: 12,5-200 mg) gedurende 15 maanden onderzocht. Er moesten 4 patiënten stoppen met de studie, vanwege acute verwardheid, slaperigheid, motorische onrust en onvoldoende therapeutisch effect.(14)

Clozapine (90,6 mg, gemiddelde leeftijd: 75 jaar, range: 51-95 jaar, n=167) gaf bij 28% sedatie, 14% had hypotensie.(15)

#### *Paranoïdie*

Clozapine (6,3-50 mg n=14) moest bij 3 patiënten worden gestaakt vanwege ernstige paranoïde wanen. Bij het gebruik van quetiapine (25-150 mg, n=13) stopten 2 patiënten vanwege ernstige paranoïde wanen.(9)

#### *Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident*

Het risico op cerebrovasculaire events bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 76 jaar) is onderzocht in een case-control analyse, genest binnen een cohort van 26.157 ouderen, die een antipsychoticum gebruikten. Huidige blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op een cerebrovasculair accident (OR 1,7 95% BI 0,4-2,2). Er was een zeer sterke associatie bij

patiënten die minder dan één week een antipsychoticum gebruikten (OR 9,9 95% BI 5,7-17,2).(17)

Het gebruik van antipsychotica gaf bij ouderen (n=72.591, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) een toegenomen risico op veneuze trombo-embolie (VTE) (OR 1,23 95% BI 1,01-1,50) voor huidige gebruikers van antipsychotica in vergelijking met niet-gebruikers. Vooral voor recente gebruikers van antipsychotica was er een toegenomen risico (OR 1,63 95% BI 1,10-2,40).(18)

### *Pneumonie*

In een nested-case control studie in een cohort van bijna 23.000 patiënten met antipsychotica, was gebruik van antipsychotica geassocieerd met een 60% toename van pneumonie (adjusted OR 1,6; 95% BI 1,3-2,1). Het risico was het grootst in de eerste week na start van de (adjusted OR 4,5; 95% BI 2,8-7,3). Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3,1; 95% BI 1,9-5,1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1,5; 95% BI 1,2- 1,9).(19)

Een meta-analyse van zeven observationele studies toont dat het risico op pneumonie is toegenomen bij het gebruik van antipsychotica (RR 1,83 95% BI 1,60-2,10) vergeleken met geen gebruik van antipsychotica. Het risico op pneumonie verschilde niet wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(20)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Patiënten van 60 jaar en ouder, met name bij met gecompromitteerde cardiovasculaire functie, kunnen gevoeliger zijn voor het optreden van orthostatische hypotensie en tachycardie.

Patiënten van 60 jaar en ouder kunnen bijzonder gevoelig zijn voor anticholinerge bijwerkingen, zoals urineretentie en obstipatie.(1)

### **Is een post-autorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten:** vaak (1-10%) droge mond, maag-darmklachten.

**Delier:** zelden (0,01-0,1%) delirium.

**Duizeligheid:** zeer vaak (>10%) duizeligheid.

**Valneiging en/of motorische functie:** vaak (1-10%) stijfheid, acathisie, extrapiramidale symptomen. Soms (0,1-1%) vallen.

**Sedatieve effecten:** zeer vaak (>10%) slaperigheid. Vaak (1-10%) syncope.

**Orthostatische effecten:** vaak (1-10%) orthostatische hypotensie.

**Invloed op voedselinname:** zeer vaak (>10%) overmatige speekselvloed (hypersalivatie). Zelden (0,01-0,1%) dysfagie.

**Hemostase:** vaak (1-10%) leukopenie, neutropenie, eosinofilie, leukocytose. Soms (0,1-1%) granulocytopenie, agranulocytose. Zelden (0,01-0,1%) anemie.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** zeer vaak (>10%) tachycardie. Vaak (1-10%) hypertensie, verandering van ECG met QTc verlenging.(23)  
Zelden (0,01-0,1%) circulatoire collaps, pericarditis, aritmie, myocarditis (met name in de eerste twee maanden van behandeling, waarvan enkele gevallen met fatale afloop), trombo-embolie. Zeer zelden (< 0,01%): trombocytopenie, trombocytemie, cardiomyopathie, hartstilstand.

**Cognitie:** vaak (1-10%) convulsies. Zelden (0,01-0,1%) agitatie, verwardheid.

## Interactiepotentieel

### Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Middelen die de beenmergfunctie kunnen onderdrukken, mogen niet gelijktijdig gebruikt worden met clozapine, evenals depot antipsychotica en alcohol.(1)  
Clozapine kan de centrale effecten versterken van centrale zenuwstelsel depressieve middelen (zoals narcotica, antihistaminica en benzodiazepines). Vanwege mogelijke additieve effecten is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met middelen met anticholinerge of hypotensieve werking of middelen die de ademhaling kunnen onderdrukken.

Clozapine kan (vanwege anti-alfa-adrenerge eigenschappen) het bloeddruk verhogend effect van noradrenaline of andere middelen met voornamelijk alfa-adrenerge werking verminderen. Het kan ook het bloeddrukverhogend effect van adrenaline omkeren.

### *Toename concentratie clozapine*

De concentratie stijgt door gelijktijdig gebruik van CYP1A2-inhibitoren zoals ciprofloxacine, citalopram, fluvoxamine of cafeïne.

De plasmaconcentratie van clozapine wordt verhoogd met bijna 50% na cafeïne-inname. Gelijktijdig gebruik met middelen die de cytochroom P450-isoenzymen remmen kunnen de concentraties van clozapine verhogen.

Wanneer abrupt wordt gestopt met roken kan de plasmaconcentratie van clozapine toenemen.

### *Afname concentratie clozapine*

Gelijktijdige toediening met middelen die cytochroom P450 kunnen induceren, kunnen de plasmaconcentratie van clozapine verlagen (zoals bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, rifampicine en tabak).

### *Overige interacties*

Er zijn gevallen gemeld van interactie tussen citalopram en clozapine.

Gelijktijdige toediening met lithium of ander centrale-zenuwstelsel-actieve stoffen, kunnen het risico op het ontwikkelen van maligne neurolepticasyndroom verhogen.

Gelijktijdige toediening met valproïnezuur heeft gezorgd voor zeldzame, maar ernstige toevallen, waaronder bij niet-epileptische patiënten en geïsoleerde gevallen van delirium.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening met andere middelen die cytochroom P450-isozymen remmen of induceren.

Voorzichtigheid is ook voorgeschreven met middelen die de QT-interval verlengen of de elektrolytenbalans verstoren.

Het interactiepotentieel is groot: klinisch relevante interacties met circa 10-20 geneesmiddelen (groepen).

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Bij patiënten van 60 jaar en ouder, met name die met een gecompromitteerde cardiovasculaire functie, kunnen gevoeliger zijn voor orthostatische hypotensie en tachycardie.

Gebruik bij epilepsie dient zorgvuldig te gebeuren, aangezien dosis-gerelateerde convulsies zijn gemeld.

Vanwege anticholinerge bijwerkingen is zorgvuldige controle noodzakelijk bij prostaatvergroting en nauwehoekglaucoom.

Bij gebruik van clozapine moet een valrisicobeoordeling gedaan worden bij patiënten met een hoog risico hierop.

Patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op verslechterde glucosewaarden, omdat clozapine voor een gestoorde glucose-intolerantie kan zorgen. Ook zijn ongewenste veranderingen in lipiden vastgesteld en is gewichtstoename waargenomen.(1,2)

### **Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek**

Clozapine is een dibenzodiazepinederivaat met antipsychotische en snel intredende sedatieve werking en nauwelijks extrapiramidale bijwerkingen. Clozapine heeft een sterk noradrenolytische, parasymphaticolytische en antihistaminerge eigenschappen en verlaagt de waakzaamheid. Het heeft een sterk effect op de dopamine D4-receptor en zwakke antidopaminerge werking op de andere dopaminereceptoren.

Clozapine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP1A2 en in mindere mate door CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6. De eliminatiehalfwaardetijd is na eenmalige toediening ongeveer 8 uur, na herhaalde toediening loopt deze op tot ongeveer 14 uur. Ongeveer 50% wordt in de vorm van metabolieten met de urine uitgescheiden en ongeveer 30% met de feces.(1,2)

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Niet bekend.

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Niet bekend.

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee. De plasmahalfwaardetijd in de eliminatiefase is 12 (6-26) uur.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Clozapine ondergaat een gematigd 'first pass'-effect, waardoor de absolute biologische beschikbaarheid 50-60% bedraagt.

## Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Er is een Therapeutic Drug Monitoring (TDM) monografie beschikbaar.(3)

## Patiënten informatie in de bijsluiter

### Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Ouderen (60 jaar en ouder) kunnen meer risico lopen op de volgende bijwerkingen tijdens behandeling met clozapine: flauwvallen of een licht gevoel in het hoofd na verandering van positie, duizeligheid, versnelde hartslag, moeite met plassen en verstopping. Vertel uw arts of apotheker als u aan een aandoening lijdt die dementie genoemd wordt.(1)

## Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter: [clozapine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas: [clozapine](#).
3. TDM monografie [clozapine](#).
4. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28; (3):CD007726.
5. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2018 Jan;64(1):17-27.
6. Deprescribing Algorithm [antipsychotica](#).
7. Giménez-Roldán S, Mateo D, Navarro E, Ginés MM. Efficacy and safety of clozapine and olanzapine: an open-label study comparing two groups of Parkinson's disease patients with dopaminergic-induced psychosis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001 Apr;7(2):121-127.
8. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology*. 2000 Sep 26;55(6):789-94.
9. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006 November;29(6):331-7.
10. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999,Mar 11;340(10):757-63.
11. Factor SA, Friedman JH, Lannon MC, Oakes D, Bourgeois K; Parkinson Study Group. Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease: results of the 12 week open label extension in the PSYCLOPS trial. *Mov Disord*. 2001 Jan;16(1):135-9.
12. The French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2041-2.
13. Teodorescu A, Dima L, Ifteni P, Rogozea LM. Clozapine for Treatment-Refractory Behavioral Disturbance in Dementia. *Am J Ther*. 2018 May/June;25(3):e320-e325.
14. Oberholzer AF, Hendriksen C, Monsch AU, Heierli B, Stähelin HB. Safety and effectiveness of low-dose clozapine in psychogeriatric patients: a preliminary study. *Int Psychogeriatr*. 1992 Fall;4(2):187-95.

15. Law A, Croucher M. Prescribing trends and safety of clozapine in an older persons mental health population. *Int Psychogeriatr*. 2019 Mar 21:1-7.
16. Schmedt N, Kollhorst B, Enders D, et al. Comparative risk of death in older adults treated with antipsychotics: A population-based cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Sep;26(9):1390-1400.
17. Kleijer BC, Heerdink ER, Egberts TCG, et al. Antipsychotic Drug Use and the Risk of Venous Thromboembolism in Elderly Patients. *J Clin Psychopharmacol* 2010 30:526-530.
18. Schmedt N, Garbe E. Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients with dementia. . *J Clin Psychopharmacol* 2013 33:753-758.
19. Knol W., van Marum RJ, Jansen PAF, Souverein PC, Schobben AFAM, Egberts TCG. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008 56(4):661-666.
20. Dzahini O, Singh N, Taylor D, Haddad PM. Antipsychotic drug use and pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2018 Nov;32(11):1167-1181.
21. [Stopcriteria](#).
22. Sajatovic M, Ramirez LF, Garver D, Thompson P, Ripper G, Lehmann LS. Clozapine therapy for older veterans. *Psychiatr Serv*. 1998 Mar;49(3):340-4.
23. [Kortdurend antipsychoticagebruik en QTc tijd](#).